



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

Sistema nervoso autonomo e dolore cronico: correlazione e ricadute cliniche.

Candidato:

Enrica Rocca

Relatore:

Valentina Lazzari

ABSTRACT

Introduzione Studi epidemiologici sul dolore cronico riportano dati di prevalenza del 20%. I meccanismi implicati nello sviluppo e nel mantenimento del dolore sono complessi e coinvolgono diversi sistemi fisiologici: SNA, sistema endocrino e immunitario, coordinati dal SNC. L'approccio terapeutico in disordini muscoloscheletrici cronici, dunque, dovrebbe integrare diversi interventi.

Obiettivi E' stata condotta una revisione della letteratura scientifica con lo scopo di 1) indagare l'efficacia dei trattamenti nei disordini muscoloscheletrici cronici, in relazione a parametri associati al SNA, e 2) approfondire le correlazioni tra dolore cronico e SNA, per indicare l'approccio terapeutico più appropriato.

Materiali e Metodi La ricerca è stata effettuata utilizzando le banche dati Medline, PEDro e Cochrane Library, e le parole chiave *chronic pain*, *musculoskeletal pain*, *pain*, *sympathetic*, *autonomic*. Sono stati inclusi nella revisione studi sperimentali su pazienti con dolore cronico muscolo scheletrico, e che riportavano outcome correlati al SNA.

Risultati 5 studi sono stati inclusi nella revisione, effettuati su soggetti con Neck Pain, LBP, epicondilite e dolore miofasciale cervico-craniofacciale cronici. Tecniche di mobilizzazione cervicale, compressione ischemica di TrP, MWM e la pratica di yoga, riducono il dolore e aumentano la PPT in questi pazienti. Inoltre, modificano in modo significativo la HRV, frequenza cardiaca e respiratoria, pressione sanguigna, conduttanza e temperatura cutanea.

Conclusioni 1) Prove di efficacia preliminari ed eterogenee mostrano effetti a breve termine della terapia manuale sul SNA, in pazienti con disordini muscoloscheletrici cronici 2) il dolore cronico sembra correlare con il SNA, il sistema endocrino e il sistema immunitario. Una disregolazione di questi 3 sistemi sarebbe associata, a sua volta, ad alterazioni del SNC 3) la terapia manuale, l'attività fisica e l'educazione del paziente costituiscono un approccio terapeutico appropriato in quadri clinici complessi come quelli cronici.

INDICE

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE

1.1 Background	<i>pag. 1</i>
1.2 Obiettivi	<i>pag. 9</i>

CAPITOLO 2 - MATERIALI E METODI

2.1 Strategia di ricerca	<i>pag. 10</i>
---------------------------------------	----------------

CAPITOLO 3 – RISULTATI

3.1 Studi inclusi nella revisione	<i>pag. 12</i>
--	----------------

CAPITOLO 4 – DISCUSSIONE

4.1 Analisi e approfondimento dei risultati	<i>pag. 15</i>
4.2 Implicazioni per la ricerca scientifica e rilevanza clinica dello studio di revisione	<i>pag. 33</i>

CAPITOLO 5 - CONCLUSIONI

5.1 Key points	<i>pag. 35</i>
-----------------------------	----------------

BIBLIOGRAFIA	<i>pag. 36</i>
---------------------------	----------------

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE

1.1 Background

Il **dolore cronico** rappresenta una sfida per la comunità medico-scientifica e un costo socio-economico significativo per i Paesi occidentali. Indagini epidemiologiche recenti riportano dati di prevalenza tra il 16 e il 22%, con una percentuale del 19% tra la popolazione adulta europea (Breivik et al. 2006).

Ma stiamo comprendendo e gestendo il dolore nella sua complessità? Quali sono i limiti degli attuali approcci terapeutici? La nostra conoscenza in merito ai complessi meccanismi implicati nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico, si è ampliata: diversi studi dimostrano l'attivazione del sistema neuro-endocrino (tramite l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene HPA), del sistema immunitario, del sistema nervoso autonomo (SNA), nonché di meccanismi spinali e sovra-spinali (sistema nervoso centrale SNC). Tuttavia, i trattamenti proposti per tale condizione continuano ad essere basati su un approccio riduzionista (Zouikr et al. 2016).

Negli ultimi anni, una crescente attenzione è stata rivolta verso l'impatto di fattori psico-sociali sui **disordini muscoloscheletrici cronici**, e l'esposizione a stress di varia natura sembra giocare un ruolo importante sia nello sviluppo che nel perpetuarsi del dolore. Lo **stress** può essere definito come uno stato in cui l'omeostasi è minacciata, o è percepita come tale. Queste minacce o sfide, anche chiamati **stressors**, possono essere di diversa natura, per esempio psicologica o fisica. Gli stressors possono innescare cambiamenti fisiologici adattativi, che a loro volta hanno lo scopo di preservare attivamente l'omeostasi (**allostasi**). La risposta allo stress è coordinata dal sistema nervoso centrale (SNC), risultante in una cascata di eventi in periferia, centralmente orchestrata.

Al contrario, stress cronici o ripetuti senza sufficiente recupero, possono portare a un **carico allostatico**, il prezzo dell'adattamento che conduce alla malattia. Perciò, sia una iper-attività che una ipo-attività dei sistemi fisiologici di risposta

allo stress (**stress-systems**), come l'asse HPA o il sistema nervoso autonomo SNA, normalmente coinvolti nell'adattamento ai diversi stressors, possono causare problemi di salute significativi.

Il **sistema nervoso autonomo** agisce come ponte tra il SNC e gli organi periferici, e l'attivazione del SNA in risposta agli stressors costituisce un elemento chiave nei meccanismi nocicettivi e anti-nocicettivi. Il dolore stesso è considerato un potente stressor, e quando cronicizza può perciò indurre cambiamenti adattativi o maladattativi del SNA e di altri stress-systems (Hallman and Lyskov 2012).

La regolazione del SNA implica una stretta e armoniosa interazione tra le sue due divisioni anatomicamente separate: il **sistema nervoso simpatico** (SNS) e il **sistema nervoso parasimpatico** (PNS). Il sistema nervoso autonomo agisce su differenti organi target

- attivazione del sistema simpatico: aumenta il battito cardiaco e la pressione sanguigna; genera vasocostrizione periferica e rilassamento dei bronchi; stimola la secrezione di adrenalina e noradrenalina dalla midollare del surrene.
- attivazione del sistema parasimpatico: riduce il battito cardiaco; contrae i muscoli bronchiali; stimola le ghiandole digestive e la secrezione di saliva.

Il SNA non funziona in modo indipendente, piuttosto costituisce una parte importante di uno stress-system multiplo, che coinvolge co-attivazioni sofisticate e interazioni tra differenti processi omeostatici, il sistema immunitario ed endocrino, inclusi gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene HPA e simpato-adreno-midollare SAM. In tal senso, uno squilibrio autonomico può anche rispecchiare un' alterata regolazione dell'intero sistema di risposta allo stress.

A livello centrale esiste una forte connessione tra attivazione autonoma e nocicezione. Studi basati su tecniche di brain imaging mostrano una stretta sovrapposizione anatomica/funzionale tra **strutture corticali e sotto-corticali** implicate nel "pain processing", e quelle predisposte al controllo della regolazione autonoma. Queste includono (ma non sono limitate ad esse) la

sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e il midollo rostrale ventrolaterale (RVM) localizzati nel tronco encefalico, il talamo, l'ipotalamo, l'insula, le corteccie cingolata anteriore, prefrontale e somatosensoriale, e l'amigdala.

Il dolore ha una forte componente emotiva. Questa si manifesta a livello centrale attraverso il coinvolgimento dell'amigdala, che integra informazioni multimodali e collega un significato emozionale agli stimoli nocicettivi. A sua volta, l'amigdala proietta all'ipotalamo, responsabile delle risposte autonome e neuro-endocrine, e alle aree del tronco encefalico implicate nella modulazione endogena del dolore.

Le interazioni tra SNA e dolore sono marcatamente diverse nelle condizioni di dolore acuto o cronico. Durante uno stress acuto, fisico o psicologico, il dolore è normalmente soppresso mediante l'attivazione di vie discendenti anti-nocicettive, che coinvolgono meccanismi oppioidi-dipendenti e noradrenalina-dipendenti. Con il dolore muscoloscheletrico cronico, ed anche con lo stress cronico, l'interazione tra i sistemi nocicettivo e autonomo sembra diventare maladattativa. In certe circostanze, l'iperattività del sistema simpatico può attivare afferenze nocicettive, contribuendo al dolore diffuso, all'aumentata sensibilità agli stimoli dolorosi (iperalgia) e non-dolorosi (allodinia), e può essere associata ad ulteriori sintomi, quali la fatica e disturbi del sonno. Differenti condizioni dolorose possono essere interessate in modi diversi, sia direttamente (attivazione simpato-nocicettiva) sia indirettamente (squilibrio vasocostrizione-vasodilatazione) (Hallman and Lyskov 2012).

Chapman et al. propongono una visione del dolore in cui una lesione fisica genera una risposta allo stress complessa, che va oltre il sistema nervoso e contribuisce all'esperienza del dolore. Mediante un linguaggio chimico comune, che comprende **neurotrasmettitori**, peptidi, **citochine** ed **ormoni**, il sistema nervoso, endocrino e immunitario, operano insieme per affrontare la lesione. Questi 3 stress systems, secondo gli autori, si attivano e reagiscono agli stressors come un singolo super-system (*Figura 1*).

Nella risposta allostatica, in sintesi, avviene l'attivazione di 3 stress systems:

- SNA mediante l'asse SAM (risposta immediata "fight or flight", con produzione di catecolamine)
- sistema endocrino mediante l'asse HPA (risposta a lungo termine, più lenta, con produzione di cortisolo)
- sistema immunitario (con produzione di citochine)

La risposta allostatica è controllata e coordinata dal sistema nervoso centrale SNC (mediante strutture corticali, sotto-corticali e vie spinali).

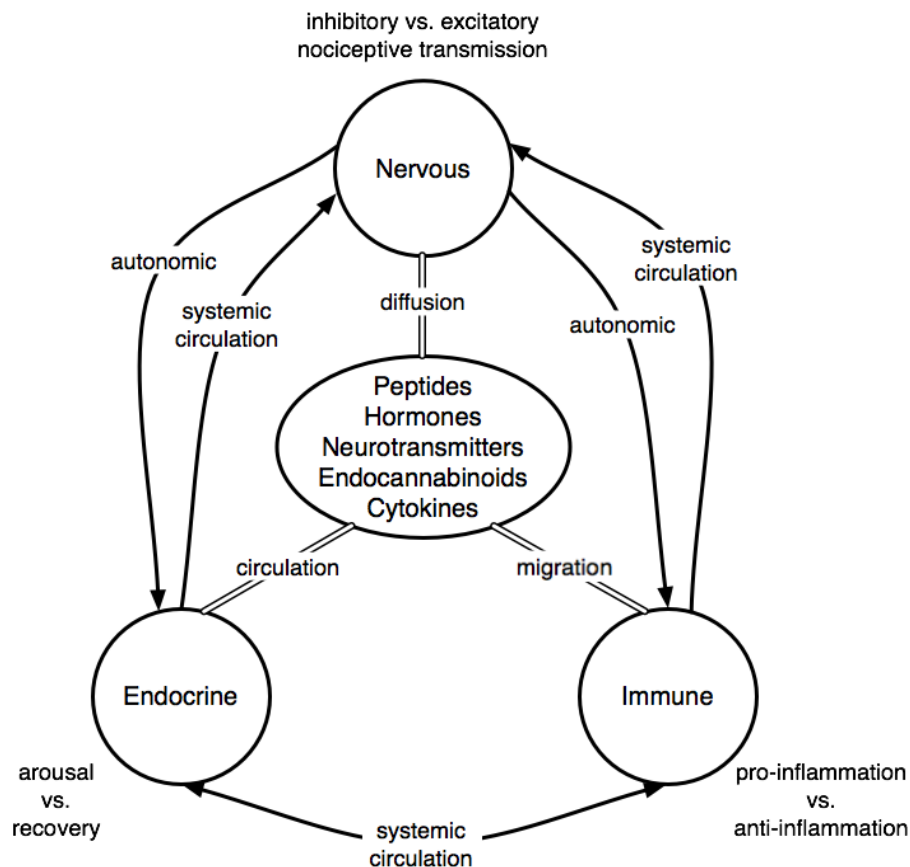


Figura 1. I sub sistemi nervoso, endocrino e immunitario comunicano dinamicamente usando il linguaggio di sostanze chimiche comuni. La circolazione sistemica e l'attività del sistema nervoso autonomo sono veicoli di trasmissione delle informazioni.

Chapman et al. ipotizzano inoltre che alcune condizioni di dolore cronico siano il prodotto di una **disregolazione del sistema neuro-immuno-endocrino (SNEI)**. Talvolta, infatti, un carico allostatico eccessivo (allostatic load) in forma di stressors psicologici, sociali, fisici, chimici, biologici, può indurre una risposta allostatica maladattativa. Secondo gli autori, in presenza di stressors psicosociali, la risposta allostatica indotta da una lesione, può fallire nel risolvere la situazione in fase acuta, portando a disordini muscoloscheletrici cronici. Fattori genetici, ambientali, esperienze passate (perciò anche fattori psicologici) che caratterizzano ogni persona, possono rendere gli individui più o meno vulnerabili rispetto alla disregolazione SNEI (Chapman et al. 2008).

Pukhalsky et al. ipotizzano alcuni meccanismi di esaurimento dell'asse HPA, studiando le sindromi psico-somatiche riportate dai veterani della guerra del golfo (fibromialgia, dolori articolari, infezioni ricorrenti, fatica cronica, cefalea, disturbi del sonno, basso tono dell'umore, deficit neurocognitivi). Negli individui sani, l'attivazione dell'ipofisi e del sistema nervoso simpatico da parte delle citochine pro-infiammatorie insieme allo stress, provoca il rilascio di glucocorticoidi e catecolamine. In caso di stress prolungato con elevato carico antigenico, si verificherebbe, secondo gli autori, un graduale esaurimento dell'asse HPA, manifestato da una diminuzione dei livelli di cortisolo. Inoltre, l'inibizione di alcuni linfociti autoimmuni nella corteccia cerebrale, porterebbe alla neurodegenerazione e al maladattamento allo stress (Pukhalsky et al. 2008).

Anche Woda et al., in una recente revisione narrativa, descrivono le possibili risposte disfunzionali allo stress in condizioni di dolore cronico, all'interno dei sistemi immunitario, endocrino (asse HPA) e autonomo. In particolare, una disregolazione di quest'ultimo può esprimersi mediante una ridotta attività basale parasimpatica, un'aumentata attività basale simpatica oppure una iporeattività simpatica allo stimolo stressante (*Figura 2*). La genetica, insieme a fattori ambientali come una sovra-stimolazione emozionale o fisica,

interagiscono per produrre un fenotipo vulnerabile all'insorgere di dolore disfunzionale. Mentre queste complesse interazioni producono un'ampia variabilità dei quadri clinici, i meccanismi di base (la disregolazione della risposta allo stress) rimangono molto simili (Woda et al. 2016).

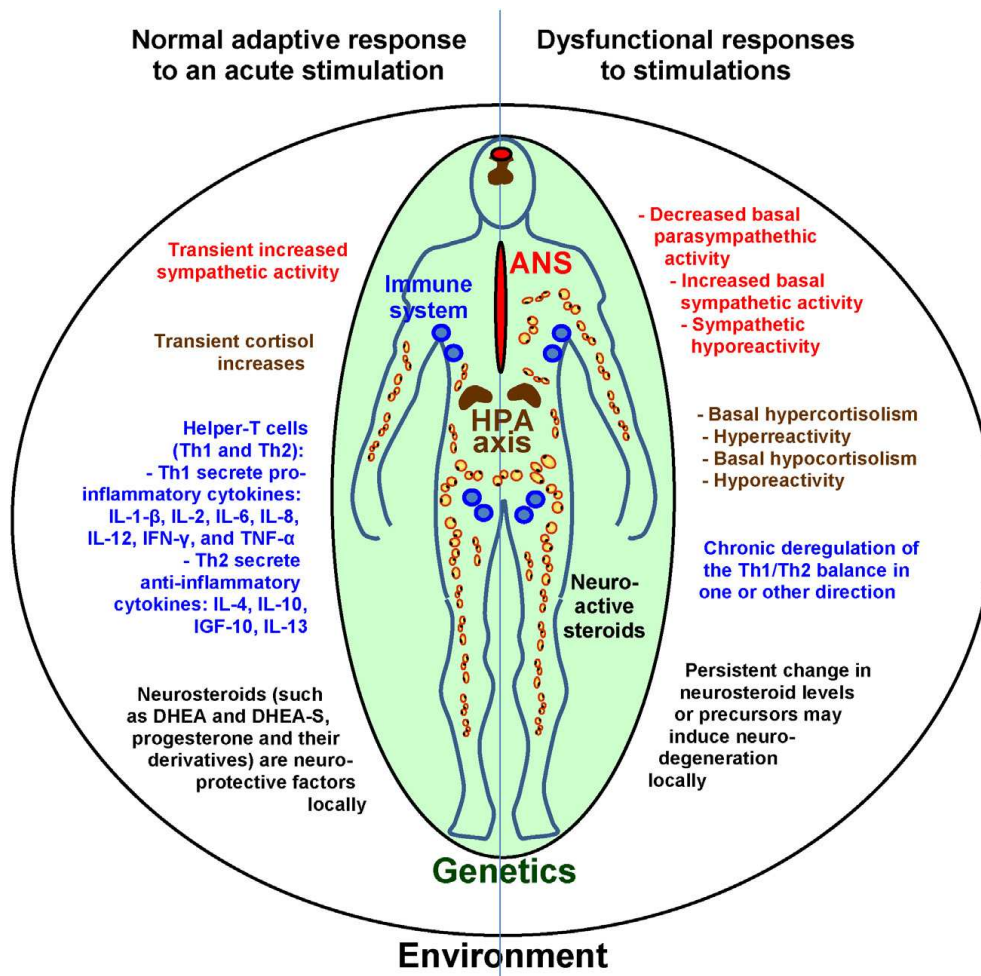


Figura 2. Risposta allo stress disfunzionale. Sistema immunitario, asse HPA e sistema nervoso autonomo ANS.

Negli ultimi anni la ricerca è andata oltre il modello di disregolazione SNEI e stress, dimostrando come il dolore cronico sia associato a modificazioni corticali (corteccia prefrontale PFC) e sotto-corticali (ippocampo e amigdala).

I risultati di uno studio condotto da Vachon-Preseu et al. su 16 soggetti con LBP cronico, hanno mostrato livelli di cortisolo più alti nel gruppo sperimentale

rispetto a quello di controllo. Inoltre, questi valori erano associati ad un volume ridotto dell'ippocampo e ad una maggior attività evocata dal dolore in una regione ippocampale implicata con l'ansia anticipatoria e l'apprendimento associativo. Gli autori suggeriscono, dunque, che la prolungata risposta endocrina allo stress possa indurre cambiamenti strutturali e funzionali dell'ippocampo, che a loro volta possono contribuire a mantenere una condizione di dolore (Vachon-Preseau et al. 2013).

Il modello proposto recentemente da Li and Hu, cerca di spiegare la cronicizzazione del dolore. Fattori ambientali (per esempio una lesione) e predisposizione genetica determinano il livello basale di cortisolo, che risulta in modificazioni corticali (sistema corticolimbico: PFC, amigdala, ippocampo) reversibili. Dunque, questi meccanismi fisiologici possono rispondere in modo adattativo, oppure innescare un circolo vizioso di alterazione dei livelli di cortisolo, riorganizzazione corticale e condizione di dolore persistente (Li and Hu 2016).

In clinica, nell'ambito dei disordini muscoloscheletrici cronici, diversi segni e sintomi possono indicare una disregolazione dello SNEI (o arousal aspecifico) e, di conseguenza, disfunzioni autonome (più frequentemente si manifestano con una dominanza del sistema simpatico), endocrine, immunitarie o psico-cognitive. Tra questi segni e sintomi vi sono: la **HRV** (variabilità della frequenza cardiaca, un indice dell'attività del SNA), alterazioni dei livelli di **cortisolo**, **cambiamenti ematochimici** (immunodepressione), **disturbi del sonno**, **fatica**, difficoltà di **concentrazione**, riduzione della **memoria**, tendenza ad ammalarsi spesso, **infezioni ricorrenti**... I risultati di una revisione con metanalisi del 2016 dimostrano una riduzione della HRV di alta frequenza (HF-HRV) nel dolore cronico, indicando una diminuita attivazione parasimpatica (Tracy et al. 2016).

Koenig et al., in linea con precedenti ricerche cliniche, hanno rilevato una minor HRV e una maggior infiammazione (sebbene non significativa) in 75 soggetti che riferivano dolore cronico. Sostengono inoltre che la variabilità della frequenza

cardiaca possa misurare l'attività vagale e riflettere una disfunzione della via inibitoria discendente (Koenig et al. 2106).

La disregolazione del sistema psico-neuro-immuno-endocrino, oltre ai segni e sintomi citati in precedenza, può portare a **cambiamenti organo-specifici** che possono interessare, nel tempo, tutti i tessuti periferici: cute, muscoli, articolazioni e nervi periferici. Un **approccio terapeutico "impairment-based"** per quelle condizioni muscoloscheletriche croniche associate a disregolazione SNEI, intende quindi modificare disfunzioni a livello periferico, attraverso il trattamento di Trigger Points muscolari, mobilizzazioni articolari, manipolazioni o tecniche di neurodinamica.

Numerosi articoli scientifici trattano le **correlazioni** tra il **dolore cronico muscoloscheletrico** e il **SNA**; in un'ottica più globale, non si riferiscono soltanto al SNA ma alla disregolazione del sistema psico-neuro-immuno-endocrino e ai cambiamenti centrali associati. Dai disturbi temporomandibolari (Furkuim et al. 2015, Chinthakanan et al. 2018), al dolore pelvico (Brawn et al. 2014), al Non-specific Neck Pain (Zaproudina et al. 2015) e il Neck-Shoulder Pain (Hallman et al. 2013, Hallman et al. 2011), in questi ed altri quadri clinici cronici si osservano: alterazioni di parametri quali la HRV, la temperatura cutanea, la pressione sanguigna, i livelli di cortisolo salivari; elevato distress psicologico (ansia e depressione in primis); fatica e ridotta qualità del sonno.

Per quanto concerne le **ricadute cliniche** di tale correlazione dolore cronico muscoloscheletrico-SNA, numerosi studi hanno analizzato gli effetti di diverse tecniche di trattamento sull'attività autonoma. Molti di questi, però, sono stati condotti su soggetti asintomatici. In letteratura sono state valutate tecniche di mobilizzazione toracica (Jowsey and Perry 2010, de Araujo et al. 2017), gleno-omerale (Simon et al. 1997), lombare (Piekarz and Perry 2016), cervicale (Zegarra-Parodi et al. 2016, Moulson and Watson 2006, Bowler et al. 2017), manipolazioni lombari (Perry et al. 2011), applicate a individui sani.

1.2 Obiettivi

Questo studio di revisione si pone 2 obiettivi principali:

1. indagare l'efficacia dei trattamenti terapeutici effettuati su pazienti con disordine muscoloscheletrico cronico, in relazione a parametri associati al funzionamento del sistema nervoso autonomo.
2. approfondire le correlazioni tra dolore cronico e SNA, in quanto la conoscenza dei possibili meccanismi del dolore può permettere di delineare l'approccio terapeutico più appropriato.

CAPITOLO 2 – MATERIALI E METODI

2.1 Strategia di ricerca

Tra settembre 2017 e Aprile 2018 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura scientifica consultando 3 banche dati (Medline, PEDro, Cochrane Library) e utilizzando le parole chiave seguenti: *chronic pain, pain, musculoskeletal pain, sympathetic, autonomic*.

Per identificare la letteratura rilevante, le parole chiave sono state combinate tra loro con operatori booleani. Le strategie di ricerca utilizzate per ognuno dei 3 database sono riportate nella *Tabella 1*.

Database	Keywords	Articoli identificati
Medline	<i>(autonomic OR sympathetic) AND ("chronic pain")</i>	929
PEDro	Simple Search: <i>pain OR sympathetic</i>	48
The Cochrane Library	Search Title, Abstract, Keywords: <i>("chronic pain" OR pain OR "musculoskeletal pain") AND (autonomic OR sympathetic)</i>	1030

Tabella 1. Strategie di ricerca

Attraverso Medline, PEDro e Cochrane Library sono stati individuati 1835 studi, esclusi quelli replicati. Una prima selezione è stata eseguita sulla base dei titoli e abstract: si sono così ottenuti 46 articoli.

In questo studio di revisione, l'eleggibilità di 46 full-text è stata valutata in base ai **criteri di inclusione** seguenti:

1. Lingua inglese
2. Popolazione con dolore cronico (durata > 3 mesi) e disordine muscoloscheletrico
3. Misure di outcome relative al Sistema Nervoso Autonomo (es. Heart Rate Variability, Skin Conductance, Blood Pressure)

Gli studi sperimentali effettuati su soggetti asintomatici non sono stati considerati. Al termine del processo di identificazione e screening, gli studi inclusi nella revisione sono stati in totale 5 (*Figura 3*).

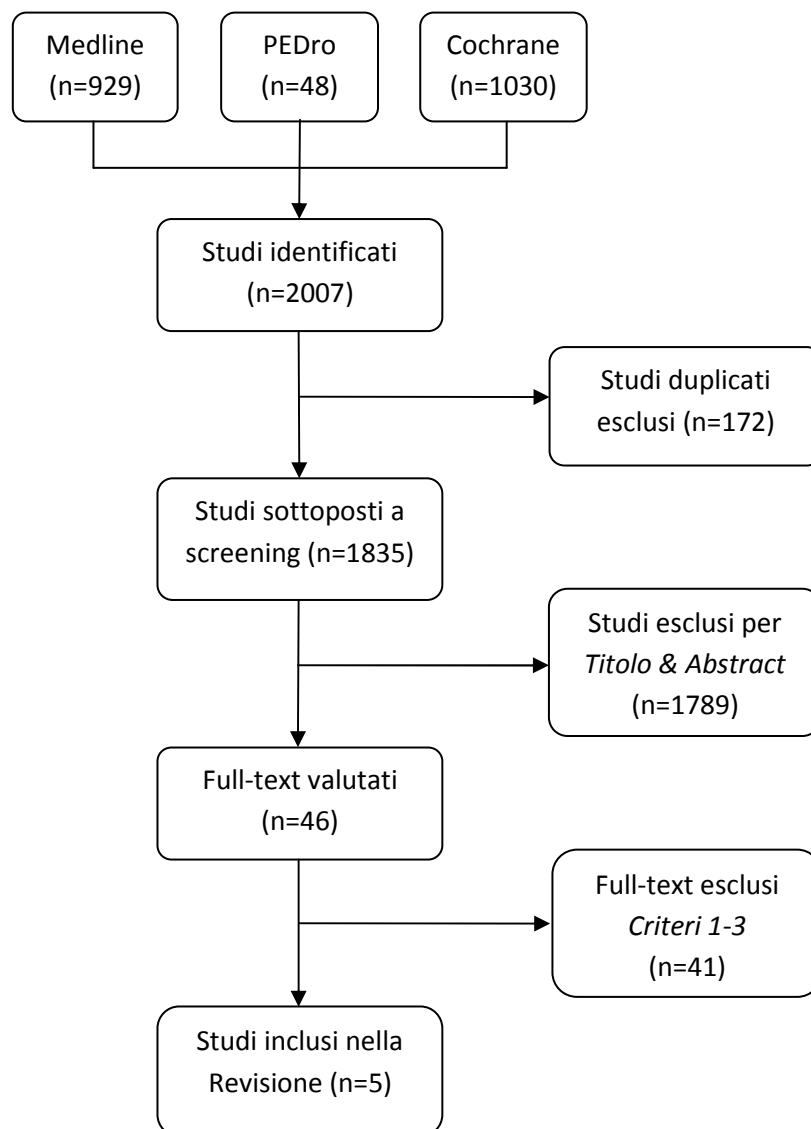


Figura 3. Diagramma PRISMA

CAPITOLO 3 – RISULTATI

3.1 Studi inclusi nella revisione

Gli studi che hanno rispettato i criteri di inclusione scelti, considerano diversi disordini muscoloscheletrici cronici: Neck Pain (Morikawa et al. 2017 e Sterling et al. 2001), Low Back Pain (Telles et al. 2016), Epicondilite (Paungmali et al. 2003) e il dolore cervico-craniofacciale di origine miofasciale (La Touche et al. 2013).

Gli interventi descritti riguardano mobilizzazioni passive del rachide cervicale, la compressione ischemica di Trigger Points muscolari, mobilizzazioni con movimento e lo yoga.

La *Tabella 2* riassume le caratteristiche principali di ognuno dei 5 studi, mettendo in evidenza il numero e la tipologia di soggetti presi in esame, gli interventi effettuati, le misure di outcome utilizzate ed infine i risultati ottenuti.

Almeno un parametro correlabile al funzionamento del Sistema Nervoso Autonomo è stato valutato dagli autori, tra cui la conduttanza (SC) o temperatura (ST) cutanea; la frequenza respiratoria (BR/RR) o cardiaca (HR); la variabilità della frequenza cardiaca (HRV); la pressione sanguigna (BP) e il flusso sanguigno cutaneo (cBF).

Il dolore invece è stato misurato su scala analogica visiva (VAS), mediante le soglie pressorie (PPT) o termiche (TPT), e indirettamente rilevando la forza di presa indolore (PFGF).

La significatività statistica dei risultati è stata indicata riportando il *p value*, per ciascuna misura di outcome utilizzata dagli autori.

Tabella 2. Riassunto degli studi inclusi.

Studio	Partecipanti	Interventi	Outcome	Risultati
Morikawa et al. (2017)	21 pazienti <i>Neck Pain cronico</i>	Compressione ischemica TrP trapezio	VAS HRV	VAS: ↓ dolore (p<0,01)* HRV: ↑ HF (p<0,01)* ↓ LF (p<0,01)*
		Controllo	Oxy-Hb	Oxy-Hb: ↓ concentrazione ossiemoglobina in PFC (p<0,05)*
Telles et al. (2016)	45 pazienti <i>LBP cronico</i>	Yoga	HRV	HRV: ↑ HF (p<0,05)* ↓ LF (p<0,05)*
		Controllo	RR	RR: ↓ frequenza respiratoria (p<0,01)*
La Touche et al. (2013)	32 pazienti <i>Cervico-CranioFacial Pain cronico</i>	Anterior-Posterior Upper Cervical Mobilization	VAS PPT SC BR	VAS: ↓ dolore (p<0,001)* PPT: ↑ soglia del dolore pressorio (p<0,001)* SC: ↑ conduttanza cutanea (p<0,001)* BR: ↑ frequenza respiratoria (p=0,02)*
		Placebo	HR ST	HR: ↑ frequenza cardiaca (p<0,001)* ST: ↓ temperatura cutanea (p=0,079)
Paungmali et al. (2003)	24 pazienti <i>Lateral Epicondylalgia cronica</i>	Lateral Glide MWM	PPT	PPT: ↑ soglia del dolore pressorio (p=0,01)*
		Placebo	TPT	TPT: ↑ soglia del dolore termico (p>0,05)
		Controllo	PFGF	PFGF: ↑ forza di presa indolore (p=0,001)*
			SC	SC: ↑ conduttanza cutanea (p=0,002)*
			ST	ST: temperatura cutanea ↓ alla mano (p=0,001)* ↑ al gomito (p=0,001)*
			HR	HR: ↑ frequenza cardiaca (p=0,001)*
			BP	BP: ↑ pressione sanguigna sistolica (p=0,001)* e diastolica (p=0,01)*
			cBF	cBF: flusso sanguigno cutaneo ↓ alla mano (p=0,001)* ↑ al gomito (p=0,001)*

Sterling et al. (2001)	30 pazienti <i>Neck Pain</i> <i>cronico</i>	C5/C6	VAS	VAS: ↓ dolore ($p<0,05$)*
		Postero- Anterior mobilization	PPT	PPT: ↑ soglia del dolore pressorio ($p<0,05$)*
			TPT	TPT: ↑ soglia del dolore termico ($p=0,669$)
		Controllo	SC	SC: ↑ conduttanza cutanea ($p<0,002$)*
		Placebo	ST	ST: ↓ temperatura cutanea ($p<0,02$)*
			EMG activity	EMG activity: ↓ attività elettromiografica SCOMs al Cranio-Cervical Flexion Test ($p<0,05$)*

TrP= Trigger Point; VAS= Visual Analog Scale; HRV=Heart Rate Variability; Oxy-Hb= ossiemoglobina; ↑= increase; ↓= decrease; * = differenza statisticamente significativa; HF= High Frequency; LF= Low-Frequency; PFC= PreFrontal Cortex; LBP= Low Back Pain; RR= Respiration Rate; PPT= Pressure Pain Threshold; SC= Skin Conductance; BR= Breathing Rate; HR= Heart Rate; ST= Skin Temperature; MWM= Mobilization With Movement; TPT= Thermal Pain Threshold; PFGF= Pain-Free Grip Force; BP= Blood Pressure; cBF= cutaneous Blood Flux; SCOMs= Sterno-Cleido-Mastoid Muscles.

CAPITOLO 4 – DISCUSSIONE

4.1 Analisi e approfondimento dei risultati

Analizzando i 5 studi sperimentali inclusi in questa revisione emerge, in generale, che la terapia manuale possa indurre **effetti analgesici e simpato-eccitatori**. Tuttavia, è stato dimostrato che tali risposte avvengono **durante** l'applicazione delle tecniche, o **nell'immediato** post-trattamento, senza alcun dato in merito agli effetti nel medio-lungo termine.

Inoltre, Morikawa et al. e Telles et al. mettono in luce come la compressione ischemica di TrP e lo yoga, rispettivamente, non abbiano un effetto simpato-eccitatorio, bensì producano **un'attivazione del sistema parasimpatico**. L'aumento dei valori cardiaci di alta frequenza (HF), riportato da entrambi gli autori, rifletterebbe questa attivazione, che bilancerebbe l'eccessivo funzionamento del SNS implicato nel dolore cronico.

L'articolo di Telles et al. è particolarmente rilevante in quanto costituisce uno studio prospettico longitudinale, in cui i pazienti con LBP cronico sono stati valutati alla baseline e al follow-up di 3 mesi. Il programma di yoga proposto (che comprendeva tecniche di rilassamento, meditazione, respirazione lenta, esercizi come il tilting pelvico e lo stretching, posture specifiche) è inoltre sovrapponibile a diverse pratiche mente-corpo, recentemente oggetto di ricerca scientifica, che sembrano essere efficaci nel correggere e prevenire alterazioni del SNA associate al dolore cronico.

Morikawa et al., hanno anche misurato la concentrazione di ossiemoglobina della PFC durante il trattamento dei TrP localizzati nel muscolo trapezio superiore. Secondo gli autori, **si ridurrebbe l'attività cerebrale pre-frontale**, area corticale coinvolta nella regolazione autonoma e nel processing dell'informazione-dolore. La strumentazione NIRS (Near Infrared Spectroscopy) utilizzata (anziché altri metodi non invasivi come la fMRI o la PET) non dissocia però le componenti cerebrali da quelle extra cerebrali nelle rilevazioni dei segnali

di ossiemoglobina. Inoltre, le correlazioni SNA, dolore cronico e attività della PFC, rimangono poco chiare.

Diverse teorie vengono espone, nei 5 studi, in merito ai possibili meccanismi alla base delle risposte ottenute con la terapia manuale.

Per esempio, Morikawa et al. ipotizzano che **la compressione dei TrP riduca il dolore attraverso l'inibizione del sistema simpatico**, che, a sua volta 1) aumenterebbe il flusso sanguigno periferico e la conseguente rimozione di sostanze algogene, e 2) bloccherebbe l'eccessivo rilascio di acetilcolina.

Sia nello studio di Sterling che in quello condotto da Paungmali et al., la soglia del dolore pressorio PPT è aumentata in modo statisticamente significativo, ma non la soglia del dolore termico TPT. Sembra che l'ipoalgesia meccanica possa essere indotta tramite l'attivazione di vie mediate dalla noradrenalina, mentre l'ipoalgesia termica dipenda da vie mediate dalla serotonina. Meccanismi endogeni diversi controllerebbero quindi la nocicezione termica e meccanica. **La terapia manuale, stimolerebbe in modo selettivo una specifica via inibitoria discendente del dolore.**

Inoltre, se alcuni studi avevano dimostrato un aumento delle PPTs lontano dal segmento trattato (come La Touche et al., a livello di C5 e muscoli, attraverso mobilizzazioni C0-C3), Sterling et al. lo hanno rilevato allo stesso livello C5/C6 mobilizzato. L'effetto analgesico delle mobilizzazioni cervicali, quindi, potrebbe essere spiegato comprendendo anche **meccanismi periferici segmentali e/o locali**. Non è possibile escludere che mobilizzazioni PA di C5/C6 stimolino direttamente fibre simpatiche locali o/o gangli ortosimpatici cervicali, siccome questi hanno strette relazioni anatomiche con il segmento C5/C6.

Un tema controverso inerente la terapia manuale è se un **effetto segmentale localizzato e/o extra-segmentale** venga prodotto dalle tecniche articolari spinali. Alcuni ricercatori hanno mostrato che la terapia manuale migliora i sintomi distalmente al segmento in cui è stata applicata: manipolazioni toraciche

avrebbero effetti positivi in pazienti con neck pain e mobilizzazioni cervicali sarebbero efficaci nel ridurre il dolore al gomito. Tuttavia, altri studi clinici hanno mostrato soltanto effetti segmentali, riportando diminuzione del dolore al collo e aumento della PPT, dopo mobilizzazione cervicale unilaterale.

La Touche et al., applicando una tecnica di mobilizzazione al rachide cervicale superiore, hanno osservato effetti analgesici lontani dai segmenti trattati (C5 e muscoli) e un aumento dell'attività simpatica, suggerendo che la terapia manuale abbia un'**influenza sul sistema nervoso centrale**. Sembra ipotizzabile, dunque, che la terapia manuale attivi strutture centrali, aventi effetti analgesici e simpato-eccitatori. La presenza di effetti extra-segmentali potrebbe indicare l'attivazione del d-PAG, e potrebbero essere mediati da diverse vie discendenti di inibizione del dolore.

Analizzando lo studio di Paugmali et al., è possibile considerare il coinvolgimento di **effetti locali** al gomito come possibile spiegazione dei meccanismi d'azione della tecnica MWM. Cambiamenti nei rapporti tra capi ossei e tessuti molli dell'articolazione o modificazioni a livello dei recettori locali, potrebbero spiegare i risultati ottenuti nello studio. L'aumento della ST e del BF cutaneo misurati al gomito, sembrerebbero riconducibili a un effetto più meccanico della mobilizzazione. Ciò nonostante, il cambiamento del dolore e della funzionalità del sistema simpatico durante l'applicazione della tecnica manuale, non può essere interamente spiegato da effetti meccanici locali.

Se, sostanzialmente, dagli studi inclusi in questa revisione, emerge che la terapia manuale e l'esercizio (yoga) possano avere un effetto sul dolore cronico e sul SNA (attivando il sistema ortosimpatico, oppure il parasimpatico), alcuni trial clinici smentiscono questa ipotesi. Sillevs et al. hanno sottoposto 100 soggetti con neck pain cronico a un intervento placebo o ad una manipolazione toracica T3-T4 (Sillevs et al. 2010). Utilizzando i cambiamenti di diametro pupillare come

misura di outcome per l'attività del SNA, non è stato ottenuto alcun effetto significativo, né a livello del sistema nervoso autonomo, né per quanto riguarda il dolore (su scala VAS). Gli stessi autori rimandano ad altri studi che, al contrario, dimostrano l'efficacia delle manipolazioni; tuttavia, i risultati da loro riportati non consentono di confermare l'ipotesi secondo la quale una HVLT (non specifica) possa aumentare l'attività simpatica. Inoltre, Sillevs et al. sottolineano che i soggetti sono stati manipolati su segmenti pre-determinati (senza restrizioni di movimento), una sola volta, e la durata media dei sintomi riportati era di 24,3 mesi. Questi fattori potrebbero aver influito sulla mancata riduzione del dolore. Anche la scelta di misurare il funzionamento autonomo tramite i cambiamenti pupillari, anziché mediante parametri quali la HRV, Skin Conductance o Breathing Rate, potrebbe aver condizionato i risultati dello studio.

La letteratura scientifica recente ci permette di approfondire l'efficacia di vari trattamenti impairment-based (in base alle disfunzioni organo-specifiche che possono instaurarsi in condizioni muscoloscheletriche croniche), e in particolare analizzeremo le seguenti tecniche di terapia manuale *1. Trigger Points miofasciali* *2. mobilizzazioni neurali* *3. mobilizzazioni articolari e manipolazioni.*

1. Trigger Points miofasciali

Cerezo-Tellez et al., in uno studio cross-sectional, hanno valutato la prevalenza di TrP attivi e latenti in 224 soggetti con neck pain cronico aspecifico, concludendo che il dolore miofasciale è molto comune in questi pazienti, il 93,75% dei quali presenta un TrP a livello del muscolo trapezio superiore (Cerezo-Tellez et al. 2016). Delaney et al. dimostrano che il trattamento di TrP localizzati nelle aree di collo, testa e spalle in 30 soggetti sani, è efficace nell'aumentare l'attività cardiaca parasimpatica, migliorare la sensazione soggettiva di tensione muscolare e il rilassamento (Delaney et al. 2002). Riportano infatti una riduzione significativa della frequenza cardiaca e dei valori di pressione sanguigna, e la HRV rivela un **aumento dell'attività del sistema nervoso parasimpatico.**

Passatore e Roatta, in una revisione narrativa focalizzata sui disturbi associati a colpo di frusta WAD, analizzano le reciproche influenze tra sistema simpatico e muscoli (Passatore and Roatta 2006). Secondo gli autori, il SNS oltre ad agire sul flusso sanguigno, sarebbe in grado di modificare la contrattilità delle fibre e di modulare le informazioni propriocettive e nocicettive. L'attività simpatica, a sua volta, si modificherebbe a seconda delle condizioni in cui si trovano i muscoli, come per esempio il livello di attività, fatica e segnali nocicettivi da questi generati. Partendo dal modello proposto in questo studio, schematicamente sintetizzato in *Figura 4*, si comprende come funzionamento muscolare e simpatico siano strettamente interconnessi, e come il SNS possa giocare un ruolo importante nello sviluppo e mantenimento del dolore cronico miofasciale. Da queste considerazioni, deriva la rilevanza clinica dei risultati di alcuni studi sperimentali (Morikawa et al. 2017 per esempio), che dimostrano un'attivazione parasimpatica mediante il trattamento di TrP.

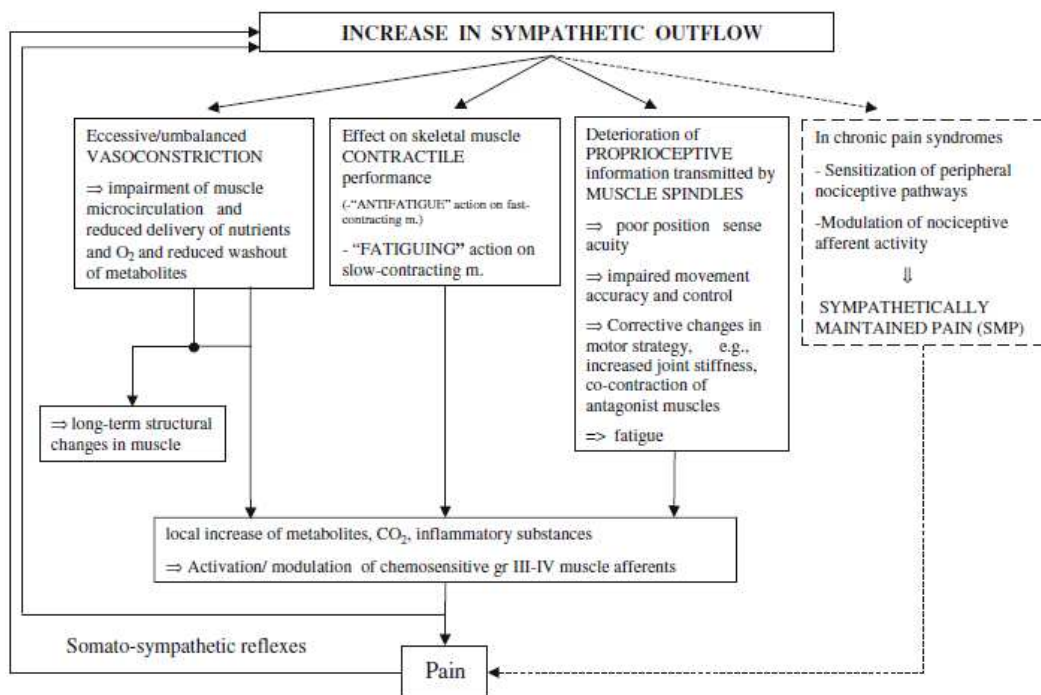


Figura 4. Da sinistra, i meccanismi fisiologici che potrebbero spiegare la fase di sviluppo del dolore cronico miofasciale. Tutti contribuiscono ad aumentare la concentrazione locale di metaboliti e, successivamente, ad attivare il SNS, che potrebbe mantenere lo stato di dolore. A destra, l'azione simpatica in condizioni di dolore cronico aumenterebbe la percezione del dolore e, di conseguenza, stimolerebbe ulteriormente l'attività del SNS.

Inoltre, una recente revisione condotta da Dor e Kalichman, mette in luce che il dolore miofasciale e la presenza di Trigger Points potrebbero correlarsi al dolore e alla disabilità nella OA del ginocchio, l'articolazione più frequentemente colpita da artrosi (Dor and Kalichman 2017). Se l'efficacia del trattamento di TrP (nel ridurre il dolore e migliorare la funzione) in questi pazienti venisse confermata da RCT di elevata qualità metodologica, questo avrebbe una ricaduta clinica importante.

2. mobilizzazioni neurali

In una revisione con meta-analisi pubblicata nel 2017, si è cercato di determinare l'efficacia di tecniche manuali di neurodinamica in diverse condizioni muscoloscheletriche (Basson et al. 2017). Dalla valutazione dei risultati di 40 studi, sembra che le mobilizzazioni del sistema nervoso siano efficaci per il LBP cronico (in termini di dolore e disabilità) e il Neck-Arm Pain cronico (migliorano il dolore). A causa del limitato numero di studi o di outcomes contrastanti, l'effetto di tali interventi terapeutici rimane incerto per varie condizioni, come ad esempio l'epicondilite. In particolare, gli autori raccomandano mobilizzazioni SLR e Slump per il LBP, e la mobilizzazione cervicale di glide laterale per il NAP.

Cleland et al. hanno studiato 30 soggetti con LBP e lieve/moderata meccanosensibilità neurale (con slump test positivo, ma SLR negativo), randomizzandoli in un gruppo di controllo e un gruppo sperimentale (in cui si aggiungeva slump stretching a mobilizzazione lombare ed esercizio) (Cleland et al. 2006). Dopo 3 settimane (2 trattamenti a settimana, per un totale di 6), i pazienti che avevano effettuato anche lo stretching neurale hanno dimostrato miglioramenti maggiori, in termini di disabilità (ODI), dolore (NPRS) e centralizzazione dei sintomi. La durata dei sintomi riportati dai soggetti e la mancata valutazione di parametri correlabili al SNA, non ci consente, tuttavia, di chiarire la potenziale efficacia della neurodinamica in condizioni muscoloscheletriche croniche con disregolazione SNEI.

3. mobilizzazioni articolari e manipolazioni

Nel 2014 sono stati pubblicati due studi di revisione che hanno indagato le possibili **risposte periferiche** indotte dalla terapia manuale a livello spinale.

Chu et al. hanno identificato 11 studi che consideravano soggetti con o senza disfunzioni al quadrante superiore (epicondilite, dolore cervico-craniofacciale e cervicobrachialgia non acuta) (Chu et al. 2014). Sulla base dei risultati della meta-analisi, si può affermare che **mobilizzazioni cervicali o toraciche** possano produrre una **risposta di tipo simpato-eccitatorio** (aumento della Skin Conductance e calo della Skin Temperature), una **riduzione del dolore** e un **miglioramento del ROM ai test di neurotensione ULNT**. Gli autori sottolineano come gli effetti siano moderati e a breve termine.

Kingston et al., invece, hanno incluso 7 RCT nella loro revisione sistematica della letteratura scientifica, di cui soltanto uno considera una popolazione sintomatica (Kingston et al. 2014). Tutti gli studi dimostrano un incremento nelle misure di outcome correlabili al sistema nervoso simpatico (Skin Conductance, frequenza respiratoria, pressione sanguigna, frequenza cardiaca), indicativo di una **risposta simpato-eccitatoria, in seguito a mobilizzazioni spinali, indipendentemente dal segmento mobilizzato**. Questi risultati sembrano avvalorare l'ipotesi secondo la quale la terapia manuale produrrebbe effetti sul SNS mediante risposte coordinate a livello centrale (area mesencefalica dPAG, ma non solo). Al contrario, vi sono autori che ricorrono ad una spiegazione anatomica di tali effetti simpato-eccitatori. Si otterrebbero risposte autonome diverse, in base alla regione spinale mobilizzata: per esempio, è stato dimostrato un aumento della Skin Temperature periferica (indicativo di una inibizione del SNS) in seguito a manipolazioni cervicali o lombari, e una riduzione di tale parametro (indicativo di una eccitazione del SNS) dopo HVLTAT toracica.

La revisione di Schmid et al. si è posta l'obiettivo di valutare le evidenze scientifiche a supporto di un possibile **coinvolgimento di sistemi sovra-spinali** nelle risposte prodotte da mobilizzazioni cervicali passive (Schmid et al. 2008). 15 studi di elevata qualità metodologica hanno confermato che tali trattamenti

producono eccitazione del Sistema Nervoso Simpatico, ipoalgesia non-segmentale e cambiamenti nella funzione motoria. Tale risposta multi-sistemica, che si estende oltre il segmento trattato, sembra supportare il ruolo del Sistema Nervoso Centrale nel mediare gli effetti della terapia manuale spinale. Se l'influenza sulla funzione motoria rimane ancora contraddittoria e dubbia, questa revisione suggerisce che le mobilizzazioni cervicali attivano meccanismi centrali, responsabili del controllo del dolore e della modulazione del Sistema Nervoso Autonomo.

Infine, in una revisione narrativa, Kovanur Sampath et al. analizzano i meccanismi neuro-endocrini indotti da manipolazioni spinali (Kovanur Sampath et al. 2015). Studi di imaging sostengono l'ipotesi secondo la quale una manipolazione avrebbe effetto su strutture sovra-spinali implicate nella generazione di risposte autonome, connesse con la risposta endocrina da parte dell'asse HPA. SNA e asse ipotalamo-ipofisi-surrene costituirebbero, infatti, due sistemi fisiologici che lavorano insieme. Studi recenti confermano, in particolare, gli **effetti simpato-eccitatori a breve-termine delle manipolazioni spinali**. Inoltre, tali cambiamenti nel SNS potrebbero essere correlati con modificazioni in meccanismi centrali che controllano il dolore. Gli autori concludono che le manipolazioni toraciche potrebbero costituire uno strumento per ripristinare l'equilibrio del SNA, che a sua volta potrebbe migliorare le disfunzioni a livello dell'asse HPA.

Per quanto concerne il secondo obiettivo di questo studio di revisione (approfondire la correlazione tra dolore cronico e Sistema Nervoso Autonomo), recenti studi indicano che disfunzioni del SNA, dell'asse HPA e del sistema immunitario, favoriscono alterazioni associate ai processi di sensibilizzazione centrale nei disordini muscoloscheletrici cronici. Inoltre, fattori di stress psico-sociale possono esacerbare il dolore cronico, attraverso il loro effetto sugli stress system biologici.

Il supporto a questo modello deriva principalmente da risultati di studi trasversali, perciò, le eventuali relazioni causali rimangono incerte. In letteratura vi sono pochi studi longitudinali sul ruolo del sistema neuro-immuno-endocrino nel dolore cronico, e sono incentrati principalmente sull'insorgenza della sintomatologia. Quindi, nonostante l'attività dei 3 stress-systems sembri essere alterata in presenza di dolore cronico, la sua associazione con la persistenza o il miglioramento di questo rimane dubbia.

Generaal et al., in uno studio longitudinale a 2, 4 e 6 anni di follow-up, mostrano che il funzionamento del SNA, sistema immunitario e asse HPA non è associato con il miglioramento del chronic multisite musculoskeletal pain (Generaal et al 2017). Gli autori hanno utilizzato i dati di uno studio di coorte denominato NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety), in cui 2981 partecipanti sono stati monitorati per indagare le conseguenze di disordini depressivi e di ansia. Il primo dubbio in merito ai risultati evidenziati da Generaal et al., deriva proprio dal campione scelto: l'alto tasso di distress psicologico potrebbe aver influenzato lo studio. In secondo luogo, i partecipanti dovevano riportare la presenza di dolore, nei 6 mesi precedenti, agli arti, collo, schiena, testa, addome, petto e area orofacciale. Lo studio non considera quindi condizioni muscoloscheletriche specifiche, mentre la ricerca negli ultimi anni ha riportato alterazioni cerebrali diverse per ogni tipologia di dolore (neuropatico, piuttosto che infiammatorio, per esempio). Terzo limite da sottolineare, la valutazione degli stress-systems, asse HPA (tramite i livelli di cortisolo salivari), sistema immunitario (markers infiammatori) e SNA (attraverso Heart Rate e Respiratory Sinus Arrhythmia), è stata effettuata soltanto alla baseline. In mancanza di dati relativi ai 3 sistemi biologici ai follow-up, non è chiaro se cambiamenti nel tempo della loro attività possano determinare miglioramenti del dolore cronico.

Lo studio longitudinale di Generaal et al., riassumendo, mostra che il miglioramento della condizione cronica di multisite musculoskeletal pain non può essere predetto dal funzionamento del sistema neuro-immuno-endocrino. Perciò, non viene confermata l'ipotesi secondo la quale lo stress biologico o psicosociale contribuisce al mantenimento del dolore cronico.

Sembra che la disregolazione dello SNEI non preceda il dolore cronico, bensì possa esserne una conseguenza: il dolore stesso potrebbe agire come stressor mantenuto nel tempo e condurre ad alterazioni dei 3 stress-system, oppure la condizione di arousal aspecifico potrebbe essere il risultato di sintomi associati al dolore cronico, come disturbi del sonno, fatica, umore depresso, bassi livelli di attività fisica. Un'altra spiegazione potrebbe essere che fattori genetici possano indurre cambiamenti biologici e del dolore.

Purdy propone, in una recente revisione narrativa, un approccio psico-fisiologico ai disordini cronici, in linea con il **modello bio-psico-sociale** (Purdy 2013). Interventi biomedici (farmaci prevalentemente) hanno avuto scarso successo nel migliorare la sintomatologia a lungo termine. Partendo dal presupposto che la ricerca sostiene un coinvolgimento del sistema limbico nella risposta emotiva al dolore (in particolare l' amigdala) e nella memoria dell'esperienza dolorosa (l'ippocampo), l'autore propone l'integrazione di terapie mente-corpo con la medicina convenzionale. Tali terapie, tra cui lo yoga e la meditazione mindfulness, ridurrebbero l'attivazione simpatica e corticale, inducendo rilassamento e una risposta anti-stress.

Lo **yoga** è una pratica antica che favorisce la salute fisica, mentale, emotiva e spirituale attraverso specifiche posture, il controllo del respiro, concentrazione e meditazione. Alcuni studi sostengono che alcune tecniche yoga possano inibire l'asse HPA e il sistema simpatico. Riducendo la reattività dell'asse simpato-adreno-midollare e ipotalamo-ipofisi-surrene, insieme ad una stimolazione nel nervo vago, l'equilibrio può essere spostato da una dominanza ortosimpatica verso un'attività prevalentemente di tipo parasimpatico. E' stato dimostrato che lo yoga riduce in modo significativo la pressione sanguigna, i livelli di cortisolo e la frequenza cardiaca (confermando anche i risultati dello studio di Telles et al. 2016, incluso in questa revisione). La ricerca scientifica suggerisce inoltre che questa pratica possa invertire l'impatto negativo dello stress sul sistema

immunitario, riducendo markers come la proteina C-reattiva e le citochine infiammatorie.

La **meditazione mindfulness**, invece, consiste in un intervento psicoterapeutico che può essere distinto in diverse componenti: la regolazione dell'attenzione, la consapevolezza del corpo e la regolazione delle proprie emozioni. L'utilizzo di tale tecnica per modificare disordini sia fisici che psicologici, sta ottenendo una crescente considerazione. Studi di neuroimaging dimostrano che cambiamenti neuro plastici avvengono sinergicamente nella corteccia cingolata anteriore, insula e network fronto-limbico. Non è chiaro come esattamente tali interventi intenzionali sulla mente portino a cambiamenti corticali, ma ricerche preliminari documentano l'efficacia di questo approccio sui sintomi correlati allo stress, mediante riduzione dei livelli di cortisolo, diminuzione della pressione sanguigna e facilitazione della funzione immunitaria.

Infine, Purdy sottolinea anche l'importanza della **Cognitive Behavioral Therapy** nel trattamento di patologie croniche, in quanto favorisce l'adattamento e migliora la reattività emotiva. Infatti, la CBT si focalizza sugli schemi cognitivi dei pazienti, con l'intento di insegnare nuove strategie e tecniche per favorire il benessere.

Lo studio di Purdy propone un modello integrato di cura, in cui i piani di trattamento rispondono ai bisogni biologici, psicologici e sociali dei pazienti. Un approccio bio-psico-sociale viene auspicato dall'autore non soltanto in ottica terapeutica, ma anche preventiva, con lo scopo di identificare e affrontare efficacemente fattori di rischio psicologici e sociali nel corso del management di disordini cronici. Inoltre, data la crescente evidenza scientifica che dimostra come lo stress possa contribuire a malattie fisiche, la valutazione dei pazienti in clinica dovrebbe includere non soltanto outcome come il dolore o la sintomatologia fisiologica della malattia, ma anche lo stato psicologico, il coping, la self-efficacy, la HRV, i markers infiammatori, i livelli di cortisolo e dati di neuromaging.

Quanto proposto da Purdy, ci porta ad ampliare il modello di disregolazione SNEI, considerando la possibile alterazione, in condizioni muscoloscheletriche croniche, di un **sistema psico-neuro (SNC, SNA, SNP) -immuno-endocrino**.

Già nel 1999, Wright, revisionando le conoscenze scientifiche in merito alla neurofisiologia del dolore, descriveva processi di up-regulation e down-regulation della percezione del dolore, meccanismi di sensibilizzazione centrale e periferica, possibili interazioni tra i sistemi nocicettivo, autonomico e motorio, e il potenziale effetto di fattori psico-sociali sulla neuroplasticità (Wright 1999). Oltre ad essere influenzati dal dolore, l'attività motoria, le funzioni del SNA e le emozioni possono a loro volta influenzare la percezione del dolore. Studi di imaging funzionale hanno dimostrato la stretta associazione tra aree del sistema nervoso che rispondono al dolore e aree che controllano la funzione motoria, autonoma e lo stato emotivo (PAG e sistema limbico per esempio). La nocicezione è perciò integrata centralmente e connessa con molte altre funzioni del SNC. Wright propone quindi di passare da una visione prevalentemente periferica del dolore, legata alla lesione di un tessuto, verso una comprensione più integrata dell'influenza di input nocicettivi sul SNC. Secondo l'autore, questo dovrebbe portare a sviluppare interventi terapeutici più completi e multidisciplinari nel management di pazienti con disordini muscoloscheletrici cronici.

Ad oggi, proprio un **approccio “pain-mechanism based”**, sembra essere il più appropriato per il trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico. Vista la complessità di alcuni quadri clinici cronici, risulta determinante stabilire se prevalgono **aspetti psicologici**, di **sensibilizzazione centrale**, o di **cambiamenti corticali con alterazioni del controllo motorio**, oppure se si tratta di problematiche più sistemiche (**alterazioni endocrine e immunitarie**), o piuttosto vi sono **squilibri del SNA** con conseguenti disordini organo specifici (a livello di cute, muscoli, articolazioni, nervi periferici). In quest'ultimo caso, saranno indicati **trattamenti impairment-based** (Trigger Points, mobilizzazioni, manipolazioni articolari, tecniche di neurodinamica), oppure si ricorrerà alla **Pain**

Physiology Education in caso di meccanismi di sensibilizzazione centrale predominanti, o ancora si potrà associare alla PPE la **CBT** se prevalgono ansia, depressione, paura del movimento (sintomi e segni psicologici). Infine, in caso di distress, disturbi del sonno, malesseri e infezioni ricorrenti (indicativi di alterazioni del sistema endocrino e immunitario), sono indicati l'**attività fisica**, **farmaci** e **cambiamenti nutrizionali**.

In sintesi, il trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico associato a disregolazione SNEI (o arousal aspecifico), può includere, in base ai meccanismi del dolore prevalenti:

1. **terapia manuale:** mobilizzazioni, manipolazioni, trattamento di Trigger Point, stretching, neuro dinamica. Possono essere utilizzati a seconda delle disfunzioni organo specifiche rilevate, in associazione eventualmente a esercizi di controllo motorio
2. **attività fisica:** esercizio aerobico, yoga, mindfulness, tecniche di rilassamento/respirazione (aumenta la performance/lunghezza/forza muscolare, inibisce il dolore tramite la produzione di endorfine, rinforza il sistema immunitario e regola la HRV)
3. **educazione e informazione:** Pain Physiology Education, Cognitive Behavioral Therapy, resilienza, supporto sociale, farmaci e nutrizione

Vachon-Presseau, in una revisione del 2017, presenta il ruolo del **circuito cortico-limbico** nel dolore cronico e nella regolazione della risposta allo stress (Vachon-Presseau 2017). Il modello presentato, probabilmente, non può essere applicato a tutte le condizioni croniche, poiché ognuna porta a risposte allo stress differenti e mostra le proprie anomalie cerebrali. Quindi, quanto proposto dall'autore, potrebbe essere specifico per alcune condizioni (come il CLBP, TMD e OA) e non può essere generalizzato.

La letteratura scientifica, secondo Vachon-Preseu, ha evidenziato come networks cerebrali che mediano il dolore cronico, coinvolgono circuiti indipendenti dalla stimolazione nocicettiva. Il circuito cortico-limbico, comprendente la corteccia pre-frontale mediale (mPFC), l'amigdala, e l'ippocampo, potrebbe rappresentare il sistema primario attraverso il quale la nocicezione accede alla coscienza e viene percepita come dolore. Questo circuito gioca un ruolo fondamentale nella motivazione e apprendimento, che contribuiscono a determinare la rilevanza e il valore affettivo di episodi legati al dolore.

La risposta allo stress sembra essere regolata dal sistema cortico-limbico, attraverso meccanismi a feedback. Il rilascio di noradrenalina e cortisolo può produrre effetti adattativi o maladattativi sull'amigdala (che rileva le minacce), l'ippocampo (che regola l'ansia e codifica nuovi ricordi), l'ipotalamo (che regola il sistema endocrino e il SNA), la corteccia pre-frontale (che processa il decision making, il significato affettivo e le funzioni neuroendocrine).

La risposta allo stress, dunque, esercita un'influenza su queste strutture centrali, siccome il circuito cortico-limbico coordina le funzioni neuroendocrina, immunitaria e autonoma per affrontare, a sua volta, gli stressors.

L'organismo, di fronte a ripetuti stressors, può sviluppare risposte allostatiche maladattative nel caso in cui il sistema cortico-limbico non sia più in grado di adattarsi e di terminare la risposta allo stress (*Figura 5.*). Poiché elevati livelli di ormoni dello stress hanno effetti deleteri su amigdala, ippocampo e PFC, la costante esposizione ad alti livelli di queste sostanze può modificare il circuito cortico-limbico, in modo tale che la soppressione della stress response, attraverso i normali circuiti a feedback, risulta impossibile.

Le anomalie nei livelli di cortisolo, riportate da pazienti con CLBP, potrebbero riflettere tale incapacità. Gli effetti nocivi a lungo termine dello stress, potrebbero anche contribuire ad altre condizioni patologiche connesse al circuito cortico-limbico, come per esempio il dolore cronico.

L'atrofia dell'ippocampo spiegherebbe gli impairment neurocognitivi spesso riportati da pazienti con dolore cronico, come riduzione della memoria e "brain fog". L'ipertrofia dell'amigdala potrebbe invece essere correlata all'aumento della fear conditioning e risposte alla paura elevate, meccanismi alla base della sensibilizzazione centrale.

Ippocampo, amigdala e PFC ricoprono un ruolo importante anche nel controllo top-down dell'asse HPA. L'ippocampo compie una regolazione a feedback negativo sull'asse HPA, mentre l'amigdala lo attiva. L'atrofia dell'ippocampo indotta dallo stress cronico e l'ipertrofia dell'amigdala, implicano, rispettivamente, la perdita del controllo inibitorio svolto dall'ippocampo, e un aumento dell'attività eccitatoria da parte dell'amigdala rispetto all'asse HPA. Insieme, questi cambiamenti corticali potrebbero spiegare il disequilibrio neuro-endocrino, spesso riscontrato in soggetti sottoposti a lunghi periodi di stress.

Probabilmente, l'area cerebrale più significativa in termini di stress cronico è la corteccia pre-frontale. L'atrofia di questa regione corticale implica la perdita del suo controllo inibitorio sia sull'ippocampo, sia sull'amigdala, oltre a una mancata azione inibitoria sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Nijs 2016).

Secondo Hannibal e Bishop, l'identificazione precoce dello stress e l'inclusione dell'**educazione** allo stress management in riabilitazione, può prevenire la transizione verso sintomi cronici e depressivi, ridurre la disabilità e migliorare la qualità di vita (Hannibal and Bishop 2014). Strumenti di screening come la Pain Catastrophizing Scale e il Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire stanno diventando comuni nella pratica clinica e vengono utilizzati per identificare risposte maladattative al dolore. Tuttavia, secondo gli autori, in fisioterapia, è presente meno enfasi sul ruolo dello stress, in quadri clinici cronici.

Risulta importante identificare i pazienti che, con maggior probabilità, potrebbero avere beneficio grazie allo stress management. La Perceived Stress Scale o la Impact of Events Scale, sono validi e affidabili strumenti di misurazione.

Sono state create anche delle scale che valutano il coping, come la Brief Resilience Scale, per identificare pazienti con scarse capacità di gestione dello stress. Tuttavia, in caso di stress grave o malattia mentale, il fisioterapista dovrebbe rimandare il paziente a una figura professionale appropriata, in un'ottica terapeutica multidisciplinare. Anche interventi basati sulla **mindfulness** e **CBT** vengono suggeriti dagli autori.

McEwen, nei suoi studi, mette al centro dei processi adattativi allo stress il cervello. La corteccia cerebrale rappresenta l'organo chiave della resilienza (l'abilità di un organismo di rispondere agli stressors), in quanto controlla i sistemi allostatici che influenzano l'intero corpo, e risponde a questi segnali dimostrando una plasticità adattativa (Karatsoreos and McEwen 2011).

Il concetto che il cervello sia l'organo principale dello stress, con influenze su molti processi fisiologici implicati nell'adattamento, fornisce le basi per comprendere come interventi integrati (o olistici) possano dare importanti benefici, sia in termini di prevenzione che di trattamento.

Due approcci terapeutici fondamentali riguardano l'**attività fisica** e il **supporto sociale**. Se uno stile di vita sedentario rappresenta un fattore di rischio per molte patologie (obesità, diabete, patologie cardiovascolari, depressione e demenza), un'attività fisica moderata può dare benefici al cervello, al sistema metabolico e cardiovascolare. Oltre a migliorare la memoria, l'esercizio sembra avere effetti antidepressivi, simili all'azione di farmaci.

Le relazioni sociali, invece, sono state spesso associate alla longevità e a vari aspetti della salute fisica e mentale. Il supporto sociale sembra aiutare gli individui ad affrontare meglio gli stressors. Per esempio, il supporto da parte della famiglia o dei professionisti sanitari che offrono aiuto emotivo e informazioni utili, sembra ridurre il carico allostatico.

Comportamenti e abitudini possono però essere difficili da cambiare, e spesso si rendono necessari **interventi farmacologici**. Pillole per dormire, ansiolitici e

antidepressivi vengono utilizzati per fronteggiare problemi associati al carico allostatico. In modo analogo, farmaci che riducono l'infiammazione e trattano il dolore cronico possono aiutare. Tuttavia, queste sostanze hanno effetti collaterali e presentano dei limiti, basati in parte sul fatto che tutti i sistemi alterati nel carico allostatico, interagiscono l'uno con l'altro, e funzionano normalmente se regolati in modo appropriato. Un approccio olistico, secondo gli autori, dovrebbero costituire il modello di trattamento da adottare per condizioni croniche (McEwen and Gianaros 2011).

McEwen et al. definiscono come interventi top-down (che coinvolgono l'attività integrata del SNC) la **CBT** e l'attività fisica. L'architettura cerebrale continua a mostrare plasticità durante la vita adulta, per cui la riattivazione di tale plasticità in individui con dolore cronico, rappresenta una nuova sfida per la ricerca e la pratica clinica (McEwen et al. 2015).

Le terapie dirette alle connessioni funzionali tra corpo e strutture corticali, possono essere particolarmente efficaci nel trattamento di sintomi associati con diverse patologie croniche. La **Mindfulness**-Based Stress Reduction sembrerebbe aumentare la densità di materia grigia in aree come l'ippocampo e la PFC, implicate nei processi di apprendimento e memoria e nella regolazione delle emozioni. La MBSR dimostra avere effetti anche sul volume dell'amigdala, che accompagna la riduzione dell'ansia in Disordini d'Ansia Generalizzata (GAD). Infine, e' stato riportato, per quanto riguarda la **meditazione**, un aumento del volume dell'ippocampo, che differisce tra uomini e donne. Secondo McEwen, dunque, trattamenti che facilitano la plasticità cerebrale, come la meditazione e tecniche di mindfulness, dovrebbero essere proposti all'interno di interventi di fisioterapia (McEwen 2016).

Partendo dagli studi di McEwen e dai modelli che considerano il dolore cronico nella sua complessità, in correlazione con il carico allostatico e con meccanismi di disregolazione del sistema psico-neuro (SNC, SNA, SNP) -immuno-endocrino, sembra essere potenzialmente efficace un approccio terapeutico integrato, sia di

tipo “bottom-up”, sia “top-down”. Infatti, nel tempo, varie strutture periferiche (muscoli, articolazioni e nervi) vengono modificate, dando origine a disturbi organo-specifici, che possono essere gestiti attraverso la terapia manuale. Interventi come la meditazione mindfulness, lo yoga, l’attività fisica, la PPE, la CBT e l’educazione in generale, hanno come target, invece, quei cambiamenti a livello centrale (cognitivo-comportamentale ed emozionale), che sembrano caratterizzare condizioni dolorose croniche.

4.2 Implicazioni per la ricerca scientifica e rilevanza clinica dello studio di revisione

Da questa revisione emerge che la ricerca scientifica dovrebbe chiarire ulteriormente i meccanismi coinvolti nelle risposte alla terapia manuale: in particolare, sarebbe utile identificare le aree cerebrali e le vie nocicettive discendenti attivate dalle diverse tecniche.

Per determinare l’efficacia dei trattamenti in condizioni muscoloscheletriche croniche, sono necessari ulteriori studi di alta qualità metodologica, con campioni più ampi, e follow-up a lungo termine. Misure di outcome (HRV, SC, ST, cambiamenti pupillari, livelli di cortisolo,...) e sistemi di rilevazione (ECG, MRI funzionale...) standardizzati, inoltre, consentirebbero meta-analisi e confronti tra gli studi.

Per quanto riguarda le implicazioni in ambito clinico, è possibile affermare che, in pazienti con disturbi muscoloscheletrici cronici, l’approccio più appropriato sembra essere di tipo “pain-mechanism based”: la **terapia manuale**, indicata per il trattamento di disfunzioni organo-specifiche da disregolazione SNEI, in abbinamento a **strategie “top-down”** (educazione ed esercizio), per agire sulla plasticità del SNC, che a sua volta modula il dolore e il SNA (strettamente connesso ai sistemi endocrino, immunitario e psicologico/cognitivo).

Dalla letteratura analizzata, emerge la possibilità di trattare segmenti vertebrali lontani dai sintomi riferiti, dato che si avrebbe un effetto analgesico anche su altri segmenti/distretti (spesso iper-algici). Tali risposte, sia segmentali che extra-segmentali, avverrebbero grazie alla connessione tra eccitazione simpatica e modulazione del dolore. Infatti, mobilizzazioni e manipolazioni, produrrebbero un'attivazione del sistema ortosimpatico, indipendentemente dalla loro applicazione cervicale, toracica o lombare.

Alcuni studi sul trattamento dei Trigger Points miofasciali dimostrano, al contrario, un effetto neuro-fisiologico opposto rispetto a quello ottenuto mediante tecniche di mobilizzazione articolare e manipolazioni spinali, ovvero un'attivazione del sistema parasimpatico.

Rimangono dubbi in merito all'efficacia unilaterale o bilaterale delle mobilizzazioni PA del rachide, alla frequenza, al tempo di applicazione, al numero di sedute/manipolazioni necessarie per ottenere effetti autonomini e analgesici a medio/lungo termine. Non solo, è stato ipotizzato che dalla cronicità dei sintomi (3 mesi o 24, per esempio), possa dipendere una minor efficacia dei trattamenti (manipolazioni).

CAPITOLO 5 – CONCLUSIONI

5.1 Key Points

- 1) Prove di efficacia preliminari ed eterogenee mostrano effetti (a breve termine) della terapia manuale sul sistema nervoso autonomo, in pazienti con disordini muscoloscheletrici cronici.
- 2) Il dolore cronico sembra correlare non soltanto con il SNA, ma anche con i sistemi endocrino e immunitario. Una disregolazione dei 3 stress systems sarebbe associata, a sua volta, ad alterazioni a livello del SNC, con cambiamenti cognitivo-comportamentali ed emozionali.
- 3) La terapia manuale (in base alle disfunzioni organo-specifiche causate da disregolazione SNEI), l'attività fisica (tra cui anche tecniche yoga o di mindfulness) e l'educazione del paziente (che può includere la PPE, o l'informazione in merito all'importanza di supporto sociale e nutrizione, o alla necessità di una terapia CBT, piuttosto che farmacologica), possono dare beneficio in quadri clinici complessi come quelli cronici.

BIBLIOGRAFIA

Basson A, Olivier B, Ellis R, Coppieters M, Stewart A, Mudzi W. The Effectiveness of Neural Mobilization for Neuromusculoskeletal Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Sep;47(9):593-615.

Bowler N, Browning P, Lascurain-Aguirrebeña I. The effects of cervical sustained natural apophyseal glides on neck range of movement and sympathetic nervous system activity. *IJOM*. 2017. 25:15-20

Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):737-47.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.

Cerezo-Téllez E, Torres-Lacomba M, Mayoral-Del Moral O, Sánchez-Sánchez B, Dommerholt J, Gutiérrez-Ortega C. Prevalence of Myofascial Pain Syndrome in Chronic Non-Specific Neck Pain: A Population-Based Cross-Sectional Descriptive Study. *Pain Med*. 2016 Dec;17(12):2369-2377.

Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008 Feb;9(2):122-45.

Chinthakanan S, Laosuwan K, Boonyawong P, Kumfu S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Reduced heart rate variability and increased saliva cortisol in patients with TMD. *Arch Oral Biol*. 2018 Jun;90:125-129.

Chu J, Allen DD, Pawlowsky S, Smoot B. Peripheral response to cervical or thoracic spinal manual therapy: an evidence-based review with meta analysis. *J Man Manip Ther*. 2014 Nov; 22(4): 220–229.

Cleland JA, Childs JD, Palmer JA, Eberhart S. Slump stretching in the management of non-radicular low back pain: a pilot clinical trial. *Man Ther*. 2006 Nov;11(4):279-86.

de Araujo FX, Scholl Schell, Esteves Ferreira G et al. Autonomic function and pressure pain threshold following thoracic mobilization in asymptomatic subjects: A randomized controlled trial. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*. 2017. 1-8.

Delaney JP, Leong KS, Watkins A, Brodie D. The short-term effects of myofascial trigger point massage therapy on cardiac autonomic tone in healthy subjects. *J Adv Nurs*. 2002 Feb;37(4):364-71.

Dor A, Kalichman L. A myofascial component of pain in knee osteoarthritis. *J Bodyw Mov Ther*. 2017 Jul;21(3):642-647

Furquim BD, Flamengui LM, Conti PC. TMD and chronic pain: a current view. *Dental Press J Orthod*. 2015 Jan-Feb;20(1):127-33.

Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ et al. Biological Stress Systems, Adverse Life Events, and the Improvement of Chronic Multisite Musculoskeletal Pain Across a 6-Year Follow-Up. *J Pain*. 2017 Feb;18(2):155-165.

Hallman DM, Lindberg LG, Arnetz BB, Lyskov E. Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Aug;111(8):1725-35.

Hallman DM, Lyskov E. Autonomic regulation in musculoskeletal pain. In: Ghosh, Subhamay, eds. *Pain in Perspective*. InTech Rijeka. 2012:3.

Hallman DM, Ekman AH, Lyskov E. Changes in physical activity and heart rate variability in chronic neck-shoulder pain: monitoring during work and leisure time. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(7):735-44.

Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*. 2014 Dec;94(12):1816-25.

Jowsey P, Perry J. Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotatory mobilisation technique applied to T4: a randomised, placebo-controlled trial. *Man Ther*. 2010 Jun;15(3):248-53.

Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*. 2011 Dec;15(12):576-84.

Kingston L, Claydon L, Tumilty S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: a systematic review. *Man Ther*. 2014 Aug;19(4):281-7.

Koenig J, Loerbroks A, Jarczok MN, Fischer JE, Thayer JF. Chronic Pain and Heart Rate Variability in a Cross-Sectional Occupational Sample: Evidence for Impaired Vagal Control. *Clin J Pain*. 2016 Mar;32(3):218-25.

Kovanur Sampath K, Mani R, Cotter JD, Tumilty S. Measureable changes in the neuro-endocrinal mechanism following spinal manipulation. *Med Hypotheses*. 2015 Dec;85(6):819-24.

La Touche R, París-Alemany A, Mannheimer JS et al. Does mobilization of the upper cervical spine affect pain sensitivity and autonomic nervous system function in patients with cervico-craniofacial pain?: A randomized-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Mar;29(3):205-15.

Li X, Hu L. The Role of Stress Regulation on Neural Plasticity in Pain Chronification. *Neural Plast*. 2016;2016:6402942.

McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-45.

McEwen BS, Gray J, Nasca C. Recognizing Resilience: Learning from the Effects of Stress on the Brain. *Neurobiol Stress*. 2015 Jan 1;1:1-11.

McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jun;1373(1):56-64.

Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H et al. Compression at Myofascial Trigger Point on Chronic Neck Pain Provides Pain Relief through the Prefrontal Cortex and Autonomic Nervous System: A Pilot Study. *Front Neurosci*. 2017 Apr 11;11:186.

Moulson A, Watson T. A preliminary investigation into the relationship between cervical snags and sympathetic nervous system activity in the upper limbs of an asymptomatic population. *Man Ther*. 2006 Aug;11(3):214-24.

Nijs J. 2016. <http://www.paininmotion.be/blog/detail/chronic-stress-affects-brain-morphology-and-functioning-relevance-cancer-survivors-and-chronic-pain>

Passatore M, Roatta S. Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Nov;98(5):423-49

Paungmali A, O'Leary S, Souvlis T, Vicenzino B. Hypoalgesic and sympathoexcitatory effects of mobilization with movement for lateral epicondylalgia. *Phys Ther*. 2003 Apr;83(4):374-83.

Perry J, Green A, Singh S, Watson P. A preliminary investigation into the magnitude of effect of lumbar extension exercises and a segmental rotatory manipulation on sympathetic nervous system activity. *Man Ther*. 2011 Apr;16(2):190-5.

Piekarz V, Perry J. An investigation into the effects of applying a lumbar Maitland mobilisation at different frequencies on sympathetic nervous system activity levels in the lower limb. *Man Ther*. 2016 Jun;23:83-9

Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin VA, Sabelnikov A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: recent view on the problem of Gulf War veterans. *J Neuroimmunol*. 2008 May 30;196(1-2):133-8.

Purdy J. Chronic physical illness: a psychophysiological approach for chronic physical illness. *Yale J Biol Med*. 2013 Mar;86(1):15-28

Schmid A, Brunner F, Wright A, Bachmann LM. Paradigm shift in manual therapy? Evidence for a central nervous system component in the response to passive cervical joint mobilisation. *Man Ther*. 2008 Oct;13(5):387-96.

Sillevis R, Cleland J, Hellman M, Beekhuizen K. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther*. 2010 Dec;18(4):181-90.

Simon R, Vicenzino B, Wright A. The influence of an anteroposterior accessory glide of the glenohumeral joint on measures of peripheral sympathetic nervous system function in the upper limb. *Man Ther.* 1997 Feb;2(1):18-23.

Sterling M, Jull G, Wright A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Man Ther.* 2001 May;6(2):72-81.

Telles S, Sharma SK, Gupta RK, Bhardwaj AK, Balkrishna A. Heart rate variability in chronic low back pain patients randomized to yoga or standard care. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 16: 279.

Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain.* 2016 Jan;157(1):7-29.

Vachon-Presseau E, Roy M, Martel MO et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain.* 2013 Mar;136(Pt 3):815-27.

Vachon-Presseau E. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Oct 25. pii: S0278-5846(17)30598-5.

Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Sep;71:127-35.

Wright A. Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Man Ther.* 1999 Nov;4(4):196-202.

Zaproudina N, Ming Z, Närhi M. Sensory and sympathetic disorders in chronic non-specific neck pain. *Funct Neurol*. 2015 Jul-Sep;30(3):165-71.

Zegarra-Parodi R, Pazdernik VK, Roustit M, Park PY, Degenhardt BF. Effects of pressure applied during standardized spinal mobilizations on peripheral skin blood flow: A randomised cross-over study. *Man Ther*. 2016 Feb;21:220-6.

Zouikr I, Bartholomeusz MD, Hodgson DM. Early life programming of pain: focus on neuroimmune to endocrine communication. *J Transl Med*. 2016; 14: 123.