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 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Revisione sistematica della letteratura sulle prove di efficacia della *Pain Neurophysiology Education* nel *low back pain* cronico

Candidato:

Dott. Ft Nicola Laudadio

Relatore:

Dott. Ft OMT Michele Monti

ABSTRACT

Background

La *Pain Neurophysiology Education* (PNE) può essere descritta come una sessione educazionale o più sessioni nel corso delle quali viene descritta la neurobiologia e la neurofisiologia del dolore e di come il dolore venga processato dal sistema nervoso. La PNE rappresenta un nuovo tipo di intervento educativo con risultati promettenti sulla gestione del dolore nei disordini muscoloscheletrici cronici e non solo.

Obiettivo L'obiettivo di questa *review* è quello di indagare le prove scientifiche d'efficacia della PNE individuale combinata ad altri trattamenti o isolata confrontato con altri trattamenti, con la *back physiology education,* con PNE di gruppo in persone con *low back pain* cronico (CLBP) aspecifico tenendo in considerazione gli *outcome primari* di intensità del dolore, disabilità e di funzione fisica.

Materiali e metodi Sono state esplorate le banche dati MEDLINE, PEDro e CENTRAL da maggio a settembre 2015, inoltre è stata analizzata la bibliografia degli studi inclusi e correlati, è stata utilizzata *Science Citation Index* e sono stati esaminati gli studi esclusi dalla versione precedente di questa revisione. Tutti gli studi identificati nella ricerca sono stati esaminati indipendentemente dai due autori delle revisione; disaccordi riguardanti l'inclusione sono stati risolti attraverso il consenso condiviso. I criteri di inclusione sono stati RCT pubblicati dal 2000 al 2016, che confrontassero l'intervento di PNE isolatamente o in combinazione ad altri trattamenti nella popolazione di adulti con CLBP aspecifico.

R**isultati** Da 480 record ottenuti dalla ricerca, sono stati inclusi 7 RCT con un totale di 301 pazienti. La qualità metodologica degli studi ha raggiunto un punteggio da 6 a 8 su 10 della *PEDro scale,* con una media di 7/10 punti. I risultati emersi mostrano un effetto significativo della PNE, soprattutto in sessioni individuali, nella riduzione dell'intensità del dolore post trattamento e al *follow-up*, mentre i risultati su disabilità e funzione fisica sono contrastanti e non sempre raggiungono significatività statistica. Sembra esserci un buon effetto di interazione tra PNE e alcuni trattamenti quali terapia manuale e esercizi di stabilizzazione, esercizi in acqua, *Trigger Point Dry Needling TrP-DN, retraining* sensoriale e motorio.

Conclusioni L'intervento educativo di PNE dovrebbe essere considerato all'interno di un programma di trattamento di pazienti con CLBP aspecifico. I risultati trovati sono promettenti ma necessitano di essere ampliati con nuovi studi primari. È necessario uniformare i contenuti e le modalità di somministrazione dell'intervento educativo affinché si abbia una degli effetti terapeutici.

Keywords: *pain neurophysiology education, pain neuroscience education, therapeutic neuroscience education, chronic low back pain*

INDICE

ABSTRACT 3

INDICE 5

BACKGROUND MAZZEI GIULIA 7

LOW BACK PAIN (LBP) **7**

DESCRIZIONE DELLA CONDIZIONE 7

NEUROFISIOLOGIA DEL DOLORE **8**

IL DOLORE ACUTO E CRONICO 8

LA NEUROMATRICE DEL DOLORE 9

LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE 11

COME INDIVIDUARE LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE 11

L'IMPORTANZA DELLE PAROLE **13**

IL LINGUAGGIO TRA PAZIENTE E PROFESSIONISTA SANITARIO 13

LE PAROLE FANNO MALE: DISTRAZIONE VS DOLORE 14

EFFETTO PLACEBO 15

LE PAROLE APPROPRIATE ATTIVANO IL SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO 16

IL GIUSTO CONTESTO AIUTA IL RILASCIO DI DOPAMINA ENDOGENA 17

LE PAROLE ADEGUATE MODIFICANO L'ATTIVITÀ CEREBRALE DI PAZIENTI AFFETTI DA DEPRESSIONE 18

EFFETTO NOCEBO 18

PAIN NEUROPHYSIOLOGY EDUCATION **(PNE)** **19**

COME DOVREBBE FUNZIONARE L'INTERVENTO 20

QUALI SONO I RISVOLTI CLINICI DI QUESTA REVIEW 22

OBIETTIVO 23

MATERIALI E METODI LAUDADIO NICOLA, MAZZEI GIULIA 24

CRITERI PRESI IN CONSIDERAZIONE PER L'INDIVIDUAZIONE DEGLI STUDI DI QUESTA REVIEW **24**

TIPO DI STUDI 24

SELEZIONE PARTECIPANTI 24

TIPO D'INTERVENTO 24

TIPO DI OUTCOME 25

STRATEGIA DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI **25**

BANCHE DATI 25

ALTRE FONTI DI RICERCA 26

RACCOLTA ED ANALISI DEI DATI **26**

SELEZIONE DEGLI STUDI 26

ESTRAZIONE E GESTIONE DEI DATI 27

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS NEGLI STUDI INCLUSI 27

RISULTATI LAUDADIO NICOLA 28

DESCRIZIONE DEGLI STUDI **28**

RISULTATI DELLA RICERCA 28

STUDI INCLUSI 29
STUDI ESCLUSI 30
RISCHIO DI *BIAS* NEGLI STUDI INCLUSI 30
EFFETTI DEGLI INTERVENTI **30**
PNE ASSOCIATA AD ALTRI TRATTAMENTI VS ALTRI TRATTAMENTI 30
PNE VS PNE + ALTRI TRATTAMENTI 31
PNE VS BACK PHYSIOLOGY EDUCATION 32
PNE INDIVIDUALE VS PNE DI GRUPPO 32

DISCUSSIONE LAUDADIO NICOLA, MAZZEI GIULIA 47

SOMMARIO DEI RISULTATI PRINCIPALI 47
COMPLETEZZA GLOBALE E APPLICABILITÀ DELLE EVIDENZE 48
BIAS POTENZIALI DELLA REVISIONE E APPROFONDIMENTI 48
CONFRONTO CON ALTRI STUDI O REVISIONI 51

CONCLUSIONI LAUDADIO NICOLA, MAZZEI GIULIA 52

AKNOWLEDGEMENTS 53

BIBLIOGRAFIA 54

BACKGROUND Mazzei Giulia

Low Back Pain (LBP)

Descrizione della condizione

Il *low back pain* (LBP) e le disabilità ad esso associato sono responsabili globalmente di un carico sociale significativo, con costi diretti e indiretti gravosi sui servizi sanitari e sulla produttività lavorativa *(*Maetzal 2002). Ricerche epidemiologiche recenti suggeriscono che LBP è tra le principali cause di disabilità (Vos 2012). La prevalenza di LBP nella popolazione è alta, arrivando fino al 70-80% secondo alcuni studi, con una percentuale consistente di pazienti in cui il disturbo diventa cronico con durata dei sintomi uguale o superiore a tre mesi (Henschke 2008). Viene definito *Low Back Pain* (LBP) un dolore e/o limitazione funzionale compresi tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio, che può causare l'impossibilità nello svolgere le normali attività quotidiane e la possibile assenza dal lavoro (Costa et al., 2009). Il LBP viene classificato dalla maggioranza degli autori che trattano questa tematica in due macro-categorie: LBP aspecifico e LBP specifico. Nell'85% dei casi il LBP aspecifico non è correlabile ad una patologia specifica, in quanto le possibili cause possono essere riferite a disfunzioni meccaniche o a disfunzioni muscolo-scheletriche che coinvolgono la colonna vertebrale e le strutture circostanti. Nel 15% dei casi si tratta invece di un LBP specifico/non meccanico dove i dolori al rachide lombare e/o irradiati all'arto inferiore possono essere classificati come problematiche della radice nervosa o come serie patologie vertebrali o organiche: fratture 4%, spondilolistesi 3%, ernia DD 1-3% (presente nel 19-27% dei soggetti asintomatici), viscerali 1-2%, tumori 0,7%, spondilite anchilosante 0,3%, sindrome della cauda equina 0,04%, infezioni 0,01%, stenosi (% non conosciuta), altre cause 1-2% (Monti et al., 2011). A seconda della durata della presentazione dei sintomi (intervallo di tempo che intercorre dalla comparsa della sintomatologia alla sua completa remissione) si possono individuare i seguenti tipi di *Low Back Pain* aspecifico:

- Acuto per un periodo inferiore alle 4 settimane;

- Sub-acuto per un periodo compreso tra le 4 e le 12 settimane;

- Cronico per un periodo che si protrae oltre le 4 settimane senza periodi di remissione.

Il LBP è il disturbo osteoarticolare più frequente, rappresenta dopo il comune raffreddore, la più comune affezione dell'uomo. Il LBP è divenuto negli ultimi anni una delle patologie più diffuse nei paesi industrializzati. La sua incidenza annuale è massima tra la terza e quinta decade di vita e costituisce una delle principali cause di assenza dal lavoro, di richiesta di visite mediche e di indagini diagnostiche (Varliero, 2001). Si ritiene infatti che la lombalgia colpisca dal 60% all'80% degli adulti in qualche momento della loro vita (Waxman et al., 2000). I fattori di rischio del LBP possono essere sia biologici, età > 35 anni e anamnesi di episodi di LBP precedenti (entro un anno dal primo episodio il rischio di recidiva è molto elevato), sia psicosociali. In particolare questi ultimi sono fondamentali nella valutazione del LBP cronico. Infatti, molto spesso, quando il dolore si cronicizza i fattori psicosociali quali problematiche lavorative di vario genere, errate convinzioni circa la natura della malattia, ansia, depressione, kinesiofobia giocano un ruolo che non deve essere sottovalutato, ma, al contrario, trattato parallelamente al problema fisico (Kent PM, Keating JL, 2008; Hilfiker et al., 2007).

Neurofisiologia del dolore

Il dolore acuto e cronico

Il dolore acuto è identificato come un ouput generato dal cervello riguardo un segnale periferico, che trasporta informazioni circa uno stimolo nocivo od un danno tissutale in atto. Ha una chiara funzione protettiva e di allarme, con lo scopo di consapevolizzare rispetto la nocività di un input e proteggere l'organismo da eventuali danni permanenti, da eventi pericolosi per la salute o per il mantenimento della vita. La funzione principale del dolore acuto è, quindi, quella di informare l'organismo riguardo l'aggressività di stimoli a lui esterni o interni. L'intensità della risposta, o output, è prevalentemente correlata con lo stimolo periferico stesso. Il sintomo doloroso può essere facilmente localizzato. Il dolore cronico non rappresenta una sola estensione temporale del dolore acuto ma può essere considerato come una risposta mal-adattativa al dolore. La sua caratteristica essenziale è il suo perdurare dopo la risoluzione del danno periferico. In altre parole è il venir meno del rapporto causa-effetto che caratterizza il dolore acuto; il dolore e lo stimolo causale, infatti, non sono più

strettamente correlati e perde quella funzione protettiva e di allarme propria del dolore acuto (Louw et al., 2014). Il dolore cronico non è così chiaramente localizzabile e può irradiare in aree differenti, diventa scollegato dalla causa originaria e può essere considerato come un disturbo a sé stante. Rappresenta una comorbidità importante con serio impatto sugli *outcome* clinici e sulla qualità della vita lavorativa e sociale, correlato a riduzione della mobilità, del sonno, riduzione dell'appetito, ansia e depressione, assenteismo dal lavoro ed infatti associato con una complesso set di cambiamenti fisici e psicologici e per questo rappresenta un'importante sfida terapeutica (Dorothea von der Laage, 2013).

La neuromatrice del dolore

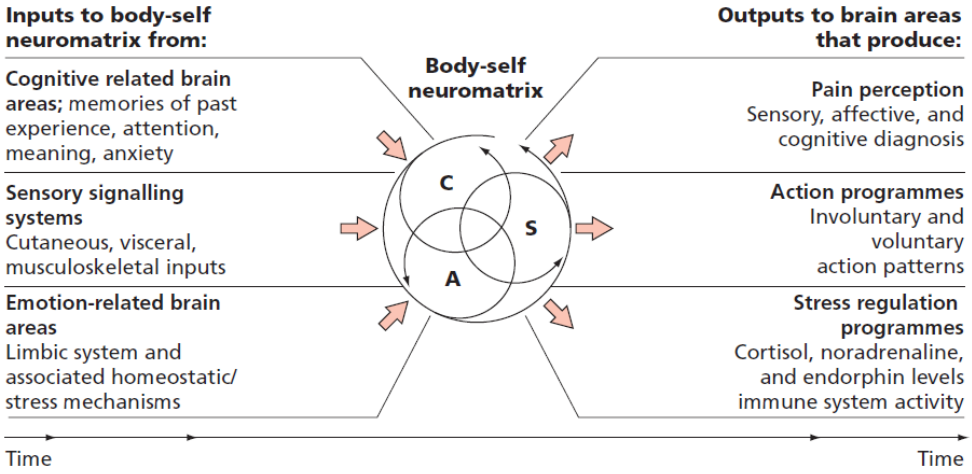
Due filoni di ricerca si sono evoluti dal concetto di Cartesio di dolore (Fig. 1). La prima corrente deriva da Cartesio "Fase 1 meccanicistica": sistema di trasmissione dalla cute al cervello. La ricerca inizia con la stimolazione sensoriale di recettori e segue gli input fino al cervello, ma mostra poco interesse per la percezione soggettiva: il cervello

Fig. 1 Descartes' concept of the pain pathway. He writes: 'If for example fire (A) comes near the foot (B), the minute particles of this fire, which as you know move with great velocity, have the power to set in motion the spot of the skin of the foot which they touch, and by this means pulling upon the delicate thread (cc) which is attached to the spot of the skin, they open up at the same instant the pore (d e) against which the delicate thread ends, just as by pulling at one end of a rope one makes to strike at the same instant a bell which hangs at the other end.'

produce semplicemente una sensazione che passivamente riflette l'input sensoriale. Questo approccio *'bottom-up'* della fisiologia del dolore continua ad essere la

definizione caratteristica di questo filone di ricerca. Il secondo filone di ricerca inizia con le descrizioni delle persone del loro dolore, seguiti dalla ricerca di meccanismi. Questo approccio 'top-down' al dolore ha le sue origini negli studi di S. Weir Mitchell di dolore neuropatico da infortunio durante la guerra civile americana. Mitchell (1872) ha studiato dolore e la causa dell'arto fantasma, riconoscendo che entrambi i tipi di dolore sono sorprendentemente fuori dalla proporzione del danno. I dolori agli arti fantasma sono riportati da persone il cui ceppo e tessuti circostanti sono guariti perfettamente. Allo stesso modo, l'orribile bruciore dal dolore è spesso associato a minori lesioni nervose. Livingston (1943), dopo aver confermato le osservazioni di Mitchell in una popolazione civile, ha poi cercato le cause di tale intenso, prolungato dolore ed è stato costretto a spostare la sua ricerca verso i meccanismi anormali da nervi periferici a il midollo spinale. Questo flusso 'top-down' nella storia del dolore ha continuato ad evolversi con i rapporti espressi da Beecher (1959) parlando degli alti livelli di sollievo dal dolore per effetto placebo, e il fatto sorprendente che poco o nessun dolore si fa sentire dai soldati dopo lesioni importanti al fronte, un fatto confermato in una popolazione civile (Melzack et al., 1982). Queste osservazioni sono una confutazione convincente del concetto che il dolore è una sensazione prodotta da infortunio (Melzack e Wall 1996). Nel 1965 entrambi i filoni erano validi ma diversi l'uno dall'altro. Uno è iniziato con la stimolazione dei tessuti periferici e ha esplorato il percorso verso l'alto; l'altro è iniziato con un rapporto soggettivo ed è stato esplorato verso il basso. La potenza della teoria del "Gate- control ", ha infine portato entrambi i filoni ad unirsi insieme con l'aggiunta di un 'Controllo centrale' - esistono processi psicologici nel cervello, come l'esperienza passata, la suggestione, e l'attenzione che agiscono su cancelli spinali modulandone la trasmissione di segnalazione del dolore -. Fortunatamente, grazie alla tecnologia, che è una grande promessa per un nuovo periodo di studio del dolore e della sua terapia, la ricerca si è notevolmente evoluta. Tecniche di neuroimaging tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono sempre più utilizzate per lo studio del dolore associato eventi fisiologici nel cervello degli esseri umani che possono simultaneamente segnalare le loro esperienze soggettive (Bushnell et al., 2000; Ingvar e Hsieh, 1999). Queste tecniche hanno confermato l'attività collegata al dolore in aree somatosensoriali di proiezione, strutture limbiche, frontali e corteccia parietale posteriore e integrativa relativa ad altre strutture. Le lesioni di queste aree negli esseri umani hanno anche rivelato un'

interruzione selettiva della dimensione sensoriale, affettiva, e cognitiva dell' esperienza del dolore (Bouckoms, 1994; Melzack e Wall, 1996; Ingvar e Hsieh, 1999). Questa rete ampiamente distribuita, composta da aree altamente interconnesse tra loro, forniscono un potente supporto di prove per il concetto di "neuro matrice" con più ingressi e uscite come mostrato in Fig.2



La sensibilizzazione centrale

La sensibilizzazione centrale è stata definita come un'amplificazione del segnale neurale all'interno del sistema nervoso centrale e comprende tutto il sistema nocicettivo; si caratterizza da alterazioni dei processi sensoriali a livello cerebrale, potenziamento delle sinapsi cerebrali, diminuzione dell'inibizione e aumento della facilitazione del sistema top-down (Woolf, 2011).

Come individuare la sensibilizzazione centrale

Dopo una lunga durata della stimolazione nocicettiva, afferenze primarie che terminano all'interno del midollo spinale cominciano a germogliare per formare nuove connessioni tra i neuroni. Inoltre, gli interneuroni inibitori muoiono come conseguenza dell' eccessiva attivazione dei recettori NMDA. Grazie a questi nuovi collegamenti e la morte di interneuroni inibitori, i segnali di dolore sono aumentati e i segnali non-nocicettivi dalla periferia possono ora essere male interpretati come dolore. Questi cambiamenti rappresentano una riorganizzazione strutturale irreversibile della rete neurale all'interno del corno dorsale. Questa modifica della connettività può essere una spiegazione importante per la natura intrattabile del dolore cronico (Woolf e Salter,

2000). Una domanda pressante è il motivo per cui la sensibilizzazione (modulazione) scompare nella maggior parte dei pazienti dopo l'infortunio, ma non lo fa in una minoranza dei pazienti. Una spiegazione è la misura della nocicezione che era originariamente presente come risultato di un ampio difetto anatomico o danno tissutale. La nocicezione grave e duratura può causare sensibilizzazione più profonda e irreversibile di lesioni relativamente minori (LaMotte, 1991). Inoltre, i fattori genetici possono anche essere importanti, il che suggerisce che alcune persone tendono a sensibilizzare con maggior vigore rispetto ad altri (Wang et al., 2002; Zubieta et al., 2003). Infine, aspetti psicologici e comportamentali giocano un ruolo importante nel mantenimento della sensibilizzazione (Gracely et al., 2004). Tecniche di neuroimaging, come la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno dato una migliore comprensione del trattamento cerebrale del dolore e dello stimolo del dolore. Il sistema limbico, in particolare la corteccia cingolata anteriore (ACC), si attiva ampiamente nei pazienti con dolore cronico, che riflette un contributo di aspetti affettivo-emozionale nell'esperienza di questo dolore (Davis, 2000; Hsieh et al., 1995; Kurata, 2002; Peyron et al., 2000). Inoltre, una maggiore attività cerebrale è spesso osservata nella corteccia prefrontale (PFC), una zona del cervello associata con gli aspetti cognitivo-valutativi e di memoria del dolore (Apkarian et al., 2005;. Moisset e Bouhassira, 2007). Ansia, depressione, insoddisfazione, catastrofizzazione e rabbia sono fattori psicologici che portano ad una maggiore esperienza del dolore attraverso l'attivazione alterata di strutture limbiche. La relazione tra fattori psicologici e l'insorgenza e la persistenza del dolore cronico, è in accordo con i risultati di studi psicologici nei pazienti con dolore cronico (Turk e Okifuji, 2002). Il modo in cui questi fattori psicologici e comportamentali causano o mantengono una sensibilizzazione nel sistema nervoso non è del tutto chiaro. Ploghaus et al. (2001) hanno dimostrato che l'ansia induce esacerbazione del dolore che è stato causato da attivazione cerebrale, non solo nella ACC, una zona del cervello che è ben nota per il suo coinvolgimento negli aspetti emotivi del dolore, ma anche nell'ippocampo. Questi risultati sono coerenti con la teoria Gray-McNaughton di modulazione del dolore, che postula che la formazione dell'ippocampo invia i segnali di dolore di amplificazione alle strutture limbiche (ad esempio, l'ACC) in caso di eventi avversi come il dolore. Questo processo assicura che il comportamento del soggetto è portato a sfuggire dall'evento stressante (Gray e McNaughton, 2000). Una rete di sentieri che scendono ha origine nel

tronco cerebrale e influenza l'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale. La rete dei percorsi discendenti è sotto il controllo diretto e indiretto di varie regioni della corteccia cerebrale, come il PFC, l'ACC, l'insula, e ampie zone delle frontale, temporale e parietale (Baron, 2006; Milano, 2002; Petrovic et al., 2002). Queste aree del cervello sono anche note per essere coinvolte nel trattamento di ansia, attenzione e cognizione, suggerendo fortemente una relazione tra fattori psicologici e il grado di sensibilizzazione spinale (Peyron et al., 2000). Il PFC è anche coinvolto nella modulazione dei segnali di dolore attraverso la sua influenza diretta sulle strutture mesencefalo e tronco cerebrale, che può rappresentare una delle vie di antinocicezione placebo-mediata (Wager et al., 2004). Altri hanno dimostrato che l'attivazione dell' ACC rostrale è anche associata con analgesia placebo (Petrovic et al., 2002). Un esempio della grandezza di questa influenza discendente sul dolore, è il soldato che non sperimenta alcun dolore durante la battaglia, anche se lui è gravemente ferito. Al contrario, il dolore estremo può essere sentito dopo un trauma minore quando il soggetto è ansioso o ha avuto precedenti esperienze negative con lo stesso tipo di dolore. Complessivamente, dimensioni cognitive-emotive sono in grado di modulare i segnali di dolore- e successivamente in modo positivo e negativo il grado di intensità-. I pazienti con dolore cronico condividono diverse caratteristiche, vale a dire, la sensibilizzazione della colonna vertebrale in mancanza di inibizione delle vie discendenti. Spiegare al paziente che il dolore non è il risultato di difetti anatomici o danni ai tessuti che dovrebbero essere rilevati e curati, ma che ha avuto luogo una sensibilizzazione, sembra essere un primo passo logico verso l'interruzione del circolo vizioso del dolore cronico. La sensibilizzazione centrale è una probabile spiegazione riguardo il dolore cronico del paziente quando si verificano determinate condizioni. In primo luogo, dopo un' adeguata ricerca diagnostica, la presenza di nocicezione dovrebbe essere improbabile. In secondo luogo, la stimolazione non dolorosa, come toccare (allodinia) o il movimento di parti del corpo interessate conduce alla relazione del dolore, e la stimolazione dolorosa può portare ad un aumento della percezione del dolore (iperalgesia) (Merskey e Bogduk, 1994).

L'importanza delle parole

Il linguaggio tra paziente e professionista sanitario

L'importanza di utilizzare un linguaggio comune quando si comunica con gli altri

riguardo il LBP, è molto riconosciuto in letteratura. Esistono sostanzialmente tre aree in cui sussistono difficoltà di comunicazione circa il mal di schiena. In primo luogo, i pazienti alla ricerca di informazioni dai professionisti sanitari, possono incontrare difficoltà nel capire sia loro sia la letteratura medica; in secondo luogo, possono insorgere incomprensioni tra i professionisti della salute in materia di terminologia. In terzo luogo, la mancanza di definizioni standardizzate riguardante la terminologia legata al mal di schiena, è un problema comune riscontrato in molti studi di ricerca. (Barker K, 2009). Nello studio di Barker è stata esaminata la terminologia scelta per spiegare il LBP all'interno di gruppi eterogenei (focus groups) formati da fisioterapisti, medici, osteopati e pazienti. I termini, così come sono stati intesi dai pazienti, possono essere suddivisi in tre ampie categorie. In primo luogo, termini che non sono stati compresi o che sono stati fraintesi e che involontariamente avevano implicazioni o connotazioni negative. In secondo luogo, termini che non sono stati compresi o che sono stati fraintesi, ma senza che questo comportasse risposte emotive negative. In terzo luogo, termini che sono stati compresi dai pazienti così come i professionisti della salute hanno dichiarato che dovessero essere percepiti. In conclusione, alcuni dei termini medici esistenti erano compresi ed accettati dai pazienti nel modo discusso e atteso dai professionisti sanitari. Sono stati anche riscontrati malintesi, significati non intenzionali e risposte emotive negative comuni all'interno dei focus groups dello studio.

Le parole fanno male: distrazione vs dolore

Precedenti studi hanno suggerito che le aree della matrice del dolore del cervello umano sono reclutate alla trasformazione di stimoli ambientali collegati al dolore, come immagini o descrittori di dolore. Tuttavia, è ancora un'ipotesi che tali attivazioni siano specifiche per il dolore rilevato dagli stimoli o se semplicemente riflettono un effetto generale di valenza negativa o di maggiore eccitazione. Lo studio di Richter del 2008 indaga i meccanismi neurali basati sul trattamento del dolore-correlato a parole negative, positive e neutre. Sedici soggetti sani sono stati sottoposti a scansione nel corso di due operazioni, l'immaginazione e la distrazione, utilizzando la fMRI. Quando i soggetti sono stati istruiti ad immaginare una situazione associata alla parola presentata (compito/ immaginazione), abbiamo trovato una maggiore attivazione entro corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), inferiore giro parietale (IPG), e precuneus durante l'elaborazione di parole collegate al dolore rispetto ad altre parole. Però, quando l'attenzione è stata focalizzata su un compito in primo piano e le parole sono state

presentate in background (distrazione/compito), è stata registrata una diminuzione di attivazione entro il cingolo dorsale anteriore (dACC) e un apparente aumento di attivazione all'interno della corteccia cingolata anteriore subgenuale (SACC). Così, le attivazioni del dolore collegate alle parole sono fortemente modulate dall'attenzione richiesta rispetto al compito da svolgere.

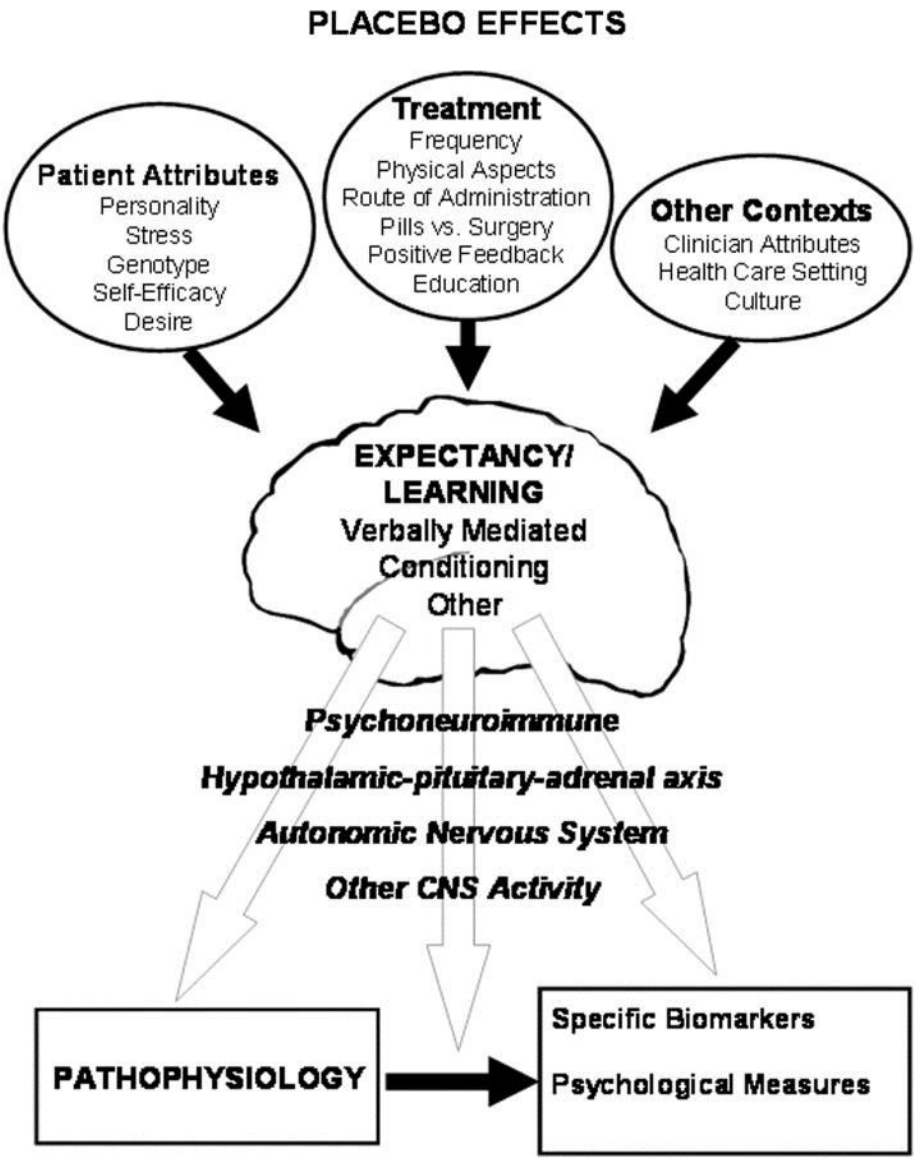
Effetto placebo

Secondo Brody (2000), l'effetto placebo è un cambiamento nel corpo, o nell'unità corpo-mente, che si verifica a causa del significato simbolico che si attribuisce ad un evento o un oggetto in ambiente di guarigione. Per essere più specifici, un placebo è una sostanza inerte o, in generale, un trattamento medico inerte e l'effetto placebo è la risposta ad esso. Tuttavia, è importante sottolineare che l'effetto non è la causa dell'inerzia del trattamento di per sé. Infatti, un medico somministra un trattamento inerte in un contesto, ed è il contesto che svolge il ruolo cruciale. Quando parliamo del contesto medico, in fondo stiamo parlando dell'effetto placebo. I termini "effetti di contesto", "effetti non specifici" e "effetti placebo" possono essere utilizzati, almeno in parte, in modo intercambiabile (Di Blasi et al., 2001). Turner, Deyo, Loeser, Von Korff, e Fordyce (1994) hanno sottolineato l'importanza degli effetti placebo nel trattamento del dolore e hanno sottolineato che le interazioni tra operatori sanitari ed i pazienti possono essere estremamente influenti nei risultati terapeutici. Così, il classico concetto di placebo come un fenomeno per cui i pazienti si sono sentiti meglio dopo aver ricevuto un trattamento inerte, è troppo restrittivo. Col termine "effetto contesto", più ampio, è opportuno precisare essere il contesto che influenza il trattamento specifico (Di Blasi et al., 2001). Anche se uno dei contesti più semplici e controllabili, almeno dal punto di vista sperimentale, è rappresentato da parole d'ordine (contesto verbale), ci sono un sacco di fattori contestuali che contribuiscono alla risposta al placebo: visivo, uditivo, olfattivo, tattile, e simili, o, in altre parole, qualsiasi indizio che conduca alla conoscenza del medico che il trattamento venga eseguito (Benedetti e Amanzio, 1997; Benedetti e Pollo, 2001). Un contesto positivo può produrre la riduzione di un sintomo

(effetto placebo), ed un contesto negativo può produrre il suo aumentare (effetto nocebo).

Le parole appropriate attivano il sistema oppioide endogeno

Per analizzare gli effetti del contesto sul paziente, bisogna eliminare l'azione specifica di un trattamento medico (per esempio, un farmaco). In altre parole, è necessario riprodurre un contesto che è simile in tutti gli aspetti a quella di una vera somministrazione del farmaco, senza, tuttavia, la specifica azione del farmaco stesso. Per fare questo, una procedura con placebo classico viene utilizzata quando viene prescritto un trattamento fittizio. Il paziente non fa che una terapia fittizia. Lui o lei crede che sia stato somministrato un trattamento efficace. In questo modo, si possono studiare gli effetti del contesto sul cervello del paziente. Un passo importante nella



comprensione dei meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo è stata fatta quando Levine, Gordon, e Fields (1978) ha mostrato che l'analgesia placebo è mediata da oppioidi endogeni. Questi risultati pionieristici sono stati confermati da altri studi

(Benedetti, 1996; Grevert, Albert, e Goldstein, 1983; Levine E Gordon, 1984). Oggi, sappiamo che l'analgesia placebo ha sia componenti oppioidi che non oppioidi, a seconda della procedura utilizzata nell' indurre la risposta al placebo (Amanzio e Benedetti, 1999). Infatti, utilizzando il modello sperimentale ischemico del dolore al braccio, si è constatato che se la risposta al placebo è indotta mediante spunti di forte aspettativa, possono essere bloccati dal naloxone (oppioide antagonista), mentre se gli spunti di aspettativa sono stati eliminati, dimostra di essere naloxone-insensitive. Il punto cruciale è che i segnali di aspettativa sono stati indotti da diverse istruzioni verbali. In un primo esperimento, l'analgesico non oppiaceo ketorolac è stato dato per 2 giorni consecutivi e sostituito con soluzione fisiologica il terzo giorno dicendo ai soggetti che avevano assunto lo stesso analgesico come nei giorni precedenti (aspettativa di analgesia). In queste condizioni, il naloxone blocca parzialmente l' analgesia placebo. In un secondo esperimento, la stessa procedura è stata usata, ma ai soggetti è stato detto che la soluzione salina era un antibiotico (eliminazione delle aspettative di analgesia). In queste condizioni, il naloxone non blocca l' analgesia placebo. Pertanto, le risposte placebo possono essere coinvolte a seconda del contesto verbale, o componenti oppioidi o non-oppioidi. Risposte placebo altamente specifiche possono anche essere ottenute in specifici parti del corpo (Benedetti, 1999 ; Montgomery e Kirsch, 1997; Price et al., 1999). Ad esempio, si è trovato che istruzioni verbali specifiche possono essere finalizzate a dirigere l'attenzione del soggetto a specifiche parti del corpo. Infatti, se quattro stimoli nocivi sono applicate alle mani e ai piedi e viene applicata una crema placebo solo ad una mano, il dolore è ridotto solo sulla mano (Benedetti et al., 1999).

Il giusto contesto aiuta il rilascio di dopamina endogena

Il rilascio di sostanze endogene da placebo è un fenomeno che non si limita al campo del dolore ma che è anche presente in disturbi motori come il morbo di Parkinson. Il contesto verbale è qui rappresentato da istruzioni verbali circa il miglioramento del movimento. Come si verifica con il dolore, ai pazienti viene data una sostanza inerte (placebo) e gli è stato detto che si tratta di un farmaco anti-Parkinson che produce un miglioramento nelle loro performance di movimento. È stato dimostrato che i pazienti rispondono al placebo abbastanza bene (Goetz, et al., 2000; Shetty et al., 1999). Uno studio recente mostra che i placebo attivano dopamina endogena nel sistema nigrostriatale dei parkinsoniani – lo stesso circuito che è danneggiato nella malattia di

Parkinson (de la Fuente- Fernández et al., 2001). Inoltre, valutando la curva stimolo-risposta del nucleo subtalamico in pazienti parkinsoniani mediante elettrodi intracranici, abbiamo dimostrato che diversi contesti verbali (suggestioni verbali di una buona o cattiva performance di movimento) modificano le risposte di moto a seguito della stimolazione del nucleo subtalamico (Pollo et al., 2002). Tutti questi dati, nel loro insieme, indicano che una procedura di placebo con il suo contesto verbale è in grado di indurre il rilascio di sostanze endogene in regioni cerebrali molto specifiche, come la tronco cerebrale in analgesia (Petrovic et al., 2002) o lo striato nella malattia di Parkinson (de la Fuente-Fernández et al., 2001).

Le parole adeguate modificano l'attività cerebrale di pazienti affetti da depressione

Molto recentemente, la neurobiologia del effetto placebo è stata anche studiato nella depressione. I pazienti depressi che hanno ricevuto un trattamento placebo mostravano cambiamenti sia elettrici che metabolici nel cervello. Nel primo caso, il placebo induce cambiamenti elettroencefalografici (Formi) nella corteccia prefrontale dei pazienti con depressione maggiore, soprattutto nell'emisfero destro (Leuchter et al., 2002). Nel secondo caso, i cambiamenti nel metabolismo del glucosio cerebrale sono stati misurati utilizzando la tomografia ad emissione di positroni in soggetti con depressione unipolare. La risposta al placebo è stata associata con aumenti metabolici della corteccia prefrontale, cingolata anteriore, premotoria, parietale, insula posteriore e cingolo posteriore e diminuzioni metaboliche nella sACC, para-ippocampo, e talamo (Mayberg et al., 2002). È interessante notare che queste regioni sono state anche colpite dalla serotonina inibitrice della ricaptazione della fluoxetina, suggerendo un ruolo della serotonina nella risposta al placebo.

Effetto nocebo

Se il contesto è opposto a quello che produce l'effetto placebo, può essere evocato l'effetto nocebo. Infatti, mentre le istruzioni verbali per indurre una risposta placebo sono rappresentate da stimoli promettenti che inducono fiducia, il contesto verbale che suscita l'effetto nocebo è rappresentato da uno stimolo timoroso e stressante (Benedetti et al., 1997; Hahn, 1985, 1997). L'effetto nocebo è stato indagato meno di quello placebo, e molto poco si sa circa suoi meccanismi neurobiologici, anche se è comune, doloroso, e costoso (Barsky at al. 2002). In uno studio effettuato Benedetti et al. (1997),

è stato indotto un effetto nocebo in pazienti post-operatori che riferivano dolore lieve, iniettando una sostanza inerte (soluzione salina) e dicendo loro che il dolore sarebbe aumentato in pochi minuti, inducendo in questi pazienti un' "iperalgesia nocebo" oltre ad un aumento di ansia e frustrazione. La conoscenza di questi meccanismi è molto importante alla luce del modello proposto da Hahn (1985). Infatti, nella sua analisi antropologica sulla creazione socioculturale di malattia e guarigione, propone il modello del "fenomeno placebo/nocebo", in cui le credenze positive, di speranza e le aspettative producono effetti terapeutici, mentre credenze e aspettative timorose, negative e stressanti producono risultati patologici. Come affermato da Hahn (1985), le credenze e le aspettative ammalano, uccidono, e guariscono. Inutile dire che le aspettative sono in gran parte generate dal contesto (Hahn, 1997).

Pain Neurophysiology Education (PNE)

Descrizione dell'intervento

La PNE (Pain Neurophysiology Education), definita così per la prima volta dagli autori Butler e Moseley (2003), può essere descritta come una sessione educazionale o più sessioni nel corso delle quali viene descritta la neurobiologia e la neurofisiologia del dolore e di come il dolore venga processato dal sistema nervoso. La PNE rappresenta un nuovo tipo di intervento educativo con risultati promettenti sulla gestione del dolore nei disordini muscoloscheletrici cronici e non solo. Diversamente dal modello tradizionale sulla lesione del tessuto o della nocicezione e del dolore, la PNE mira a descrivere come il sistema nervoso, attraverso la sensibilizzazione periferica, la sensibilizzazione centrale, l'attività sinaptica e l'elaborazione cerebrale, interpreti le informazioni provenienti dai tessuti e abbia l'abilità di modulare l'esperienza dolorosa, con un'attività neurale di regolazione ascendente e discendente. Ai pazienti quindi viene spiegato che l'elaborazione dell'infortunio, in congiunzione con vari aspetti psico-sociali, svolta dal sistema nervoso, determina la loro esperienza dolorosa e che il dolore non è sempre il vero indicatore del reale stato di salute dei tessuti. Attraverso la riconcettualizzazione del loro dolore come interpretazione del sistema nervoso della minaccia di danno piuttosto che un'accurata misura del grado di danno, i pazienti possono essere maggiormente inclini a muoversi, fare esercizio fisico e affrontare sensazioni di

discomfort. In relazione al momento della sua somministrazione, la PNE può essere vista come una misura preventiva in condizioni di dolore acuto e come intervento riabilitativo o di trattamento in condizioni di dolore cronico. La ricerca di strategie educazionali nei pazienti con LBP cronico mostra un incremento nell'utilizzo della PNE (Louw et al., 2011).

La "*Pain Neurophysiology Education*" si è dimostrata efficace nel modificare le credenze sul dolore, migliorare lo stato di salute e ridurre la spesa sanitaria in pazienti adulti affetti da varie condizioni di dolore cronico; è stata osservata inoltre una maggiore inibizione endogena del dolore in pazienti fibromialgici con sessioni di educazione alla fisiologia del dolore (Van Oosterwijck et al., 2013).

La ricerca ha dimostrato che la comprensione del dolore modifica il sintomo stesso e le aspettative del paziente nei confronti del trattamento, importanti fattori prognostici per il risultato della terapia; capire il dolore è fondamentale per modificare alcune cognizioni sullo stesso (per esempio la catastrofizzazione) legate ad una maggiore attività cerebrale (Moseley, 2007).

Educare ed informare il paziente riguardo a ciò che sta effettivamente accadendo nel proprio organismo ci permette di ridurne la valutazione negativa di pericolosità rispetto ad un determinato stimolo. È quindi fondamentale condurre all'interno del mondo delle neuroscienze tanto il clinico quanto il paziente, coinvolgendolo nel piano di trattamento e promuovendo una partecipazione attiva nella gestione del proprio dolore (Butler e Moseley, 2003). Tali evidenze supportano l'utilizzo terapeutico dell'educazione al dolore per la gestione di pazienti con dolore cronico.

Come dovrebbe funzionare l'intervento

La PNE è un intervento educativo cognitivo che mira a ridurre il dolore e la disabilità aiutando i pazienti a raggiungere una migliore comprensione dei processi biologici e fisiologici sottostanti la loro condizione dolorosa (Ryan et al., 2010). La PNE differisce da interventi educativi tradizionali come la *back school* e modelli biomeccanici, non focalizzandosi su elementi anatomici e biomeccanici, ma piuttosto sulla neurofisiologia, neurobiologia, elaborazione e rappresentazione del dolore (Moseley et al., 2004; Ryan et al., 2010; Meeus et al., 2010). I pazienti sono interessati ad avere maggiori

informazioni sul dolore (Louw et al., 2009) ed è stato dimostrato che i pazienti hanno buona capacità di capire la neurofisiologia del dolore, mentre i professionisti tendono a sottostimare le capacità dei pazienti di comprendere le questioni "complesse" legate al dolore (Moseley, 2006). La PNE potrebbe essere vista sia come misura preventiva nelle situazione di dolore acuto, sia come intervento terapeutico nel dolore cronico. La ricerca riguardo alle strategie educative per i pazienti con CLBP mostra un incremento nell'uso della PNE (Moseley, 2003a; Moseley, 2005; Moseley et al., 2004). Questo tipo di educazione nella lombalgia cronica si sta dimostrando essere superiore alle diverse forme biomediche di educazione (Moseley et al., 2004). La PNE viene anche considerata utile quando combinata con la tradizionale fisioterapia (Moseley, 2002). Nel 2003 Butler e Moseley hanno integrato il materiale della PNE in un manuale per la gestione della lombalgia cronica (Butler e Moseley, 2003). La *pain physiology education* è una recente strategia terapeutica indirizzata a pazienti con dolore cronico. Grazie alla linea guida pratica (vedi Fig. 1), realizzata da Nijs et al. (2011), è stato possibile descrivere in maniera dettagliata il contenuto e l'applicabilità di tale tipo di educazione. La *pain physiology education* è indicata quando: 1.la rappresentazione clinica è caratterizzata e dominata dalla sensibilizzazione centrale; 2.si è in presenza di strategie di *coping* negative, percezione maladattativa del dolore e della malattia. Nella valutazione della percezione di malattia, è importate indagare le convinzioni e credenze del paziente riguardo le cause del suo dolore, le conseguenze che esso comporta.

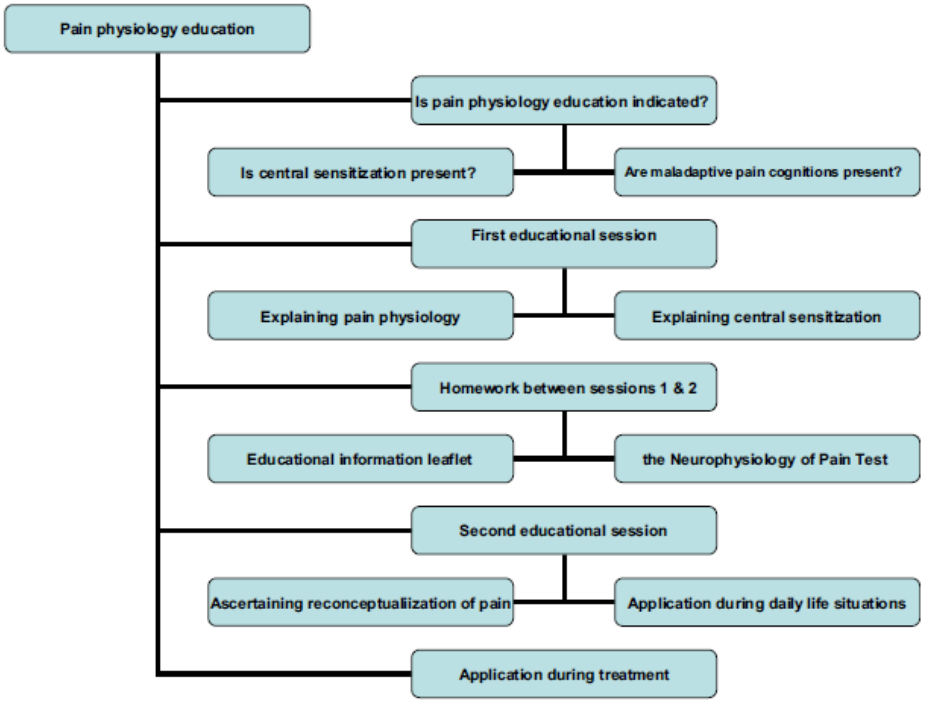


Fig. 1. Clinical guidelines for pain physiology education in patients with chronic musculoskeletal pain.

Quali sono i risvolti clinici di questa review

Gli studi che usano il PNE hanno mostrato una riduzione della paura e cambiamenti positivi nella percezione del proprio dolore da parte dei pazienti con un immediato effetto sulle attitudini al dolore (Moseley, 2003b). Questo programma educativo dovrebbe risultare in miglioramenti sul livello di dolore, sulle credenze e consapevolezza e sulla performance fisica; sul livello di dolore durante compiti fisici; outcome migliori negli esercizi terapeutici; e una riduzione significativa dell'attività corticale nell'esperienza dolorosa. Inoltre i risultati sembrerebbero estendersi oltre il breve termine e mantenuti fino a un anno di follow up (Moseley e Butler, 2015).

OBIETTIVO

L'obiettivo di questa *review* è quello di indagare le prove scientifiche d'efficacia della PNE combinata ad altri trattamenti o isolata rispetto ad altri interventi terapeutici e all'*usual care* in persone con LBP cronico aspecifico tenendo in considerazione gli *outcome* di intensità del dolore, funzione fisica, e qualità di vita.

MATERIALI E METODI Laudadio Nicola, Mazzei Giulia

Criteri presi in considerazione per l'individuazione degli studi di questa review

Tipo di studi

Sono stati inclusi nella ricerca studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati tra il 2000 e il 2016 in riviste indicizzate. Tutti gli altri tipi di studi sono stati esclusi

Selezione partecipanti

Sono stati inclusi RCT con partecipanti maschi e femmina di età ≥ 18 anni, con diagnosi di *low back pain* cronico (CLBP) aspecifico. CLBP è definito come dolore lombare che persiste per un periodo superiore o uguale a 12 settimane. Sono stati esclusi soggetti con presenza di *red flags* e lombalgia specifica causata da infezione, neoplasia, metastasi, artrite reumatoide o altre condizioni articolari infiammatorie (per esempio spondilite anchilosante), stenosi spinale, fratture o radicolopatia.

Tipo d'intervento

E' stato preso in esame l'intervento di *"Pain Neurophysiology Education" (PNE)* così definito dagli autori Butler e Moseley (2003) da solo o in combinazione ad altri interventi terapeutici nel trattamento del *low back pain*. La PNE rappresenta un nuovo tipo di intervento educativo con risultati promettenti sulla gestione del dolore in disordini muscoloscheletrici cronici.
Sono stati presi in analisi tutti i tipi di gruppo controllo, ma sono stati raggruppati nelle seguenti categorie. Il gruppo 1 rappresenta il focus principale di questa revisione.

1. PNE associato ad altri trattamenti versus altri trattamenti

2. PNE versus PNE associato ad altri trattamenti.

3. PNE versus *back physiology education*.

4. PNE individuale versus PNE di gruppo

Tipo di outcome

Outcome primari selezionati sono stati l'intensità del dolore, disabilità e funzione fisica. *Outcome* secondario: chinesiofobia, evitamento.

Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

Banche dati

Sono state esplorate le banche dati di Medline (motore di ricerca Pubmed), PeDro e Central. Sono stati inclusi nella ricerca articoli pubblicati dal 2000 al 2016. La stringa di ricerca è stata composta abbinando termini equivalenti o che potessero includere PNE trovati attraverso la ricerca in letteratura (***patient education", "individual patient education", "pain neurophysiology education","pain biology education,"pain neuroscience education", "pain education", "therapeutic neuroscience education", "neuroscience approach, "biopsychosocial training", "biopsychosocial approach", "cognitive-behavioral pain management, multidisciplinary pain management", "multidisciplinary pain treatment***) legati con operatore bolemiano "OR". Questa prima parte di stringa incorporata tra parentesi è stata immessa nel motore di ricerca associata tramite operatore bolemiano "AND" "*Low back pain*" utilizzando il *MEsh browser*. Inoltre, dal momento che la PNE è stata coniata dagli autori Moseley e Butler, è stato ritenuto opportuno includere i loro articoli nella ricerca. Sono stati considerati RCT pubblicati in lingua inglese. Tutti i risultati della ricerca sono stati scrutinati da due autori in modo indipendente. Sono stati esclusi studi chiaramente ineleggibili basandosi sul titolo e sull'*abstract.* E' stato reperito successivamente il full text degli studi rimasti

e nuovamente scrutinati in modo indipendente dai due autori per l'inclusione. Disaccordi riguardanti l'inclusione sono stati risolti attraverso il consenso condiviso o attraverso l'appello del garante della revisione, là dove necessario.

Altre fonti di ricerca

Seguendo la ricerca elettronica, sono state analizzate le bibliografie di pubblicazioni rilevanti; queste includevano revisioni sistematiche rilevanti per l'argomento e altri studi inclusi nella revisione. La ricerca delle citazioni di RCT incluse è stato condotto utilizzando *Science Citation Index*. Tutti gli articoli inclusi nella precedente versione di questa revisione (Clarke, 2011) sono stati inclusi e gli studi esclusi in quella versione sono stati analizzati nuovamente con i criteri di inclusione.

Raccolta ed analisi dei dati

Selezione degli studi

Gli studi sono stati inclusi nella revisione in accordo con i seguenti criteri di inclusione:

- • studi randomizzati controllati (RCT);
- • popolazione di pazienti adulti con CLBP aspecifico;
- • confronto tra PNE individuale da solo o in combinazione ad altri interventi terapeutici confrontato con altri trattamenti/PNE con altri trattamenti/*back physiology education/* PNE di gruppo;
- • pubblicazione full text in lingua inglese in riviste indicizzate.

Gli studi sono stati esclusi dalla revisione in accordo con i seguenti criteri di esclusione:

- Studi non in lingua inglese, non RCT
- Popolazione di età inferiore ai 18 anni, con LBP specifico o presenza di *red flags* o con dolore cronico di origine muscoloscheletrica diverso dal LBP (fibromialgia, *WAD*)

Estrazione e gestione dei dati

I dati sono stati estratti dagli studi inclusi da due autori in modo indipendente. Ogni disaccordo tra i due autori è stato risolto attraverso la discussione con il garante della revisione terzo autore. I dati estratti hanno incluso i seguenti elementi:

• Caratteristiche della popolazione: numero del campione, durata dei sintomi.

• Caratteristiche dell'intervento: descrizione degli interventi (sperimentale e controllo), durata e numero delle sessioni, tipologia di somministrazione (es. individuale o di gruppo), programma a domicilio.

I dati sono stati semplificati in tabelle. Ci aspettiamo un effetto positivo della PNE sugli outcome prescelti specialmente quando abbinati a un trattamento multimodale del dolore.

Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi

I due autori hanno valutato in modo indipendente il rischio di *bias* negli studi inclusi utilizzando la scala Pedro basata sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen e colleghi al *Department of Epidemiology, University of Maastricht* (Verhagen et al., 1998). Questo strumento di valutazione critica si è dimostrato affidabile e valido in studi precedenti (Maher et al., 2003; de Morton, 2009). Il punteggio *cut off* per una buona qualità degli studi è stato impostato a 6 su 10 (Maher et al., 2003). Secondo la PEDro Scale, la media dello score totale degli studi è di 7 su 10 (vedi tabella 1).

Descrizione degli studi

Risultati della ricerca

La ricerca elettronica ha prodotto un totale di 477 titoli potenzialmente eleggibili, ulteriori 3 articoli sono stati identificati attraverso il controllo delle bibliografie e il *tracking* di citazioni. Sono stati esclusi 460 record attraverso la lettura dei titoli e degli *abstract*. Sono stati analizzati infine 20 articoli *full text*, dei quali 7 studi sono stati inclusi nella revisione (Figura 1)

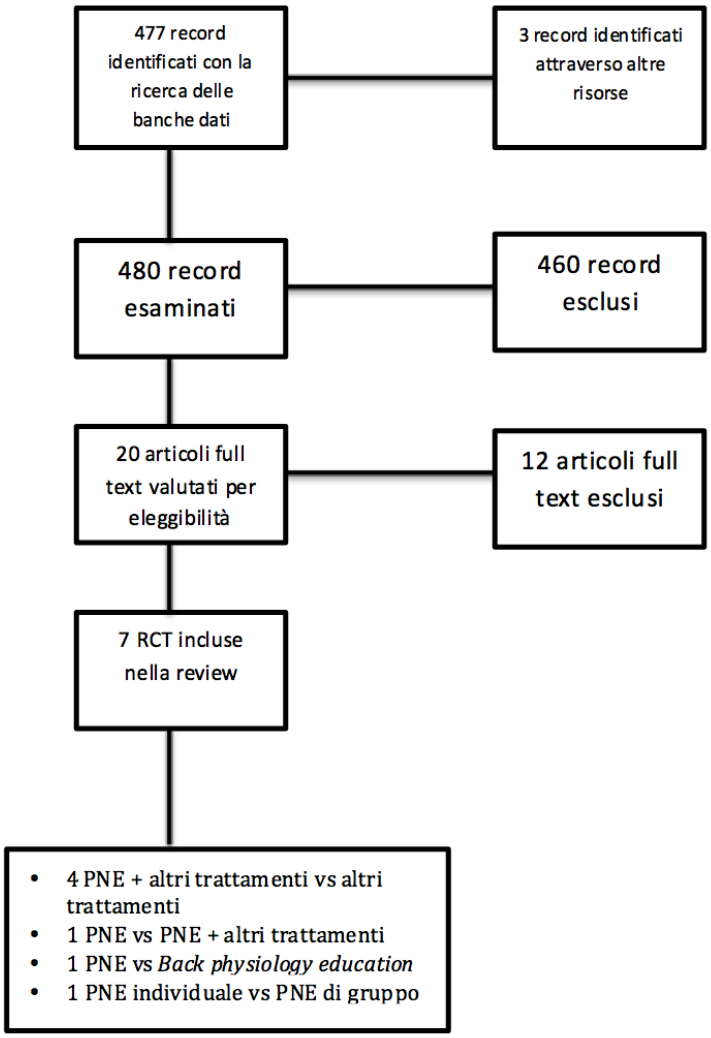


Diagramma di flusso

Studi inclusi

La maggioranza degli studi inclusi è stato condotto in Europa (4 studi), uno in Portogallo, Spagna, Svizzera, Scozia e 3 in Australia. Il campione di popolazione variava da 12 a 62, con un totale di 301 partecipanti inclusi. Quattro studi presentavano un confronto della PNE associata ad altri trattamenti con altri trattamenti, uno studio della PNE da sola con PNE associata ad altri trattamenti, uno studio della PNE con un intervento educativo tipico della *back school (back physiology education)* e l'ultimo studio confrontava sessioni di PNE individuale con PNE di gruppo, come elencato sotto. Nella maggior parte degli studi l'età media dei pazienti era tra i 30 e i 60 anni, fascia lavorativa, il rapporto tra sessi era variabile, i sintomi dei pazienti duravano da più di 2 mesi.

Due studi adottavano un programma intensivo di PNE (Moseley et al., 2004; Ryan et al., 2010) di durata superiore a due ore e mezza con una sessione unica, tre studi un programma educativo di durata dai 60 ai 90 minuti per 2-4 sessioni (Moseley, 2002; Moseley, 2003a; Pires et al., 2015), uno studio due sessioni inferiori ai 30 minuti di durata (Tellez Garzia et al., 2015) in uno venivano specificate solo il numero di sessioni dalle 2 alle 4 (Wälti et al., 2015). Il programma e i contenuti della PNE nella totalità dei casi erano ispirati al lavoro "*Explain Pain*" di Butler e Moseley (2003), e in alcuni studi anche al programma educativo proposto da Nijs e collaboratori (2011). La modalità di somministrazione del programma educativo avveniva sempre tramite comunicazione verbale, supportata da diagrammi, schemi, immagini, disegni a mano libera, metafore e presentazioni *power point*. Nella quasi totalità dei casi, eccetto nello studio di Pires et al. (2015), è stato fornito ai pazienti un programma di revisione a domicilio dei concetti di PNE, tramite la lettura di testi (Burton et al., 1999; Butler e Moseley, 2003), pagine riassuntive, domande per verificare la comprensione. Nella tabella 3 sono stati sintetizzati i contenuti, le modalità di somministrazione dettagliate dei programmi di neurofisiologia del dolore.

Gli studi sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:

1. PNE associata ad altri trattamenti vs altri trattamenti (Moseley, 2002; Pires et al., 2015; Tellez Garzia et al., 2015, Wälti et al., 2015).
2. PNE vs PNE associata ad altri trattamenti (Ryan et al., 2010).
3. PNE vs *Back physiology education* (Moseley et al., 2004).
4. PNE individuale vs PNE di gruppo (Moseley, 2003a)

Studi esclusi

Sono stati trovati 20 studi *full text* e valutati per l'eventuale esclusione. I motivi più comuni di esclusione sono stati: studi diversi da RCT, partecipanti inclusi senza CLBP aspecifico o dolore cronico di origine muscoloscheletrica diversa dal LBP, interventi cognitivo comportamentali generici o di educazione generale non specifica delle neurofisiologia del dolore.

Rischio di *bias* negli studi inclusi

Gli studi inclusi hanno riscontrato da 6 a 8 punti dei 10 totali presenti nella scala Pedro per la rilevazione della qualità metodologica degli RCT. Il punteggio medio dei 7 RCT inclusi è stato 7/10 (vedi tabella 1).

Effetti degli interventi

PNE associata ad altri trattamenti vs altri trattamenti

Quattro studi hanno riportato gli effetti della PNE associata ad altri trattamenti versus altri trattamenti. Gli interventi associati alla PNE sono stati:

1. Terapia manuale e esercizi di stabilizzazione lombare (Moseley, 2002)
2. Esercizi in acqua (Pires et al., 2015)
3. *Trigger Point Dry Needling (TrP-DN)* (Tellez Garzia et al., 2015)
4. Trattamento Multimodale con *retraining* sensoriale e *retraining* motorio (Wälti et al., 2015)

I gruppi di controllo comprendevano:

1. Trattamento e indicazioni del medico di base (Moseley, 2002)
2. Esercizi in acqua (Pires et al., 2015)
3. *Trigger Point Dry Needling (TrP-DN)* (Tellez Garzia et al., 2015)

4. *Usual Physiotherapy Treatment* (Wälti et al., 2015)

Tutti e 4 gli studi hanno rilevato tra gli *outcome* primari l'intensità del dolore (3 *Numeric Rating Scale*, 1 *Visual Analogical Scale*), la disabilità (3 *Roland Morris Disability Questionnaire*, 1 *Quebec Back Pain Disability Scale, 1 Oswestry Disability Index*). Outcome secondari rilevati negli studi sono stati la funzionalità fisica (1 studio), la chinesiofobia (2 studi), la catastrofizzazione (1 studio), l'evitamento (1 studio), la *pain pressure threshold (PPT)* (1 studio), la discriminazione tra due punti (1 studio). Tutti gli studi hanno rilevato i dati alla fine del trattamento, solo in due studi è stato eseguito il follow-up, uno a 3 mesi e uno a 12 mesi. Tra gli *outcome* indagati, si sono considerati statisticamente rilevanti i dati che hanno riportato un indice statistico del *p value* con valore uguale o minore di 0.05.

Per il dolore, è emerso un beneficio statisticamente significativo in favore del gruppo sperimentale con applicazione della PNE, in 3 studi su 4 (2 studi nel medio termine, 2 nel lungo termine). Per la disabilità è stato rilevato un decremento significativo a medio termine e a lungo termine in uno studio solamente. Nelle altre RCT al contrario è stato evidenziato un miglioramento non statisticamente significativo della disabilità sia a medio che a lungo termine.

Per gli altri *outocome* secondari emergono effetti significativamente positivi per la PPT nella zona lombare. La chinesiofobia in uno studio ha subito una riduzione significativa mentre in un secondo studio non ha raggiunto un decremento statisticamente significativo. Gli altri *outcome* indagati, evitamento e controllo motorio non hanno rivelato miglioramenti.

PNE vs PNE + altri trattamenti

Lo studio di Ryan e collaboratori (2010) ha valutato l'effetto della PNE da sola comparata con la PNE associata a un programma di esercizio aerobico e stabilizzazione lombare. Gli *outcome* primari indagati sono stati l'intensità del dolore, la disabilità, la chinesiofobia. Inoltre sono stati rilevati misure di performance fisica (*Sit-to- stand test, Fifty-foot walk test, 5-min walk test*) e la *pain self-efficacy* tramite questionario (*pain self-efficacy questionnaire, PSEQ).* Si tratta di un questionario di 10 *item*, sviluppato da Michael Nicholas nel 1980 per valutare la sicurezza delle persone con dolore persistente nello svolgere attività con dolore. I risultati statisticamente significativi sono stati

l'intensità del dolore e la PSEQ a fine trattamento in favore del gruppo di PNE da sola, e non sono stati mantenuti al *follow-up*. Gli altri *outcome* non hanno raggiunto significatività statistica. Gli autori concludono che sia necessario verificare quale sia il trattamento con interazione migliore da abbinare alla PNE.

PNE vs back physiology education

Lo studio di Moseley e collaboratori (2004) ha valutato l'effetto della PNE versus l'educazione sulla fisiologia della colonna vertebrale. Gli *outcome* indagati sono stati la disabilità, l'attitudine al dolore, la catastrofizzazione del dolore e parametri di funzionalità fisica (*Straight Leg Raise SRL, Forward Bending Range FBR* e *Abdominal Drawing-In Task ADIT*). Sono emersi risultati statisticamente significativi nel gruppo di controllo per tutti gli *outcome* misurati eccetto l'ADIT.

PNE individuale vs PNE di gruppo

Lo studio di Moseley (2003a) ha comparato un intervento di PNE individuale versus PNE di gruppo. Gli *outcome* indagati sono stati l'intensità del dolore e la disabilità. Sono emerse variazioni migliori in modo significativo nel gruppo di PNE individuale sia a fine trattamento che al *follow-up* a 50 settimane.

Per maggiori informazioni e dettagli sui valori, sui contenuti, sulle modalità di somministrazione della PNE si rimanda alla tabella 2 e 4 di seguito. La sintesi dei risultati per *outcome* è presentata nella tabella 3.

Tabella 1. Analisi della metodologia degli studi RCT secondo la *PEDro Scale*.

Autore e Anno	**Criteri di eleggibilità dei pazienti allo studio**	**Allocazione randomizzata**	**Allocazione cieca**	**Comparabilità iniziale dei gruppi**	**Cecità paziente**	**Cecità fisioterapista**	**Cecità valutatore**	**Risultati di almeno un obiettivo ottenuti in più dell'85% dei pz inizialmente assegnati ai gruppi**	**Analisi per *intention to treat***	**Comparazione statistica tra gruppi (e/o inter-gruppo)**	**Misure di grandezza e variabilità (p value, intervallo di confidenza, deviazione standard, sample size)**	**TOTALE**
Moseley 2002	Sì	Sì	No	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	6/10
Moseley 2003	Sì	Sì	No	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	6/10
Moseley et al. 2004	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì	6/10
Ryan et al. 2010	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	7/10
Pires et al. 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
Tellez Garzia et al. 2015	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	7/10
Wälti et al. 2015	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	8/10
											Media	7/10

Tabella 2. Presentazione degli studi RCT								
Autore e Anno	**Pedro scale**	**Partecipanti**		**Intervento**		**Outcome**		**Risultati**
		Numero	*LBP*	*Trattamento sperimentale*	*Controllo*	*Misure di outcome*	*Tempo di valutazione*	
Moseley 2002	6/10	62	> 2 mesi	PNE (1 h/sett per 4 sett) + Terapia manuale, esercizi di stabilizzazione (2 v/sett per 4 settimane), programma di esercizi a domicilio	Trattamento e indicazioni del medico di base. Richiesto di evitare trattamento fisioterapico	Disabilità (RMDQ) Dolore (NRS)	Post trattamento a 4 settimane *Follow-up* 12 mesi (67% del campione iniziale)	A 1 mese: riduzione di 1.5 punti del dolore NRS (95% CI 0.7 - 2.3) e 3.9 punti sulla disabilità RMDQ (95% CI 2.0 - 5.8) ($p < 0.01$ per entrambi) 12 mesi: riduzione del dolore, NRS inferiore di 1.9 di media (95% CI 1 - 2.8), riduzione della disabilità, RMDQ inferiore di 3.9 punti di media (95% CI 2.3 - 5.8), riduzione del numero di visite in media di 9.6 ($p < 0.001$)
Moseley 2003a	6/10	41	> 3 mesi	PNE individuale + fisioterapia	PNE di gruppo + fisioterapia	Disabilità (RMDQ)	Post trattamento a 4	Entrambi i gruppi hanno ridotto in modo significativo il dolore (NRS) e la disabilità (RMDQ). PNE

						Dolore (NRS)	settimane *Follow-up* a 50 settimane	individuale ha mostrato migliori risultati che sono stati mantenuti a 12 mesi (p < 0.05 per entrambi gli *outcome*)
Moseley et al. 2004	6/10	58	> 6 mesi	PNE intensivo una sessione di 3 ore + libro di esercizi per casa	*Back school education*, indicazioni anatomiche, sull'ergonomia sulla movimentazione dei carichi, sull'esercizio di rinforzo, resistenza, aerobico e sullo stretching	Disabilità (RMDQ) Attitudine al dolore (SOPA(R)) Catastrofizzazione (PCS) Misure di performance	Post trattamento a 15 giorni	SOPA(R) e PCS erano rispettivamente superiore e inferiore nel gruppo sperimentale rispetto a gruppo di controllo (p < 0.001 per entrambi) Inferiore percezione di disabilità nel gruppo sperimentale (RMDQ, p = 0.022). SLR e *forward bending range* superiori nel gruppo sperimentale (p < 0.01 per entrambi).

						fisica: SLR *Forward bending range* ADIT		
Ryan et al. 2010	7/10	38	> 3 mesi	PNE intensivo da solo + libro di esercizi per casa	PNE e classi di esercizi aerobico e *core stability*	Disabilità (RMDQ) Dolore (NRS) Chinesiofobia (TSK-13)	Post trattamento a 8 settimane *follow up* a 3 mesi	Effetto d'interazione statisticamente significativa tra tempo e gruppo sperimentale per l'*outcome* dolore ($p < 0.05$). Simile trend non significativo per un miglior *outcome* funzionale del gruppo sperimentale ($p = 0.127$). L'effetto su dolore e disabilità è livellato da i due gruppi a 3 mesi di *follow-up*. Effetto d'interazione statisticamente significativa tra tempo e gruppo sperimentale per la *pain self-efficacy* ($p < 0.05$). L'effetto è livellato a 3

						Sicurezza nel svolgere attività con dolore (PSEQ) Misure di performance fisica: *Sit-to- stand* test *Fifty-foot walk* test 5-min walk test		mesi di *follow-up*. Non ci sono risultati statisticamente significativi per i rimanenti *outcome*
Pires et	8/10	62	> 3 mesi	PNE + 12 sessioni di un programma	12 sessioni di un programma di esercizi	Dolore	Post trattamento	Interazione della condizione di trattamento significativa sulla intensità

al. 2015				di esercizi in acqua di 6 settimane	in acqua di 6 settimane	(VAS) Disabilità (QBPDS) Chinesiofobia (TSK)	a 6 settimane follow-up a 3 mesi	del dolore a tre mesi di *follow–up*, in favore del gruppo sperimentale ($p < 0.005$). Nessuna differenza significativa per la disabilità e la chinesiofobia tra i due gruppi in nessun momento.
Tellez Garzia et al. 2015	7/10	12	> 3 mesi	PNE + Trigger Point-Dry Needling (TrP-DN)	TrP-DN	Dolore (NRS) Disabilità (RMDQ, ODI) Chinesiofobia	*Follow-up* a una settimana	I pazienti trattati con TrP-DN e PNE hanno sperimentato una riduzione significativamente maggiore della chinesiofobia ($p = 0.008$) e un maggior incremento della PPT sui processi trasversi di L3 ($p = 0.049$) rispetto al gruppo di controllo. Entrambi i gruppi hanno mostrato una simile riduzione del dolore, della disabilità (ODI e RMDQ) e un incremento simile della PPT sulle articolazioni di C5/C6, il secondo

						(TSK) Soglia dolorosa alla pressione (PPT) sull'articolazione zigoapofisaria di C5-C6, processo trasverso di L3, secondo metacarpo e il muscolo tibiale anteriore		metacarpo, e il tibiale anteriore dopo l'intervento (tutti, $p > 0.05$).

LEGENDA

p= *p value*, > = maggiore, ≥ = maggiore/uguale, < = minore

PNE=Pain Neurophysiology Education

NRS= Numeral Rating Scale

RMDQ= Roland Morris Disability Questionnaire

SOPA(R) Survey of Pain Attitudes (revised)

PCS= Pain Catastrophizing Scale

SLR= Straight leg raise

ADIT= Abdominal “drawing-in” task

TSK= Tampa Scale of Kinesiophobia

TSK-13= Tampa Scale of Kinesiophobia-13

PSEQ= Pain self-efficacy questionnaire

ODI= Oswestry Disability Index

VAS= Visual Analogic Scale

QBPD= Quebec Back Pain Disability Scale;

PSFS= Patient Specific Functional Scale

MCI= Movement control impairment

PPT= Pressure pain thresholds

TPD= Two Point Discrimination

Tabella 3. Sintesi dei risultati per *outcome*

Autore e Anno	Moseley 2002	Moseley 2003°	Moseley et al. 2004	Ryan et al. 2010	Pires et al. 2015	Tellez Garzia et al. 2015	Wälti et al. 2015
Intensità del dolore post trattamento	+	+	NV	+	+	+	+
Intensità del dolore al *follow-up*	+	+	NV	?	+	NV	NV
Disabilità post trattamento	+	+	+	?	?	?	?
Disabilità al *follow-up*	+	+	NV	?	?	NV	NV
Funzione fisica post trattamento	NV	NV	+	?	NV	NV	NV
Funzione fisica al *follow-up*	NV	NV	NV	?	NV	NV	NV
Chinesiofobia post trattamento	NV	NV	NV	?	?	+	NV
Chinesiofobia post trattamento	NV	NV	NV	?	?	NV	NV
Evitamento post trattamento	NV	NV	NV	NV	NV	NV	?
Evitamento al *follow-up*	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
Catastrofizzazione al *follow-up*	NV	NV	+	NV	NV	NV	?
Catastrofizzazione al *follow-up*	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV

+ = effetto statisticamente significativo ? = effetto statisticamente non significativo NV= non valutato

Tabella 4. *I programmi di Pain Neurophysiology Education (PNE) proposti negli RCT.*

Autore e Anno	Durata	Caratteristiche	Trattamento associato	Programma Domicilio
Moseley 2002	1 h/sett per 4 settimane	PNE, uno a uno con il fisioterapista, nessun riferimento specifico alla colonna lombare	Terapia Manuale e training di stabilizzazione 2 v/sett per 4 settimane basato sul protocollo di Richardson e Jull (1995) e programma di esercizi a domicilio	Piccolo libretto con una pagina di revisione del materiale e tre esercizi di comprensione per 10 gg
Moseley 2003°	<u>PNE individuale</u> 4 sessioni di di un ora ciascuna per 2 settimane <u>PNE di gruppo</u> Sessione singola di 4 ore	<u>PNE individuale</u> Sessioni educative condotte nelle prime due settimane dopo la valutazione dei pazienti <u>PNE di gruppo</u> Gruppo di 7 – 10 (relativamente alla disponibilità) pazienti, condotta nella prima settimana dopo la valutazione dei pazienti Il programma era lo stesso usato nello studio di Moseley 2002.	Due trattamenti alla settimana di fisioterapia per 4 settimane e un programma di esercizi domiciliari di controllo motorio basati sull'esposizione graduale e il *motor imaginary.*	Piccolo libretto con una pagina di revisione del materiale e tre esercizi di comprensione per 10 gg

Moseley et al. 2004	Una sessione di 3 ore con 20 minuti di pausa.	Sessione intensa di PNE, uno a uno con il fisioterapista. Durante la sessione, i soggetti erano liberi di alzarsi, sedersi o camminare. Non sono stati svolti esercizi di *problem solving, skills training* o esercizi di ruolo. Sono stati usati diagrammi e esempi ipotetici per trasmettere i concetti. Non vi è stato nessun riferimento specifico alla colonna lombare o a pattern emotivi/comportamentali comuni nel dolore cronico come processi di catastrofizzazione o di evitamento per paura. Il materiale era basato sulle conoscenze aggiornate di neurofisiologia del dolore in accordo con le teorie di Wall e Melzack. Il programma educativo era diviso in tre sezioni: il sistema nervoso, sinapsi, plasticità del sistema nervoso.	Nessuno	Libro di esercizio con 10 sezioni. Dopo la lettura di ogni sezione, 3 domande di comprensione ogni giorno feriale per 2 settimane.
Ryan et al. 2010	Una sessione di due ore e mezzo	La PNE adottata era basata su quella sviluppata da Butler and Moseley (2003). La sessione educativa era somministrata come sessione unica cognitivo comportamentale focalizzata sul rimodellamento delle credenze e attitudini sul dolore lombare dei pazienti, con la finalità di diminuire i comportamenti di	Da solo e associato a classi di 8 settimane di esercizio aerobico e *core stability*	Il "*Back Book*", un libricino che ha dimostrato essere efficace per individui con CLBP (Burton et al., 1999).

		evitamento e le credenze dannose, aumentare l'autonomia della persona. Il programma educativo è stato somministrato utilizzando la comunicazione verbale, diagrammi preparati in precedenza e disegni a mano libera.		
Pires et al. 2015	Due sessioni di 90 minuti ciascuna	I contenuti erano basati sulle linee guida descritte da Butler and Moseley (2003) and Nijs et al. (2011). Gli argomenti includevano: l'origine del dolore acuto nel sistema nervoso; la transizione da dolore acuto a dolore cronico; la sensibilizzazione centrale; il ruolo del cervello nella percezione del dolore; fattori psicosociali correlati con il dolore; risposte cognitive e comportamentali correlate con il dolore; la gestione della sensibilizzazione e l'esposizione graduale. Durante tutta la sessioni educative, sono state usate metafore e immagini per far fronte alle credenze maladattative sul dolore e il comportamento da malato dei partecipanti.	12 sessioni di un programma di esercizi in acqua di 6 settimane	Nessuno
Tellez Garzia et al. 2015	Sessioni di 30 minuti, una	Sessioni educative individuali uno a uno, senza particolare riferimento alla colonna	I pazienti hanno ricevuto 3 sessioni di TrP-DN, una volta	Sono state fornite informazioni scritte sui

	alla settimana per le ultime due settimane dopo il trattamento di TrP-DN (trattamento n° 2-3)	lombare, con una discussione sulla differenza tra nocicezione acuta e dolore cronico. Inoltre, i pazienti sono stati informati sul ruolo delle credenze e delle attitudini sul proprio dolore. Per una comprensione migliore dei concetti è stata usata una presentazione PowerPoint basata sul libro "*Explain Pain*" (Butler e Moseley, 2003). I pazienti erano incoraggiati durante le sessioni a formulare potenziali domande, sfruttate per individuare quali informazioni erano state comprese.	alla settimana durante il periodo dello studio. Sono stati trattati i TrP attivi localizzati nei muscoli medio gluteo e quadrato dei lombi.	concetti di PNE discussi durante le sessioni educative da revisionare a casa come esercizio (Nijs et al., 2011).
Wälti et al. 2015	2-4 sessioni educative Una o due sessioni a settimana durante le 8 settimane di programma, con un massimo di 16 sessioni.	PNE era finalizzata alla riduzione della percezione dei pazienti del dolore e disabilità, una riconsiderazione dei comportamenti protettivi e auto limitanti derivanti dalla chinesiofobia, con lo scopo di assistere il paziente nel guadagnare una prospettiva positiva delle proprie abilità e consapevolezza dell'effetto benefico dell'attività. Il contenuto della PNE era basato sul RCT di Moseley et al. (2004). Il programma educativo iniziava con il modello biopsicosociale del LBP, comprendendo la disfunzione corticale nel controllo del dolore e nella percezione del corpo. L'enfasi è stata messa su come questo modello possa spiegare le caratteristiche del	***Sensory retraining*** intervento atto a ripristinare acuità sensoriale discriminativa della colonna lombare, incrementare la capacità discriminativa tra due punti (TPD) e la normale processazione corticale nella corteccia somatosensitiva. E' stato sfruttata una piattaforma informatizzata per fornire esercizi e un monitoraggio a domicilio.	I pazienti hanno ricevuto una copia del libro "*Explain Pain*" (Butler e Moseley 2003). Durante le prime due settimane, i pazienti sono stati invitati a leggere dieci pagine del libro ogni giorno e utilizzare l'interfaccia elettronica domiciliare per rispondere a 18 domande rilevanti su ogni sezione.

	Assegnazioni a domicilio da svolgere per 30 minuti, cinque giorni alla settimana.	LBP dei partecipanti.	***Motor retraining*** Intervento atto a migliorare il controllo motorio, basato sul *motor imagery*, con discriminazione destra/sinistra, immaginazione del movimento o svolgimento del movimento in seguito a visualizzazione di video rappresentanti movimenti pelvici e lombari, tramite l'utilizzo di applicazioni, supporti tecnologici.	

DISCUSSIONE Laudadio Nicola, Mazzei Giulia

Sommario dei risultati principali

È stato condotto un *update* di una revisione (Clarke et al., 2011) riguardante l'impatto della *Pain Neurophysiology Education (*PNE) in pazienti con *low back pain* cronico aspecifico (CLBP). Sono stati trovati un numero ridotto di RCT, esattamente 7 articoli, dai quali sono stati estrapolati dati di 301 pazienti.

Gli *outcome* primari stabiliti per questa revisione sono stati l'intensità del dolore, la disabilità e la funzione fisica. Globalmente i risultati emersi dalla revisione sono concordi nell'affermare che l'intervento di PNE riduca significativamente l'intensità del dolore rispetto ai gruppi di controllo e che i risultati vengano mantenuti al *follow-up*. Per quanto riguarda la disabilità sembrerebbero esserci dati incoraggianti sull'efficacia della PNE, seppur non in tutti gli studi si raggiunga significatività statistica. La funzione fisica è stata valutata solamente in due studi, mostrando risultati contrastanti.

Anche gli *outcome* secondari (chinesiofobia, evitamento, catastrofizzazione) mostrano dati non omogenei. Bisogna tenere in considerazione però che molti RCT non hanno indagato alcuni *outcome* primari (funzione fisica in particolare) e secondari elencati in precedenza e talvolta le scale di valutazione e questionari utilizzati sono stati diversi tra i vari studi (si veda tabella 3). Questi elementi rendono difficile la stima dei reali effetti della PNE sulla funzione fisica e gli *outcome* secondari.

I risultati inoltre rilevano un miglior risultato nell'intervento individuale di PNE rispetto a quello di gruppo (Moseley 2003a). È ancora da definirsi con chiarezza l'intervento terapeutico con interazione più efficace con la PNE, poiché non sempre è positiva (Ryan et al., 2010). Effetti positivi sull'intensità del dolore sono stati ottenuti abbinando la PNE a un programma di terapia manuale ed esercizi di stabilizzazione lombare (Moseley, 2002), un programma di esercizi in acqua (Pires et al., 2010), con il *Trigger Point Dry Needling (TrP-DN)* (Tellez Garzia et al., 2015) e con un trattamento multimodale composto da *retraining* sensoriale e *retraining* motorio (Wälti et al., 2015). È importante sottolineare che la pratica clinica della PNE non è stata pensata come intervento isolato, ma come facente parte di un più ampio programma terapeutico

(Moseley e Butler, 2015).

Completezza globale e applicabilità delle evidenze

L'intensità del dolore, la disabilità e la funzione fisica rappresentano il set *core* di *outcome* che dovrebbero essere misurati in tutti i *trial* clinici in cui si esamina la popolazione di pazienti con CLBP (Chiarotto et al., 2015). Molti di questi studi non hanno riportato sempre questi *outcome* e quando riportati non sempre venivano misurati nello stesso modo. La mancanza di standardizzazione e in taluni casi l'assenza della misurazione di queste aree rende problematica la sintesi quantitativa del corpo di evidenza. Questo vale in particolar modo per la disabilità e la funzione fisica, mentre l'intensità del dolore è stata valutata in tutti gli studi inclusi eccetto uno e con la stessa scala di valutazione (NRS). Inoltre non tutti gli studi hanno rivalutato a distanza con *follow-up* per valutare gli effetti a lungo termine (Moseley et al., 2004; Tellez Garzia et al., 2015; Wälti et al., 2015).

Bias potenziali della revisione e approfondimenti

Non sempre viene applicato un programma educativo di PNE condiviso. Spesso viene fatto riferimento al libro di testo *Explain Pain* di Butler e Moseley (2003), ma i contenuti specifici dell'intervento educativo andrebbero uniformati con chiarezza e supportati tramite percorsi educativi di facile comprensione per il paziente, ricordando però che la capacità di comprensione dei concetti di neurofisiologia del dolore da parte dei pazienti è sottostimata da parte dei professionisti sanitari (Moseley, 2003c). Queste mancanza di uniformità tra i vari studi potrebbe inficiare presumibilmente gli effetti del trattamento. Gli elementi fondamentali da inserire nel programma di PNE dovrebbero essere i seguenti (Louw et al., 2011; Puentedura e Louw, 2012):

- Neurofisiologia del dolore
- Nessun riferimento a modelli anatomici e patoanatomici
- Nessuna discussione su aspetti emotivi e comportamentali legati al dolore
- Nocicezione e vie nocicettive

- Neuroni
- Sinapsi
- Potenziali d'azione
- Modulazione discendente del dolore
  - Sensibilizzazione periferica e centrale
  - Plasticità del sistema nervoso

Esistono già dei buoni supporti informatici, di facile accesso e utilizzo sia per professionisti sanitari che per i pazienti stessi che rendono uniforme l'intervento di PNE (http://www.retrainpain.org/).

Inoltre non tutti gli studi proponevano del materiale di revisione domiciliare tra una sessione e l'altra (Ryan et al., 2010; Pires et al., 2015). Negli altri RCT vengono usati libretti di revisione con esercizi o domande (Moseley, 2002; Moseley, 2003; Moseley et al., 2004), informazioni scritte riassuntive (Tellez Garzia et al., 2015), il libro *Explain Pain* con delle domande (Wälti et al., 2015). Le linee guida proposte da Nijs e collaboratori (2011) per la spiegazione della sensibilizzazione centrale suggeriscono l'utilizzo di materiale di revisione a domicilio per fissare i concetti di riconcettualizzazione del dolore e riuscire ad integrarli nelle attività quotidiane.

Gli interventi di PNE esaminati inoltre differivano tra loro in altri elementi. Erano presenti differenze nel numero, nella durata delle sessioni educative e nel tempo trascorso tra una e l'altra. La durata degli interventi di PNE variava da un minimo di 30 minuti fino a un massimo di 4 ore, con una media di 1 ora circa. Il numero di sessioni andava da una unica a un massimo di quattro. Il tempo trascorso tra una seduta e l'altra solitamente era di una settimana. Questi elementi devono essere ancora definiti con chiarezza. La durata totale dell'intervento educativo è in media di circa 90 minuti. Louw et al. (2014b) propongono sessioni di 15-30 minuti. In una revisione sistematica (Louw et al., 2011) sono stati valutati studi in cui la PNE veniva somministrata in soggetti con dolore muscoloscheletrico cronico ed è stata rilevata una durata totale media da 2,5 a 4 ore.

Un ulteriore elemento non ben definito è la modalità di somministrazione della PNE. In alcuni casi vengono utilizzati diagrammi (Moseley et al., 2004; Ryan et al., 2010), esempi ipotetici (Moseley et al., 2004), disegni a mano libera (Ryan et al., 2010), immagini (Pires et al., 2015), metafore (Pires et al., 2015), presentazione Power Point (Tellez Garzia et al., 2015). In tre studi non viene specificato (Moseley 2002; Moseley 2003a; Wälti et al., 2015). Gli elementi comuni invece sono il fatto che sia il fisioterapista a somministrare l'intervento educativo, il rapporto uno a uno fisioterapista paziente e la modalità verbale. Sembra evidente che le modalità e gli strumenti utilizzati per educare i pazienti sulla neurofisiologia del dolore assume un ruolo fondamentale per l'efficacia dell'intervento terapeutico. Moseley nel 2007 ha pubblicato un libro *"Painful yarns. Metaphors & Stories to Help Understand the Biology of Pain"* che racchiude diverse storie, aneddoti e metafore che spesso utilizza per spiegare ai pazienti concetti complessi come quelli di neurofisiologia del dolore. Gallagher et al. (2013) hanno valutato l'effetto del libro con metafore e storie durante rispetto a un libretto con consigli sulla gestione del dolore cronico secondo principi cognitivo comportamentali in una popolazione con dolore cronico. I risultati ottenuti mostrano una migliore efficacia nella riconcettualizzazione del dolore, nella riduzione della catostrofizzazione e un mantenimento dei concetti sul dolore a 3 mesi.

Bisogna considerare che l'autore di tre RCT incluse nella revisione è lo stesso del libro *Explain Pain* (Butler e Moseley, 2003), testo di riferimento della PNE. Non si può quindi escludere un *bias* di pubblicazione.

Sono presenti dei limiti qualitativi in questa revisione dovuti ai motivi sopracitati tra cui il ridotto numero di studi, dovuto alla novità di questo intervento terapeutico, la varietà dei contenuti e le modalità di somministrazione dell'intervento educativo di PNE, dei trattamenti associati, dei gruppi di controllo, l'assenza in alcuni casi di *follow-up*. Questa eterogeneità dei dati non ha permesso di svolgere una meta-analisi. Si è preferito quindi raccogliere e sintetizzare i dati delle migliori prove attualmente presenti in letteratura e dare una visione attuale dell'argomento.

Confronto con altri studi o revisioni

La revisione sistematica con meta-analisi di Clarke et al. (2011) concludeva affermando che vi erano evidenze di basso livello nel miglioramento del dolore e della funzione a breve termine. La meta-analisi è stata fatta con solo due studi, uno incluso anche in questa revisione (Moseley et al., 2004) e un altro di cui non è stato possibile reperire il *full text,* poiché gli autori hanno ricevuto l'articolo direttamente dall'autore. Un'altra revisione Cochrane del 2008 (Engers et al., 2008), in cui venivano presi in esame tutti i gli interventi educativi per il CLBP, conclude che sono disponibili limitate/moderate evidenze a supporto dell'utilizzo della PNE in pazienti con CLBP basandosi esclusivamente sul *trial* di Moseley et al. (2004). Un'altra revisione sistematica (Louw et al., 2011) conclude che vi siano evidenza in favore della PNE nel ridurre l'intensità del dolore, migliorare la performance, diminuire la percezione di disabilità e la catastrofizzazione. Tuttavia sono presenti importanti limitazioni in questo studio. I dati inclusi provengono da 8 studi con un totale di 401 pazienti con condizioni di dolore cronico diversificate (CLBP, sindrome di fatica cronica, dolore diffuso e *whiplash-associated disorder* cronico), inoltre gli interventi educativi differivano nelle misure di *outcome* e nella frequenza, durata delle sessioni di PNE.

Complessivamente i risultati sulla PNE nella popolazione con CLBP sono incoraggianti e concordi con quanto trovato in questa revisione. Inoltre supportano risultati positivi pubblicati per altre condizioni di dolore cronico come la fibromialgia e *whiplash-associated disorder* (Meeus et al., 2010; Van Oosterwijck et al., 2011).

CONCLUSIONI Laudadio Nicola, Mazzei Giulia

L'intervento educativo di PNE dovrebbe essere considerato all'interno di un programma di trattamento di pazienti con CLBP, rappresenta un intervento educativo cognitivo che mira a ridurre il dolore e la disabilità attraverso la comprensione dei processi biologici e fisiologici sottostanti la condizione dolorosa persistente (Ryan et al., 2010), attraverso la riconcettualizzazione del dolore come interpretazione del sistema nervoso della minaccia del danno piuttosto che un'accurata misura del grado di danno (Louw et al., 2011). Mira a spostare la comprensione di un individuo da un paradigma biomedico o patoanatomico a uno biopsicosociale (Moseley e Butler, 2015).

I risultati trovati sono promettenti ma non ancora chiari e supportati da forti evidenze e necessitano di essere ampliati con nuovi studi primari. È fondamentale uniformare i contenuti del programma educativo, le modalità di somministrazione e la selezione degli *outcome* per guidare l'utilizzo della PNE nella pratica clinica, migliorare la qualità della ricerca e ottimizzare gli effetti terapeutici. Inoltre ricopre notevole importanza individuare quali interventi terapeutici abbinati alla PNE abbiano la migliore interazione per costituire un programma di gestione del CLBP completo. L'intervento di PNE è utile anche in altre condizioni di dolore muscoloscheletrico persistente e non solo nel CLBP (Meeus et al., 2010; Van Oosterwijck et al., 2011; Gallagher et al., 2013).

Si sottolinea la necessità di un'adeguata conoscenza, preparazione e capacità comunicativa del fisioterapista nel somministrare la PNE per ottenere i risultati attesi.

Infine, si inizia a sospettare che la PNE possa avere un ruolo importante nella prevenzione della cronicizzazione di un episodio di dolore acuto attraverso la rassicurazione del paziente, un'adeguata conoscenza e preparazione al fenomeno del dolore, con notevoli potenziali risparmi economici in termini di spesa medica (Louw et al., 2014a; Traeger et al., 2014; Traeger et al., 2015).

AKNOWLEDGEMENTS

Il lavoro di ricerca è stato eseguito in modo indipendente dai due autori. Alcune parti sono state elaborate singolarmente, come il “Background” a carico della dott.ssa Ft Giulia Mazzei e i “Risultati” a carico del dott. Ft Nicola Laudadio; le altre parti sono state un risultato di un lavoro singolo di entrambi gli autori e di una successiva rielaborazione risultante dal confronto di questi. Ogni disaccordo tra i due autori è stato risolto attraverso la discussione con il garante della revisione terzo autore. I due autori hanno lavorato insieme nello sviluppo dei “Materiali e Metodi”. “Discussione” e “Conclusioni” sono state redatte a quattro mani e rielaborate insieme.

BIBLIOGRAFIA

Airaksinen O, Brox J, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanoli G. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. 2004. www.backpaineurope.org.

Barker KL, Reid M, Minns LCJ. Divided by a lack of common language? - a qualitative study exploring the use of language by health professionals treating back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 123.

Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622.

Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71: 135–40.

Benedetti F. How the doctor's words affects the patient's brain. *Evaluation & the health professions*, 2002; 25 (4): 369-386.

Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535–43.

Benedetti F, Colloco L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7: 587–8.

Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315–23.

Brody H, Brody D. Three perspectives on the placebo response: expectancy, conditioning, and meaning. *Adv Mind Body Med* 2000; 16: 216–32.

Burton AK, Waddell G, Tilloston KM, Summerton N. Information and advice to patients with back pain can have a positive effect. A randomized controlled trial of a novel educational booklet in primary care. *Spine* 1999; 23: 2484-91.

Butler D, Moseley GL. Explain pain. Adelaide: *NOI Group Publishing* 2003.

Clarke CL, Ryan CG, Martin DJ. Pain neurophysiology education for the management of individuals with chronic low back pain: systematic review and meta-analysis. *Man Ther* 2011. 16: 544-549.

Costa LO, Lin CW, Grossi DB, Mancini MC, Swisher AK, Cook C. Clinical trial registration in physiotherapy journals: recommendations from the International Society of Physiotherapy Journal Editors. *Journal of Physiotherapy* 2012; 58 (4): 211–3.

De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164–6.

De Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal Physiotherapy* 2009; 55 (2): 129-33.

Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 357: 757–62.

Engers AJ, Jellema P, Wensing M, van der Windt DAWM, Grol R, Van Tulder MW. Individual patient education for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.

Gallagher L, McAuley J, Moseley GL. A Randomized-controlled Trial of Using a Book of Metaphors to Reconceptualize Pain and Decrease Catastrophizing in People With Chronic Pain. *Clinical Journal of Pain* 2013; 29 (1): 20-25.

Goetz CG, Leurgan S, Raman R, Stebbins G. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710–9.

Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127 (4): 835-43.

Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, et al.Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ* 2008; 337: 171.

Hilfiker R. et al, Value of predictive instruments to determine persisting restriction of function in patients with subacute non specific low back pain. Systematic Review, *Eur Spine* J 2007; 16 (11): 1755 –75.

Ingvar M. Pain and functional imaging. *Biol Sci*. 1999; 354 (1387): 1347–1358.

Kent PM, Keating JL. Can we predict poor recovery from recent-onset nonspecific low back pain? A systematic review. *Manual Therapy* 2008; 13 (1): 12-28.

LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. J *Neurophysiol* 1991; 66 (1): 190-211.

Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984; 312: 755–6.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654–7.

Livingston WK. Pain Mechanisms. New York: *Macmillan*, 1943.

Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011; 92 (12): 2041-2056.

Louw A, Diener I, Landers MR, Puentedura EJ. Preoperative Pain Neuroscience Education for Lumbar Radiculopathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Spine* 2014a; 39: 1449-1457.

Louw A. Therapeutic Neuroscience Education: Teaching People About Pain. 2014b. http://www.instituteforchronicpain.org/treating-common-pain/what-is-pain-management/therapeutic-neuroscience-education.

Maetzel A, Li L. The economic burden of low back pain: A review of studies published between 1996 and 2001. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 2002; 16 (1): 23–30.

Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy* 2003; 83: 713–721.

McNaughton G. Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affect Disord* 2000; 61 (3):161-76.

Hahn RA. The nocebo phemomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* 1997; 26: 607–11.

Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Iasp press* 1994.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728–37.

Melzack R, Wall PD. Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain* 1982; 14 (1): 33-43.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965. 150: 971-979.

Meeus M, Nijs J, Van Oosterwijck J, Van Alsenoy V, Truijen S. Pain physiology education improves pain beliefs in patients with chronic fatigue syndrome compared with pacing and self-management education: a double-blind randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine* 2010; 91: 1153-9.

Mitchell SW. Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia: *J. B. Lippincott* 1872.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7).

Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage* 2007; 37 Suppl1: 80-8.

Moseley GL. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Australian Journal of Physiotherapy* 2002; 48: 297-302.

Moseley GL. Joining forces e combining cognition-targeted motor control training with group or individual pain physiology education: a successful treatment for chronic low back pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 2003a; 11: 88-94.

Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy* 2003b; 8: 130-40.

Moseley GL. Unraveling the barriers to reconceptualization of the problem in chronic pain: the actual and perceived ability of patients and health professionals to understand the neurophysiology. *Journal of Pain* 2003c; 4:184-9.

Moseley GL, Nicholas MK, Hodges PW. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *Clinical Journal of Pain* 2004; 20: 324-30.

Moseley GL. Painful yarns. Metaphors & Stories to Help Understand the Biology of Pain. Canberra: *Dancing Giraffe Press* 2007.

Moseley GL, Butler DS. 15 Years of Explaining Pain - The Past, Present and Future. *Journal of Pain* 2015; 16 (9): 807-13.

Nijs J, Van Houdenhove B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy* 2009; 14: 3-12.

Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RAB. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy* 2010; 15: 135-41.

Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M and Meeus M. How to explain central sensitization to patients with "unexplained" chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther* 2011; 16: 413–418.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295 (5560): 1737-40.

Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30 (5): 263-288.

Price, Milling , Kirsch, Duff, Montgomery, Nicholls. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999; 83: 147–56.

Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*. 2002; 13: 1383–6.

Richter M, Eck J, Straube T, Miltner WH, Weiss T. Do words hurt? Brain activation during the processing of pain-related words. *Pain* 2010; 148 (2): 198–205.

Ronald M, Patrick DW. Handbook of Pain Management: A Clinical Companion to Textbook of Pain. *Churchill livingstone* 2003.

Ryan CG, Gray HG, Newton M, Granat MH. Pain biology education and exercise classes compared to pain biology education alone for individuals with chronic low back pain: a pilot randomised controlled trial. *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 2010; 15: 382–387.

Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 207–12.

Traeger AC, Moseley GL, Hubscher M, Lee H, Skinner IW, Nicholas MK, Henschke N, Refshauge KM, Blyth FM, Main CJ, Hush JM, Pearce G, McAuley JH. Pain education to prevent chronic low back pain: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 4 (6):e005505.

Traeger AC, Hubscher M, Henschke N, Moseley GL, Lee H, McAuley JH. Effect of Primary Care- Based Education on Reassurance in Patients With Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 733-743.

Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994; 271: 1609–14.

Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Truijen S, Craps MS, Paul L. Pain neurophysiology education improves cognitions, pain thresholds, and movement performance in people with chronic whiplash: a pilot study. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2011; 48: 43-58.

Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70 (3): 678-90.

Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, Nijs J. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29 (10): 873-82.

Van Wilgen CP, Keizer D. The sensitization model to explain how chronic pain Exists without tissue damage. *Pain Management Nursing* 2012; 13 (1): 60-5.

Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51 (12): 1235-41.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzat M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303 (5661): 1162-7.

Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *J Pain* 2011; 152 (3 Suppl): 2–15.

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288 (5472): 1765-9.

Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (11): 1145-53.