



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

## **Correlati corticali nel dolore miofasciale**

Candidato:

Mirko Scattolini

Relatore:

Dott. Tommaso Geri



# INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE .....	5
MATERIALI E METODI.....	7
DATABASE DI RICERCA .....	7
CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE .....	7
SINTESI DEI RISULTATI.....	8
RISULTATI.....	9
ELETTOENCEFALOGRAFIA (EEG) .....	10
STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (SMT).....	10
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN) .....	11
CRITICITÀ DEGLI STUDI.....	14
DISCUSSIONE.....	16
DIFFERENZE ANATOMOFUNZIONALI E CORRELAZIONI CLINICO-STRUMENTALI .....	16
STATO DELL'ARTE ED IMPLICAZIONI PER LA CLINICA .....	17
LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE .....	18
CONCLUSIONI.....	20
KEY POINTS .....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

## CORRELATI CORTICALI NEL DOLORE MIOFASCIALE

### ABSTRACT

**Background:** Il dolore miofasciale rappresenta un sintomo che affligge gran parte della popolazione mondiale almeno una volta nella vita. Raramente evolve in una vera e propria sindrome dolorosa miofasciale, la cui diagnosi, per via della scarsa obiettività di segni e sintomi clinici, risulta difficoltosa ed avviene spesso in fase cronica. Alcuni studi hanno messo in evidenza una correlazione tra la presenza di dolore miofasciale e modificazioni corticali: tuttavia, non è presente in letteratura una revisione sull'argomento.

**Obiettivi:** reperire studi dalla letteratura riguardo la correlazione tra dolore miofasciale e modificazioni a carico dell'encefalo (corticali e sottocorticali), sia strutturali che di eccitabilità.

**Materiali e metodi:** per la ricerca si è usufruito delle banche dati "PubMed", "Elsevier", "Cochrane Library" e "Google Scholar". Sono state scelte come metodiche di indagine tutte quelle che indagavano l'attività corticale o sottocorticale sotto vari aspetti, ricercando studi che esaminassero una sua modificazione in soggetti con dolore miofasciale.

**Risultati:** 9 articoli sono stati inclusi nella ricerca, restituendo risultati differenti sia per i diversi parametri esaminati che per la diversa eziologia del dolore miofasciale (es. articoli sulla popolazione con lombalgia piuttosto che con disordine temporomandibolare). È probabile che il dolore miofasciale sia responsabile di ipotrofia in diverse aree dell'encefalo: le aree coinvolte maggiormente sono quelle localizzate nel lobo frontale ed insula, e meno frequente sembra essere l'interessamento dei giri temporali e nel lobo parietale.

**Conclusioni:** con i dati attuali non è possibile concludere quale sia la relazione tra dolore miofasciale e cambiamenti a livello encefalico. Ulteriori studi sono necessari per una maggiore comprensione dei processi neurofisiologici messi in atto e la conseguente elaborazione di un approccio terapeutico ottimale.

**Parole chiave:** brain modification, brain mapping, neuroimaging, cortical activity, cortical excitability, myofascial pain, myofascial pain syndromes, trigger points.

## INTRODUZIONE

La sindrome dolorosa miofasciale rappresenta uno dei disordini muscoloscheletrici con la maggiore prevalenza al mondo. Circa l'85% delle persone ne soffre almeno una volta nel corso della vita, con percentuali differenti in base al sesso ed alla razza<sup>1</sup>. La caratteristica principale della sindrome dolorosa miofasciale e, più comunemente, del dolore miofasciale, è la presenza dei "punti trigger": questi sono punti irritabili alla palpazione, che risultano più densi rispetto ai tessuti circostanti e sono responsabili tipicamente di dolore o altri sintomi riferiti anche a distanza. I punti trigger possono essere attivi o latenti: vengono classificati come attivi se quando compressi evocano sintomi lamentati dal paziente, altrimenti sono definiti punti trigger latenti<sup>2</sup>. Sebbene la loro presenza sia necessaria per classificare un dolore come "miofasciale", essi non sono patognomonici, trovandosi addirittura in quasi la metà della popolazione generale<sup>3</sup>. Il dolore miofasciale è caratterizzato sia da componenti nocicettive, manifestate dalle modificazioni istologiche e dell'attività elettrica nei punti trigger, che da una componente neuropatica, derivante da irritazione del nervo che innerva il muscolo coinvolto e che sembra essere la principale responsabile dei sintomi riferiti<sup>4,5</sup>; sulle ipotesi eziopatogenetiche il dibattito rimane aperto.

La maggior parte degli studi sul dolore tramite imaging del sistema nervoso centrale riguarda il dolore cutaneo<sup>6</sup>. Tuttavia, sembra non ci siano differenze tra il tipo di dolore nelle aree corticali e sottocorticali attivate; più che nelle aree soggette a modificazioni in caso di dolore, ciò che varia sembra essere il tipo di modificazione: in alcuni casi si osserva un aumento della funzionalità e/o dello spessore corticale, in altri una diminuzione; molti correlano questa variabilità alla durata del dolore, ma al momento non sono presenti evidenze a riguardo. Un altro dato contrastante negli studi riguarda l'attività corticale in relazione al lato doloroso: contrariamente allo stimolo (di qualsiasi tipo), che è anatomicamente e funzionalmente connesso ad un determinato emisfero (omolateralmente o controlateralmente), la presenza di dolore in un lato del corpo può influenzare l'emisfero omo- o controlaterale, senza una relazione fissa tra i 2 lati.<sup>7</sup> Inoltre, le aree cerebrali che costituiscono la cosiddetta "pain neuromatrix", cioè quelle aree responsabili della processazione del dolore sotto vari aspetti (emotivo, affettivo, sensoriale), non sono attivate esclusivamente da input di tipo nocicettivo, ma contribuiscono anche ad altre funzioni (si consideri ad esempio la corteccia prefrontale dorsolaterale, fortemente implicata sia nell'elaborazione del dolore che nelle funzioni di

ordine superiore)<sup>8</sup>. Per questi motivi risulta difficile associare ad una sintomatologia algica un pattern specifico a livello centrale.

Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di reperire le attuali evidenze in letteratura riguardo i cambiamenti dell'attività corticale e sottocorticale in soggetti con dolore miofasciale.

## **MATERIALI E METODI**

### **DATABASE DI RICERCA**

La ricerca è stata svolta dal 13 gennaio 2021 al 15 febbraio 2021, seguendo le linee guida del PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)<sup>9</sup>. Sono stati utilizzati i seguenti database: PubMed, Elsevier, Cochrane Library e Google Scholar. I termini utilizzati per il reperimento di studi riguardanti la valutazione dell'attività corticale sono stati: "brain modification", "brain mapping", "neuroimaging", "cortical activity", "cortical excitability". I termini utilizzati per reperire studi riguardo la popolazione con dolore miofasciale sono stati: "myofascial pain", "myofascial pain syndromes", "trigger points". Di seguito un esempio della trascrizione del quesito clinico in stringa di ricerca attraverso il database PubMed: (((((((("Brain mapping"[MeSH Terms]) OR ("Brain mapping")) OR (Neuroimaging[MeSH Terms])) OR (Neuroimaging)) OR ("Cortical excitability"[MeSH Terms])) OR ("Cortical excitability")) OR ("Cortical activity")) AND (((("Myofascial pain syndromes"[MeSH Terms]) OR ("Myofascial pain syndromes")) OR ("Trigger points"[MeSH Terms])) OR ("Trigger points")) OR ("Myofascial pain"))).

Va considerato il fatto che Elsevier e Google Scholar non possiedono un'appropriata pagina di ricerca avanzata, come invece hanno PubMed e Cochrane Library, e ciò potrebbe aumentare il rischio di non reperire articoli riguardanti l'argomento della revisione: per questo motivo eventuali altri articoli sono stati reperiti dalla bibliografia di quelli inclusi ("record identificati attraverso altre fonti", Figura 1).

### **CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE**

I criteri di inclusione sono stati:

- 1) articoli pubblicati in lingua inglese
- 2) presenza di almeno un gruppo di studio con sindrome dolorosa miofasciale o con un disordine muscoloscheletrico sottoposto a valutazione dell'attività corticale associata a modificazione dei tessuti molli (es. dopo compressione su punti trigger in soggetti con lombalgia aspecifica)
- 3) tecniche di imaging per valutare l'attività corticale, in termini funzionali o strutturali (cambiamenti dell'attività metabolica/emodinamica, di concentrazione di sostanza bianca/grigia o di connettività neurale).

Sono stati esclusi:

- 1) studi che facevano uso di tecniche di imaging a scopo di trattamento (es. stimolazione magnetica transcranica ripetitiva)
- 2) articoli riguardanti soggetti con disordini muscoloscheletrici senza una chiara componente di dolore miofasciale correlabile all'attività corticale (es. differenze tra sani ed individui con epicondilite di gomito)
- 3) articoli senza un gruppo di controllo, rappresentato o dalla popolazione sana, o da un gruppo di individui con dolore miofasciale ma soggetto ad una procedura differente (es. compressione su punti trigger nel gruppo sperimentale e su punti non trigger nel gruppo di controllo)

In assenza di informazioni negli articoli selezionati venivano contattati gli autori all'indirizzo e-mail presente nell'articolo: in caso di mancata risposta dell'autore, l'articolo veniva escluso dalla revisione.

#### **SINTESI DEI RISULTATI**

All'interno di ogni articolo incluso nella revisione è stata innanzitutto considerata la popolazione in esame, per cui si rimanda al paragrafo precedente ("CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE"). Gli individui esaminati non dovevano avere diagnosi di altro tipo né assumere farmaci che potessero influire sull'attività corticale, oltre che sul dolore.

I parametri corticali potevano rappresentare sia outcome primari che secondari. Le misure di outcome di tipo clinico sono state considerate solo se messe in correlazione con l'attività corticale.

La tabella 1 riporta la sintesi dei risultati estrapolati dagli studi.



## RISULTATI

La ricerca nelle banche dati ha prodotto 143 risultati, in cui erano presenti 8 dopponi. 135 articoli sono stati perciò valutati per titolo ed abstract e ne sono stati eliminati 114. Sono stati analizzati 21 articoli, di cui 13 non rispettavano i criteri di inclusione e di esclusione per le seguenti ragioni: contatto dell'autore senza risposta (per assenza dell'analisi inversa sLORETA, 1), assenza di un gruppo specifico con dolore miofasciale (6), stimolazione o dolore indotto (3), revisione di articoli già inclusi (1), assenza di un gruppo di controllo (1), tecnica di indagine poco accurata (1). Degli articoli reperiti attraverso le banche dati, 8 rispettavano dunque i criteri di eleggibilità. 1 articolo è stato selezionato dalla bibliografia degli studi inclusi ed è entrato a far parte della revisione, per un totale di 9 articoli selezionati.

I risultati sono stati raggruppati in base alla metodica di indagine utilizzata.

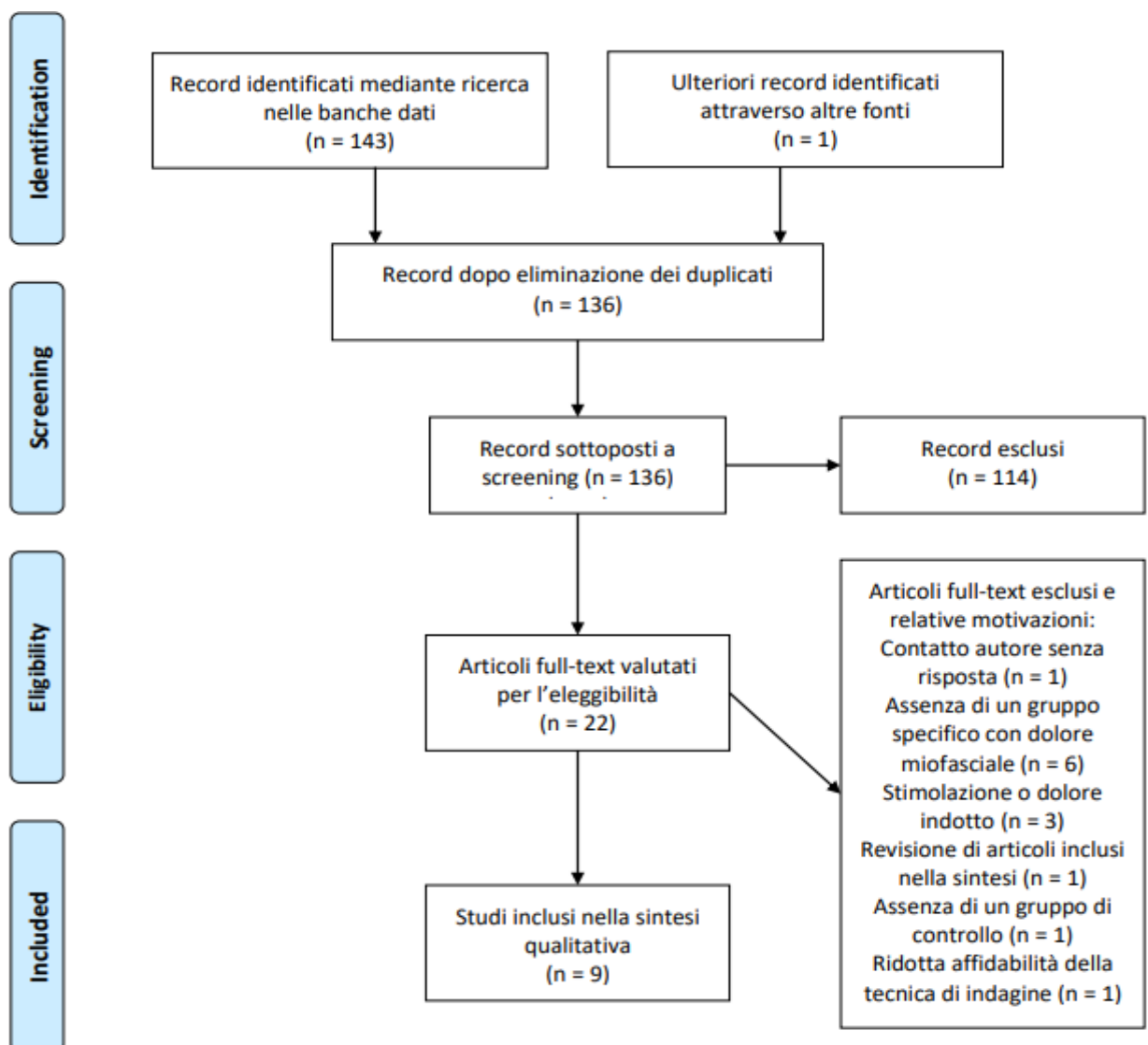


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA 2009.

## **ELETTROENCEFALOGRAFIA (EEG)**

Uno studio ha riguardato l'analisi dell'attività corticale tramite elettroencefalografia. Kanae Kodama e colleghi<sup>10</sup> hanno valutato le modificazioni di connettività intracorticale in 32 soggetti con lombalgia cronica (EEG come outcome secondario). Divisi in 2 gruppi da 16, ad un gruppo veniva applicata compressione al livello del punto trigger del quadrato dei lombi (6 a destra e 10 a sinistra) ed all'altro compressione sham (12 a destra e 4 a sinistra). Sono state analizzate tutte le onde ma si sono rilevati cambiamenti solo alla banda theta (31-50 Hz). In termini di CSD (current source density) sono avvenute modificazioni principalmente nella corteccia prefrontale, con un aumento di voxel attivati (nel primo gruppo rispetto al secondo) nell'area fronto-polare, frontale inferiore e nel giro temporale medio sinistri e nella corteccia orbitofrontale; altri cambiamenti, in misura minore, hanno riguardato le aree somatosensoriale e motoria destre, area frontale visiva e polo temporale destri e bilateralmente l'area supplementare motoria, la corteccia prefrontale dorsolaterale ed il giro anteriore del cingolo nella sua parte dorsale e subgenuale. L'aumento di CSD nell'area fronto-polare correlava inoltre alla diminuzione della concentrazione di emoglobina (valutata tramite NIRS). Si è vista infine una ridotta connettività, sempre nel primo gruppo, tra area fronto-polare mediale ed insula a sinistra, correlata positivamente alla VAS (outcome primario).

## **STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (SMT)**

Per quanto riguarda l'esame dell'attività corticale con stimolazione magnetica transcranica, due studi hanno rispettato i criteri di eleggibilità.

Wolnel Caumo e colleghi<sup>11</sup> hanno confrontato diverse patologie muscoloscheletriche in termini di eccitabilità corticale motoria e BDNF (brain-derived neurotrophic factor). La popolazione reclutata, di 114 individui di genere femminile, comprendeva soggetti con artrosi (27), fibromialgia (19) o sindrome dolorosa miofasciale (54) e soggetti sani (14); sono stati valutati con NRS (numeric rating scale), SICI (short-interval intracortical inhibition) (outcome primari), MEP (motor evoked potential), SICF (short-interval intracortical facilitation) e CSP (cortical silent period) (outcome secondari), ed è stata anche valutata la risposta alla CPM (conditioned pain modulation). Tutti i soggetti hanno mostrato una disinibizione corticale rispetto ai controlli. Nei soggetti con fibromialgia e sindrome dolorosa miofasciale, senza quindi un danno strutturale evidenziabile, l'aumento di BDNF correlava con la diminuzione di SICI. Individui con sindrome dolorosa miofasciale rispetto ai soggetti con fibromialgia avevano

MEP più alti. Solo i soggetti con artrosi rispondevano alla CPM, mostrando un aumento della SICI.

Infine, nella loro revisione sistematica con metanalisi, Rosalind S. Parker e colleghi<sup>12</sup> hanno analizzato studi riguardanti soggetti con dolore cronico (paragonati a controlli sani): per quanto riguarda gli studi su soggetti con dolore miofasciale, non sono state osservate variazioni significative nell'eccitabilità corticale (valutata tramite MEP).

### **RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN)**

Tre studi hanno indagato le modificazioni corticali alla RMN in soggetti con disordini temporomandibolari (TMD). In tutti gli studi il disordine era associato a dolore miofasciale.

Nel loro studio del 2011, Geoffrey Gerstner e colleghi<sup>13</sup> hanno esaminato 9 donne con TMD che durava da più di 3 mesi e 9 donne sane. Nel gruppo con TMD vi era una riduzione della sostanza grigia al livello di corteccia cingolata anteriore sinistra e posteriore destra, insula destra, giro frontale inferiore sinistro, giro temporale medio destro e superiore bilaterale. Nella sostanza bianca sono state evidenziate riduzioni nel giro frontale superiore e mediale bilateralmente, nel giro frontale inferiore e medio sinistri e nel precuneo di sinistra, mentre risultava aumentata nella parte posteriore del giro temporale superiore bilateramente e nel giro sopramarginale di destra. La riduzione della sostanza grigia nel giro temporale superiore e medio destri correlava negativamente con la durata del dolore. Non viene specificato il lato doloroso delle partecipanti con TMD. I risultati di questo studio non sono statisticamente significativi.

Jarred W. Younger e colleghi<sup>14</sup> hanno valutato 14 soggetti con TMD bilaterale (dei 15 iniziali, 1 escluso per problemi di rilevazione alla RMN) e 15 individui sani. I pazienti con TMD risultavano avere un incremento di sostanza grigia nel nucleo trigeminale pontino bilateramente, nei nuclei ventrale laterale destro e ventrale posteriore sinistro del talamo e, a destra, nel giro frontale inferiore, nell'insula anteriore, nel putamen posteriore e nel globo pallido. La sostanza bianca era aumentata al livello del lemnisco mediale e dei peduncoli cerebellari medi e ridotta nell'area somestesica primaria destra. L'intensità del dolore correlava negativamente con la concentrazione di sostanza grigia nella corteccia cingolata (anteriore rostrale e posteriore), nel precuneo e nell'area 8 di Brodmann (parte del giro frontale superiore) destri e nell'area 22 (parte del giro temporale superiore) sinistra.

Correlazioni positive si sono osservate tra il PPT e la sostanza grigia nel nucleo trigeminale pontino bilateralmente e tra la durata di malattia e la sostanza grigia nella corteccia cingolata posteriore bilateralmente, nel peduncolo cerebellare medio e nell'ippocampo destri e nel ponte, in corrispondenza della sostanza nera, bilateralmente. Da notare che tali risultati sono in contrasto con la maggior parte degli studi simili, dove la concentrazione di sostanza grigia risultava diminuita nel gruppo sperimentale; una motivazione può essere il fatto che in questo studio la durata del dolore era ridotta rispetto alla media degli altri. Anche i risultati di questo studio non sono statisticamente significativi.

G.E. Gerstner e colleghi, nel loro studio del 2012<sup>15</sup>, si sono concentrati sull'attività insulare posteriore in 11 soggetti con TMD da dolore miofasciale (di cui 10 con dolore bilaterale) confrontandoli con 11 soggetti sani tramite misurazione della concentrazione dei neurotrasmettitori glutammato, glutammina, N-acetilaspargato e colina. Tra le rilevazioni di imaging, veniva applicata una pressione al livello del muscolo temporale destro. Il glutammato non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi: in entrambi i gruppi era ridotto rispetto alla valutazione iniziale ed era più alto nell'insula sinistra. Nel gruppo con TMD, la concentrazione di glutammina era maggiore a destra e rispetto al gruppo dei sani, dove non si sono rilevate differenze di lato; non sono state rilevate differenze inter-gruppo pre- vs post-test, ovvero le differenze tra i gruppi osservate non si sono modificate con la compressione del temporale. Le concentrazioni di N-acetilaspargato e colina sono state prese solamente prima del test perché indice di modificazioni a lungo ma non a breve termine, ed erano maggiori nell'insula sinistra dei soggetti con TMD rispetto ai sani. Le analisi di correlazione hanno individuato un'associazione negativa tra il livello di glutammato e glutammina pre-test nell'insula sinistra ed il dolore (Visual Analogue Scale, VAS, e McGill Pain Questionnaire, MPQ) ed una positiva tra il livello di N-acetilaspargato nell'insula sinistra e la durata del dolore. Rispetto agli altri studi della presente revisione, la compressione veniva applicata sul temporale destro anche in individui che non riferivano dolore in questa zona (7 riferivano dolore solo al massetere ad esempio).

Lo studio di David M. Niddam e colleghi<sup>16</sup> ha preso in considerazione 3 parametri alla RMN: spessore corticale, indice di girificazione e profondità dei solchi cerebrali (morfometria surface-based). Sono stati esaminati 22 pazienti con dolore miofasciale cronico di spalla e 22 controlli. Prima delle rilevazioni di imaging, è stata effettuata una compressione del trapezio

superiore bilateralmente, su punti trigger nei pazienti e sui corrispondenti punti nei soggetti sani, per valutare l'algisia pressoria. Le uniche differenze significative tra i gruppi sono state osservate nella profondità dei solchi, con riduzione nel gruppo con dolore di spalla nelle seguenti aree: a destra, giro frontale inferiore, corteccia prefrontale dorsomediale, precuneo, giro precentrale, insula posteriore e giro temporale medio; a sinistra, corteccia frontale mediale. Correlazioni negative sono state trovate fra intensità del dolore e solco centrale destro e fra i punteggi riguardanti la sfera affettiva del dolore alla MPQ e la corteccia orbitofrontale mediale sinistra.

Peng Xie e colleghi<sup>17</sup> hanno confrontato 36 soggetti sani con un gruppo di 36 persone con sindrome dolorosa miofasciale che riferivano dolore al trapezio superiore sinistro. Gli esami cerebrali sono stati effettuati tramite DKI (diffusion kurtosis imaging), cui sono stati associati 3 parametri: curtosi media (MK), assiale (AK) e radiale (RK). I soggetti con sindrome dolorosa miofasciale mostravano: minori valori di curtosi assiale nell'insula bilateralmente e, a destra, nella corteccia prefrontale mediale, nel giro frontale inferiore, nel nucleo caudato e nel giro paraippocampale; minori valori di curtosi media nel giro paraippocampale sinistro e, a destra, nella corteccia cingolata anteriore e posteriore, nel giro temporale medio e giro frontale superiore e nel talamo; valori ridotti di curtosi radiale a sinistra nel giro linguale e nel giro temporale medio, a destra nel giro precentrale e nel precuneo e bilateralmente nella corteccia cingolata anteriore. La durata del dolore correlava negativamente con la MK nella corteccia cingolata anteriore destra, la VAS correlava negativamente con l'AK nella corteccia prefrontale mediale destra e la MK nella corteccia cingolata anteriore destra.

D. M. Niddam e colleghi<sup>18</sup> hanno valutato il trofismo corticale paragonando 21 soggetti con dolore miofasciale e punti trigger nel trapezio superiore bilateralmente con 21 controlli sani. All'analisi tramite morfometria voxel-based, è stata evidenziata una riduzione del volume di sostanza grigia al livello di ippocampo, claustrum ed insula anteriore bilateralmente, corteccia prefrontale ventro- e dorsolaterale destra e giri frontale superiore, temporale medio e temporale inferiore bilateralmente. L'analisi di regressione ha evidenziato una correlazione con il punteggio alla MPQ dei giri temporale inferiore e fusiforme sinistri (adiacenti alla zona ipotrofica rilevata all'analisi inter-gruppo e sovrapposti con essa solo ai margini) (correlazione positiva) e del complesso insula anteriore e claustrum (correlazione negativa); il PPT medio era

positivamente correlato con il giro frontale medio destro nei soggetti con dolore e con il giro temporale inferiore sinistro nei sani.

### **CRITICITÀ DEGLI STUDI**

Non è stata effettuata una vera e propria valutazione del rischio di bias per via dell'eterogeneità della natura stessa degli studi, poiché non tutti erano meramente osservazionali ma qualcuno indagava le modificazioni corticali conseguenti alla compressione su punti trigger, che può essere considerata una forma di trattamento: ciò rendeva complicata la scelta stessa dello strumento di valutazione del rischio di bias. Tuttavia possono essere esposte varie criticità. In primis, sono presenti bias di selezione, dovuti a varie ragioni:

- In non tutti gli studi era riportata la cecità di investigatori ed esaminatori (e dei partecipanti per quanto riguarda gli studi con protocollo di compressione su punti trigger vs sham): solo lo studio di Kanae Kodama e colleghi<sup>10</sup> riporta chiaramente la procedura di randomizzazione e cecità
- Due studi presentano criteri di inclusione poco consoni alla problematica studiata: Wolnei Caumo e colleghi<sup>11</sup> si sono basati sulla presenza di una componente neuropatica del dolore nei soggetti con dolore miofasciale, sebbene come detto non sia chiaro il meccanismo prevalente del dolore; G. E. Gerstner e colleghi<sup>15</sup> hanno differenziato i gruppi basandosi su un cut-off di punti dolenti (il gruppo miofasciale conteneva persone con almeno 3 punti dolenti ed il controllo persone con meno di 3)

Uno studio ha valutato l'effetto della compressione sullo stesso punto tra i partecipanti, ma non dolente in tutti i soggetti, il che può essere fonte di bias di comportamento<sup>15</sup>.

Infine, alcuni studi hanno valutato la differenza tra gruppi nelle risposte corticali alla compressione, da cui può derivare un bias di accertamento dell'esito<sup>10,15,16</sup>.

ARTICOLO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI	CORRELAZIONE
Kanae Kodama et al., 2019 (EEG)	Lombalgia cronica	Compression e su punti trigger vs compression e sham	Modificazione di tutte le onde in termini di CSD	Aumento banda theta nella corteccia prefrontale, lobo temporale, aree motorie e somatosensoriali Ridotta connettività tra area fronto-polare (FP) ed insula	CSD e concentrazione di emoglobina area fronto-polare (-) Connettività (area FP ed insula) e VAS (+)
Wolnei Caumo et al., 2016 (SMT)	Donne OA, FM, MPS e HC	Fase 1: ----- Fase 2: risposta alla CPM	SICI, SICF, MEP, CSP	Eccitabilità MPS > HC MEP MPS > FM No risposta alla CPM	BDNF e SICI (-)
Rosalind S. Parker et al., 2016 (SMT)	Dolore cronico	(Revisione sistematica con metanalisi)	Parametri SMT nei singoli studi	Nessun cambiamento significativo nella MPS	-----
G.E. Gerstner et al., 2012 (RMN)	Donne con TMD e HC	Compression e temporale destro	Concentrazione neurotrasmettitori nell'insula	Concentrazioni maggiori nei TMD	Glutammato e glutamina e dolore (-) N-acetilaspargato e durata del dolore (+)
David M. Niddam et al., 2019 (RMN)	MP cronico spalla e HC	Compression e trapezio superiore	Spessore corticale, indice di girificazione e profondità dei solchi cerebrali	Solchi ridotti in corteccia prefrontale, area motoria primaria, insula, precuneo e lobo temporale	Intensità del dolore ed area motoria primaria (-) Lobo frontale e sfera affettiva del dolore (-)
Peng Xie et al., 2016 (RMN)	MPS e HC	----- ---	DKI	Ridotti parametri al livello corticale (principalmente corteccia prefrontale ma anche lobo temporale, talamo e cingolo) e sottocorticale (giro paraippocampale)	Cingolo anteriore e durata del dolore (-) Corteccia prefrontale mediale e VAS (-)
D.M. Niddam et al., 2017 (RMN)	MP trapezio superiore e HC	----- ---	Variazioni sostanza grigia	Riduzione ippocampo, insula, claustrro, corteccia prefrontale e giri frontali e temporali	Giri temporali e MPQ (+) Insula/claustrro e MPQ (-) Giro frontale medio e PPT (+)

Tabella 1. Risultati dei singoli studi (consultare il relativo paragrafo per maggiori dettagli); non vengono riportati gli studi con risultati non significativi<sup>13,14</sup>. (+)=correlazione positiva, (-)=correlazione negativa, BDNF=brain-derived neurotrophic factor, CPM=combined pain modulation, CSD=current source density, CSP=cortical silent period, DKI=diffusion kurtosis imaging, FM=fibromyalgia, HC=healthy controls, MEP=motor evoked potential, MP(S)=myofascial pain (syndrome), MPQ=McGill Pain Questionnaire, OA=osteoarthritis, PPT=pressure pain threshold, SICF=short-interval intracortical facilitation, SICI=short-interval intracortical inhibition, TMD=temporomandibular disorder, VAS=visual analog scale.

## DISCUSSIONE

Lo scopo della presente revisione sistematica è quello di identificare cambiamenti al livello encefalico dovuti a problematiche di dolore miofasciale. Nella discussione sono stati presi in considerazione solamente gli studi che hanno evidenziato una differenza significativa tra i gruppi studiati.

### DIFFERENZE ANATOMOFUNZIONALI E CORRELAZIONI CLINICO-STRUMENTALI

Sembra che la presenza di dolore miofasciale possa favorire un aumento di eccitabilità delle vie cortico-spinali<sup>11,12</sup>: tuttavia tale incremento è stato riscontrato anche nei disordini muscoloscheletrici in generale, indipendentemente dalla sede anatomica interessata, ed in condizioni di dolore cronico di altro tipo<sup>19,20,21,12</sup>. Studi sul dolore miofasciale al trapezio superiore rivelano una riduzione di vari parametri corticali in una vasta area dell'encefalo, in particolare corteccia prefrontale, precuneo, giro temporale medio ed insula<sup>16,17,18</sup>. L'incremento di neurotrasmettitori a livello insulare rappresenta un risultato che, sebbene più specifico, può avere diverse motivazioni (un aumento dell'attività insulare, un alterato meccanismo di inattivazione neurotrasmettitoriale, e così via). Infine, avendo attuato una compressione sul punto trigger a scopo antalgico, l'aumento di attività nel lobo frontale e nel giro temporale medio in persone con lombalgia può considerarsi conforme alla riduzione osservata negli altri studi a causa (probabilmente non solo) della presenza di dolore<sup>10</sup>.

Di seguito sono riportate le correlazioni tra rilevazioni cliniche e strumentali: per correlazione positiva si è inteso un aumento (o diminuzione) di entrambi i parametri analizzati, in maniera cioè direttamente proporzionale; si parla invece di correlazione negativa nel caso in cui all'aumento di un parametro corrisponda una diminuzione dell'altro, e viceversa. Per quanto riguarda la popolazione con dolore miofasciale al trapezio superiore, correlazioni negative sono state trovate fra:

- Intensità del dolore e corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata anteriore e solco centrale<sup>16,17</sup>
- Durata del dolore e corteccia cingolata anteriore<sup>17</sup>
- Sfera affettiva del dolore (MPQ) e corteccia orbitofrontale mediale<sup>16</sup>

La McGill Pain Questionnaire ha mostrato correlazioni sia positive sia negative<sup>18</sup>: positive con il giro temporale inferiore ed il giro fusiforme; negative con l'insula anteriore ed il claustrum.



Nello studio di Gerstner e colleghi che ha analizzato la concentrazione di neurotrasmettitori nell'insula<sup>15</sup>, il dolore era correlato negativamente, prima della compressione, sotto tutti gli aspetti (VAS, MPQ, durata).

Kanae Kodama e colleghi<sup>10</sup> hanno infine riscontrato una connettività fra insula ed area fronto-polare positivamente correlata all'intensità del dolore.

Nell'insieme, i risultati dei vari studi ci dicono che il dolore miofasciale causa un'ipotrofia corticale e sottocorticale, ma allo stesso tempo sembra essere responsabile anche di un aumento di eccitabilità delle vie cortico-spinali: è ipotizzabile perciò che una riduzione dal punto di vista morfologico e di connettività all'interno dell'encefalico possa essere controbilanciata da un aumento di eccitabilità al livello spinale.

### **STATO DELL'ARTE ED IMPLICAZIONI PER LA CLINICA**

Allo stato attuale, sebbene negli anni siano stati condotti numerosi studi di imaging in pazienti con dolore, non è stato trovato un pattern di attivazione specifico. Rispetto ai sani, individui con dolore mostrano una ridotta attivazione di aree quali giro del cingolo, giro frontale medio, talamo, insula e cervelletto, ma anche un aumento dell'attività nel giro frontale inferiore, nel giro precentrale, nel giro del cingolo e (anche qui) nel cervelletto<sup>22</sup>. In presenza di dolore neuropatico, in particolare, si riscontra una riduzione di materia grigia in molte aree, tra cui giro frontale superiore, giro postcentrale, insula anteriore e talamo (in misura minore giri frontali inferiore e medio, giro precentrale e nuclei della base), ma anche un aumento nel giro frontale mediale (fino alla corteccia cingolata anteriore) e nell'insula posteriore (fino al lobo temporale)<sup>23</sup>. Studi sperimentali sul dolore indotto hanno evidenziato invece una prevalente attivazione a livello insulare anteriore e della corteccia cingolata anteriore<sup>24</sup>; per quanto riguarda il tipo di stimolo nocicettivo, sia l'analisi di comparazione tra caldo e freddo che quella tra stimolo cutaneo e muscolare hanno evidenziato una parziale sovrapposizione delle aree attivate, mentre sembra essere presente una preferenza emisferica di attivazione: se uno stimolo doloroso in un lato attiva aree cerebrali controlaterali, lo stesso stimolo applicato all'altro lato attiverà entrambi gli emisferi (un evento che non rappresenta certo un vero e proprio pattern di dominanza emisferica come quello caratteristico del linguaggio, ma che differisce anche dalle attivazioni per stimoli sensoriali di altra natura).

Riguardo l'approccio terapeutico al dolore miofasciale, esso comprende principalmente tecniche manuali; tra queste, le tecniche di energia muscolare (muscle energy techniques, MET) risultano avere una positiva influenza sul ROM (range of motion), e la compressione ischemica sembra migliorare ROM e dolore<sup>25</sup>. Anche il trattamento con onde d'urto focali è stato visto ridurre il dolore nel breve termine (riguardo il distretto cervicale e spalla)<sup>26</sup>. A queste evidenze va opposta però la revisione sistematica con metanalisi di Derek Charles e colleghi<sup>27</sup>, che ha analizzato l'efficacia delle tecniche manuali sul dolore miofasciale evidenziando, oltre alla scarsa qualità metodologica della gran parte degli studi presenti in letteratura, un'evidenza da debole a moderata dei benefici delle tecniche manuali. Alla luce di questo andrebbero condotti studi con follow-up più lunghi e con un gruppo sham, per valutare appieno l'efficacia dell'elevato numero di terapie che ad oggi vengono erogate per trattare persone con questa problematica. Sebbene siano presenti molti studi riguardo le tecniche di trattamento per il dolore miofasciale, pochi hanno utilizzato tecniche di indagine corticale come misura di outcome: lo studio di Kanae Kodama e colleghi ha evidenziato un aumento all'interno del gruppo sperimentale nell'area fronto-polare, frontale inferiore e nel giro temporale medio sinistri e nella corteccia orbitofrontale<sup>10</sup>; Ji Li e colleghi, in uno studio sulla popolazione con lombalgia cronica, hanno invece dimostrato un aumento di connettività tra corteccia prefrontale dorsolaterale, prefrontale mediale, cingolata anteriore e precuneo conseguente al trattamento con agopuntura<sup>28</sup>.

In ambito clinico, una maggiore conoscenza delle relazioni tra modificazioni del sistema nervoso centrale e dolore miofasciale implicherebbe una migliore comprensione dei meccanismi che lo sostengono, dando la possibilità di comprendere come, perché ed a quale livello un dato approccio risulta efficace e, di conseguenza, di utilizzare la tecnica più adeguata in base all'outcome clinico che si vuole ottenere, a breve e lungo termine.

### **LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE**

Tali risultati sono da prendere con estrema cautela, per varie ragioni.

Oltre alla scarsa esperienza del revisore, la revisione contiene un ridotto numero di studi, tra cui non sono presenti, per forza di cose, studi prospettici, poiché non conoscendo a fondo i fattori di rischio per lo sviluppo del dolore miofasciale risulta difficile creare un protocollo di studio a priori. Tra gli studi è presente inoltre una forte eterogeneità, sia in termini di durata del dolore, fortemente variabile tra gli studi ed all'interno di alcuni di essi, sia riguardo la

presenza o meno di un disordine muscoloscheletrico associato al dolore miofasciale. Infine, la tecnica di imaging utilizzata ed i parametri analizzati differiscono notevolmente tra gli studi.

Le prospettive future per la ricerca sono la conduzione di studi riguardanti una popolazione più omogenea dal punto di vista clinico e che possiedano follow-up al fine di valutare non solo la presenza o assenza di una relazione tra imaging e clinica, ma anche capire se un'eventuale relazione si mantenga nella cronicizzazione del dolore. Inoltre, l'uso combinato della RMN con la SMT o l'EEG può essere utile per capire se le modificazioni strutturali vengono bilanciate da un cambiamento di eccitabilità e connettività (o il contrario). In seconda battuta, una volta comprese meglio le relazioni tra le modificazioni del sistema nervoso centrale ed il dolore miofasciale, sarebbe interessante condurre studi di trattamento che contengano tra le misure di outcome tecniche di indagine strumentale, al fine di valutare per ogni tecnica la valenza sulle varie aree interessate e favorire così lo sviluppo di un approccio terapeutico personalizzato.

## **CONCLUSIONI**

Dai risultati ottenuti si è evidenziato che in presenza di dolore miofasciale viene coinvolta una fitta rete di aree corticali e sottocorticali, di cui alcune correlate alla clinica. Tentando una cumolazione dei risultati ottenuti usando tecniche di valutazione differenti, la riduzione di attività in queste aree potrebbe essere controbilanciata da un aumento di eccitabilità al livello spinale. Tuttavia, per i motivi sopradetti, per il ridotto numero di studi reperiti e per l'assenza di una metanalisi non si possono desumere conclusioni certe. Studi riguardanti il dolore da altra causa hanno evidenziato anch'essi un'alterazione presente in maniera estesa nell'encefalo, anche se prevalente in un ristretto numero di aree corticali e sottocorticali.

È presente perciò la necessità di ulteriore ricerca in tale ambito, soprattutto per l'impatto clinico che rappresenterebbe la conoscenza dell'influenza delle numerose tecniche di terapia sulle varie aree encefaliche.

## **KEY POINTS**

La sindrome dolorosa miofasciale rappresenta una condizione frequente nella popolazione generale. Oltre ad essere causa di dolore e spesso disabilità, essa ha un impatto significativo anche sulla funzionalità del sistema nervoso centrale, causa di ipotrofia corticale ed aumento dell'eccitabilità cortico-spinale.

Conoscere a fondo i meccanismi che guidano l'insorgenza ed il perpetuarsi di dolore miofasciale implica in ambito clinico una migliore consapevolezza ed una maggiore consistenza degli approcci terapeutici utilizzati.

La presente revisione ha tuttavia una limitata validità. Sono raccomandabili studi prospettici su una popolazione più omogenea e che presentino follow-up.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Galasso A, Urits I, An D, Nguyen D, Borchart M, Yazdi C, Manchikanti L, Kaye RJ, Kaye AD, Mancuso KF, Viswanath O. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(8):43. doi: 10.1007/s11916-020-00877-5.
- 2- Fernández-de-Las-Peñas C, Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain Med.* 2018;19(1):142-150. doi: 10.1093/pm/pnx207.
- 3- Saxena A, Chansoria M, Tomar G, Kumar A. Myofascial pain syndrome: an overview. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(1):16-21. doi: 10.3109/15360288.2014.997853.
- 4- Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):392-399. doi: 10.1093/rheumatology/keu471.
- 5- Gerwin RD. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(2):341-355. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.011.
- 6- Niddam DM. Brain manifestation and modulation of pain from myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(5):370-375. doi: 10.1007/s11916-009-0060-7.
- 7- Archibald J, Warner FM, Ortiz O, Todd M, Jutzeler CR. Recent advances in objectifying pain using neuroimaging techniques. *J Neurophysiol.* 2018;120(2):387-390. doi: 10.1152/jn.00171.2018.
- 8- Seminowicz DA, Moayedi M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain.* 2017;18(9):1027-1035. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.008.
- 9- David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, The PRISMA Group. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence.* 2015;7(6). doi: 10.4470/E1000114.
- 10- Kodama K, Takamoto K, Nishimaru H, Matsumoto J, Takamura Y, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Analgesic Effects of Compression at Trigger Points Are Associated With Reduction of Frontal Polar Cortical Activity as Well as Functional Connectivity Between the Frontal Polar Area and Insula in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. *Front Syst Neurosci.* 2019;13:68. doi: 10.3389/fnsys.2019.00068.

- 11- Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussán-Sarria JA, Lopes Tarragó Mda G, Souza A, Torres IL, Fregni F. Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:357. doi: 10.3389/fnhum.2016.00357.
- 12- 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 Stimul*. 2016;9(4):488-500. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.020.
- 13- Gerstner G, Ichesco E, Quintero A, Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: a voxel-based morphometry study. *J Orofac Pain*. 2011;25(2):99-106. PMID: 21528116.
- 14- Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*. 2010;149(2):222-228. doi: 10.1016/j.pain.2010.01.006.
- 15- Gerstner GE, Gracely RH, Deebajah A, Ichesco E, Quintero A, Clauw DJ, Sundgren PC. Posterior insular molecular changes in myofascial pain. *J Dent Res*. 2012;91(5):485-90. doi: 10.1177/0022034512443366.
- 16- Niddam DM, Lee SH, Su YT, Chan RC. Altered cortical morphology in patients with chronic shoulder pain. *Neurosci Lett*. 2019;712:134515. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134515.
- 17- Xie P, Qin B, Song G, Zhang Y, Cao S, Yu J, Wu J, Wang J, Zhang T, Zhang X, Yu T, Zheng H. Microstructural Abnormalities Were Found in Brain Gray Matter from Patients with Chronic Myofascial Pain. *Front Neuroanat*. 2016;10:122. doi: 10.3389/fnana.2016.00122.
- 18- Niddam DM, Lee SH, Su YT, Chan RC. Brain structural changes in patients with chronic myofascial pain. *Eur J Pain*. 2017;21(1):148-158. doi: 10.1002/ejp.911.
- 19- Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(9):2759-2770. doi: 10.1002/hbm.24558.
- 20- Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(5):1090-1096. doi: 10.1016/j.clinph.2018.01.060.

- 21- Rio E, Kidgell D, Moseley GL, Cook J. Elevated corticospinal excitability in patellar tendinopathy compared with other anterior knee pain or no pain. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(9):1072-1079. doi: 10.1111/sms.12538.
- 22- Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundström JN. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*. 2016;157(6):1279-1286. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000517.
- 23- Pan PL, Zhong JG, Shang HF, Zhu YL, Xiao PR, Dai ZY, Shi HC. Quantitative meta-analysis of grey matter anomalies in neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2015;19(9):1224-1231. doi: 10.1002/ejp.670.
- 24- Duerden EG, Albanese MC. Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(1):109-149. doi: 10.1002/hbm.21416.
- 25- Webb TR, Rajendran D. Myofascial techniques: What are their effects on joint range of motion and pain? - A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Bodyw Mov Ther*. 2016;20(3):682-699. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.02.013.
- 26- Jun JH, Park GY, Chae CS, Suh DC. The Effect of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Pain Intensity and Neck Disability for Patients With Myofascial Pain Syndrome in the Neck and Shoulder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(2):120-129. doi: 10.1097/PHM.0000000000001493.
- 27- Charles D, Hudgins T, MacNaughton J, Newman E, Tan J, Wigger M. A systematic review of manual therapy techniques, dry cupping and dry needling in the reduction of myofascial pain and myofascial trigger points. *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(3):539-546. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.04.001.
- 28- Li J, Zhang JH, Yi T, Tang WJ, Wang SW, Dong JC. Acupuncture treatment of chronic low back pain reverses an abnormal brain default mode network in correlation with clinical pain relief. *Acupunct Med*. 2014;32(2):102-108. doi: 10.1136/acupmed-2013-010423.