



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

Le alterazioni della corteccia senso-motoria e quali strumenti abbiamo a disposizione per valutarle nel chronic low back pain? Revisione della letteratura

Candidato:

Halder Vera

Relatore:

Papeschi Christian

Indice

Indice	
Abstract	1
1. Introduzione/Background	2
Controllo Motorio	3
Neuroplasticità della corteccia senso-motria/Pain Matrix	8
Obiettivi complessivi di entrambi gli studi	10
2. Materiali e Metodi	11
Criteri d'eleggibilità	11
Fonti e Strategia di ricerca.....	12
Estrazione dei dati	14
Valutazione del "risk of bias" e della qualità metodologica	14
Sintesi dei risultati	15
3. Risultati	16
Selezione degli studi.....	16
Caratteristiche degli studi inclusi	16
Risk of Bias	16
M1	16
S1, S2 e AMS (area motoria supplementare).....	17
Varie Zone del Cervello	17
Sintesi dei risultati.....	28
M1	28
S1, S2 e AMS	29
Varie Zone del Cervello	30
4. Discussione.....	32
Riorganizzazione della corteccia senso-motoria	32
Attività neuronale	32
Connettività funzionale	34
Smudging	34
Correlazione tra riorganizzazione e controllo motorio/percezione sensoriale	35
Latenza dell'APA/Anticipazione	36

Lateralizzazione	37
Metaboliti	37
Altre aree del cervello	37
Eterogeneità degli studi	38
Limiti	39
5. Conclusione	40
Conflitto d'interessi:	40
6. Key Points	41
7. Bibliografia	42
8. Lista delle abbreviazioni	47
9. Risultati della ricerca	48
PubMed	48
Web of Science	49
Google Scholar	50
Cochrane	50
10. Esclusione dei full-test per motivi	51

Abstract

Background: Il chronic low back pain (CLBP) porta a limitazioni nella vita privata e lavorativa. È una condizione complessa che può portare cambiamenti del controllo motorio e della percezione sensoriale. Anche a livello della corteccia cerebrale si sono osservate alterazioni legate al dolore cronico lombare.

Obiettivi: Identificare e riportare le evidenze attuali sulle alterazioni della corteccia senso-motoria in soggetti con CLBP.

Risorse Dati: Ricerca nelle banche dati (PubMed, Web of Science, Google Scholar e Cochrane Library)

Risultati: Dalla ricerca sono emersi 477 studi; dopo una prima scrematura ed eliminazione dei doppioni sono rimasti 21 studi. Dopo la lettura dei full-text, in questa revisione sono stati inclusi 12 studi. Per la valutazione del risk of bias è stata utilizzata la Downs and Black Scale. È stata fatta una sintesi qualitativa dei risultati.

Conclusioni: Soggetti con CLBP presentano cambiamenti della corteccia senso-motoria. Questi cambiamenti riguardano l'attività e l'eccitabilità neuronale, la loro struttura e la connettività funzionale (a riposo); inoltre sono stati individuati alterazioni di metaboliti. I risultati comunque non sono univoci e necessitano di ulteriori indagini. I risultati eterogenei indicano una possibile presenza di sottogruppi di CLBP, questo sottolinea l'importanza di una approfondita valutazione dei pazienti.

1. Introduzione/Background

Il low back pain è definito dal dolore avvertito tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio. (van Tulder, Becker, Bekkering et al., 2006 [1], Waddell, 1999 [2]) La lombalgia rappresenta il disturbo muscoloscheletrico più frequente e colpisce milioni di adulti nei paesi industrializzati. Il dolore lombare è la prima causa di disabilità nei pazienti di età inferiore a 40 anni, con impatto negativo sulla vita sociale, familiare e lavorativa dei soggetti affetti (Manchikanti et al. 2009 [3], Dagenais et al. 2008 [4]). Si stima che la denuncia del mal di schiena, come causa per l'assenza dal lavoro, sia seconda solo alle malattie delle vie aeree superiori (Lidgren, 2003 [5]) con conseguenti elevati costi anche per le spese sanitarie.

Quasi tutti svilupperanno, prima o poi, almeno un episodio di dolore lombare. Infatti, (secondo alcuni autori) la prevalenza annuale si aggira attorno al 15%-20% (Andersson, 1998 [6]). Mentre la "lifetime prevalence", almeno un episodio di mal di schiena nel corso della vita, dal 50% all'80% (Denteneer et al., 2016 [7], Walker et al, 2000 [8]; Rubin, 2007 [9]). Altre conclusioni interessanti sono l'aumento lineare della prevalenza del chronic low back pain (CLBP) dalla terza alla sesta decade e la maggior frequenza nelle donne (Meucci et al., 2015 [10]; Fatoye et al., 2019 [11]). Tuttavia, è presente alta eterogeneità metodologica tra i diversi studi condotti: sia per differenze nella zona e nella durata del dolore, sia per differenze nell'età e nelle caratteristiche dei pazienti (Hoy et al., 2010 [12]).

Dal punto di vista prognostico, a quattro settimane dall'esordio di un episodio acuto di mal di schiena oltre il 70% dei pazienti vanno incontro ad un recupero spontaneo. In circa il 10% dei casi il dolore continua senza remissioni per più di tre mesi e si definisce CLBP (Downie et al., 2016 [13], Andersson, 1998 [6])

Nel 2020 la "International Association for the Study of Pain (IASP) in Seattle, Washington" ha revisionato la propria definizione di dolore e lo descrive come: "*An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage*" (Raja, Carr, Cohen et al., 2020 [14]). La percezione del dolore è un'interazione complessa tra i sistemi sensoriali, emotivi e comportamentali. (Siddal & Cousins, 1997 [15]). La nocicezione, i fattori anatomo-patologici, fisici, neurofisiologici, psicologici, sociali ed ambientali possono, da soli o in combinazione, contribuire all'esperienza dolorifica e possono essere diversi in ogni soggetto.

Il dolore lombare, considerando isolatamente la periferia, può originare dai vari tessuti della schiena: ossa, legamenti, articolazioni zigapofisarie, dischi intervertebrali, muscoli, nervi periferici, ecc. (Siddal & Cousins, 1997 [15] e O'Sullivan, 2005 [16]). Tuttavia, solo nel 10-

15% dei casi è possibile identificare un fattore specifico (compressione nervosa, frattura vertebrale, tumore, infezione, infiammazione, spondilolistesi, stenosi vertebrale o instabilità conclamata). Inoltre, le attuali indagini radiografiche spesso non forniscono informazioni che aiutano il clinico a formulare una diagnosi univoca: frequentemente anche i soggetti asintomatici risultano falsamente-positivi (Jensen et al., 1994[17]).

Anche dal punto di vista eziologico, non è ancora chiaro quale aspetto dell'occupazione (manuale rispetto a impiegatizia), dello stile di vita, degli atteggiamenti, dei comportamenti o della costituzione corporea possa rappresentare il fattore predittivo personale più forte per quanto riguarda i problemi alla schiena (Waddell, 1999 [2]).

La diagnosi di dolore lombare deve dunque essere basata, prima di tutto, su una valutazione anamnestica e clinica accurate, piuttosto che sovrastimare le tecniche radiografiche, come è stato tendenzialmente negli ultimi anni. È fondamentale un moderno approccio clinico ai pazienti con CLBP, in ottica del modello bio-psico-sociale della salute, che tenga conto anche dei fattori psichici e contestuali del paziente senza sminuire la complessità ed individualità di questo problema. Il contenitore diagnostico di non-specific-low-back-pain (NSLBP) racchiude i pazienti in cui è difficile identificare la fonte del dolore lombare: la maggior parte (85%) (O'Sullivan, 2005 [16]).

Controllo Motorio Secondo Panjabi, 1992 [18] il controllo motorio si basa su tre sottosistemi: passivo (osteolegamentoso della colonna), attivo (muscoli) e di meta-controllo (sistema nervoso centrale). Quest'ultimo integra e coordina le informazioni senso-motorie ed esercita un controllo diretto sul sistema attivo.

Il controllo motorio è un processo altamente plastico che viene costantemente revisionato e modificato in base all'integrazione e analisi delle afferenze somatosensoriali.

Vari studi precedenti avevano associato il mal di schiena con le posture ed il controllo posturale alterato. Alcuni autori hanno osservato che soggetti con NSLBP ad occhi chiusi hanno più difficoltà nel mantenere l'equilibrio rispetto a soggetti sani. Inoltre, hanno notato che il tempo di reazione nel rilassare un muscolo in certe circostanze era più lungo (Radebold et al. 2001 [19]). La stabilità posturale sembra ridotta specialmente all'aumento della complessità e difficoltà richiesta dall'esercizio, la variabilità delle strategie di controllo posturale sono impoverite rispetto al gruppo di controllo dei soggetti sani (Brumagne et al., 2008 [20]). Hodges e Richardson nel 1999 hanno rilevato che i muscoli trasverso dell'addome e obliquo interno, durante i movimenti degli arti superiori, non si attivano anticipatoriamente

come sembra essere il caso nei soggetti sani (van Dieën et al., 2018 [21] e Hodges & Richardson, 1999 [22]). Le alterazioni del controllo posturale sembrano essere maggiori all'aumentare del dolore lombare (Sipko e Kuczynski, 2013 [23]).

Nell'articolo di van Dieën et al., 2018 [21] viene riportata una revisione delle evidenze che si avevano fino al 2018 relativamente all'alterato controllo motorio e posturale (feedforward control / feedback control), ai cambiamenti di attivazione muscolare e di allineamento posturale. Tuttavia, i risultati presentano una notevole variabilità tra i soggetti con CLBP: in alcuni soggetti l'alterazione è positiva, negativa o assente rispetto ai soggetti sani. Questa alta diversità di presentazione non sorprende vista l'alta eterogeneità dei soggetti con CLBP.

Per questo è stato proposto di classificare i soggetti con CLBP in sottogruppi omogenei sulla base dei meccanismi sottesi al disordine. Questo sarebbe, con tutta la sua difficoltà e criticità, clinicamente più utile (O'Sullivan, 2005 [16] e Leboeuf-Yde et al., 1997 [24]) e aiuterebbe nell'identificare un trattamento più efficace. Sono stati proposti numerosi modelli di classificazione, di cui anche basati sul controllo motorio. Nei soggetti con CLBP non è ancora chiaro se le alterazioni del controllo motorio siano la causa o la conseguenza del dolore. (Anche se) Le attuali evidenze disponibili propendono verso la secondarietà delle alterazioni del movimento al dolore (van Dieën et al., 2003 [25] e Hodges & Moseley, 2003 [26]).

L'alterato controllo motorio può essere una risposta "adattativa" e protettiva dal dolore. Ad esempio, in seguito a processi patologici come il dolore radicolare, il dolore neurogenico, il dolore centrale, il dolore neuropatico o disordini di tipo infiammatorio (Hall & Elvey, 1999 [27]). Allo stesso modo, alterazioni del movimento sono state osservate in conseguenza a quadri psicologici di depressione, ansia, paura, isteria, stress (Hodges & Moseley, 2003 [26]). Nella maggior parte di questi soggetti, dove le alterazioni del movimento sono risposte adattative, indirizzare il trattamento sul controllo motorio potrebbe essere (inappropriato ed) inefficace (O'Sullivan, 2005 [16]).

Dopo un episodio acuto di lombalgia, una conseguente/[secondaria e] "adattativa" alterazione del controllo motorio, se si prolunga nel tempo, può diventare una risposta "mal-adattativa" che cronicizza il problema. (Infatti,) crescenti evidenze suggeriscono che la presenza di un alterato controllo motorio "mal-adattativo" in soggetti con CLBP porti ad un continuo carico tissutale anomalo e conseguente dolore meccanico (O'Sullivan et al., 2006 [28] Dankaerts et al., 2006 [29]).

Ad oggi sono stati proposti due pattern di controllo motorio alterato e potenzialmente "mal-adattativi": il "tight control" e il "loose control". Nel primo caso si presume che, in risposta a

stimoli nocicettivi, a dolore, a un danno tissutale oppure in presenza di un eventuale pericolo, il soggetto risponda aumentando il controllo motorio di una parte del corpo, in questo caso la lombare. Le strategie possono essere, ad esempio l'aumento delle co-contrazioni della muscolatura del tronco o l'aumento dei riflessi, con conseguente maggior rigidità del tronco. Il fine è di posticipare la soglia del dolore ed evitare eventuali stiramenti tissutali. D'altro canto, tutto ciò risulta in un carico tissutale maggiore.

A breve termine questa strategia è protettiva, ma a lungo termine porta a delle complicanze. Infatti, sembra che le co-contrazioni muscolari prolungate nel tempo, anche se a bassa intensità, conducano a fatigue muscolare e produrre uno stimolo nocicettivo. In secondo luogo, la mancata rigenerazione e riassorbimento di fluidi dei dischi intervertebrali è stata correlata all'attivazione della muscolatura del tronco durante il riposo.

Al "*tight control*" è stata associata una ridotta variabilità motoria: essenziale per il benessere tissutale, per un'equilibrata distribuzione dei carichi tra le varie strutture e per l'apprendimento di nuove strategie di movimento. Il "*tight control*" è stato trovato controproducente quando il soggetto si confronta con situazioni più instabili. (dovuto all'aumentata fissazione.)

Viceversa, il "*loose control*" porta ad avere minor controllo della postura e del movimento. Ipoteticamente, questa strategia è protettiva, dato che riduce il carico tissutale e di conseguenza le forze compressive a carico della colonna vertebrale. D'altra parte, l'inibizione muscolare potrebbe portare a una risposta tardiva alle perturbazioni con maggior escursione e maggior velocità del movimento. Durante le diverse ripetizioni di un certo task si potrà osservare un'aumentata variabilità delle modalità d'esecuzione. Un tardivo e impreciso controllo muscolare durante dei movimenti in mid-range potrà risultare in stiramenti tissutali. In un modo o nell'altro il carico meccanico sulle strutture della colonna vertebrale è alterato (van Dieën et al., 2018 [21]).

In questi soggetti, dove le alterazioni del movimento sono risposte mal-adattative, indirizzare il trattamento anche al miglioramento del controllo motorio potrebbe essere indicato. All'interno dell'alterato controllo motorio esistono quindi numerosi fattori, non ancora del tutto identificati e spiegati, che possono contribuire alla cronicizzazione del LBP (Meier et al., 2019 [30], O'Sullivan, 2005 [16]).

La propriocezione e le afferenze somatiche hanno un ruolo altrettanto importante nel controllo motorio, come già precedentemente accennato. Tre sistemi sono deputati alla percezione sensoriale: il sistema visivo, quello vestibolare ed il sistema somatosensoriale periferico

(Riemann & Lephart, 2002 [31]). Nel corso degli anni la propriocezione è stata spesso oggetto di studi per il suo importante contributo nel mantenimento delle posizioni e nei riflessi posturali. Inoltre, è spesso alterata nelle lombalgie ma, fino ad oggi, non è stato possibile definire se sia la causa o la conseguenza (Brumagne et al., 2004 [32], Riemann & Lephart, 2002 [31] e Lee et al., 2010 [33]).

Nei soggetti con LBP la ridotta propriocezione è stata studiata in vari modi con “motion perception threshold tests” o “joint repositioning sense” (JRS)) ed in diverse posizioni: quella seduta sembra essere maggiormente compromessa (Lee et al., 2010 [33] e Tong et al. del 2017 [34]).

Anche l'acuità tattile è spesso alterata in pazienti con LBP. Lo riportano Luomajoki & Moseley, 2011 [35] nel loro studio usando il “two-point-discrimination threshold”(2PDT). I due autori hanno rilevato che, nei soggetti con LBP, la soglia del 2PDT è aumentata nella zona lombare. Tale differenza sembra dovuta a meccanismi sovraspinali (per esempio nella corteccia somatosensoriale primaria (S1)). Viceversa, sembra improbabile che sia attribuibile ad un deficit della trasmissione nervosa afferente o a difetti periferici della percezione. Infine, gli autori hanno individuato una relazione tra l'aumentato 2PDT ed il ridotto controllo motorio lombare.

Un'altra correlazione con il dolore lombare è stata trovata con la body awareness: la consapevolezza soggettiva della propria postura e del proprio corpo. Essa si basa principalmente sulle afferenze propriocettive che arrivano al sistema nervoso centrale (SNC) (Cramer et al., 2018 [36]).

La capacità di identificare se una parte del corpo è orientata verso destra oppure verso sinistra, viene definita come “laterality judgement”. È una forma di immagine motoria implicita e si pensa necessiti una integra rappresentazione del corpo nelle aree senso-motorie della corteccia. Una ridotta accuratezza della “laterality judgement” del tronco è stata dimostrata in soggetti con LBP (Linder et al., 2016 [37]).

Test clinici Molti fattori contribuiscono allo sviluppo e alla cronicizzazione del mal di schiena. Tra di essi si trovano anche i deficit del sistema senso-motorio. (Denteneer et al.,

2016 [7]). Il sistema senso-motorio comprende tutti gli elementi, sensoriali e motori, necessari all'individuo per interagire nel suo contesto (Shumway-Cook & Woollacott, 2007 [38]).

Esistono numerosi strumenti per misurare le disfunzioni senso-motorie nelle persone con CLBP e per identificare se esse siano dovute ad alterazioni del comportamento motorio e/o a distorsioni o imprecisioni nell'interpretazione delle afferenze sensoriali. Ma non sempre sono realmente applicabili nella routine clinica. Alcuni di essi, necessitando di attrezzature costose e di personale altamente specializzato, come ad esempio la risonanza magnetica funzionale (f-MRI), esulano dalla comune pratica clinica (Pelletier et al., 2015 [39]).

In secondo luogo, un requisito fondamentale è che gli strumenti utili al fisioterapista, nella misurazione e nella scelta degli interventi di riabilitazione, vantino buone proprietà clinicometriche, in particolare la ripetibilità, la validità e la responsiveness (reliability, validity, responsiveness) (Atkinson & Nevill, 1998 [40]).

La ripetibilità esprime la concordanza tra misurazioni ottenute da prove indipendenti in pazienti che non hanno subito alcun cambiamento. Al cambiare di una o più condizioni, in particolare, si distinguono test-retest (nel tempo), inter-rater (da diversi fisioterapisti nella stessa occasione) ed intra-rater (dallo stesso fisioterapista in diverse occasioni). La validità è la capacità di un test di misurare adeguatamente ciò che intende misurare. Nel nostro caso, trovandoci in assenza del Gold Standard del costrutto (SMIs), più precisamente ci dovremmo riferire alla validità di costrutto (: la misura di quanto uno strumento, in assenza del Gold Standard), fornisca lo score atteso rispetto alle conoscenze sul costrutto). Infine, la capacità di uno strumento di rilevare il cambiamento nel tempo del costrutto che si vuole misurare viene definita responsiveness. Tuttavia, le proprietà clinicometriche degli strumenti di misurazione semplici delle funzioni senso-motorie non sono state ancora analizzate a fondo.

Molto esplicita a questo riguardo è la revisione sistematica con meta-analisi di Ehrenbrusthoff et al., 2018 [41], in cui sono stati valutati sei strumenti di misurazione del sistema senso-motorio (SMIs). Il two-point discrimination (TPD), laterality judgement e movement control tests (MCTs) presentano buoni valori di validità. D'altra parte, gli stessi autori invitano alla cautela nell'interpretare questo risultato, dato che la ripetibilità di questi strumenti non è ancora stata definita ed, in generale, la qualità metodologica degli studi presi in considerazione viene considerata modesta.

La ripetibilità e la validità dei test per identificare le alterazioni del comportamento motorio nel low back pain, sono oggetto della revisione sistematica di Salvioli et al., 2019 [42]. Gli autori hanno identificato quattro tests con buona-elevata inter-rater reliability: il waiter's bow, il sitting knee extension, il one leg stance ed il prone hip extension. D'altra parte, non hanno

potuto trarre conclusioni sulla validità dei test sul controllo motorio, poiché le evidenze che indagavano l'accuratezza diagnostica avevano un altro obiettivo: solo quello di discriminare la presenza o meno del low back pain. (La batteria di test di Luomajoki, il knee-lift abdominal test, il bent knee fall-out, il prone hip extension ed il active straight-leg-raise intercettano in modo significativo un test positivo e la presenza di low back pain. Viceversa, lo standing back extension test, standing knee-lift test, static e dynamic Lunge test, non hanno raggiunto valori di potenza diagnostica sufficientemente alti.)

Jakobsson et al., 2018 [43], hanno pubblicato una revisione sistematica sulla ripetibilità, sulla validità di costruito e sulla responsiveness di tasks per valutare le capacità fisiche. Gli autori hanno rilevato per i tasks "5-repetition sit-to-stand", "50-ft walk test", "5-minute walk", "progressive isoinertial lifting evaluation" e il timed "up & go" moderate/forti evidenze di ripetibilità test-retest e di validità di costruito, ma un rating negativo relativo all'errore di misura.

Marich et al., 2020 [44], hanno rilevato che l'escursione lombare nella prima metà del movimento di un test d'attività funzionale ("pick up an object test") e in un test clinico ("forward bending test") sia alterata e si associ alla limitazione funzionale lombare auto-risportata dal paziente. Questo indica che pazienti con LBP hanno dei pattern di movimento diversi dai soggetti sani e essi sembrano intercettabili con dei test clinici.

Neuroplasticità della corteccia senso-motria/Pain Matrix

Esistono varie

tecniche di neuroimaging che ci permettono di investigare il funzionamento cerebrale. Queste metodiche non invasive sono ci offrono una mappatura dell'attività e dell'organizzazione neuronale con buona risoluzione temporale, localizzazione spaziale e dei processi chimico-metabolici. Dato che i principi fisici, alla base della formazione dell'immagine, sono diversi, ogni strumento può essere utilizzato per fini distinti nello studio delle alterazioni corticali. Per una breve visione di insieme delle più importanti tecniche di neuroimaging attualmente in uso riportiamo: la risonanza magnetica strutturale (RMs) e funzionale (RMf), l'elettro-encefalogramma (EEG) ed il magneto-encefalogramma (MEG); la risonanza magnetica spettroscopica (RMsp) (Zhang, Zhou, Ren et al., 2019 [45]).

In neurofisiologia, la "neuromatrix theory of pain" fornisce un modello teorico che descrive la complessità del dolore come coincidente con l'attivazione di precise aree neurali. La mappa delle connessioni corticali correlate al dolore, conosciuta come "pain matrix", identifica le aree neurali in cui convergono e vengono elaborate le tre dimensioni principali del dolore.

L'esperienza dolorifica è il risultato dall'integrazione e dall'elaborazione di tre componenti principali: sensoriali, emotive e cognitive. Lo stimolo algogeno, attraverso le vie afferenti sensoriali, giunge alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria e crea la base della sensazione dolorosa. Essa assume inoltre una dimensione emotiva: risultato di un processo di integrazione a livello dell'insula, della corteccia cingolata e di alcune aree del sistema limbico. Infine, queste aree si interfacciano con la corteccia frontale e parietale dando corpo alla componente cognitiva (Melzack, 2001 [46] e Ng et al., 2018 [47]).

Vi sono crescenti evidenze che rilevano “anomalie” corticali strutturali, funzionali e metaboliche, nei soggetti con dolore cronico alla schiena (Zhang, Zhou, Ren et al., 2019 [45]). Tuttavia, i processi corticali sottostanti, da cui derivano i malfunzionamenti sensori e motori, non sono ancora stati chiariti/investigati in modo dettagliato (Hotz-Boendermarker et al., 2016 [48]).

Fino ad oggi, la rappresentazione somatotopica corticale degli input propriocettivi che provengono dall'area paraspinale toracolombare (non è ancora chiara e) necessita ulteriori indagini. Invece è chiaro che una riorganizzazione di S1 può portare a disfunzioni dell'output motorio e dell'apprendimento motorio (Meier et al., 2019 [30]).

Si ritiene che, a sua volta, anche la corteccia motoria M1 operi in sincronia alle afferenze propriocettive dai fusi neuromuscolari. Il movimento risulta dall'integrazione e dal confronto tra le anticipazioni del movimento da parte di M1 e le afferenze che arrivano a S1 dalla periferia (Figura 1).

Le discrepanze tra le anticipazioni predittive del movimento e le afferenze, definite “errori di predizione”, possono aumentare in certe condizioni. Ad esempio, secondariamente ad input nocicettivi, a fatigue muscolare, ad aumentata attivazione del sistema l'ortosimpatico o alla ridotta variabilità motoria del tronco. Normalmente, in presenza di “errori di predizione” il SNC elabora a livello spinale delle risposte riflesse che, sulla base delle afferenze dei fusi neuromuscolari, adattano l'attivazione muscolare per correggere l'errore di predizione.

In presenza di LBP ricorrente o cronico e impoverimento della variabilità motoria del tronco le strategie correttive riflesse a livello spinale non sono più capaci di neutralizzare gli “errori di predizione”. In questo caso, il SNC è costretto ad adattare le anticipazioni predittive efferenti da M1 alle ridotte afferenze propriocettive, al fine di minimizzare gli errori di predizione portando ad adattamenti neuroplastici.

Tutto ciò fornirebbe una spiegazione della riorganizzazione corticale senso-motoria associata a pattern rigidi di controllo motorio. Che potenzialmente potrebbe essere la causa

dell'aumentato carico a livello della colonna vertebrale, della degenerazione dei tessuti spinali e dell'affaticamento muscolare (Meier et al., 2019 [30]).

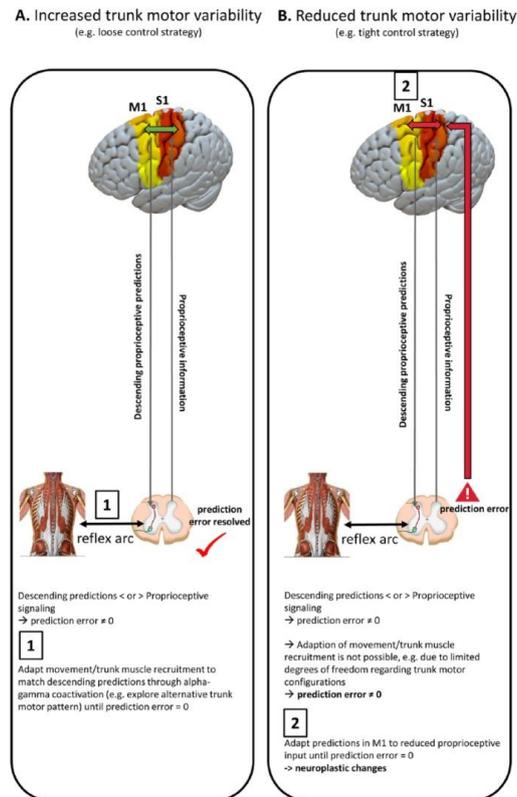


Figura 1 – immagine proveniente dallo studio di Meier et al., 2019 [30]

Obiettivi complessivi di entrambi gli studi

Il presente lavoro è indirizzato ad intercettare i cambiamenti della corteccia senso-motoria nei pazienti con chronic low back pain rispetto ad adulti sani. Inoltre, ha lo scopo di trovare test clinici sulla sensibilità corporea e valutarne la validità/affidabilità.

Questo potrebbe agevolare il clinico durante il processo anamnestico nell'inquadrare meglio i pazienti.

Ulteriormente, esso potrebbe fornire una base per futuri studi d'intervento terapeutico nel trovare strategie di trattamento specifiche per questa categoria di pazienti con disintegrazione senso-motoria.

2. Materiali e Metodi

È stata condotta una ricerca, scegliendo studi che riportano alterazioni a livello della corteccia somato-sensoriale e/o motoria nei soggetti con CNSLBP rispetto a soggetti sani. Non è stato registrato un protocollo a priori, ma per garantire un processo d'elaborazione trasparente sono stati incorporati i consigli della PRISMA-P guideline e del COSMIN Statement.

Criteri d'eleggibilità

Tipo di studio

Sono stati inclusi studi primari quantitativi e studi secondari in lingua inglese.

Revisioni narrative, revisioni critiche, editoriali, dibattiti, revisioni da libri, commentari od articoli di opinione e studi primari qualitativi sono stati esclusi, così come studi pubblicati prima del 2000.

Partecipanti

Sono stati inclusi solo studi condotti su soggetti affetti da NSCLBP, CLBP (con dolore da >3 mesi), dolore tra la dodicesima costa e la piega glutea, con o senza dolore che irradia posteriormente fino al ginocchio. Inoltre, i risultati sono stati poi confrontati con un gruppo di soggetti sani.

Misure d'outcome/Obiettivo

Le misure d'outcome volte a valutare le alterazioni della corteccia senso-motoria e riportare una correlazione al dolore lombare, all'alterato controllo posturale e/o all'alterata propriocezione/sensibilità.

I criteri d'inclusione:

Obiettivo:	studi che investigano cambiamenti strutturali, funzionali o metabolici della corteccia somatosensoria e/o motoria durante dei task motori o sensori (di percezione).
Lingua:	Inglese
Partecipanti:	Adulti con CLBP, NSCLBP (>=3mesi) (dolore tra la T12-dodicesima costa e la piega glutea con o senza irradiazione fino al ginocchio) + gruppo di controllo di adulti sani

Disegno di studio:	<ul style="list-style-type: none"> - Studi primari: Sperimentali, Osservazionali - Studi secondari: Revisioni sistematiche con o senza meta-analisi/-sintesi/-riassunto
Outcome:	<ul style="list-style-type: none"> - Misurazione dei cambiamenti (strutturali, funzionali o metabolici) della corteccia somatosensoriale o motoria misurato con strumenti di neuroimaging. - Associazioni tra C(NS)LBP e questi cambiamenti
Periodo	- Dal 2000 fino al 01.01.2021

Criteri d'esclusione:

Obiettivo:	studi che investigano sull'efficacia di un trattamento senso-motorio rispetto alla riorganizzazione della corteccia senso-motoria.
Lingua:	Abstract e/o testo integrale non in inglese
Partecipanti:	Adulti con radicolopatia/disturbi neurologici, adulti sani con dolore lombare indotto artificialmente, LBP acuto/subacuto o ricorrente
Disegno di studio:	revisioni narrative, revisioni critiche, editoriali, dibattiti, revisioni da libri, commentari od articoli di opinione, studi primari qualitativi

Fonti e Strategia di ricerca

Database

La ricerca è stata condotta da una sola persona. Sono stati cercati i database PubMed, Web of Science e Google Scholar, Cochrane library e Pedro (negli ultimi due non sono stati trovati studi appartenenti), la ricerca è stata svolta ad Agosto 2020 ed aggiornata il 01.01.2021. Inoltre, bibliografie di articoli rilevanti sono state lette per cercare manualmente ulteriori studi.

Stringa di ricerca

La ricerca è stata basata al quesito della tesi e il suo PECO.

P	adulti con CLBP + adulti sani (gr. controllo)
E	adulti CLBP (indagati con neuroimaging e/o test)
C	adulti sani (indagati con neuroimaging e/o test)

O	cambiamenti della corteccia senso-motoria
---	---

Sono stati utilizzati termini di ricerca (keywords) e termini MeSh (medical subject heading) per condurre la ricerca nei database elettronici. I vari termini sono stati combinati con gli operatori Booleani “OR” e “AND”. Per ulteriori informazioni sui “Keywords” e “MeSh-terms” vedi *tabella 2*.

Tabella 2

P – adulti		E – neuroimaging e test		O – cambiamenti corticali		
Combinati con gli operatori Booleani:						
OR		AND	OR		AND	OR
Low back pain – mesh		Proprioception – mesh		cortical reorganization		
Non specific low back pain		Tactile acuity		Central sensitization		
recurrent Low back pain		Postural control		Central nervous system sensitization- mesh		
		Postural Balance – mesh		neuronal plasticity – mesh		
		Sensorimotor control		reorganization		
		Joint motion sense		Somatosensory cortex – mesh		
		Joint position sense		motor cortex – mesh		
		Movement discrimination		sensorimotor cortex - mesh		
		Motor control Impairment				
		Functional laterality - mesh				
		Sit-to-stand				
		Two point discrimination				
		magnetic resonance imaging – mesh				
		functional neuroimaging – mesh				
		transcranial magnetic stimulation – mesh				
		resting-state functional magnetic resonance imaging;				
		Neuroimaging – mesh				

Una descrizione più dettagliata della stringa di ricerca si trova alla fine di questo lavoro (capitolo 9).

Selezione degli studi

Una prima scrematura degli studi trovati è stata fatta leggendo i titoli e gli abstracts secondo criteri d'eleggibilità. Sono in seguito stati esclusi i doppi. Infine, i criteri di scelta appropriata sono stati applicati sui full-text degli studi rimasti.

Estrazione dei dati

Sia per l'estrazione dei dati demografici, sia per l'estrazione delle misurazioni d'outcome è stata utilizzata una tabella di contingenza. Le caratteristiche estratte dagli studi sono simili a quelle di due revisioni sistematiche, fatte in precedenza (Adamczyk et al., 2018 [49] e Catley et al., 2014 [50])

Demografici

Per i soggetti con LBP sono stati estratti i seguenti criteri: numero campionario, sesso, età, durata del dolore, intensità del dolore, disabilità (Oswestry Disability Index), classificazione del LBP. Per il gruppo di controllo vengono riportati il numero campionario, sesso, età, il tipo di controllo e il p-value (tra il gruppo del LBP e il gruppo di controllo).

Misure d'outcome

Nella tabella Excel vengono rilevati l'obiettivo dello studio, lo strumento di misurazione, intervento distale, zona cerebrale indagata, risultati principali.

Valutazione del "risk of bias" e della qualità metodologica

Fra gli strumenti proposti all'interno del Cochrane Handbook, 2008 [51] per la valutazione del "risk of bias" di studi non randomizzati e studi di tipo osservazionale è stata scelta la Downs and Black Checklist (27 items), 1998 [52]. Essa valuta il *Reporting*, la *Validità esterna* ed *interna (bias e confondimento)* (vedi Appendice 1).

Siccome la Downs and Black Checklist include item, che riguardano studi d'intervento, essa è stata modificata per l'utilizzo nel presente lavoro. Sono stati presi in considerazione gli adattamenti fatti da Adamczyk et al [49], che l'ha usato nella loro revisione sistematica

(“*LumbarTactileAcuity in Patients With LBP and Healthy Controls*”). Per questa ricerca sono stati tolti gli item # 4, 8, 9, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 24, 26, perché sono stati ritenuti non appropriati alla tipologia degli studi.

Grazie alla compatibilità ai vari disegni di studio, tutti gli studi inclusi in questa ricerca sono stati valutati con questo tool, permettendo di confrontare i singoli risultati.

Un limite di questa checklist è che richiede tempo ed expertise da parte del ricercatore.

Sintesi dei risultati

Non verrà fatta una sintesi statistica con meta-analisi, ma una sintesi narrativa/descrittiva dei risultati che emergono dalla revisione.

3. Risultati

Selezione degli studi

Un totale di 477 studi è stato trovato attraverso i database elettronici ed altri fonti (bibliografie/raccomandazioni) (vedi *diagramma di flusso*). Dopo aver letto titoli ed abstracts ed aver rimosso i doppioni sono rimasti 21 studi. Durante la lettura dei full-text, 9 studi sono stati esclusi per motivi che vengono riportati nel capitolo 10.

Sono stati inclusi 12 studi.

Caratteristiche degli studi inclusi

Vedi *tabella demografica*

Risk of Bias

I risultati della valutazione dei “risk of bias” sono riportati nella *tabella Downs and Black*.

I risultati vengono raggruppati in tre sottogruppi, a seconda dell’area indagata.

M1

I quattro studi che hanno indagato la corteccia motoria, hanno ottenuto valori diversi alla Downs & Black Checklist. I valori complessivi, espressi in percentuale, vanno da scarso a moderato. Lo studio di Massè-Alarie et al., 2017 [53] ha raggiunto l’81%, quello di Massè-Alarie et al., 2012 [54] e di Elgueta-Cancino et al., 2018 [55] hanno 63% mentre lo studio di Massè-Alarie et al., 2016 [56] stanno in mezzo. Tutti e quattro hanno buoni valori nel reporting, ma scarsi valori per la validità esterna. Le differenze maggiori si trovano nella sezione della validità interna. Gli ultimi tre studi hanno perso punti per la mancanza del “blinding” e perché i fattori confondenti non sono stati indirizzati in maniera appropriata oppure non riportano informazioni al riguardo.

Il numero campionario è piccolo nei due studi di Massè-Alarie et al., del 2012 [54] e del 2016 [56], rispettivamente con 20 e 24 partecipanti.

S1, S2 e AMS (area motoria supplementare)

La valutazione della qualità metodologica degli studi sulla corteccia somatosensoriale e dell'area motoria supplementare ha rilevato risultati moderati per lo studio di Kim et al., 2020 [57] che ha ottenuto un punteggio complessivo dell'81%.

Gli altri tre studi raggiungono un punteggio totale scarso: tra il 50% e il 63%. Tutti presentano scarsa validità esterna e ridotta validità interna ("blinding" e fattori confondenti). Lo studio di Vrana et al., 2016 [58] ha perso ulteriori punti nel reporting per aver dato risultati poco specifici (senza deviazione standard/inter-quartil range e dando solo numeri indicativi per i p-value ($p = >/< 0.05$). Essi hanno raggiunto solo il 50% del punteggio complessivo.

Il numero campionario era alto nello studio di Kim et al., 2020 [57] (152 persone), mentre era basso negli altri tre studi (tra 22-32 persone).

Varie Zone del Cervello

La valutazione metodologica ha portato a valori complessivi tra il 63% ed il 75%. Come per gli altri studi la validità esterna ed interna è scarsa/moderata. Inoltre, lo studio di Ung et al., 2014 [59] ha uno scarso punteggio nel reporting e raggiunge solo il 63% in totale.

Lo studio di Ung et al., 2014 [59] ha 94 partecipanti, mentre il numero campionario per gli altri tre studi è basso (tra 20-34).

Diagramma di flusso

(Moher et al., 2009 [60] & PRISMA [61])



PRISMA 2009 Flow Diagram

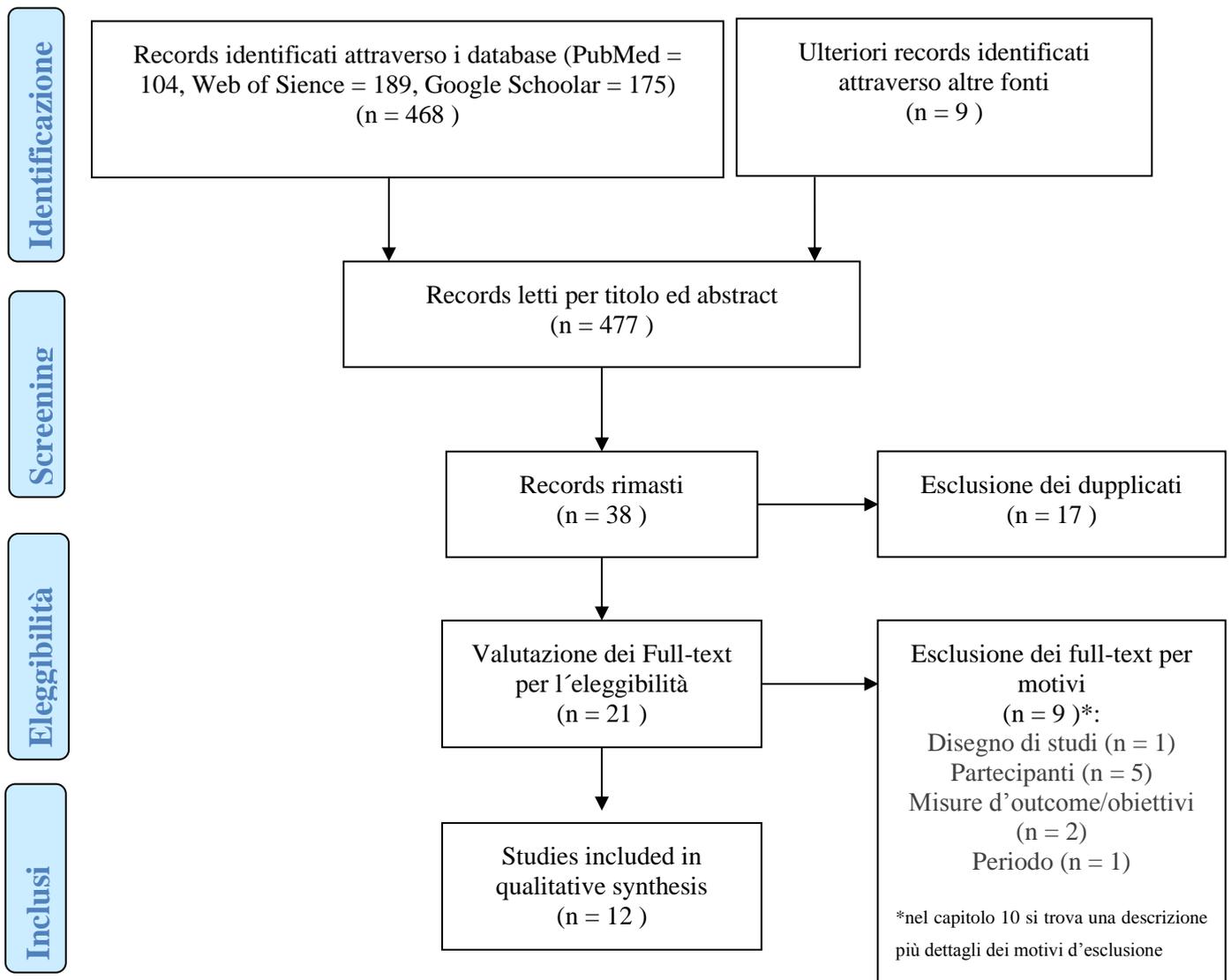


Tabella
demografica 1

Referenze	Gruppo LBP						Gruppo di controllo			
	Dimensione campionaria (f)	Età media (aa) (DS)	Durata del dolore	Tipo di dolore	Intensità del dolore	ODI	Dimensione campionaria (f)	Età media (aa)	p-value tra LBP e sani	Tipo di controllo
Elgueta-Cancino et al., 2018 [55]	20 (11)	32 (+9)	>3 mesi	CLBP	-	-	20 (11)	28 (+5)	sexo (p=1)	Soggetti sani
Massè-Alarie et al., 2017 [53]	dolore a destra (dx): 19 (8) dolore a sinistra (sx): 16 (7)	dx: 33.7 (+-14.4) sx: 43.6 (+-14)	>3 mesi dx: (m= 6aa +-6.8) sx: (m= 5aa +-5.2)	CLBP dx/sx	VAS settimana dx: 4.2 (+-2) sx: 4.2 (+-2.2)	ODI = dx: 22.2 (+-9.4) sx: 24.4 (+-11)	13 (7)	37.6 (+-12.5)	età (p= 0.92) sexo (p=0.46) peso (p=0.22) altezza (p=0.11) BMI (p=0.66)	Soggetti sani
Massè-Alarie et al., 2016 [56]	11 (5) dolore dx: 7 dolore sx: 4	33.8 (+-13.5)	>=3 mesi	CLBP dx/sx	NPRS attuale = 2 (+-1.9)	ODI = 22.7 (+-5.8)	13 (7)	37.6 (+-12.5)	età (p= 0.47) peso (p=0.59) altezza (p=0.12) BMI (p=0.62) Inattività (ore/g) (=0.71)	Soggetti sani
Massè-Alarie et al., 2012 [54]	13 (6)	48.7 (+-6.8)	>=1 anno	CLBP	VAS = 2.9 (+-2.5)	-	9 (5)	53.7 (+-7.4)	età (p= 0.12) peso (p=0.16) altezza (p=0.14)	Soggetti sani
Vrana et al., 2016 [58]	12 (9)	32 (+-6.1, r=24-44)	>6 mesi	CLBP	-	-	20 (8)	33.5 (+-10.7, r=22-61)	età e sesso (p>0.05)	Soggetti sani
Kim et al., 2020 [57]	102 (58)	41.2 (+-12)	>6 mesi (m = 8.6 aa +-8.3)	CLBP	-	-	50 (34)	41.4 (+-12.3)	età (p= 0.92) sexo (p=0.17)	Soggetti sani
Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48]	13 (5)	39 (+-15)	>6 mesi	CLBP	NPRS = 5 (+-2)	ODI = 21 (15)	13 (5)	42 (+-18)	età (p= 0.14) sexo (p=0.12)	Soggetti sani
Sharma et al., 2011 [62]	11 (?)	33.6 (+-10.6)	>3 mesi (m= 10.6 aa +-8.3)	CLBP	moderato (SF-MPQ totale= 17.6 +- 8)	MODS= 34.6 (+-24)	11 (?)	31.4 (+-13.9)	età (p=0.1)	Soggetti sani

Tabella
demografica 2

Referenze	Gruppo LBP						Gruppo di controllo			
	Dimensione campionaria (f)	Età media (aa) (DS)	Durata del dolore	Tipo di dolore	Intensità del dolore	ODI	Dimensione campionaria (f)	Età media (aa)	p-value tra LBP e sani	Tipo di controllo
Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63]	17 (11)	33.3 (+7.9)	>6 mesi	CLBP	NPRS = 4.5 (+2)	ODI-2 = 20.6 (+7.6)	17 (12)	31.8 (+8.2)	età (p>0.05) peso (p=0.036) altezza (p>0.05) BMI (p>0.05)	Soggetti sani
Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64]	15 (4)	39.7 (+13.5)	>6 mesi	CLBP	-	-	14 (9)	33.6 (+12.6)	età e sesso (p>0.05)	Soggetti sani
Ung et al., 2014 [59]	47 (22)	37,3 (+12.2, r= 19-60)	>6 mesi (m = 8.55 aa +- 7.81)	CLBP	-	-	47 (22)	37.7 (+7.8, r= 19-60)	sessu (p=1)	Soggetti sani
Jacobs et al., 2010 [65]	10 (5)	39.2 (+ 6.33)	>1 anno	CLBP	NPRS = 1.78 (+0.92)	ODI= 13 (+7)	10 (5)	35.4 (+5.25)	età (p= 0.36) sessu (p=1) peso (p=0.26) altezza (p=0.54)	Soggetti sani

1 – 4 studi su M1
5 – 8 studi su S1, S2 ed AMS
9 –
12 studi su altre aree

Aa	Anni	NPRS	Numeric Pain Rating Scale
DS	deviazione standard	MODS	Modified Oswestry Disability Scale
F	Femmine	ODI	Oswestry Disability Index
M	Media	SF-MPQ	Short Form McGill Pain Questionnaire
R	Range	VAS	Visual Analogue Scale

Tabella Misure d'Outcome

Referenze	Obiettivo dello studio	Intervento/Stimolo distale	Zona cerebrale indagata	Strumento misurazione	Risultati principali (statisticamente significativi se non diversamente esplicitato)
Elgueta-Cancino et al., 2018 [55]	Valutare la relazione tra l'organizzazione neuronale in M1 e le funzioni motorie e sensoriali.	EMG (erettori spinali di L3 e L5)	M1 (erettori spinali)	TMS di M1	In soggetti con CLBP la rappresentazione in M1 dei muscoli della schiena (erettori spinali) era più complessa e distribuita diversamente. Lo "smudging" in M1 era presente in soggetti con CLBP e scarso performance del task motorio. Era stata osservata una differenza della performance motoria e della funzione sensoriale tra i due gruppi, ma la relazione era scarsa e non lineare con la riorganizzazione di M1 .
Massè-Alarie et al., 2017 [53]	1. Individuare l'eccitabilità di M1 (controlaterale al lato più doloroso) e riportare eventuali differenze in soggetti con LBP destro vs LBP sinistro. 2. I cambiamenti dell'eccitabilità di M1 correlati al cLBP si trovano in entrambi gli emisferi?	EMG bilaterale del MF (multifidi) superficiale, deltoideo anteriore e semitendinoso	M1 (MF)	TMS di M1 (zona MF)	Soggetti con CLBP destro avevano una eccitabilità maggiore di M1 (bilaterale) rispetto ai soggetti CLBP sinistro e ai sani. In questi soggetti l'eccitabilità era correlata ad un APA precoce dei MF sia per la flessione delle braccia sia per l'estensione d'anca sinistra. Non si osservavano differenze tra tutto il gruppo dei CLBP e i sani nè dell'eccitabilità, nè del APA dei MF.

<p>Massè-Alarie et al., 2016 [56]</p>	<p>Ipotizzavano che l'attivazione isometrica dei MF fosse ridotto nei soggetti con CLBP e correlati a cambiamenti funzionali di M1.</p>	<p>EMG bilaterale dei MF (L5 e tra L1-2)</p>	<p>M1 (MF)</p>	<p>TMS di M1 (zona MF)</p>	<p>a) Nei soggetti con CLBP avevano trovato un ridotto livello di "short-interval intracortical inhibition (SICI)" die MF nell'emisfero sx (senza correlazione con il lato doloroso). b) C'era una correlazione inversa tra attivazione isometrica dei MF e l'AMT (ovvero una correlazione parallela tra MF ed eccitabilità di M1), nei soggetti sani. Non c'era differenza tra l'attivazione dei MF ed il lato più doloroso. c) Maggiore è l'intensità del dolore, maggiore è la discrepanza tra attivazione die MF dx/sx (indipendentemente dal lato più doloroso).</p>
<p>Massè-Alarie et al., 2012 [54]</p>	<p>indagare l'APA del trasverso dell'addome e l'eccitabilità di M1 nel CLBP</p>	<p>EMG (obliqui interni bilaterale e trasverso del addome sottostante),</p>	<p>M1 (TA)</p>	<p>TMS di M1</p>	<p>Nei soggetti con CLBP l'attivazione del iTA avveniva in ritardo rispetto al gruppo di controllo. Ciò non accadeva per il cTA (p=0.008). Il periodo di co-attivazione anticipatorio dei due era ridotto (p=0.018). Non c'era differenza tra i due gruppi per il PEM incondizionato dei iTA e cTA. Più bassi "active motor thresholds (AMT)" in M1 erano correlati ad una miglior sincronizzazione del TrA/IO onset in entrambi i gruppi. Il SICI del PME condizionato del cTA era ridotto nei soggetti CLBP. Il SICI e l'eccitabilità di M1, esaminato con l'AMT, vengono influenzati dagli input propriocettivi (ai network corticali e sottocorticali).</p>

<p>Vrana et al., 2016 [58]</p>	<p>L'ossigenazione dell'AMS e di S1 è diversa in soggetti con CLBP rispetto ai sani in seguito a uno stimolo PA doloroso di L3?</p>	<p>HR, RMD-Q, PDI, PA su L3 (doloroso, non doloroso e con un pennello)</p>	<p>AMS e S1</p>	<p>fNIRS</p>	<p>Il paragone diretto tra i due gruppi non ha rilevato differenze emodinamiche significative in S1 e nell'AMS (per nessuno dei tre interventi). La alta varianza degli risultati nei soggetti con CLBP indica la presenza di sottogruppi.</p>
<p>Kim et al., 2020 [57]</p>	<p>Confrontare il network di S1 durante un test di acuità tattile in soggetti con LBP vs soggetti sani. (Rivalutarlo dopo 4 settimane di agopuntura.)</p>	<p>two-point discrimination threshold (2PDT) schiena lombare e dito</p>	<p>S1</p>	<p>RMs e DTI</p>	<p>L'acuità tattile nei soggetti con CLBP rispetto ai sani è aumentata a livello della schiena (p=0.01), mentre non lo è nel dito (p=29). La ansiotropia frazionaria della sostanza bianca nell'area adiacente a S1 (regione di interesse: lombare dx, sx e dito sx (rispettivamente p=0.01, p=0.04, p=0.0001)) é ridotta nei soggetti CLBP rispetto ai sani. Il volume della sostanza grigia di S1-lombare e S1-dito é maggiore nei soggetti CLBP rispetto ai sani (p=007). C'è una correlazione tra volume della sostanza grigia della regione d'interesse S1-lombare e il 2PDT-lombare (p=0.02), non invece tra S1-dito e 2PDT-dito (p=0.48).</p>

<p>Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48]</p>	<p>Paragonare l'attività corticale somatosensoriale durante uno stimolo meccanosensorio a livello lombare tra soggetti con CLBP vs i sani</p>	<p>pressione PA (postero-anteriore) a livello di L1, L3 e L5</p>	<p>S1 e S2</p>	<p>RMf</p>	<p>L'applicazione di una pressione non dolorosa in PA (su L1, L3, L5) porta ad una risposta emodinamica significativa nella corteccia somatosensoria (in entrambi i gruppi). Non c'era evidenza di reorganizzazione neuronale a livello di S1. In S2 dx la risposta neuronale è maggiore nei soggetti sani ($p < 0.05$) e l'attivazione era ridotta in entrambi gli emisferi nel gruppo del CLBP. È stata identificata una rappresentazione somatotopica in S2 dx nei soggetti sani.</p>
<p>Sharma et al., 2011 [62]</p>	<p>Indagare se determinati metaboliti (specifici dei neuroni, delle cellule gliali e del sistema di neurotrasmissione della glia-neuronale) in S1 siano alterati e correlabili al dolore in soggetti con LBP</p>	<p>SF-MPQ, MODS, FABQ, BDIS</p>	<p>metaboliti in S1</p>	<p>¹H-MRS</p>	<p>Nei soggetti con CLBP la concentrazione complessiva (overall) dei metaboliti in S1 bilaterale (dx>sx) era più bassa rispetto nei sani. Due metaboliti erano correlati in modo negativo/positivo alla durata del dolore (rispettivamente N-acetilaspargato e Glutamina/Glutammato).</p>

<p>Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63]</p>	<p>1. Individuare differenze nella connettività funzionale a livello del network senso-motorio in soggetti con NSLBP rispetto ai sani 2. Riportare la correlazione tra connettività funzionale senso-motoria e la performance al STSTS</p>	<p>STSTS su superficie stabile ed instabile</p>	<p>varie zone del cervello</p>	<p>RS-RMf</p>	<p>I soggetti con NSLBP impiegano più tempo per svolgere il STSTS-task rispetto ai sani ($p=0.002$). La 'connettività funzionale a riposo' è aumentata nei NSLBP nelle regioni: giro frontale medio dx, giro frontale superiore dx e il lobulo VI del verme. Nei sani invece è aumentata nelle regioni: AMS sx, giro precentrale (M1) sx, lobulo IV e V del cervelletto. I NSLBP presentano ridotta densità della 'connettività funzionale a riposo' (long-range) della AMS ($p=0.001$) e (short-range) del giro postcentrale (S1) sx ($p=0.001$). La ridotta 'connettività funzionale a riposo' del giro precentrale (M1) sx e del lobulo VI e V del cervelletto erano correlati all'aumento della durata del STSTS-task ($p=0.04$).</p>
<p>Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64]</p>	<p>Paragonare il motor imagery-network tra soggetti con CLBP vs sani</p>	<p>Video clips da 4 secondi</p>	<p>varie zone del cervello</p>	<p>RMf</p>	<p>Il gruppo con CLBP (rispetto ai sani) presentava ridotta attività neuronale nell'AMS sx e nel giro-, solco-temporale superiore dx. La connettività funzionale dimostrava un aumento significativo nel M1-network nei soggetti con CLBP.</p>
<p>Ung et al., 2014 [59]</p>	<p>1. Identificare i soggetti con CLBP sulla base dei cambiamenti strutturali del cervello 2. Riportare i cambiamenti patologici nelle diverse regioni del cervello</p>	<p>-</p>	<p>Densità della sostanza grigia di varie aree del cervello</p>	<p>RM</p>	<p>Sono stati riconosciuti i soggetti con CLBP rispetto ai sani analizzando la sostanza grigia, con accuratezza diagnostica del 76%. Nei soggetti CLBP è stata trovata un aumento significativo della sostanza grigia soprattutto in S2 e, seppure in maniera ridotta, anche in M1 e S1 (misurato con SVM e VBM).</p>

<p>Jacobs et al., 2010 [65]</p>	<p>Determinare se il LBP é associato ad un'alterato controllo posturale e cambiamenti della fisiologia cerebrale motoria.</p>	<p>EMG (obliqui interni bilaterale, erettori spinali bilaterali e deltoide del braccio che si muove), NPRS, MODQ</p>	<p>varie zone del cervello</p>	<p>EEG, EOG, Alpha ERD, BS</p>	<p>La velocità nel sollevare un braccio è statisticamente simile tra i due gruppi. I soggetti con LBP dimostrano una correlazione negativa significativa tra l'ampiezza del BP e la latenza nell'onset dell'APA degli erettori spinali controlaterali. Maggiore ampiezza del BP corrisponde a earlier APA onset latencies. I soggetti con LBP hanno una topografia spaziale diversa dell'alpha ERD. Nei soggetti con LBP l'alpha ERD era significativo bilateralmente negli elettrodi centrali e parietali mentre nei soggetti sani lo era solo negli elettrodi controlaterali e intermedi rispetto al braccio che si muoveva. Questo fa pensare che soggetti con CLBP hanno un'alterata attività cerebrale prima di un movimento volontario.</p>
--	---	--	--------------------------------	--------------------------------	---

AMS	area motoria supplementare	fNIRS	functional near-infrared spectroscopy	RMs	risonanza magnetica strutturale
APA	aggiustamento posturale anticipatorio	GM	grey matter (sostanza grigia)	RS	resting state
AMT	active motor threshold	HR	heart rate	SF-MPQ	Short Form McGill Pain Questionnaire
BP	Bereitschaftspotential	MI	motor imagery (immaginazione motoria)	SICI	short-interval intracortical inhibition
BDIS	Back Depression Inventory Scale	MF	Multifidi	STSTS	sit-to-stand-to-sit
CoG	Centre of Gravity	MODS	Modified Oswestry Disability Scale	SVM	support vector machines
CoP	centre of pressure	M1	corteccia motoria primaria	S1	corteccia somatosensoria primaria
DTI	Diffusion Tensor Imaging	NPRS	Numeric Pain Rating Scale	S2	corteccia somatosensoriale secondaria
EEG	Electroencephalographic	PA	postero-anteriore	TMS	transcranial magnetic stimulation
EMG	Electromyographic	PDI	pain detect inventory	(i/c)TA	(ipsilaterale/controlaterale) trasverso dell'addome
EOG	Electrooculographic	PEM	Potenziali Evocati Motori	VBM	voxel-based morphometry
ERD	event-related desynchronization	RMD-Q	Roland-Morris Disability Questionnaire	1H-MRS	proton magnetic resonance spectroscopy
FABQ	Fear-Avoidance Belief Questionnaire	RMf	risonanza magnetica funzionale	2PDT	two-point discrimination threshold

1 - 4	studi su M1
5 - 8	studi su S1, S2 ed AMS
9 - 12	studi su altre aree

Risk of Bias
Downs and Black[52]

Referenze	Reporting							Validità esterna		Validità interna							QI	%QI
	1	2	3	5	6	7	10	11	12	Bias				Confondimento		Potenza		
										15	16	18	20	22	25	27		
Elgueta-Cancino et al. [55]	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	NA	10	63%
Massè-Alarie et al., 2017 [53]	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	NA	13	81%
Massè-Alarie et al., 2016 [56]	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	NA	12	75%
Massè-Alarie et al., 2012 [54]	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	NA	10	63%
Vrana et al., 2016 [58]	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	NA	8	50%
Kim et al. [57]	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	NA	13	81%
Hotz-Boendermaker et al. [48]	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	NA	10	63%
Sharma et al. [62]	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	NA	10	63%
Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., [63]	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	NA	12	75%
Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64]	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	NA	11	69%
Ung et al. [59]	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	NA	10	63%
Jacobs et al. [65]	1	1	1	2	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	NA	12	75%

QI somma dei punti assegnati ai singoli studi in base agli item rilevanti. Un punteggio più alto si riferisce ad un "risk of bias" più basso.

%QI proporzione normalizzata dei punti rispetto al numero degli item usati (e il loro peso).

NA indica non applicabile

QI Indice di qualità

1 - 4 studi su M1

5 - 8 studi su S1, S2 ed AMS

9 - 12 studi su altre aree

Sintesi dei risultati

I risultati principali degli studi sono stati divisi in tre sottogruppi a seconda dell'area encefalica analizzata: la corteccia motoria primaria (4 studi), la corteccia somatosensoriale e l'area supplementare motoria (4 studi) e varie zone del cervello (4 studi).

In generale, se non diversamente esplicitato, i risultati riportati hanno raggiunto significatività statistica.

M1

Elgueta-Cancino et al., 2018 [55] hanno cercato di identificare le differenze, tra soggetti sani e con CLBP, nella organizzazione neuronale in M1 e se esse siano correlate ad un alterato controllo motorio e/o percezione sensoriale. Hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica (TMS) su M1 e l'elettromiografia (EMG) sugli erettori spinali di L3 e L5. Hanno rilevato, a livello corticale M1, che la rappresentazione è più complessa e si distribuisce diversamente nei soggetti con CLBP. Il volume della mappatura di M1 tende ad essere più piccolo nei soggetti con CLBP, anche se non è statisticamente significativo. Non c'è invece correlazione tra performance motoria e la mappatura in M1.

Nei soggetti con CLBP la rappresentazione dei muscoli lombari in M1 è localizzata più anteriormente.

Massè-Alarie et al., 2017 [53] hanno indagato se l'eccitabilità di M1 nella zona dei multifidi (MF) cambia tra soggetti sani, soggetti con CLBP a destra (dx) e CLBP a sinistra (sx). Lo studio ha rilevato una maggiore eccitabilità di M1 nei soggetti con CLBP dx (rispetto ai CLBP sx ed ai sani). Il risultato è anche correlato ad un aggiustamento posturale anticipatorio (APA) eccessivamente precoce durante il controllo della schiena nei movimenti focali. Questi risultati erano statisticamente significativi, mentre non c'era differenza statistica tra i soggetti con CLBP e i sani per l'eccitabilità di M1 e dell'APA dei MF.

Massè-Alarie et al., 2016 [56] hanno ipotizzato che l'attivazione isometrica dei MF fosse ridotta in CLBP e ciò fosse parallelo ai cambiamenti funzionali di M1. Nei soggetti con CLBP (con lateralità del dolore dx/sx) il "short-interval intra cortical inhibition (SICI)" (dei circuiti di inibizione) fosse ridotto nell'emisfero sx.

Gli autori hanno trovato una relazione inversa tra l'attivazione isometrica dei MF e l' active motor threshold (AMT) (AMT aumentato è correlato a bassa eccitabilità di M1 (Massè-Alarie et al., 2017 [53])) nei soggetti sani. Tale relazione era assente nei soggetti con CLBP.

All'aumentare dell'intensità del dolore, aumenta la lateralità d'attivazione dei MF (tra dx/sx). Questo indipendentemente dal lato doloroso.

Anche Massè-Alarie et al., 2012 [54] hanno indagato l'eccitabilità di M1, ma per la zona del muscolo trasverso dell'addome/obliquo interno. Oltre a questo, hanno valutato se ci fossero differenze dell'APA. L'attivazione del trasverso dell'addome ipsilaterale (iTA) avveniva in ritardo nei soggetti con CLBP (statisticamente significativo). Questo non avviene nel trasverso dell'addome controlaterale (cTA). I potenziali evocati motori (PEM) incondizionati non riportavano differenze tra i due gruppi per *i* e *cTA*. In generale, un basso AMT era correlato ad una migliore sincronizzazione dell'onset del TA. Il SICI del PEM condizionato del cTA era ridotto nei soggetti CLBP.

Gli autori deducono che l'assenza del SICI e la mancata correlazione tra APA e tempismo del TA indica un alterata pianificazione di M1 per l'attivazione anticipatoria del iTA.

S1, S2 e AMS

Nello studio di Vrana et al., 2016 [58] dando un input doloroso in PA su L3 hanno misurato l'ossigenazione in S1 e AMS. Non hanno rilevato differenze emodinamiche significative tra i due gruppi. Un aspetto interessante è il fatto che, rispetto ai soggetti sani, alcuni soggetti con CLBP, hanno ottenuto risposte significativamente più alte, mentre altri hanno risultati significativamente più bassi. Questo indica la possibile presenza di sottogruppi.

Dello studio di Kim et al., 2020 [57] è stata considerata solo la prima parte sul test d'acuità tattile (2PDT sul dito e la schiena) e l'analisi strutturale di S1.

Mentre l'anisotropia frazionaria della sostanza bianca nei soggetti con CLBP nella zona adiacente a S1 è ridotta sia per la lombare dx/sx che per il dito sx, il volume della sostanza grigia in S1 per la regione d'interesse lombare e del dito è aumentato nei soggetti con CLBP. Essi hanno trovato una correlazione tra l'aumentato volume della sostanza grigio nella zona d'interesse lombare (non invece del dito) e l'outcome più scarso al 2PDT.

Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48] hanno applicato uno stimolo non doloroso su L1, L3 e L5 e hanno misurato l'attività di S1 e S2. Essi hanno rilevato una risposta emodinamica della corteccia somatosensoriale significativa in entrambi i gruppi. Non c'erano segni di riorganizzazione funzionale a livello di S1 tra i due gruppi. La risposta neuronale di S2 dx era maggiore nei soggetti sani, a sx era presente solo nei soggetti sani (anche se in maniera minore rispetto a dx). L'emisfero destro sembra essere il posto preferenziale nel processare gli input meccano-sensoriali spinali.

Per i soggetti sani è stata trovata un'organizzazione somatotopica in S2 dx che mancava nei soggetti con CLBP.

Misurando diversi metaboliti a livello di S1, Sharma et al., 2011 [62], hanno trovato una riduzione generale dei metaboliti bilateralmente (dx>sx) nei soggetti con CLBP. Essi hanno trovato due metaboliti che erano correlati alla durata del dolore: il n-acetilasparginato in modo negativo e la glutammina/glutammato in modo positivo.

È stata trovata una ridotta quantità di colina in S1 dx, un metabolita che si pensa essere coinvolto nella sintesi e degenerazione della membrana. Il glutammato è in relazione con la sensibilizzazione del dolore cronico.

Varie Zone del Cervello

Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63] avevano come obiettivo di identificare differenze della connettività funzionale del sistema senso-motorio nei soggetti con NSLBP e trovare una correlazione con il sit-to-stand-to-sit-task (STSTS). Essi hanno valutato diverse aree del cervello: qui vengono riportati solo i dati che riguardano le regioni della corteccia motoria e/o somatosensoriale. I soggetti con NSLBP presentavano una ridotta densità della 'connettività funzionale a riposo' nell'AMS e in S1 sx. Nei soggetti sani invece la densità era statisticamente aumentata nell'AMS sx e M1 sx. Il gruppo del NSLBP impiegava più tempo per eseguire il STSTS-task.

Solo il valore della ridotta densità del 'connettività funzionale a riposo' di M1 sx, lobo IV e V del cervelletto sx nei soggetti con NSLBP era correlata all'aumentata durata del STSTS-task.

Un approccio diverso avevano Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64] che hanno misurato l'attività neuronale durante l'immaginazione motoria. Nel gruppo con CLBP

avevano trovato ridotta attività neuronale nell'AMS sx ed un aumento della connettività funzionale in M1 durante l'immaginazione.

Ung et al., 2014 [59] volevano identificare soggetti con CLBP in base alla struttura della corteccia. L'accuratezza diagnostica era del 76%. Soggetti con CLBP presentavano un aumento significativo della sostanza grigia in S2 sx ed in maniera ridotta pure in M1 sx e S1 sx.

Jacobs et al., 2010 [65] avevano come obiettivo di identificare cambiamenti del controllo motorio ed eventuali correlazioni con cambiamenti della fisiologia motoria a livello cerebro-corticale. Sebbene la velocità di sollevare un braccio fosse statisticamente simile tra i due gruppi, i soggetti con CLBP presentavano una correlazione negativa tra l'amplitudine del Bereitschaftspotential (BP) e la latenza dell'APA onset degli erettori spinali controlaterali. Inoltre, c'erano differenze nella topografia spaziale dell'alpha 'event-related desynchronization' (ERD) tra i due gruppi. Questo potrebbe indicare che i soggetti con CLBP prima del movimento presentano un'alterata attività cerebrale.

4. Discussione

Fare un confronto quantitativo tra gli studi non è possibile. Gli studi hanno utilizzato strumenti e metodi diversi per misurare le alterazioni della corteccia senso-motoria. In più sono stati applicati task motori, movimenti e/o test di sensibilità diversi e non paragonabili tra di loro.

Riorganizzazione della corteccia senso-motoria

Attività neuronale

I risultati, riguardanti la riorganizzazione centrale e l'attività neuronale della corteccia sensoria e motoria, sono controversi. In M1 è stato trovato un aumento dell'eccitabilità neuronale in soggetti con CLBP/CNSLBP, anche se in soggetti con dolore unilaterale l'aumento è stato trovato solo nei soggetti con CLBP dx (Massè-Alarie et al., 2012 [54], Massè-Alarie et al., 2016 [56], Massè-Alarie et al., 2017 [53]). Diversamente da queste scoperte, durante l'immaginazione motoria si è osservata una riduzione dell'attività neuronale nell'AMS nei soggetti con CLBP rispetto ai sani (Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64]).

Nel 2016, Parker et al. [66] hanno condotto una revisione sistematica sulla eccitabilità della corteccia motoria in soggetti con dolore cronico. Tra il totale dei soggetti con dolore cronico e i soggetti sani, non risulta differenza significativa. Prendendo solo i soggetti con dolore cronico, i risultati individuali sull'eccitabilità della corteccia motoria sono ambigui e non univoci: alcuni hanno eccitabilità aumentata, altri ridotta.

In altra revisione sistematica i pazienti con CLBP, che percepivano mobilizzazioni o stimoli dolorosi, presentavano un aumento dell'attività neuronale in M1, S1 e S2. Questo è stato osservato in cinque studi (Kregel, Meeus, Malfliet et al., 2015 [67]).

Gli studi di questo lavoro sulla eccitabilità della corteccia somato - sensoriale hanno rilevato risultati diversi tra di loro:

- Kim et al., 2020 [57] hanno rilevato un aumento del volume della sostanza grigia in S1 in soggetti con CLBP. Anche, Ung et al., 2014 [59] hanno trovato un aumento della sostanza grigia in S1 (anche se maggiore in S2). Entrambi gli studi hanno un numero campionario alto ma qualità metodologica moderata, scarsa. Questi risultati non vengono confermati dalla revisione sistematica di Kregel, Meeus, Malfliet et al., 2015 [67], dove emergono risultati contrastanti. Tre studi riportano diminuzione della sostanza grigia in S1 e S2, mentre uno riporta aumento.

- Nessuna differenza statisticamente significativa dell'emodinamica della corteccia tra i due gruppi (Vrana et al., 2016 [58], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48]). Entrambi questi studi hanno scarsa qualità metodologica ed un numero campionario basso.
- Risultati diversi per S1 ed S2 (nei soggetti con CLBP) (Kim et al., 2020 [57], Ung et al., 2014 [59], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48])
- Una grande variabilità dei risultati nel gruppo con CLBP (indicando la presenza di sottogruppi) (Vrana et al., 2016 [58], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48]). Anche altri autori parlano di possibile presenza di sottogruppi, che potrebbero spiegare risultati non costanti. Sono stati proposti sottogruppi in base a meccanismi di sensibilizzazione centrale (Karayannis et al., 2012 [68], Aoyagi, He, Nicol et al., 2019 [69]), meccanismi prevalentemente nocicettivi, pattern di tight-control/loose-control (O'Sullivan, 2005 [16]). Langenmaier, Amelung, Karst et al., 2019 [70] hanno identificato tre sottogruppi basati sulla qualità di vita mentale, fisica e fattori psicologici per poter indirizzare il trattamento verso una direzione specifica. Identificare certi sottogruppi, prima di indagare i meccanismi e le correlazioni tra cambiamenti della corteccia e output senso-motorio/dolore, potrebbe dare risultati più consistenti ed omogenei.

Lo studio di Jenkins, Chang, Buscemi et al., 2021 [71] misurava l'eccitabilità di varie zone cerebrali in soggetti con LBP acuto. 6 mesi dopo hanno rivalutato l'eccitabilità e l'intensità del dolore (sviluppo di CLBP). A tempo 0 è stata trovata una diminuzione dell'attività di S1 e S2 correlata allo sviluppo di CLBP (6 mesi dopo). Lo studio di Jenkins, Chang, Buscemi et al., 2021 [71] misurava l'eccitabilità di varie zone cerebrali in soggetti con LBP acuto. Sei mesi dopo hanno ricontrollato l'eccitabilità e l'intensità del dolore (eventuale evoluzione in CLBP). Gli autori hanno trovato una correlazione tra la ridotta attività neuronale di S1 e S2 al tempo 0 e lo sviluppo di CLBP, sei mesi dopo. Inoltre, per diminuire la probabilità di cronicizzazione, suggeriscono che, per questi soggetti in fase acuta di LBP, il trattamento debba includere un retraining senso-motorio e/o stimolazione magnetica transcranica eccitatoria. Un altro aspetto interessante dello studio erano i livelli elevati di depressione, ansia, stress, catastrofismo e bassa self-efficacy al tempo 0 in soggetti che continuavano ad avere male anche sei mesi dopo (CLBP). Ciò sembra correlato ad un aumento dell'eccitabilità (al tempo 0) di regioni del cervello, coinvolte in funzioni psicologiche (come p.e. la corteccia pre-frontale).

Connettività funzionale

La connettività funzionale esamina la comunicazione e correlazione tra due regioni cerebrali. Due regioni si considerano funzionalmente connesse quando la loro attività si presenta con una relazione statistica. Dividere il cervello in regioni di interesse e confrontare la loro attività, è un metodo per fare delle analisi più potenti. È da tenere presente che la correlazione non deve per forza essere causale. La connettività funzionale resting-state invece misura le attività senza che il soggetto esegua un movimento/task (Eickhoff & Müller, 2015 [72], Helion et al., 2019 [73], Finn et al., 2015 [74]).

Solo due studi, inclusi in questa revisione, parlano della connettività funzionale.

Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64] riportano un **aumento** della connettività funzionale di varie regioni associate al network di M1 durante l'immaginazione motoria (nei soggetti con CLBP). Questo indica dei cambiamenti già in fase di pianificazione del movimento. L'aumento della connettività funzionale potrebbe derivare dal fatto che i soggetti con CLBP necessitano un maggiore reclutamento neuronale per la pianificazione di un movimento. Si potrebbe trattare anche di un processo neuronale mal-adattativo che porta ad una diminuita soglia di dolore ed aumentata eccitabilità neuronale, che influenza poi la connettività funzionale.

La densità della connettività funzionale a riposo nell'AMS sx e di S1 sx sembra **minore** in soggetti con CLBP (Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63]). Gli autori non sono riusciti a trovare una correlazione tra la densità e il STSTS task.

Ad oggi non è ancora del tutto chiarito cosa causi questo cambiamento della connettività funzionale o quale sia l'effetto. I due studi hanno comunque utilizzato metodi di misurazione e d'intervento diversi, che rendono difficile il confronto diretto.

Smudging

Due studi di questa revisione riportano risultati che indicano lo "smudging" (sovrapposizione o delineazione più diffusa della rappresentazione corticale del corpo (Tsao et al., 2011 [75], Schabrun et al., 2017 [76])). In M1 la rappresentazione degli erettori spinali (ES) è stata spostata **anteriore** in soggetti con CLBP, rispetto alla rappresentazione dei ES nei sani. Questo spostamento corrispondeva ad un peggiore performance motorio (Elgueta-Cancino et

al., 2018 [55]). In S2 dx manca l'organizzazione somatotopica nei soggetti con CLBP Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48].

Altri studi riportavano lo “smudging” corticale (Tsao et al., 2011 [75], Schabrun et al., 2017 [76]). Diverso dallo studio di Elgueta-Cancino et al., 2018 [55] : questi tre studi hanno indagato soggetti con LBP ricorrente. Due hanno trovato una rappresentazione corticale degli ES, spostato **posteriore** in M1 (Tsao et al., 2011 [75], Schabrun et al., 2017 [76])). Altro studio sulla rappresentazione del trasverso dell'addome in soggetti con LBP ricorrente riporta uno spostamento **postero-laterale** a livello corticale (Tsao et al., 2008 [77]). Si ipotizzava che i risultati incoerenti si sono rilevati per il fatto che alcuni utilizzavano elettrodi superficiali (Elgueta-Cancino et al., 2018 [55], Schabrun et al., 2017 [76]), mentre gli altri studi di Tsao et al., 2011 [75], Galea & Hodges, 2008 [77] utilizzavano elettrodi ad ago (fine wire). Comunque, non è consistente questa ipotesi. La differenza potrebbe essere dovuta ad altre eterogeneità tra gli studi.

Correlazione tra riorganizzazione e controllo motorio/percezione sensoriale

L'aumento dell'eccitabilità in M1 in soggetti con CLBP destro sembra essere correlato ad APA dei MF (Massè-Alarie et al., 2017 [53]). Inoltre l'aumento della eccitabilità (nei soggetti con CLBP) è stata correlata a più bassa attivazione della muscolatura stabilizzatoria del tronco (TA e MF) (Massè-Alarie et al., 2012 [54], Massè-Alarie et al., 2016 [56]). C'è da considerare che questi tre studi sono tutti stati condotti dallo stesso autore (Massè-Alarie). Sembra che per lo studio del 2017 e del 2016 sia stato utilizzato lo stesso gruppo di soggetti sani (*vedi tabella demografica*). La qualità metodologica degli studi va da scarsa a moderata.

Il STSTStask viene eseguito più lentamente dai soggetti con CLBP (Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63]). Lo stesso risultato è stato trovato da Goossens et al., 2019 [78] in uno studio più recente su soggetti con LBP ricorrente. I primi, Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63] sono riusciti a trovare un nesso tra la ridotta densità della ‘connettività funzionale a riposo’ in M1 sx, nel lobo IV e V del cervelletto sx (resting state-RMf) ed il rallentato STSTStask nei soggetti con CLBP. Ciò indica che la riorganizzazione neuronale strutturale di queste aree, sia legata ad una performance più lenta del STSTStask. È uno studio con moderata qualità metodologica, ma basso numero campionario (34 partecipanti). Nel secondo studio, Goossens et al., 2019 [78] hanno ricercato una correlazione

tra l'attività della corteccia senso-motoria e il rallentato STSTStask (RMf), senza trovarla. Gli autori hanno invece rilevato una correlazione tra la ridotta velocità del STSTS task su una superficie instabile e l'attività dell'amigdala e dell'ippocampo. Pertanto suggeriscono che l'attività di aree cerebrali, diverse da quelle senso-motorie, influenzi la performance e la propriocezione.

Elgueta-Cancino et al., 2018 [55] non hanno trovato associazione tra riorganizzazione di M1 e movimenti di dissociazione tra la schiena lombare e toracica. Questo studio ha bassa - moderata qualità metodologica.

È stata osservata una correlazione tra ridotte capacità somatosensoriali e la riorganizzazione di S1 da uno studio (Kim et al., 2020 [57]), mentre non è stata trovata da un altro studio (Goossens et al., 2019 [78]). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che Goossens et al. hanno cercato una correlazione tra segni di riorganizzazione e stimoli vibratorii, mentre Kim et al. l'hanno cercata con acuità tattile (2PDT). Lo studio di Kim et al., 2020 [57] ha un numero campionario alto e moderata qualità metodologica.

Tanti studi di questa revisione hanno trovato segni di riorganizzazione strutturale e/o funzionale della corteccia senso-motoria (Elgueta-Cancino et al., 2018 [55], Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63], Kim et al., 2020 [57], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48], Massè-Alarie et al., 2017 [53], Massè-Alarie et al., 2012 [54], Massè-Alarie et al., 2016 [56], Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64], Ung et al., 2014 [59]). Non tutti i risultati si lasciano mettere in correlazione con i task motori o sensori eseguiti, ma sembra che siano tanti i fattori che influenzano i cambiamenti corticali in soggetti con CLBP. Ad oggi non è chiaro se i cambiamenti corticali sono la causa o l'effetto del dolore alla schiena e/o dell'impairment senso-motorio (Elgueta-Cancino et al., 2018 [55], Zhang, Zhou, Ren et al., 2019 [45]).

Latenza dell'APA/Anticipazione

Varie evidenze indicano un'alterata pianificazione corticale (AMS come anche altre aree) del movimento in soggetti con CLBP. Sia la latenza dell'APA sia alterato AMT indicano questi cambiamenti (Massè-Alarie et al., 2017 [57], Massè-Alarie et al., 2012 [54], Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64], Jacobs et al., 2010 [65]).

Laterizzazione

Nello studio di Ung et al., 2014 [59] hanno trovato un maggiore aumento della sostanza grigia a sinistra (sia in S1 che in S2). Diverso da questo, Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48] hanno trovato maggiore attività nell'emisfero destro, durante uno stimolo postero-anteriore sulle vertebre. Vari fattori confondenti potrebbero aver influenzato i risultati: oltre alla scarsa qualità metodologica di entrambi gli studi, anche il range di età è molto ampio. Nel primo studio la durata del dolore varia tanto tra i soggetti. L'intensità del dolore è solo riportato nello studio di Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48] ed è di intensità media.

In soggetti sani l'attività neuronale durante pressioni in PA è aumentata bilateralmente in S1 e S2 (Boendermaker et al., 2014 [79], Meier et al., 2014 [80]).

Metaboliti

Anche se è stata misurata un'alterata quantità di metaboliti come il n-acetilaspato, il glutammato e la colina e la loro correlazione con il dolore, non è definito con chiarezza il loro ruolo. È da considerare inoltre la scarsa qualità metodologica e il basso numero campionario (22 partecipanti) di questo studio (Sharma et al., 2011 [62]).

La revisione sistematica di Zhao et al., 2016 [81] su soggetti con CLBP, supporta questi ritrovamenti in quanto tre studi hanno rilevato una riduzione del n-acetilaspato in M1 dx, S1 sx e S2 sx.

Uno studio di Kameda, Fukui, Tominaga et al., 2018 [82] ha indagato la corteccia cingolata anteriore e hanno trovato la stessa correlazione tra n-acetilaspato, glutamina/glutammato e CLBP rispetto allo studio di Sharma et al., 2011 [62]. Inoltre, hanno trovato una correlazione significativa tra questi metaboliti ed alcuni questionari della sfera psicologica.

Il n-acetilaspato è stato legato già in precedenza alla depressione in soggetti con CLBP (Grachev et al., 2003 [83]).

Altre aree del cervello

Comunque, non è solo il dolore, il movimento o la percezione che sono legati a processi di riorganizzazione cerebrale in soggetti con CLBP. Un aumento dell'attività neuronale in S1 dx è stato legato ad elevata paura del movimento (Goossens et al., 2019 [78]).

Dall'altra parte una rallentata performance del STSTS-task è stata correlata ad alterazioni di aree del cervello diverse da quelle senso-motorie. È stata trovata una aumentata attività nell'amigdala, nell'ippocampo e nella corteccia orbitofrontale (Goossens et al., 2019 [78]).

Rispetto ai soggetti sani, hanno rilevato un aumento della densità della sostanza grigia in soggetti con CLBP nell'amigdala, il lobo temporale, il cerebello e la corteccia visiva (Ung et al., 2014 [59]).

Evidenziando la complessità e l'interconnessione dei processi cerebrali nell'essere umano.

Eterogeneità degli studi

Gli studi inclusi in questo lavoro, presentano differenze notevoli, sebbene indagano la corteccia senso-motoria. Il numero campionario varia di tanto: sei studi hanno meno di 30 partecipanti (Sharma et al., 2011 [62], Jacobs, Henry & Nagle, 2010 [65], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48], Massé-Alarie et al., 2016 [56], Massé-Alarie et al., 2012 [54], Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64]), mentre Ung et al., 2014 [59] ha 94 partecipanti e Kim et al., 2020 [57] ne ha 152.

Nonostante tutti gli studi valutino M1, utilizzando la TMS, Massé-Alarie et al., 2012 [54] applicano gli elettrodi sul trasverso dell'addome, mentre gli altri tre autori li applicano sui multifidi/erettori spinali (Massé-Alarie et al., 2016 [56], Massé-Alarie et al., 2017[53], Elgueta-Cancino et al., 2018 [55]).

Diverso discorso vale per gli studi che indagano S1 e S2. In ogni lavoro viene utilizzato uno strumento diverso e lo scopo delle indagini è diverso. Viene misurata l'ossigenazione (Vrana et al., 2016 [58]), il volume della sostanza grigia/bianca con eventuale correlazione all'acuità tattile (Kim et al., 2020 [57]), l'attività neuronale inducendo uno stimolo mecano-sensorio (Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48]) e i metaboliti (Sharma et al., 2011 [62]).

Anche i quattro studi che hanno esaminato varie zone cerebrali hanno utilizzato strumenti diversi. Ung et al., 2014 [59] hanno valutato la struttura neuronale, Vrana, Hotz-Boendermaker, Stämpfli et al., 2015 [64] e Jacobs et al., 2010 [65] la funzione neuronale/l'attività e infine Pijnenburg, Brumagne, Caeyenberghs et al., 2015 [63] la connettività funzionale a riposo.

Nonostante tutte le evidenze sulla corteccia senso-motoria, non è possibile trarre conclusioni univoche e complessive, in quanto è presente un'alta eterogeneità dei metodi, indagini e risultati dei vari lavori.

Limiti

Per la valutazione del “reporting” e della qualità metodologica è stata utilizzata la Downs and Black checklist [52]. Il tool richiede expertise nell’epidemiologia e nella valutazione del risk of bias del valutatore.

Il **reporting**, attraverso gli studi, é buono. Nove dei 12 studi hanno raggiunto al minimo 7 su 8 punti. I restanti tre studi hanno un punteggio tra 5-6 su 7 (Vrana et al., 2016 [58], Sharma et al., 2011 [62], Ung et al., 2014 [59]).

La **validità esterna** è valutata con 2 punti, dieci studi hanno ottenuto un punteggio di 0. Solo due studi hanno raggiunto 1 punto (Jacobs et al., 2010 [65], Ung et al., 2014 [59]).

La **validità interna** é scarsa in quattro dei 12 studi (massimo di tre punti su sei) (Massé-Alarie et al., 2012 [54], Elgueta-Cancino et al., 2018 [55], Hotz-Boendermaker et al., 2016 [48], Vrana et al., 2016 [58]). Soltanto due studi raggiungono cinque dei sei criteri (Massé-Alarie et al., 2017[53], Kim et al., 2020 [57]).

Le caratteristiche degli studi ed i loro partecipanti presentano dei limiti.

In otto dei 12 studi il numero campionario non supera i 35 partecipanti. La durata media del dolore varia tanto tra i vari studi (tra 6-10 anni, spesso con deviazione standard elevata), mentre in altri non è nemmeno indicata la durata del dolore (se non superiore a 3/6/12 mesi). Anche l’intensità del dolore varia tra gli studi (tra 2-5/10 sulla scala VAS). Sia la durata che l’intensità del dolore potrebbero avere un effetto sulla riorganizzazione cerebrale come anche sulle capacità senso-motorie.

In generale gli studi hanno indagato e controllato fattori confondenti come età, sesso, peso, altezza, BMI, descrizione dettagliata degli interventi, posizioni d’applicazione degli elettrodi, zone indagate; ma non hanno indagato altri aspetti che potenzialmente possono influenzare l’eccitabilità neuronale, come l’attenzione/pre-attivazione muscolare (Izumi et al., 2000 [84], Schubert et al., 2004 [85]) o riportare informazioni sulla assunzione di farmaci (Ziemann, 2004 [86]).

Il lavoro è stato condotto da un solo autore, con scarsa esperienza personale nella ricerca scientifica; è soltanto il secondo lavoro, da me svolto. Altro limite la lingua, sia l’inglese che l’italiano non sono mia madre lingua e non escludo eventuali errori di traduzione.

5. Conclusione

Ci sono moderate evidenze riguardo i cambiamenti e i processi di riorganizzazione a livello della corteccia senso-motoria in presenza di dolore lombare cronico. I cambiamenti riguardano differenze della eccitabilità della corteccia, della connettività funzionale (a riposo), aumento/riduzione di metaboliti. I risultati sono eterogenei, ciò potrebbe indicare la presenza di sottogruppi nei soggetti affetti da CLBP.

Alcune evidenze suggeriscono che l'emisfero destro e sinistro siano coinvolti e/o interessati in maniera diversa.

Correlazioni tra task motori/sensori e cambiamenti corticali non sono consistenti ma preliminari. Questo viene confermato da altre revisioni sistematiche riguardo questo tema.

Ci sono comunque varie altre zone del cervello che presentano cambiamenti strutturali e/o funzionali correlati al dolore lombare, a task motori/sensori o fattori emotivi.

Indirizzare il trattamento fisioterapico sia in fase acuta che cronica per il miglioramento della performance senso-motoria sembra essere indicato, ma non per tutti i soggetti. Per questo sembra necessario inquadrare bene il soggetto interessato in tutta la sua complessità. Le capacità senso-motorie, con eventuali pattern di tight/loose control, meccanismi di dolore, ecc. sono alla base ma altrettanto importanti sono le valutazioni di fattori psico-sociali/emotivi. Questo permette alla fine di offrire al paziente un trattamento ritagliato sulle sue menomazioni e necessità.

Futuri studi dovrebbero tenere presente la possibile presenza di sottogruppi. Cercare di avere gruppi più omogenei riguardo la durata e l'intensità del dolore come anche l'età dei soggetti.

Indagare e controllare i fattori confondenti come farmaci ad azione central, fear-avoidance, self-efficacy, ecc. potrebbero dare informazioni più consistenti e dettagliate.

Studi longitudinali che seguono i soggetti per più tempo potrebbero dare maggiori informazioni sulla questione causa-effetto.

Rimangono da approfondire le correlazioni tra alterato controllo motorio/percezione somato-sensoria e cambiamenti della corteccia senso-motoria e come identificare anche altri possibili fattori/meccanismi, che si correlano con i cambiamenti corticali.

Conflitto d'interessi:

Non ci sono conflitti d'interessi.

6. Key Points

Gli studi inclusi in questa revisione sono di qualità metodologica diversa. Hanno utilizzato strumenti e test senso-motori diversi. Il CLBP è una condizione complessa con molteplici aspetti che la possono influenzare. Considerando tutto ciò, non è stato possibile raggiungere conclusioni definitive ma piuttosto tendenze ed osservazioni:

- In soggetti con CLBP sono stati osservati vari cambiamenti a livello della corteccia senso-motoria. Questi riguardano eccitabilità della corteccia, connettività funzionale (a riposo), aumento/riduzione di metaboliti.
- I risultati sono eterogenei tra gli studi.
- Le correlazioni tra task motori/sensori e cambiamenti della corteccia senso-motoria non sono consistenti, altre aree del cervello sembrano giocare un ruolo.
- Rimane non chiara la relazione causale tra dolore, alterata performance e cambiamenti della corteccia senso-motoria.
- Fattori psico-sociali, emotivi e credenze errate influiscono sia sui processi di riorganizzazione corticale sia sulla cronicizzazione del dolore lombare.
- È fondamentale svolgere una valutazione olistica dei soggetti con CLBP, per poter identificare i fattori/limitazioni dominanti dell'individuo ed indirizzare di conseguenza il trattamento.

7. Bibliografia

1. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MTG, Hutchinson A, et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* marzo 2006;15 Suppl 2:S169-191.
2. Waddell. *The Back Pain Revolution.* 1999.
3. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA, American Society of Interventional Pain Physicians. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* agosto 2009;12(4):E35-70.
4. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* febbraio 2008;8(1):8–20.
5. Lidgren L. The bone and joint decade 2000-2010. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):629.
6. Andersson GB. Epidemiology of low back pain. *Acta Orthop Scand Suppl.* giugno 1998;281:28–31.
7. Denteneer L, Van Daele U, De Hertogh W, Truijens S, Stassijns G. Identification of Preliminary Prognostic Indicators for Back Rehabilitation in Patients With Nonspecific Chronic Low Back Pain: A Retrospective Cohort Study. *Spine.* marzo 2016;41(6):522–9.
8. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* giugno 2000;13(3):205–17.
9. Rubin DI. Epidemiology and Risk Factors for Spine Pain. *Neurol Clin.* 1 maggio 2007;25(2):353–71.
10. Meucci RD, Fassa AG, Faria NMX. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2015;49.
11. Fatoye F, Gebrye T, Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol Int.* 1 aprile 2019;39(4):619–26.
12. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* dicembre 2010;24(6):769–81.
13. Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M, Williams CM, Lin C-WC, Maher CG. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain.* gennaio 2016;157(1):225–34.
14. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN.* settembre 2020;161(9):1976–82.
15. Siddall PJ, Cousins MJ. Spinal Pain Mechanisms: Spine. *gennaio 1997;22(1):98–104.*
16. O’Sullivan P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Man Ther.* novembre 2005;10(4):242–55.
17. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med.* 14 luglio 1994;331(2):69–73.
18. Panjabi MM. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. *J Spinal Disord.* dicembre 1992;5(4):383–9; discussion 397.
19. Radebold A, Cholewicki J, Polzhofer GK, Greene HS. Impaired Postural Control of the Lumbar Spine Is Associated With Delayed Muscle Response Times in Patients With Chronic Idiopathic Low Back Pain. *Spine.* 1 aprile 2001;26(7):724–30.

20. Brumagne S, Janssens L, Knapen S, Claeys K, Suuden-Johanson E. Persons with recurrent low back pain exhibit a rigid postural control strategy. *Eur Spine J.* 1 settembre 2008;17(9):1177–84.
21. van Dieën JH, Reeves NP, Kawchuk G, van Dillen LR, Hodges PW. Motor Control Changes in Low Back Pain: Divergence in Presentations and Mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther.* 12 giugno 2018;49(6):370–9.
22. Hodges PW, Richardson CA. Altered trunk muscle recruitment in people with low back pain with upper limb movement at different speeds. *Arch Phys Med Rehabil.* settembre 1999;80(9):1005–12.
23. Sipko T, Kuczyński M. Intensity of chronic pain modifies postural control in low back patients. *Eur J Pain.* 2013;17(4):612–20.
24. Leboeuf-Yde C, Lauritsen JM, Lauritzen T. Why has the search for causes of low back pain largely been nonconclusive? *Spine.* 15 aprile 1997;22(8):877–81.
25. van Dieën JH, Selen LPJ, Cholewicki J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* agosto 2003;13(4):333–51.
26. Hodges PW, Moseley GL. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* agosto 2003;13(4):361–70.
27. Hall TM, Elvey RL. Nerve trunk pain: physical diagnosis and treatment. *Man Ther.* maggio 1999;4(2):63–73.
28. O’Sullivan PB, Mitchell T, Bulich P, Waller R, Holte J. The relationship between posture and back muscle endurance in industrial workers with flexion-related low back pain. *Man Ther.* novembre 2006;11(4):264–71.
29. Dankaerts W, O’Sullivan P, Burnett A, Straker L. Differences in sitting postures are associated with nonspecific chronic low back pain disorders when patients are subclassified. *Spine.* 15 marzo 2006;31(6):698–704.
30. Meier ML, Vrana A, Schweinhardt P. Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception. *The Neuroscientist.* 1 dicembre 2019;25(6):583–96.
31. Riemann BL, Lephart SM. The Sensorimotor System, Part II: The Role of Proprioception in Motor Control and Functional Joint Stability. *J Athl Train.* 2002;37(1):80–4.
32. Brumagne S, Cordo P, Verschueren S. Proprioceptive weighting changes in persons with low back pain and elderly persons during upright standing. *Neurosci Lett.* 5 agosto 2004;366(1):63–6.
33. Lee AS, Cholewicki J, Reeves NP, Zazulak BT, Mysliwiec LW. Comparison of Trunk Proprioception Between Patients With Low Back Pain and Healthy Controls. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 settembre 2010;91(9):1327–31.
34. Tong MH, Mousavi SJ, Kiers H, Ferreira P, Refshauge K, van Dieën J. Is There a Relationship Between Lumbar Proprioception and Low Back Pain? A Systematic Review With Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 gennaio 2017;98(1):120-136.e2.
35. Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med.* aprile 2011;45(5):437–40.
36. Cramer H, Mehling WE, Saha FJ, Dobos G, Lauche R. Postural awareness and its relation to pain: validation of an innovative instrument measuring awareness of body posture in patients with chronic pain. *BMC Musculoskelet Disord [Internet].* 2018 [citato 19 agosto 2020];19. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889545/>

37. Linder M, Michaelson P, Roijezon U. Laterality judgments in people with low back pain - A cross-sectional observational and test-retest reliability study. *Man Ther.* febbraio 2016;21:128–33.
38. Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor Control: Translating Research Into Clinical Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 634 pag.
39. Pelletier R, Higgins J, Bourbonnais D. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 12 febbraio 2015 [citato 4 ottobre 2020];16. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331171/>
40. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med Auckl NZ.* ottobre 1998;26(4):217–38.
41. Ehrenbrusthoff K, Ryan CG, Grueneberg C, Martin DJ. A systematic review and meta-analysis of the reliability and validity of sensorimotor measurement instruments in people with chronic low back pain. *Musculoskelet Sci Pract.* giugno 2018;35:73–83.
42. Salvioli S, Pozzi A, Testa M. Movement Control Impairment and Low Back Pain: State of the Art of Diagnostic Framing. *Med-Lith.* settembre 2019;55(9):548.
43. Jakobsson M, Gutke A, Mokkink LB, Smeets R, Lundberg M. Level of Evidence for Reliability, Validity, and Responsiveness of Physical Capacity Tasks Designed to Assess Functioning in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review Using the COSMIN Standards. *Phys Ther.* aprile 2019;99(4):457–77.
44. Marich AV, Hwang C-T, Sorensen CJ, Dillen LR van. Examination of the Lumbar Movement Pattern during a Clinical Test and a Functional Activity Test in People with and without Low Back Pain. *PM&R.* 2020;12(2):140–6.
45. Zhang L, Zhou L, Ren Q, Mokhtari T, Wan L, Zhou X, et al. Evaluating Cortical Alterations in Patients With Chronic Back Pain Using Neuroimaging Techniques: Recent Advances and Perspectives. *Front Psychol* [Internet]. 2019 [citato 24 agosto 2020];10. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.02527/full>
46. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* dicembre 2001;65(12):1378–82.
47. Ng SK, Urquhart DM, Fitzgerald PB, Cicuttini FM, Hussain SM, Fitzgibbon BM. The Relationship Between Structural and Functional Brain Changes and Altered Emotion and Cognition in Chronic Low Back Pain Brain Changes: A Systematic Review of MRI and fMRI Studies. *Clin J Pain.* 2018;34(3):237–61.
48. Hotz-Boendermaker S, Marcar VL, Meier ML, Boendermaker B, Humphreys BK. Reorganization in Secondary Somatosensory Cortex in Chronic Low Back Pain Patients. *Spine.* giugno 2016;41(11):E667-673.
49. Adamczyk W, Luedtke K, Saulicz E. Lumbar Tactile Acuity in Patients With Low Back Pain and Healthy Controls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* gennaio 2018;34(1):82–94.
50. Catley MJ, O’Connell NE, Berryman C, Ayhan FF, Moseley GL. Is tactile acuity altered in people with chronic pain? a systematic review and meta-analysis. *J Pain Off J Am Pain Soc.* ottobre 2014;15(10):985–1000.
51. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. [citato 1 gennaio 2021]. Disponibile su: </handbook/current>
52. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* giugno 1998;52(6):377–84.

53. Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C. The side of chronic low back pain matters: evidence from the primary motor cortex excitability and the postural adjustments of multifidi muscles. *Exp Brain Res.* marzo 2017;235(3):647–59.
54. Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Corticomotor control of deep abdominal muscles in chronic low back pain and anticipatory postural adjustments. *Exp Brain Res.* 1 aprile 2012;218(1):99–109.
55. Elgueta-Cancino E, Schabrun S, Hodges P. Is the Organization of the Primary Motor Cortex in Low Back Pain Related to Pain, Movement, and/or Sensation? *Clin J Pain.* marzo 2018;34(3):207–16.
56. Massé-Alarie H, Beaulieu L-D, Preuss R, Schneider C. Corticomotor control of lumbar multifidus muscles is impaired in chronic low back pain: concurrent evidence from ultrasound imaging and double-pulse transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 1 aprile 2016;234(4):1033–45.
57. Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, et al. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *NeuroImage.* 15 agosto 2020;217:116899.
58. Vrana A, Meier ML, Hotz-Boendermaker S, Humphreys BK, Scholkmann F. Cortical Sensorimotor Processing of Painful Pressure in Patients with Chronic Lower Back Pain- An Optical Neuroimaging Study using fNIRS. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:578.
59. Ung H, Brown JE, Johnson KA, Younger J, Hush J, Mackey S. Multivariate Classification of Structural MRI Data Detects Chronic Low Back Pain. *Cereb Cortex N Y NY.* aprile 2014;24(4):1037–44.
60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 21 luglio 2009;6(7):e1000097.
61. PRISMA [Internet]. [citato 29 agosto 2020]. Disponibile su: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
62. Sharma NK, McCarson K, Van Dillen L, Lentz A, Khan T, Cirstea CM. Primary somatosensory cortex in chronic low back pain – a 1H-MRS study. *J Pain Res.* 18 maggio 2011;4:143–50.
63. Pijnenburg M, Brumagne S, Caeyenberghs K, Janssens L, Goossens N, Marinazzo D, et al. Resting-State Functional Connectivity of the Sensorimotor Network in Individuals with Nonspecific Low Back Pain and the Association with the Sit-to-Stand-to-Sit Task. *Brain Connect.* giugno 2015;5(5):303–11.
64. Vrana A, Hotz-Boendermaker S, Stämpfli P, Hänggi J, Seifritz E, Humphreys BK, et al. Differential Neural Processing during Motor Imagery of Daily Activities in Chronic Low Back Pain Patients. *PloS One.* 2015;10(11):e0142391.
65. Jacobs JV, Henry SM, Nagle KJ. Low back pain associates with altered activity of the cerebral cortex prior to arm movements that require postural adjustment. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* marzo 2010;121(3):431.
66. Parker RS, Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulat.* agosto 2016;9(4):488–500.
67. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* ottobre 2015;45(2):229–37.
68. Karayannis NV, Jull GA, Hodges PW. Physiotherapy movement based classification approaches to low back pain: comparison of subgroups through review and developer/expert survey. *BMC Musculoskelet Disord.* 20 febbraio 2012;13:24.

69. Aoyagi K, He J, Nicol AL, Clauw DJ, Kluding PM, Jernigan S, et al. A Subgroup of Chronic Low Back Pain Patients With Central Sensitization. *Clin J Pain*. novembre 2019;35(11):869–79.
70. Langenmaier A-M, Amelung VE, Karst M, Krauth C, Püschner F, Urbanski D, et al. Subgroups in chronic low back pain patients - a step toward cluster-based, tailored treatment in inpatient standard care: On the need for precise targeting of treatment for chronic low back pain. *Ger Med Sci GMS E-J*. 2019;17:Doc09.
71. Jenkins LC, Chang W-J, Buscemi V, Liston M, Skippen P, Cashin AG, et al. Low somatosensory cortex excitability in the acute stage of low back pain causes chronic pain. *medRxiv*. 20 febbraio 2021;2021.02.18.21251719.
72. Eickhoff SB, Müller VI. Functional Connectivity. In: Toga AW, curatore. *Brain Mapping* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2015 [citato 22 febbraio 2021]. pag. 187–201. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970251002128>
73. Helion C, Krueger SM, Ochsner KN. Chapter 14 - Emotion regulation across the life span. In: D'Esposito M, Grafman JH, curatori. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [citato 22 febbraio 2021]. pag. 257–80. (The Frontal Lobes; vol. 163). Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042816000148>
74. Finn ES, Scheinost D, Shen X, Papademetris X, Constable RT. Methodological Issues in fMRI Functional Connectivity and Network Analysis. In: Toga AW, curatore. *Brain Mapping* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2015 [citato 22 febbraio 2021]. pag. 697–704. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970251003523>
75. Tsao H, Danneels LA, Hodges PW. ISSLS prize winner: Smudging the motor brain in young adults with recurrent low back pain. *Spine*. 1 ottobre 2011;36(21):1721–7.
76. Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine*. 1 agosto 2017;42(15):1172–8.
77. Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain*. 1 agosto 2008;131(8):2161–71.
78. Goossens N, Janssens L, Caeyenberghs K, Albouy G, Brumagne S. Differences in brain processing of proprioception related to postural control in patients with recurrent non-specific low back pain and healthy controls. *NeuroImage Clin*. 2019;23:101881.
79. Boendermaker B, Meier ML, Luechinger R, Humphreys BK, Hotz-Boendermaker S. The cortical and cerebellar representation of the lumbar spine. *Hum Brain Mapp*. agosto 2014;35(8):3962–71.
80. Meier ML, Hotz-Boendermaker S, Boendermaker B, Luechinger R, Humphreys BK. Neural responses of posterior to anterior movement on lumbar vertebrae: a functional magnetic resonance imaging study. *J Manipulative Physiol Ther*. gennaio 2014;37(1):32–41.
81. Zhao X, Xu M, Jorgenson K, Kong J. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. *NeuroImage Clin*. 24 novembre 2016;13:33–8.
82. Kameda T, Fukui S, Tominaga R, Sekiguchi M, Iwashita N, Ito K, et al. Brain Metabolite Changes in the Anterior Cingulate Cortex of Chronic Low Back Pain Patients and Correlations Between Metabolites and Psychological State. *Clin J Pain*. 1 luglio 2018;34(7):657–63.
83. Grachev ID, Ramachandran TS, Thomas PS, Szeverenyi NM, Fredrickson BE. Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic

- back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. marzo 2003;110(3):287–312.
84. Izumi S, Koyama Y, Furukawa T, Ishida A. Effect of antagonistic voluntary contraction on motor responses in the forearm. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* giugno 2000;111(6):1008–14.
 85. Schubert M, Kretschmar E, Waldmann G, Hummelsheim H. Influence of repetitive hand movements on intracortical inhibition. *Muscle Nerve.* giugno 2004;29(6):804–11.
 86. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* agosto 2004;115(8):1717–29.
 87. Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ. Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain. *J Spinal Disord Tech.* ottobre 2005;18(5):420–4.
 88. Hodges PW. Changes in motor planning of feedforward postural responses of the trunk muscles in low back pain. *Exp Brain Res.* novembre 2001;141(2):261–6.
 89. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett.* 7 marzo 1997;224(1):5–8.

8. Lista delle abbreviazioni

Dx	destra/o	NSLBP	non specific low back pain
Sx	sinistra/o	PA	oistero-anteriore
AMS	area motoria supplementare	PEM	potenziali evocati motori
AMT	active motor threshold	RMf	risonanza magnetica funzionale
APA	aggiustamento posturale anticipatorio	RMs	risonanza magnetica strutturale
BP	Bereitschaftpotential	RMsp	risonanza magnetica spetoscopica
CLBP	chronic low back pain	RS	resting state/a riposo
EMG	elettromiografia	SNC	sistema nervoso centrale
EEG	elettroencefalogramma	SNP	sistema nervoso periferico
ERD	event-relaed desynchronization	STSTS	sit-to-stand-to-sit
ES	erettori spinali	S1	corteccia somatosensoriale primaria
JRS	joint repositioning sense	S2	corteccia somatosensoriale secondaria
LBP	low back pain	i/cTA	trasverso dell'addome ipsilaterale/controlaterale
MEG	Magnetoencefalogramma	TMS	stimolazione magnetica transcranica
MF	Multifido	TPD/2PDT	two point discrimination (threshold)
M1	corteccia motoria primaria		

9. Risultati della ricerca

PubMed

Ricerca condotta il 13/08/2020 ed aggiornata il 01.01.2021. Rispetto alla prima ricerca non sono stati inclusi ulteriori studi.

1. Query

Low back pain: (((("Low back pain") OR ("recurrent low back pain")) OR ("non specific low back pain")) OR ("Low back pain"[MeSH Terms])) – 34,902/35,890 risultati

2. Query

Proprioception/Motor Control: (((((((((((((((((proprioception[MeSH Terms]) OR (proprioception)) OR ("tactile acuity")) OR ("postural control")) OR ("postural balance")) OR ("postural balance"[MeSH Terms])) OR ("functional laterality"[MeSH Terms])) OR ("functional laterality")) OR ("motor control impairment")) OR ("sensorimotor control")) OR ("movement discrimination")) OR ("sit to stand")) OR ("two-point discrimination")) OR ("Joint position sense")) OR ("joint motion sense")))) OR (((((((("resting-state functional magnetic resonance imaging") OR (neuroimaging)) OR ("transcranial magnetic stimulation")) OR ("transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms])) OR ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms])) OR ("functional neuroimaging"[MeSH Terms])) OR ("functional neuroimaging")) OR ("functional magnetic resonance imaging")) OR ("magnetic resonance imaging")))) – 790,008/793,247 risultati

3. Query

Cortical reorganization: (((((((("neuronal plasticity"[MeSH Terms]) OR ("central nervous system sensitization"[MeSH Terms])) OR ("central nervous system sensitization")) OR ("neuronal plasticity")) OR (reorganization)) OR ("cortical reorganization")) OR ("central sensitization")) OR (((((((("somatosensory cortex") OR ("somatosensory cortex"[MeSH Terms])) OR ("motor cortex"[MeSH Terms])) OR ("sensorimotor cortex"[MeSH Terms])) OR ("motor cortex")) OR ("sensorimotor cortex")))) – 159,614/160,789 risultati

Combinati con AND:

(((("Low back pain") OR ("recurrent low back pain")) OR ("non specific low back pain")) OR ("Low back pain"[MeSH Terms])) AND (((((((("neuronal plasticity"[MeSH Terms]) OR ("central nervous system sensitization"[MeSH Terms])) OR ("central nervous system

sensitization")) OR ("neuronal plasticity")) OR (reorganization)) OR ("cortical reorganization")) OR ("central sensitization")) OR ((((((("somatosensory cortex") OR ("somatosensory cortex"[MeSH Terms])) OR ("motor cortex"[MeSH Terms])) OR ("sensorimotor cortex"[MeSH Terms])) OR ("motor cortex")) OR ("sensorimotor cortex")))) AND (((((((((((((((((proprioception[MeSH Terms]) OR (proprioception)) OR ("tactile acuity")) OR ("postural control")) OR ("postural balance")) OR ("postural balance"[MeSH Terms])) OR ("functional laterality"[MeSH Terms])) OR ("functional laterality")) OR ("motor control impairment")) OR ("sensorimotor control")) OR ("movement discrimination")) OR ("sit to stand")) OR ("two-point discrimination")) OR ("Joint position sense")) OR ("joint motion sense")))) OR (((((((((((("resting-state functional magnetic resonance imaging")) OR (neuroimaging)) OR ("transcranial magnetic stimulation")) OR ("transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms])) OR ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms])) OR ("functional neuroimaging"[MeSH Terms])) OR ("functional neuroimaging")) OR ("functional magnetic resonance imaging")) OR ("magnetic resonance imaging")))))- [99/104 risultati](#)

Esclusi dal titolo: 75

Esclusi leggendo Abstract: 15

Studi dopo primo screening: 14

Web of Science

Ricerca condotta il 13/08/2020 ed aggiornata il 01.01.2021. Rispetto alla prima ricerca non sono stati inclusi ulteriori studi.

È stata selezionata la lingua inglese.

1. Query

Low back pain: TS= ("low back pain" OR "recurrent low back pain" OR "non specific low back pain" OR "chronic low back pain") – [42,315/45,289 risultati](#)

2. Query

Proprioception/Motor Control: TS= (proprioception OR "tactile acuity" OR "postural control" OR "postural balance" OR "functional laterality" OR "motor control impairment" OR "sensorimotor control" OR "movement discrimination" OR "sit to stand" OR "two-point discrimination" OR "Joint position sense" OR "joint motion sense" OR "resting-state functional magnetic resonance imaging" OR neuroimaging OR "transcranial magnetic

stimulation" OR "functional neuroimaging" OR "functional magnetic resonance imaging" OR "magnetic resonance imaging") – [346,758/352,501 risultati](#)

3. Query

Cortical reorganization: TS= ("central nervous system sensitization" OR "neuronal plasticity" OR reorganization OR "cortical reorganization" OR "central sensitization" OR "somatosensory cortex" OR "motor cortex" OR "sensorimotor cortex") – [109,974/12,144 risultati](#)

Combinati con AND:

#1 AND #2 AND #3 – [180/189 risultati](#)

Esclusi dal titolo: 143

Esclusi leggendo Abstract: 35

Studi dopo primo screening: 11

Google Scholar

Ricerca condotta il 13/08/2020 ed aggiornata il 01.01.2021. Rispetto alla prima ricerca non sono stati inclusi ulteriori studi.

("Low back pain") OR ("non specific low back pain) AND (proprioception) OR ("tactile acuity") OR ("postural control") OR ("motor control") OR ("neuronal plasticity") OR ("cortical reorganization") OR ("somatosensory cortex") OR ("motor cortex") – [162/175 risultati](#)

Esclusi dal titolo: 157

Esclusi leggendo Abstract: 12

Studi dopo primo screening: 6

Cochrane

Nessun risultato trovato.

10. Esclusione dei full-test per motivi

Autori	Titolo	Motivo d'esclusione
Meier et al., 2019 [30]	<i>"Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal motor Control and Proprioception"</i>	<u>Disegno di studio</u> : revisione
Catley et al., 2014 [50]	<i>"Is tactile acuity altered in people with chronic pain? A systematic review and meta-analysis"</i>	<u>Partecipanti</u> : soggetti non solo con LBP ma dolore cronico in generale
Goossens et al., 2019 [78]	<i>"Differences in brain processing of proprioception related to postural control in patients with recurrent non-specific low back pain and healthy controls"</i>	<u>Partecipanti</u> : soggetti con LBP ricorrente
Schabrun et al., 2017 [76]	<i>"Smudging of the motor cortex is related to the severity of low back pain"</i>	<u>Partecipanti</u> : soggetti con LBP ricorrente
Strutton et al., 2005 [87]	<i>"Corticospinal Excitability in Patients With Chronic Low Back Pain"</i>	<u>Partecipanti</u> : soggetti con LBP specifico (ernia del disco/degenerazione del disco)
Tsao et al. [77]	<i>"Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain"</i>	<u>Partecipanti</u> : soggetti con LBP ricorrente
Adamczyk et al., 2018 [49]	<i>"Lumbar tactile acuity in patients with low back pain and healthy controls"</i>	<u>Misure d'outcome/Obiettivo</u> : non studiano le alterazioni della corteccia sensorimotoria
Hodges, 2001 [88]	<i>"Changes in motor planning of feedforward postural responses of the trunk muscles in low back pain"</i>	<u>Misure d'outcome/Obiettivo</u> : hanno misurato i tempi d'attivazione di diversi muscoli usando EMG. (Non hanno misurato niente a livello della corteccia)
Flor et al., 1997 [89]	<i>"Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients"</i>	<u>Periodo</u> : studio condotto prima del 2000