



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2010 - 2011
Campus Universitario di Savona

**I cambiamenti corticali nei pazienti con
lombalgia cronica aspecifica (CNSLBP): stato
dell'arte e ricadute cliniche**

Candidato:

Manildo Anna

Relatore:

Ciuro Aldo

INDICE

1. Abstract	Pag 3
2. Introduzione	Pag 4
3. Materiali e Metodi	Pag 5
4. Risultati	Pag 6
4.1 Cambiamenti neurochimici	Pag 27
4.2 Cambiamenti strutturali	Pag 28
4.3 Cambiamenti funzionali	Pag 32
4.3.1 Rappresentazione corticale	Pag 32
4.3.2 Attività corticale e sottocorticale	Pag 32
4.4 Proposte riabilitative	Pag 34
5. Discussione	Pag 37
5.1 Cambiamenti neurochimici	Pag 37
5.2 Cambiamenti strutturali	Pag 39
5.3 Cambiamenti funzionali	Pag 42
5.4 Implicazioni cliniche e correlati riabilitativi	Pag 45
6. Conclusioni	Pag 49
7. Key Points	Pag 51
8. Bibliografia	Pag 53

1. ABSTRACT

OBIETTIVO

Effettuare un aggiornamento della review di Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL dal titolo "Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice" pubblicata a febbraio 2011 su *Manual Therapy*, per evidenziare gli ultimi risultati della ricerca scientifica sul tema dei cambiamenti corticali nel CNSLBP.

MATERIALI E METODI

Sono state interrogate le principali banche dati mediche MEDLINE, PEDRO, COCHRANE. Gli studi sono stati considerati eleggibili se erano rivolti al LBP cronico, se indagavano un qualche tipo di alterazione cerebrale, se avevano una chiara metodologia di lavoro e di selezione del campione; sono stati inclusi nello studio se non erano già presenti nella bibliografia della revisione di Wand e se si trattava di ricerca primaria.

RISULTATI

Sono stati ottenuti un totale di 156 articoli da valutare: 13 soddisfacevano i criteri di inclusione per l'analisi dei dati. Due articoli riguardavano le alterazioni neurochimiche, otto articoli i cambiamenti funzionali e strutturali e tre articoli, tra cui un RCT, iniziali proposte terapeutiche. Tra gli articoli che riguardano i cambiamenti strutturali due, di cui uno trasversale e uno longitudinale, analizzavano i cambiamenti corticali al cessare del dolore suggerendo che i cambiamenti della sostanza grigia possano essere reversibili.

CONCLUSIONI

C'è un'evidenza sempre più ampia che la lombalgia cronica aspecifica sia caratterizzata da cambiamenti corticali di tipo neurochimico, funzionale e strutturale. Ci sono iniziali evidenze della possibile reversibilità dei cambiamenti strutturali nello spessore della sostanza grigia in seguito al cessare del dolore. Pur essendo questo ambito della riabilitazione nella sua infanzia, ci sono iniziali evidenze dell'efficacia di proposte terapeutiche che hanno per obiettivo il trattamento delle alterazioni cerebrali.

2. INTRODUZIONE

C'è una crescente evidenza che problemi di dolore cronico siano caratterizzati da alterazioni nella struttura e nella funzione del cervello. Il mal di schiena cronico non è una eccezione.

Il dolore cronico muscolo-scheletrico è almeno per definizione un problema per il quale i precedenti trattamenti non hanno avuto successo. L'approccio tradizionale di clinici e ricercatori è stato guardare alle anomalie strutturali e funzionali all'interno del sistema muscolo-scheletrico come guida della condizione clinica e il trattamento è stato finalizzato a cercare di normalizzare la patologia periferica e la meccanica (allungare, mettere splint, anestetizzare o denervare)[1]. Questo tipo di approccio orientato al trattamento della disfunzione periferica può non essere efficace nelle situazioni di dolore cronico nelle quali i più recenti studi di neuroimaging hanno rivelato numerosi cambiamenti strutturali e funzionali all'interno del cervello.

Negli ultimi vent'anni gli studi neurofisiologici sulla plasticità del cervello e le nuove tecniche di neuroimaging hanno compiuto una vera rivoluzione e hanno rivelato che il cervello adulto è capace di sostanziali cambiamenti plastici. Ancora nel 2002 Herta Flor [2] scriveva che in passato si pensava ad esempio che la corteccia somatosensoriale primaria fosse modificabile solo durante le prime esperienze. A partire dalle ricerche sull'arto fantasma e sul dolore cronico gli studi si sono moltiplicati in modo esponenziale e anche nel CNSLBP si sono accumulate evidenze di cambiamenti neurochimici, funzionali e strutturali a livello cerebrale. C'è una crescente opinione che questi cambiamenti possano contribuire allo sviluppo e al mantenimento degli stati di dolore cronico [3]. In questo modello di dolore cronico il cervello è visto come un target esplicito per il trattamento e alcune strategie di trattamento sono state sviluppate per soddisfare questo obiettivo.

La tesi ha avuto l'obiettivo di aggiornare a maggio 2012 la review di Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL dal titolo "Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice" pubblicata a febbraio 2011 su *Manual Therapy*, per evidenziare gli ultimi risultati della ricerca scientifica sul tema dei cambiamenti corticali nel CNSLBP.

3. MATERIALI E METODI

È stata condotta una revisione della letteratura sulle principali banche date mediche, MEDLINE, PEDRO, COCHRANE allo scopo di aggiornare la review di Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL "Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice" pubblicata a febbraio 2011 su Manual Therapy.

Le parole chiave utilizzate inizialmente per effettuare la ricerca sono state: cortical reorganisation, cortical changes, brain, chronic non specific low back pain, CNSLBP, chronic low back pain, CLBP e diverse combinazioni delle stesse con l'operatore AND.

Le stringhe che hanno dato i risultati più inclusivi e pertanto utilizzate per la revisione sono state le seguenti:

- chronic low back pain AND cortical changes
- chronic low back pain AND brain

È stata effettuata anche una ricerca per autore inserendo come stringa i nomi dei due autori che ricorrevano più frequentemente nella letteratura analizzata:

- Baliki AND Apkarian

I dati sono stati aggiornati al 31 maggio 2012.

Gli articoli sono stati inclusi se soddisfacevano i seguenti criteri:

- 1) se lo studio era rivolto al LBP cronico
- 2) se indagavano un qualche tipo di alterazione cerebrale
- 3) se avevano una chiara metodologia di lavoro e di selezione del campione

Gli articoli sono stati esclusi dallo studio:

- 1) se in lingua diversa dall'inglese
- 2) se già presenti nella bibliografia della revisione di Wand et al. 2011
- 3) se si trattava di ricerca non primaria
- 3) se non pertinenti allo scopo della revisione
- 4) se il full-text non era ottenibile in versione elettronica

4. RISULTATI

Interrogando MEDLINE la stringa chronic low back pain AND cortical changes ha prodotto 28 risultati mentre la stringa chronic low back pain AND brain ne ha prodotti 100.

Utilizzando le stesse stringhe di ricerca sulla banca dati COCHRANE non è stato ottenuto nessun risultato.

In PEDRO la prima stringa non ha prodotto risultati mentre la seconda ne ha prodotti 2, uno già ottenuto in MEDLINE e l'altro non pertinente.

La stringa Baliki AND Apkarian in MEDLINE ha prodotto 26 risultati mentre in COCHRANE e in PEDRO non ha prodotto nessun risultato.

In totale con la ricerca effettuata si sono ottenuti 156 articoli. Di questi 15 sono stati esclusi perché comparivano in più ricerche, 14 perché non in inglese, 85 perché non erano pertinenti o non soddisfacevano i criteri di inclusione, 18 perché già presenti nella revisione di Wand et al., 11 perché studi non primari.

Al termine della selezione sono stati utilizzati 13 articoli per l'aggiornamento della review di Wand et al.

La flow-chart in figura 1 riassume la procedura di selezione della letteratura.

La tabella 1 contiene l'elenco degli articoli esclusi e la tabella 2 gli articoli selezionati per l'analisi dei risultati.

Figura 1: procedura di selezione degli articoli

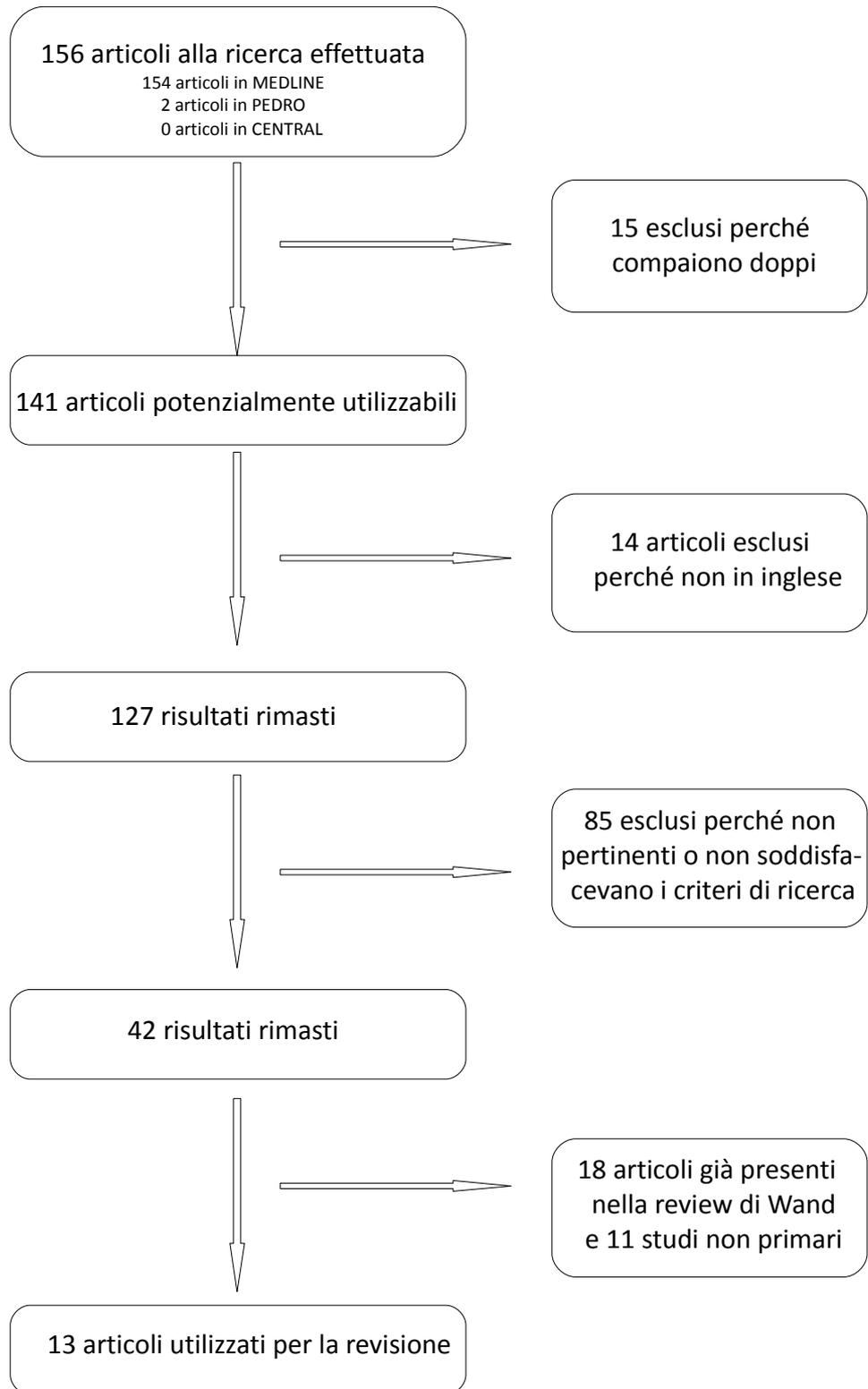


TABELLA1: elenco articoli esclusi

AUTORI	TITOLO	RIVISTA	MOTIVO ESCLUSIONE
MEDLINE Stringa di ricerca:chronic low back pain AND cortical changes			
Moseley GL, Flor H	Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain: A Review	Neurorehabil Neural Repair. 2012 Feb 13.	Review
Henry DE, Chiodo AE, Yang W	Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review.	PM R. 2011 Dec;3(12):1116-25. Review.	Review
Apkarian AV.	Human Brain Imaging Studies of Chronic Pain: Translational Opportunities.	In: Kruger L, Light AR, editors. Translational Pain Research: From Mouse to Man. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010. Chapter 15	Capitolo di libro
Nguyen C, Bénichou M, Revel M, Poiraudreau S, Rannou F	Association of accelerated switch from vertebral end-plate Modic I to Modic O signal changes with clinical benefit of intradiscal corticosteroid injection for chronic low back pain.	Arthritis Rheum. 2011 Sep;63(9):2828-31.	Non pertinente
Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL	Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice	Man Ther. 2011 Feb;16(1):15-20	Review Riferimento principale della tesi
Jacobs JV, Henry SM, Nagle KJ.	Low back pain associates with altered activity of the cerebral cortex prior to arm movements that require postural adjustment.	Clin Neurophysiol. 2010 Mar;121(3):431-40. Epub 2010 Jan 13.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Kurata J.	[A potential role of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis of pain].	Masui. 2009 Nov;58(11):1350-9. Review. Japanese.	Lingua giapponese
Culafić S, Stefanović D, Dulović D, Minić L, Culafić A.	[Treatment of degenerative chronic low back pain with fluoroscopically guided epidural procaine corticosteroid injection]	Vojnosanit Pregl. 2008 Jul;65(7):507-11. Serbian.	Lingua serba
Senba E, Imbe H, Okamoto K.	[Descending facilitation in chronic stress and chronic pain state].	Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2008 Feb;28(1):29-35. Review.Japanese.	Lingua giapponese
Wand BM, O'Connell NE.	Chronic non-specific low back pain - sub-groups or a single mechanism?	BMC Musculoskelet Disord. 2008 Jan 25;9:11	Studio non primario
Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM.	Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes.	Neurosurg Focus. 2006 Dec 15;21(6):E8. Review.	Non pertinente
Fayad F, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Quintero N, Nys A, Macé Y, Poiraudreau S, Drapé JL, Revel M.	Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain.	Eur Spine J. 2007 Jul;16(7):925-31.	Non pertinente
van Vliet PM, Heneghan NR.	Motor control and the management of musculoskeletal dysfunction.	Man Ther. 2006 Aug;11(3):208-13.	Non pertinente
Ramlakan RJ, Govender S.	Sacroiliac joint tuberculosis.	Int Orthop. 2007 Feb;31(1):121-4.	Non pertinente
Siddall PJ, Stanwell P, Woodhouse A, Somorjai RL, Dolenko B, Nikulin A, Bourne R, Himmelreich U, Lean C, Cousins MJ, Mountford CE.	Magnetic resonance spectroscopy detects biochemical changes in the brain associated with chronic low back pain: a preliminary report.	Anesth Analg. 2006 Apr;102(4):1164-8.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA	Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain.	Neuroimage. 2004 Sep;23(1):392-401.	Non pertinente
Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Völker B, Zenz M, Maier C.	Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome	I. Exp Brain Res. 2004 Mar;155(1):115-9	Non pertinente
Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ.	Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain.	Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):613-23.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011

Scholl BM, Theiss SM, Lopez-Ben R, Kraft M.	Vertebral osteonecrosis related to intradiscal electrothermal therapy: a case report.	Spine (Phila Pa 1976). 2003 May 1;28(9)	Non pertinente
Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, Peterson AM, Firestone L.	Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls.	Neuroimage. 2002 May;16(1):158-68.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV.	Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study.	Pain. 2000 Dec 15;89(1):7-18.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Crawford HJ, Knebel T, Kaplan L, Vendemia JM, Xie M, Jamison S, Pribram KH.	Hypnotic analgesia: 1. Somatosensory event-related potential changes to noxious stimuli and 2. Transfer learning to reduce chronic low back pain.	Int J Clin Exp Hypn. 1998 Jan;46(1):92-132.	Non pertinente
Tsoukatos J, Kiss ZH, Davis KD, Tasker RR, Dostrovsky JO.	Patterns of neuronal firing in the human lateral thalamus during sleep and wakefulness.	Exp Brain Res. 1997 Feb;113(2):273-82.	Non pertinente
MEDLINE	Stringa di ricerca: chronic low back pain AND brain		
Gessain A, Mahieux R.	Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects.	Rev Neurol (Paris). 2012 Mar;168(3):257-69.	Non pertinente
Sharma HA, Gupta R, Olivero W.	fMRI in patients with lumbar disc disease: a paradigm to study patients over time.	J Pain Res. 2011;4:401-5. Epub 2011 Dec 7.	Non pertinente
West KR, Mason RC, Sun M	Nocardia spinal epidural abscess: 14-year follow-up.	Orthopedics. 2012 Jan 16;35(1):e128-31.	Non pertinente
Shimo K, Ueno T, Younger J, Nishihara M, Inoue S, Ikemoto T, Taniguchi S, Ushida T.	Visualization of painful experiences believed to trigger the activation of affective and emotional brain regions in subjects with low back pain.	PLoS One. 2011;6(11):e26681.	LBP non cronico
Wasan AD, Loggia ML, Chen LQ, Napadow V, Kong J, Gollub RL.	Neural correlates of chronic low back pain measured by arterial spin labeling.	Anesthesiology. 2011 Aug;115(2):364-74.	LBP associato al radicolare pain
Jung WW, Kim HS, Shon JR, Lee M, Lee SH, Sul D, Na HS, Kim JH, Kim BJ.	Intervertebral disc degeneration-induced expression of pain-related molecules: glial cell-derived neurotrophic factor as a key factor.	J Neurosurg Anesthesiol. 2011 Oct;23(4):329-34.	Non pertinente
Massé-Alarie H, Schneider C.	[Cerebral reorganization in chronic low back pain and neurostimulation to improve motor control].	Neurophysiol Clin. 2011 May;41(2):51-60. Review. French	Lingua francese
Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT, Trott KE, Jastrzab LE, Mackey SC.	Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain.	Pain. 2011 Aug;152(8):1803-10.	Non pertinente
Morone G, Paolucci T, Alcuri MR, Vulpiani MC, Matano A, Bureca I, Paolucci S, Saraceni VM.	Quality of life improved by multidisciplinary back school program in patients with chronic non-specific low back pain: a single blind randomized controlled trial.	Eur J Phys Rehabil Med. 2011 Dec;47(4):533-41	Non pertinente
Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R.	Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome.	J Pain. 2011 Apr;12(4):436-43.	Non pertinente
Nusbaum F, Redouté J, Le Bars D, Volckmann P, Simon F, Hannoun S, Ribes G, Gaucher J, Laurent B, Sappey-Marinié D.	Chronic low-back pain modulation is enhanced by hypnotic analgesic suggestion by recruiting an emotional network: a PET imaging study.	Int J Clin Exp Hypn. 2011 Jan;59(1):27-44.	Non pertinente
Vossen H, Kenis G, Rutten B, van Os J, Hermens H, Lousberg R.	The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status.	PLoS One. 2010 Oct 26;5(10):e13641.	Non pertinente
Wood PB.	Variations in brain gray matter associated with chronic pain.	Curr Rheumatol Rep. 2010 Dec;12(6):462-9. Review.	Review
Nagashima H, Tanida A, Hayashi I, Tanishima S, Nanjo Y, Dokai T, Teshima R.	Spinal subdural haematoma concurrent with cranial subdural haematoma: Report of two cases and review of literature.	Br J Neurosurg. 2010 Oct;24(5):537-41. Review.	Non pertinente
Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK.	Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease.	J Neurol. 2011 Jan;258(1):96-103.	Non pertinente

Reid C	Identifying mechanisms underlying the pain and disability relationship in later life: what role does the brain play?	Pain Med. 2010 Aug;11(8):1144-5.	Non pertinente
Hall AM, Ferreira PH, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML.	The influence of the therapist-patient relationship on treatment outcome in physical rehabilitation: a systematic review.	Phys Ther. 2010 Aug;90(8):1099-110.	Non pertinente
Smith H, Bruckenthal P.	Implications of opioid analgesia for medically complicated patients.	Drugs Aging. 2010 May;27(5):417-33.	Non pertinente
Petzke F.	[CNS processing of pain in functional somatic syndromes].	Schmerz. 2010 Apr;24(2):146-55. Review. German.	Lingua tedesca
Levy R, Deer TR	Intracranial neurostimulation for pain control: a review.	Pain Physician. 2010 Mar-Apr;13(2):157-65. Review.	Non pertinente
Jacobs JV, Henry SM, Nagle KJ.	Low back pain associates with altered activity of the cerebral cortex prior to arm movements that require postural adjustment.	Clin Neurophysiol. 2010 Mar;121(3):431-40.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Clauw DJ.	Fibromyalgia: an overview.	Am J Med. 2009 Dec;122(12 Suppl):S3-S13. Review.	Non pertinente
Kurata J.	[A potential role of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis of pain]	Masui. 2009 Nov;58(11):1350-9. Review. Japanese.	Lingua giapponese
Capelle HH, Weigel R, Schmelz M, Krauss JK.	Neurotrophins in the cerebrospinal fluid of patient cohorts with neuropathic pain, nociceptive pain, or normal pressure hydrocephalus.	Clin J Pain. 2009 Oct;25(8):729-33	Non pertinente
Kobayashi Y, Kurata J, Sekiguchi M, Kokubun M, Akaishizawa T, Chiba Y, Konno S, Kikuchi S.	Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study.	Spine (Phila Pa 1976). 2009 Oct 15;34(22):2431-6.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Jain R.	Pain and the brain: lower back pain.	J Clin Psychiatry. 2009 Feb;70(2):e41. Review.	Review. Versione elettronica non ottenibile
Chu TS, Chang SC, Hsieh BS.	The learning of 7th year medical students at internal medical--evaluation by logbooks.	Ann Acad Med Singapore. 2008 Dec;37(12):1002-7.	Non pertinente
Wilson E.	Loosening the limbic grip on pain and disability.	J Bodyw Mov Ther. 2008 Oct;12(4):299-304.	Non pertinente
Siegel L, Pierer M, Stein C, Baerwald C.	[Opioids in musculoskeletal pain]	Z Rheumatol. 2008 Dec;67(8):646-52. Review. German.	Lingua tedesca
Schmidt-Wilcke T.	Variations in brain volume and regional morphology associated with chronic pain.	Curr Rheumatol Rep. 2008 Dec;10(6):467-74. Review.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Gilbert JW, Wheeler GR, Kreft MP, Upadhyay SP, Storey BB, Spitalieri JR, Mick GE, Gibbs RA.	Repeat upright positional magnetic resonance imaging for diagnosis of disorders underlying chronic noncancer lumbar pain	J Manipulative Physiol Ther. 2008 Oct;31(8):627-31.	Non pertinente
Lagan J, Lang P, Strutton PH.	Measurement of voluntary activation of the back muscles using transcranial magnetic stimulation.	Clin Neurophysiol. 2008 Dec;119(12):2839-45	Non pertinente
Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, Harden N, Schnitzer TJ, Apkarian AV	A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis.	Mol Pain. 2008 Oct 25;4:47.	Non pertinente
Malanga G, Reiter RD, Garay E.	Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications.	Expert Opin Pharmacother. 2008 Aug;9(12):2209-15. Review.	Non pertinente
Lloyd D, Findlay G, Roberts N, Nurmikko T.	Differences in low back painbehavior are reflected in the cerebral response to tactile stimulation of the lower back.	Spine (Phila Pa 1976). 2008 May 20;33(12):1372-7.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Senba E, Imbe H, Okamoto K.	[Descending facilitation in chronic stress and chronic pain state].	Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2008 Feb;28(1):29-35. Review. Japanese.	Lingua giapponese
Staud R, Spaeth M.	Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	CNS Spectr. 2008 Mar;13(3 Suppl 5):12-7. Review.	Non pertinente
Buckalew N, Haut MW, Morrow L, Weiner D.	Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults: preliminary evidence.	Pain Med. 2008 Mar;9(2):240-8.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011

Staud R	Mechanisms of acupuncture analgesia: effective therapy for musculoskeletal pain?	Curr Rheumatol Rep. 2007 Dec;9(6):473-81. Review.	Non pertinente
Lotto M, Boulis NM.	Intrathecal opioids for control of chronic low back pain during deep brain stimulation procedures.	Anesth Analg. 2007 Nov;105(5):1410-2, table of contents.	Non pertinente
Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM.	Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes.	Neurosurg Focus. 2006 Dec 15;21(6):E8. Review.	Non pertinente
Diers M, Koeppel C, Diersch E, Stolle AM, Hölzl R, Schiltenswolf M, van Ackern K, Flor H	Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: an EEG mapping study.	J Clin Neurophysiol. 2007 Feb;24(1):76-83.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Pruimboom L, van Dam AC	Chronic pain: a non-use disease.	Med Hypotheses. 2007;68(3):506-11.	Non pertinente
Staud R, Rodriguez ME.	Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome.	Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Feb;2(2):90-8. Review.	Non pertinente
Stojanovic MP, Abdi S.	Spinal cord stimulation.	Pain Physician. 2002 Apr;5(2):156-66.	Non pertinente
Mizuno J, Ninagawa J, Suzuki M, Yajima C, Arita H, Hanaoka K.	[Information and consent sheet of caudal block in the University of Tokyo Hospital]	Masui. 2006 Jun;55(6):745-51. Japanese.	Lingua giapponese
Staud R, Price DD.	Mechanisms of acupuncture analgesia for clinical and experimental pain.	Expert Rev Neurother. 2006 May;6(5):661-7. Review.	Non pertinente
Bruehl S, Chung OY.	Parental history of chronic pain may be associated with impairments in endogenous opioid analgesic systems.	Pain. 2006 Oct;124(3):287-94.	Non pertinente
Staud R.	Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome.	Arthritis Res Ther. 2006;8(3):208. Epub 2006 Apr 24. Review.	Non pertinente
Giesecke T, Gracely RH, Clauw DJ, Nachemson A, Dück MH, Sabatowski R, Gerbershagen HJ, Williams DA, Petzke F.	[Central pain processing in chronic low back pain. Evidence for reduced pain inhibition]	Schmerz. 2006 Sep;20(5):411-4, 416-7. German.	Lingua tedesca
Severo CB, Oliveira Fde M, Cunha L, Cantarelli V, Severo LC.	Disseminated nocardiosis due to Nocardia farcinica: diagnosis by thyroid abscess culture.	Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005 Nov-Dec;47(6):355-8.	Non pertinente
Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ.	Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain.	J Spinal Disord Tech. 2005 Oct;18(5):420-4.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Dawes HN, Barker KL, Cockburn J, Roach N, Scott O, Wade D.	Borg's rating of perceived exertion scales: do the verbal anchors mean the same for different clinical groups?	Arch Phys Med Rehabil. 2005 May;86(5):912-6.	Non pertinente
Flor H.	[Visualisation of phantom- and backpain using imaging techniques. Implication for treatment]	Orthopade. 2004 May;33(5):553-7. Review. German	Lingua tedesca
Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Völker B, Zenz M, Maier C.	Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome	I. Exp Brain Res. 2004 Mar;155(1):115-9	Non pertinente
Flor H	Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation	J Rehabil Med. 2003 May;(41 Suppl):66-72. Review.	Review
Nagata K	[A study of logotherapy for chronic low back pain patients].	Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2003;105(4):459-67. Japanese.	Lingua giapponese
Harman K, Pivik RT, D'Eon JL, Wilson KG, Swenson JR, Matsunaga L.	Sleep in depressed and nondepressed participants with chronic low back pain: electroencephalographic and behaviour findings.	Sleep. 2002 Nov 1;25(7):775-83.	Non pertinente
Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV.	Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain.	J Neural Transm. 2002 Oct;109(10):1309-34	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Flor H	The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback.	Appl Psychophysiol Biofeedback. 2002 Sep;27(3):215-27	Review
Fryze W, Zaborski J, Członkowska A	[Pain in the course of multiple sclerosis]	Neurol Neurochir Pol. 2002 Mar-Apr; 36(2):275-84. Polish.	Lingua polacca

Rushton DN.	Electrical stimulation in the treatment of pain.	Disabil Rehabil. 2002 May 20;24(8):407-15. Review.	Non pertinente
Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, Peterson AM, Firestone L.	Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls	Neuroimage. 2002 May;16(1):158-68	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Truchon M.	Determinants of chronic disability related to low back pain: towards an integrative biopsychosocial model.	Disabil Rehabil. 2001 Nov 20;23(17):758-67. Review.	Non pertinente
Apkarian AV, Krauss BR, Fredrickson BE, Szeverenyi NM.	Imaging the pain of low back pain: functional magnetic resonance imaging in combination with monitoring subjective pain perception allows the study of clinical pain states.	Neurosci Lett. 2001 Feb 16;299(1-2):57-60	Non pertinente
Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV.	Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study.	Pain. 2000 Dec 15;89(1):7-18.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Thimineur M, Kaliszewski T, Sood P.	Malingering and symptom magnification: a case report illustrating the limitations of clinical judgement.	Conn Med. 2000 Jul;64(7):399-401. Review.	Non pertinente
Jongen PJ, Doesburg WH, Ibrahim-Stappers JL, Lemmens WA, Hommes OR, Lamers KJ.	Cerebrospinal fluid C3 and C4 indexes in immunological disorders of the central nervous system.	Acta Neurol Scand. 2000 Feb;101(2):116-21	Non pertinente
Karasek M, Woldanska-Okonska M, Czernicki J, Zylinska K, Swietoslowski J.	Chronic exposure to 2.9 mT, 40 Hz magnetic field reduces melatonin concentrations in humans	J Pineal Res. 1998 Dec;25(4):240-4	Non pertinente
Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER.	Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain.	J Rheumatol. 1998 Jul;25(7):1374-81	Non pertinente
Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn FP, de Kloet ER.	Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain.	Psychoneuroendocrinology. 1997 Nov;22(8):603-14.	Non pertinente
Zirh TA, Lenz FA, Reich SG, Dougherty PM	Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor.	Neuroscience. 1998 Mar;83(1):107-21.	Non pertinente
Crawford HJ, Knebel T, Kaplan L, Vendemia JM, Xie M, Jamison S, Pribram KH.	Hypnotic analgesia: 1. Somatosensory event-related potential changes to noxious stimuli and 2. Transfer learning to reduce chronic low back pain	Int J Clin Exp Hypn. 1998 Jan;46(1):92-132.	Non pertinente
Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N.	Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients.	Neurosci Lett. 1997 Mar 7;224(1):5-8.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Tsoukatos J, Kiss ZH, Davis KD, Tasker RR, Dostrovsky JO.	Patterns of neuronal firing in the human lateral thalamus during sleep and wakefulness	Exp Brain Res. 1997 Feb;113(2):273-82.	Non pertinente
Gómez Rodríguez N, Formigo Rodríguez E, Ferreiro Seoane JL, Durán Muñoz O.	[Chronic pain simulating lumbago/sciatica as the initial manifestation of multiple sclerosis].	An Med Interna. 1996 Jul;13(7):353-4. Spanish.	Lingua spagnola
Kay J, Findling JW, Raff H.	Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects.	Anesth Analg. 1994 Sep;79(3):501-5.	Non pertinente
Hannerz J, Jogestrand T.	Intracranial hypertension and sumatriptan efficacy in a case of chronic paroxysmal hemicrania which became bilateral. (The mechanism of indomethacin in CPH)	Headache. 1993 Jun;33(6):320-3	Non pertinente
Tandon OP, Kumar S.	P3 event related cerebral evoked potential in chronic pain patients	Indian J Physiol Pharmacol. 1993 Jan;37(1):51-5.	Non pertinente
Oliveras JL, Vos B, Martin G, Montagne J.	Electrophysiological properties of ventromedial medulla neurons in response to noxious and non-noxious stimuli in the awake, freely moving rat: a single-unit study	Brain Res. 1989 May 1;486(1):1-14.	Non pertinente
Levy RM, Lamb S, Adams JE	Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature	Neurosurgery. 1987 Dec;21(6):885-93. Review.	Non pertinente
Benzon HT.	Epidural steroid injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy.	Pain. 1986 Mar;24(3):277-95. Review.	Non pertinente
Long DM.	Electrical stimulation of the nervous system for pain control.	Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.1978;(34):343-8	Non pertinente

PEDRO Stringa di ricerca:chronic low back pain AND brain			
Kravitz HM, Esty ML, Katz RS, Fawcett J	Treatment of fibromyalgia syndrome using low-intensity neurofeedback with the Flexyx Neurotherapy System: a randomized controlled trial	Journal of Neurotherapy 2006;10(2-3):41-58	Non pertinente
MEDLINE Stringa di ricerca: Baliki AND Akarian			
Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV.	A dynamic network perspective of chronic pain	Neurosci Lett. 2012 May 8. [Epub ahead of print]	Studio non primario
Hashmi JA, Baliki M, Chanda ML, Huang L, Parks E, Schnitzer T, Apkarian V.	Lidocaine patch (5%) is no more potent than placebo in treating chronic back pain when tested in randomised double blind placebo controlled brain imaging study	Pain. 2012 Apr 24;8(1):29. [Epub ahead of print]	Non pertinente
Baria AT, Baliki MN, Parrish T, Apkarian AV.	Anatomical and functional assemblies of brain BOLD oscillations	J Neurosci. 2011 May 25;31(21):7910-9.	Non pertinente
Farmer MA, Chanda ML, Parks EL, Baliki MN, Apkarian AV, Schaeffer AJ.	Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome	J Urol. 2011 Jul;186(1):117-24.	Non pertinente
Parks EL, Geha PY, Baliki MN, Katz J, Schnitzer TJ, Apkarian AV.	Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain	Eur J Pain. 2011 Sep;15(8):843.e1-14. Epub 2011 Feb 10.	Non pertinente
Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN.	Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain	Pain. 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-64.	Review
Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV.	Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation	J Neurophysiol. 2009 Feb;101(2):875-87	Non pertinente
Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV.	The brain in chronic CPRS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions	Neuron. 2008 Nov 26;60(4):570-81.	Non pertinente
Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY.	Towards a theory of chronic pain	Prog Neurobiol. 2009 Feb;87(2):81-97	Review
Geha PY, Baliki MN, Wang X, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV.	Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia	Pain. 2008 Sep 15;138(3):641-56.	Non pertinente
Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR.	Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics	J Neurosci. 2008 Feb 6;28(6):1398-403.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Cecchi GA, Rao AR, Centeno MV, Baliki M, Apkarian AV, Chialvo DR.	Identifying directed link in large scale functional networks: application to brain fMRI	BMC Cell Biol. 2007 Jul 10;8 Suppl 1:S5.	Non pertinente
Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV.	Spontaneous pain and brain activity in neuropathic pain: functional MRI and pharmacologic functional MRI studies	Curr Pain Headache Rep. 2007 Jun;11(3):171-7.	Non pertinente
Baliki MN, Apkarian AV.	Neurological effects of chronic pain	J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21(1):59-61.	Versione elettronica non accessibile
Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV.	Chronic pain and emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain	J Neurosci. 2006 Nov 22;26(47):12165-73.	Presente nella bibliografia di Wand et al. 2011
Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV.	Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy	Pain. 2007 Mar;128(1-2):88-100.	Non pertinente
Baliki M, Katz J, Chialvo DR, Apkarian AV.	Single subject pharmacological-MRI (phMRI) study: modulation of brain activity of psoriatic arthritis pain by cyclooxygenase-2 inhibitor	Mol Pain. 2005 Nov 2;1:32.	Non pertinente
Baliki M, Calvo O, Chialvo DR, Apkarian AV.	Spared nerve injury rats exhibit thermal hyperalgesia on an automated dynamic thermal escape task	Mol Pain. 2005 May 26;1:18.	Non pertinente
Eguíluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, Baliki M, Apkarian AV.	Scale-free brain functional networks	Phys Rev Lett. 2005 Jan 14;94(1):018102.	Non pertinente
Baliki M, Al-Amin HA, Atweh SF, Jaber M, Hawwa N, Jabbur SJ, Apkarian AV, Saadé NE.	Attenuation of neuropathic manifestations by local block of the activities of the ventrolateral orbito-frontal area in the rat	Neuroscience. 2003;120(4):1093-104.	Non pertinente
Saadé NE, Baliki M, El-Khoury C, Hawwa N, Atweh SF, Apkarian AV, Jabbur SJ.	The role of the dorsal columns in neuropathic behavior: evidence for plasticity and non-specificity	Neuroscience. 2002;115(2):403-13.	Non pertinente

TABELLA 2: articoli selezionati per l'analisi dei risultati

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
1	<p>Corticomotor control of deep abdominal muscles in chronic low back pain and anticipatory postural adjustments.</p> <p>Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C.</p> <p>Exp Brain Res. 2012 Apr;218(1):99-109.</p>	<p>Caso-controllo</p> <p>Si sa che il muscolo trasverso dello addome controlla laterale (cTrA) è anticipatorio per i rapidi movimenti focali.</p> <p>L'attivazione del TrA ipsilaterale (iTrA) segue il cTrA, ma la sua interazione anticipatoria nei soggetti sani sembra essere ritardata nei pazienti con LBP. Il ritardo del TrA nel LBP è associato alla riorganizzazione della corteccia motoria primaria (M1), supportando così che cambiamenti corticali siano sottostanti all'alterato controllo posturale.</p> <p><u>Obiettivo</u> dello studio era testare se le differenze negli aggiustamenti posturali fossero presenti nel LBP per l'inizio della contrazione del TrA e la co-attivazione e se queste differenze fossero in parallelo con cambiamenti corticali motori.</p>	<p>13 soggetti destrimani con CLBP ≥ 1anno e 9 controlli sani destrimani (no LBP nell'ultimo anno)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Registrazioni EMG con elettrodi di superficie del cTrA/IO e del iTrA/IO durante un compito di rapida flessione della spalla da in piedi. (È stato usato l'acronimo TrA/IO perché l'elettromiografia di superficie non può discriminare tra l'attivazione del TrA e dell'IO) •Valutazione tramite stimolazione magnetica transcraniale (TMS) di M1 per testare la eccitabilità corticospinale di TrA/IO, la "active motor threshold" (AMT) e la short-interval intracortical inhibition (SICI) 	<p>Nei pazienti con LBP comparati ai controlli:</p> <ul style="list-style-type: none"> •l'attivazione del iTrA/IO era ritardata (media=77ms+/-26ms post AD onset) •la coattivazione era assente •il timing dell'onset all'interno del TrA/IO era compromesso (c'era una significativa differenza tra i due gruppi nel timing di entrambe le parti del TrA/IO p=0.044) •e la SICI era scomparsa. <p>Il ritardo del iTrA/IO e la mancanza di coattivazione non è stata spiegata dalle differenze degli outcome tra i due gruppi della stimolazione magnetica transcraniale.</p> <p>La coattivazione del TrA/IO durante rapidi movimenti focali è presente solo nei soggetti sani.</p> <p>I pazienti con LBP presentavano una importante alterazione del controllo della stabilità della colonna che può essere spiegato da alterati meccanismi della programmazione motoria di M1.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
2	<p>Primary somatosensory cortex in chronic low back pain - a H-MRS study.</p> <p>Sharma NK, McCarson K, Van Dillen L, Lentz A, Khan T, Cirstea CM.</p> <p>J Pain Res. 2011;4:143-50</p>	<p>Caso-controllo</p> <p>Obiettivo: investigare</p> <ul style="list-style-type: none"> • se fossero alterati certi metaboliti specifici per i neuroni, le cellule gliali e il sistema di neurotrasmissione neuronale-gliale nella corteccia somatosensoriale primaria (SSC) • e se le alterazioni fossero correlate con le caratteristiche cliniche del dolore in pazienti con CLBP 	<p>11 soggetti con CLBP e 11 soggetti controllo (ugual età e senza CLBP)</p>	<p>Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) della SSC destra e sinistra per misurare N-acetilaspargato (NAA), colina (Cho), mio-inositolo (mI) e glutamina/glutammato (Glx). Sono state valutate le differenze nella concentrazione dei metaboliti in rapporto al gruppo di controllo, così come è stata effettuata l'analisi della correlazione dei metaboliti all'interno e tra le cortecce SSC</p> <p>È stata valutata anche la relazione tra la concentrazione dei metaboliti e le caratteristiche del dolore</p>	<p>Lo studio evidenzia la presenza di alterazioni dei metaboliti nella corteccia somatosensoriale primaria (SSC).</p> <p>La concentrazione generale dei metaboliti era più bassa in entrambe le SSC nei LBP comparati controlli (sx -5%, P=0.07; dx -8.1%, P=0.02)</p> <p>È stato trovato ridotto il NAA nella SSC sinistra (P=0.001) e ridotta la Cho (P=0.04) con ridotta correlazione tra tutti i metaboliti nella SSC destra (P=0.007) nel LBP comparato ai controlli.</p> <p>Inoltre è stata trovata una maggiore significativa correlazione tra il mI destro e sinistro (P<0.001 in LBP vs P=0.1 nei controlli) e tra il mI sinistro e la Cho destra (P=0.048 vs P=0.6).</p> <p>I livelli di NAA sinistro e destro erano correlati negativamente con la durata del dolore (P=0.04 e P=0.02 rispettivamente) mentre il Glx destro era positivamente correlato con la severità del dolore (P=0.04).</p> <p>I risultati preliminari mostrano una significativa alterata interazione neuronale-gliale nella SSC, con alterazioni neuronali a sinistra correlate alla durata del dolore e alterazioni neuronali-gliali a destra correlate alla severità del dolore.</p> <p>Tali alterazioni sono congruenti con le caratteristiche cliniche del dolore e possono contribuire al persistere del dolore senza una patologia evidente. Questi risultati si aggiungono alla attuale comprensione del substrato neurale della sensibilizzazione corticale del dolore cronico</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
3	<p>¹H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain.</p> <p>Gussew A, Rzanny R, Güllmar D, Scholle HC, Reichenbach JR.</p> <p>Neuroimage. 2011 Jan 15;54(2):1315-23</p>	<p>Caso-controllo</p> <p>Obiettivo: investigare se la spettroscopia 1H-MRS permette la quantificazione dei cambiamenti metabolici associati al CLBP nelle aree cerebrali umane che si sa essere coinvolte nei processi corticali del dolore</p>	<p>10 soggetti con CSNLBP (dolore da almeno un anno) e 10 soggetti controllo (pari età, genere, peso corporeo e altezza)</p> <p>La VAS dei pazienti variava da 2 a 6 (4.1±/1.1)</p>	<p>Spettroscopia single voxel ¹H-MRS a 3T (dà meno artefatti da mislocalizzazione della 1H-MRS, ma d'altro lato richiede una conoscenza a priori della localizzazione spaziale dei cambiamenti metabolici attesi)</p> <p>Aree incluse:</p> <p>al=insula anteriore</p> <p>aCC= corteccia cingolata anteriore</p> <p>Th= talamo</p> <p>(Nello studio l'acquisizione è stata limitata all'insula sx e al talamo sx per mantenere i tempi di acquisizione entro limiti ragionevoli. Tuttavia poiché la letteratura non riporta evidenze di forte lateralizzazione rispetto all'aumento della attività neuronale in queste regioni correlata al dolore, i ricercatori presumono che i risultati siano rappresentativi sia della parte dx che sx)</p> <p>Sono state determinate anche la frazione di volume cerebrale di sostanza bianca (WM), sostanza grigia (GM) e fluido cerebro-spinale (CSF) all'interno del volume spettroscopico MR</p>	<p>Lo studio evidenzia cambiamenti di diversi metaboliti cerebrali.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Una significativa riduzione del Glu (glutammato) e della glutammina (Gln) indicano un disordine della neurotrasmissione glutamatergica dovuta alla prolungata percezione del dolore. <p>Una riduzione significativa della concentrazione di Glu è stata osservata nella aCC dei pz (-10.2+/-11.8; p=0.027) mentre la differenza nell'insula non era significativa. Il Gln è diminuito fino al 15% nella al e aCC senza tuttavia raggiungere una significatività statistica per l'alta variazione di concentrazione inter-individuale (p<0.310)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Una diffusa riduzione del NAA (N-acetil-aspartato) e ml (mio-inositolo) che può essere ascritta alla perdita di cellule neuronali e gliali. <p>Una diminuzione della concentrazione di NAA del -4.4% +/-3.9; p=0.024 nell'al; un trend in diminuzione anche se non significativo con un range simile alla al (fino al 4.5%) è stato osservato nella aCC e nel Th</p> <p>Dalla comparazione tra la frazione di volume WM, GM e CSF dei voxel della MRS è emersa una riduzione fino al 21% del contenuto WM e un aumento fino al 10% del contenuto GM. Tuttavia la diminuzione della WM era significativa solo nell'insula anteriore dei pazienti (-17% +/-23.5%, P=0.046) (sia lo spessore corticale che la frazione di volume hanno rivelato un'alta variabilità inter-individuale)</p> <p>I cambiamenti morfologici osservati in questo studio insieme alle alterazioni dei marker metabolici di densità cellulare indicano un processo di riorganizzazione a livello cellulare.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
4	<p>Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain.</p> <p>Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV.</p> <p>Neuron. 2010 Apr 15;66(1):149-60.</p>	<p>Caso-controllo</p> <p>Obiettivo dello studio è stato rispondere alle seguenti domande</p> <p>1) Quali sono le caratteristiche temporali del circuito di motivazione/ valutazione durante l'inizio del dolore acuto, il plateau e la fine del dolore stesso</p> <p>2) Come sono correlate queste risposte ai livelli di dolore riferito e alla predizione del dolore e del sollievo dal dolore?</p> <p>3) Dato che il dolore cronico può essere visto come un segnale avverso costante, come interagisce la sua grandezza con le risposte del Nac all'inizio, al mantenimento e alla fine di uno stimolo doloroso acuto termico transiente?</p>	<p>16 soggetti sani e 16 pazienti con CLBP</p>	<p>fMRI</p> <p>Durante la fMRI i soggetti hanno valutato la grandezza dell'intensità percepita del dolore per tre differenti livelli di intensità e tre durate di uno stimolo termico applicato sulla pelle della zona lombare</p> <p><small>(I soggetti hanno usato un dispositivo finger-span su una scala da 0 a 100 dove 0 era nessun dolore e 100 il massimo dolore immaginabile)</small></p> <p>Tutti i soggetti hanno eseguito il compito due volte. La media dei voti del dolore dati dai soggetti non differiva tra i due gruppi per entrambe le scansioni.</p> <p>L'attività cerebrale per i due gruppi esibiva un pattern spaziale quasi identico (94, 3% di sovrapposizione fra i due gruppi)</p> <p>La differenza tra i due gruppi era ristretta al NAC bilaterale</p>	<p>Sono state confrontate le attivazioni cerebrali in risposta a stimoli nocicettivi termici acuti in controlli e in pazienti con CLBP. La percezione del dolore e i relativi pattern di attivazione corticale erano simili nei due gruppi, tranne che nelle regioni implicate nella "valutazione della ricompensa".</p> <p>L'attività del nucleo accumbens (NAC) ha differenziato i 2 gruppi con una altissima precisione (100%).</p> <p>Nei pazienti con CLBP l'attività del NAC è correlata con circuiti corticali differenti rispetto ai normali e l'attività fasica al cessare dello stimolo era negativa in polarità, suggerendo che il dolore acuto diminuisse il dolore persistente alla schiena.</p> <p>L'effetto di sollievo è stato confermato in uno studio separato psicofisiologico nei pazienti con CLBP.</p> <p>Pertanto, in contrasto con le vie somatosensoriali che riflettono le proprietà sensoriali dello stimolo nocicettivo acuto, negli umani l'attività del NAC codifica il suo valore predittivo e anticipa il suo potenziale analgesico sul dolore cronico.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
5	<p>Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain.</p> <p>Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, Morrow L, Perera S, Kuwabara H, Weiner DK.</p> <p>Pain Med. 2010 Aug;11(8):1183-97.</p>	<p>Studio trasversale</p> <p>L'<u>obiettivo principale</u> di questo studio pilota è stato identificare differenze strutturali e funzionali cerebrali in adulti anziani (≥ 65 aa) con CLBP autodiagnosticato disabilitante con quelli che dichiaravano un CLBP non disabilitante.</p> <p><u>Obiettivo secondario</u>: esaminare le relazioni tra la struttura e la funzione del cervello con la funzione neuropsicologica (NP) e la performance fisica (PP)</p>	<p>16 adulti anziani (≥ 65aa) cognitivamente intatti, 8 con CLBP disabilitante e 8 non-disabilitante.</p> <p>Criteri di esclusione: disordini psichiatrici o neurologici, abuso di sostanze, uso di oppioidi o diabete mellito (disordini con effetti noti sulla struttura o la funzione del cervello)</p>	<p>MRI strutturale e funzionale; valutazione neuropsicologica usando la "Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status", "Trail Making Test A and B"; valutazione della performance fisica usando il "Short Physical Performance Battery"</p>	<p>Nel gruppo con disabilità c'era una integrità della sostanza bianca (WM) dello splenio del corpo calloso significativamente ridotta ($P < 0.05$).</p> <p>Questo gruppo ha anche mostrato l'attivazione della corteccia mediale prefrontale dx a riposo ($P < 0.01$) mentre il gruppo senza disabilità ha mostrato l'attivazione della corteccia prefrontale laterale sx. ($P < 0.01$)</p> <p>Un'analisi combinata dei gruppi ha rivelato una forte correlazione positiva ($r_s = 0.80$, $P < 0.0002$) tra l'integrità della WM del centro semiovale sinistro con la velocità del passo.</p> <p>Un'analisi secondaria ha rivelato una forte correlazione negativa tra il totale dei mesi (la durata in mesi) di CLBP e l'integrità della WM dello SCC ($r_s = -0.59$, $P < 0.02$)</p> <p>È stata anche trovata una associazione positiva tra la durata del dolore (totale dei mesi di CLBP e totale dei mesi di CLBP giornaliero) con l'integrità della WM del centro semiovale destro (rispettivamente $r_s = 0.51$, $P < 0.04$ e $r_s = 0.64$, $P < 0.007$)</p> <p>La struttura e la funzione del cervello negli anziani con CLBP disabilitante è differente da quello degli anziani con CLBP non-disabilitante. I deficit nella morfologia del cervello combinando i gruppi sono associati con la durata del dolore e con la cattiva funzione fisica.</p> <p>Questi risultati suggeriscono che la struttura e la funzione del cervello possono giocare un ruolo chiave nella disabilità collegata al dolore e possono essere un'importante target per il trattamento</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
6	<p>Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population.</p> <p>Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S.</p> <p>Pain. 2011 Apr;152(4):904-11.</p>	<p>Studio trasversale</p> <p>Obiettivo: investigare se le alterazioni della sostanza grigia, che sono state riportate essere presenti in diverse coorti con dolore cronico, sono presenti anche negli individui più anziani (40-85 anni) della popolazione generale</p>	<p>Coorte non clinica di 172 adulti provenienti dalla popolazione generale (scelti in modo randomizzato nella popolazione della città di Munster). Sulla base del dolore autodichiarato sono stati suddivisi in 3 gruppi:</p> <p>1) <u>Gruppo controllo</u>: 31 soggetti senza dolore (no dolore da ≥ 3 mesi)</p> <p>2) <u>Gruppo con dolore attuale</u>: 45 soggetti con presenza di dolore LBP (64%), cefalea (33%) e/o dolore articolare (22%, oligoarticolare AAII, la > parte dolore alle ginocchia uni o bilaterale, escluso AR); dolore almeno moderato o più (NRS≥ 4) per 3gg/mese da almeno 12 mesi)</p> <p>3) <u>gruppo con dolore risolto</u>: 29 individui con dolore risolto da più di 12 mesi (dolore con gli stessi criteri di inclusione del gruppo con dolore attuale, rispettivamente 69%, 28% e 10%)</p> <p>67 soggetti non soddisfacevano completamente i criteri di inclusione nei tre gruppi e sono stati esclusi da ulteriori analisi</p>	<p>Morfometria voxel-based</p>	<p>Rispetto ai controlli il gruppo con dolore attuale mostrò:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una diminuzione del volume globale della sostanza grigia del 3.3% rispetto al gruppo di controllo ($P < 0.01$ dopo la correzione per età, sesso e dimensione cerebrale) • una diminuzione regionale del volume della sostanza grigia nelle regioni prefrontale (incluso OFC e DLPFC) e motoria/premotoria, cingolata (ACC e PCC) e nella sensoriale primaria e nella corteccia parietale posteriore ($P < 0.001$) <p>Per consentire l'analisi separata delle regioni funzionali è stato comparato il volume totale della sostanza grigia in 10 regioni di interesse (ROIs). In comparazione con il gruppo di controllo è stata trovata una riduzione del 5.3% nella DLPFC, del 4.3% nella ACC, del 5.4% nella motoria/premotoria.</p> <p>Limitando l'analisi al sottogruppo senza uso di farmaci i risultati furono simili (DLPFC, ACC, SI $P < 0.05$, corteccia motoria/premotoria $P < 0.01$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non è stata trovata nessuna regione con un aumento di sostanza grigia alla soglia di cluster di $P < 0.05$ • Non è stata trovata una significativa correlazione tra l'ampiezza della diminuzione regionale della sostanza grigia nella DLPFC, ACC o ROIs della corteccia motoria/premotoria e la durata, l'intensità o la frequenza del dolore. • Non è stata trovata una diminuzione significativa del volume della sostanza grigia nel gruppo senza dolore da più di 12 mesi. <p>I due gruppi però non erano identici per la durata del dolore; limitando l'analisi ad un sottogruppo con LBP con durata analoga del dolore (18 soggetti per gruppo) sono state trovate diminuzioni significative della sostanza grigia nel gruppo con dolore attuale, ma non sono state trovate riduzioni simili nel gruppo con LBP passato.</p> <p>Questi risultati mostrano che diminuzioni del volume della sostanza grigia collegate al dolore non sono limitate a coorti altamente selezionate ma sono presenti in individui della popolazione generale.</p> <p>La mancanza di anomalie morfometriche in soggetti con dolore risolto supporta le recenti evidenze che suggeriscono che i cambiamenti della sostanza grigia collegati al dolore siano reversibili dopo la cessazione del dolore stesso.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
7	<p>Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain</p> <p>Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, Radulovic J, Martina M, Miller RJ, Apkarian AV.</p> <p>J Neurosci. 2012 Apr 25;32(17):5747-56.</p>	<p>Studio complesso composto di 4 esperimenti, 3 su modello animale e il quarto un caso-controllo su pazienti con dolore cronico neuropatico</p> <p>Obiettivo: misurare il volume dell'ippocampo umano in pazienti con CBP, CRPS e OA.</p>	<p>38 pazienti CBP, 30 pazienti con CRPS, 20 OA di ginocchio E 55 soggetti sani</p>	<p>Esperimento 4: volume dell'ippocampo di pazienti umani con dolore cronico neuropatico</p> <p>RM 3.0 Tesla</p>	<p>Gli esperimenti sul modello animale hanno evidenziato che gli animali con dolore neuropatico (SNI spared nerve injury) erano incapaci di estinguere la paura contestuale e mostravano un aumentato comportamento ansioso. Inoltre è stata dimostrata una riduzione bilaterale della neurogenesi dell'ippocampo e una alterata plasticità sinaptica a breve termine.</p> <p>Sia i pazienti CBP che CRPS avevano una significativa riduzione del volume dell'ippocampo destro e sinistro se comparati con i soggetti normali. Per l'ippocampo sinistro i pazienti CBP (t=3.09, p=0.002) e CRPS (t=2.27, p=0.02) differivano in modo significativo dai soggetti normali. Lo stesso è vero per l'ippocampo destro, dove CBP (t=2.09, p=0.04) e CRPS (t=2.44, p=0.02) nuovamente differivano in modo significativo dai soggetti normali. I soggetti con osteoartrosi non differivano in modo significativo dai soggetti normali nel volume dell'ippocampo nell'emisfero sinistro (t=1.09, p=0.28) o destro (t=1.25, p=0.21)</p> <p>Perciò c'è una riduzione nel volume dell'ippocampo in certe condizioni di dolore cronico ma non in altre. Gli autori suggeriscono che poiché il CBP e il CRPS possono avere una maggiore componente neuropatica dell'osteartrosi, che è considerata più di natura infiammatoria, le condizioni di dolore cronico neuropatico sembrano avere un più ampio impatto sul volume dell'ippocampo</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
8	<p>Brain morphological signatures for chronic pain</p> <p>Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV.</p> <p>PLoS One. 2011;6(10):e26010. Epub 2011 Oct 13.</p>	<p>Caso-controllo</p> <p><u>Obiettivo:</u> testare l'ipotesi che distinti cambiamenti morfologici cerebrali siano associati con diversi tipi di dolore cronico.</p> <p>La maggioranza degli studi morfometrici sul cervello umano sono basati su una comparazione voxel-wise tra gruppi. In tali analisi è implicita l'ipotesi che i cambiamenti attesi siano locali e che non interagiscono gli uni con gli altri. Gli autori avanzano e testano l'ipotesi che la sostanza grigia cerebrale quando è vista come un network esibisca proprietà distinte per le diverse condizioni di dolore cronico. Inoltre hanno sviluppato un nuovo approccio per quantificare i cambiamenti morfologici basato su un indice derivato dalla co-variazione all'interno del soggetto della sostanza grigia cerebrale e dimostrano che questo approccio classifica accuratamente gli individui nelle loro rispettive condizioni cliniche croniche.</p>	<p>46 soggetti sani come controllo, 36 pazienti CBP, 28 pazienti CRPS, e 20 pazienti OA</p>	<p>MRI strutturale in vivo per comparare i cambiamenti globali, locali e di architettura nella proprietà della sostanza grigia</p> <p>SFMPQ BDI: per valutare la depressione MQS: per valutare l'uso di farmaci</p> <p>È stata calcolata la densità della GM in 82 regioni corticali (41 per ciascun emisfero oltre all'ippocampo e l'amigdala) È stata usata la correlazione di Pearson come metro di associazione tra le densità corrette stimate di GM per ciascun possibile paio delle 82 regioni in ciascun gruppo separatamente. Questo è risultato in una <u>matrice di correlazione</u> 82x82 che rappresenta le associazioni specifiche nelle densità corrette GM tra tutte le possibili coppie di regioni per ciascun gruppo.</p> <p>I codici a barre dell'intero cervello dei singoli soggetti sono stati generati usando la densità della GM corretta delle 82 ROIs come un vettore. Prima la densità GM per ogni ROI è stata normalizzata per ciascun soggetto. Il vettore risultante è stato suddiviso in tre categorie usando soglie alte e basse (alta densità GM =+1, densità media GM =0, bassa densità GM =-1)</p>	<p>Diversi tipi di dolore cronico esibiscono una “firma cerebrale” anatomica unica. Solo il gruppo CBP ha mostrato un volume alterato della materia grigia dell'intero cervello ($p=0.008$); la densità regionale della materia grigia era distinta per ciascun gruppo. Esaminando la densità della materia grigia in diverse aree cerebrali essa mostrava network distribuiti unici su larga scala per ciascun gruppo. I ricercatori hanno derivato un “barcode” che riassumeva in un singolo indice la co-variazione della densità della materia grigia all'interno di un soggetto con il quale era possibile classificare i singoli cervelli nella propria condizione con molta accuratezza.</p> <p>Questi risultati mostrano una esuberanza della riorganizzazione anatomica cerebrale peculiare per ogni condizione che riflette un'unica fisiologia maladattiva di differenti tipi di dolore cronico.</p> <p>Figura 1 e 2</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
9	<p>The cortical rhythms of chronic back pain</p> <p>Baliki MN, Baria AT, Apkarian AV.</p> <p>J Neurosci. 2011 Sep 28;31(39):13981-90.</p>	<p>Caso-controllo</p> <p>Obiettivo: investigare l'impatto della presenza di dolore cronico sull'attività oscillatoria del cervello negli umani attraverso una power spectral analysis. Il dolore cronico è maladattivo e influenza la funzione del cervello e il suo comportamento alterando il flusso e l'integrazione delle informazioni attraverso le regioni cerebrali</p> <p>L'obiettivo dello studio era:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Caratterizzare e localizzare spazialmente alterate dinamiche oscillatorie attraverso la intera frequenza di banda del segnale BOLD nel CLBP •Correlare questi cambiamenti alle alterazioni della connettività funzionale all'interno dei resting-state network 	<p>15 pazienti CBP e 15 soggetti sani controllo</p>	<p>Scansioni anatomiche e fMRI a3T</p> <p>Valutazione dei cambiamenti nelle fluttuazioni BOLD (blood oxigen level-dependent) in soggetti con CBP comparati a soggetti sani durante una resting state fMRI.</p> <p><small>(I partecipanti non avevano un compito ma erano istruiti di stare attenti e tenere gli occhi aperti per la durata della scansione)</small></p> <p>È stata utilizzata una power spectral analysis dell'intero cervello, con una completa larghezza di banda</p> <p>Inoltre sono state acquisite pain and visual rating scans nella stessa sessione ma in scansione separate.</p> <p><small>Prima della scansione i pazienti hanno fatto un training iniziale nel quale hanno imparato a usare un dispositivo finger-span costituito da un potenziometro il voltaggio del quale veniva digitalizzato e il tempo stampato in relazione alla acquisizione dell'immagine fMRI e connesso ad un computer che forniva il feedback visuale della valutazione. Durante le scansioni pain rating i soggetti erano istruiti a valutare la fluttuazione dell'intensità del loro dolore spontaneo lombare usando il dispositivo su una scala di 0-100 (0 nessun dolore e 100 il massimo dolore immaginabile). I soggetti vedevano un feedback online della loro valutazione. Durante la scansione visual rating i soggetti furono istruiti nel valutare la lunghezza di una barra proiettata su uno schermo usando il dispositivo finger-span. Senza che i soggetti lo sapessero la variabilità della barra era derivata dalle loro scansioni pain rating. Così questo compito serviva come controllo per le attivazioni task-related come attenzione, anticipazione, e performance visuo-motoria</small></p>	<p>Mentre i soggetti sani esibivano una specifica organizzazione neurale "large-scale", frequenza "band-dependent", i pazienti mostravano aumentate oscillazioni BOLD di alta frequenza (0.12-0.20 Hz) circoscritte principalmente alla corteccia prefrontale mediale (mPFC) e parte del default mode network (DMN).</p> <p>Nei pazienti un'analisi di correlazione ha collegato le dinamiche aberranti di alta frequenza BOLD della mPFC all'alterata connettività funzionale di segnalazione/modulazione del dolore delle regioni cerebrali, collegando così le variazioni di frequenza BOLD alla funzione.</p> <p>I ricercatori hanno anche trovato che l'aumentata frequenza di fluttuazione all'interno della mPFC era temporalmente sincrona agli spontanei cambiamenti del dolore nei pazienti durante un compito di valutazione del dolore.</p> <p>Queste osservazioni forniscono nuove intuizioni circa la natura del CBP, identificando come disturba lo stato di riposo del cervello e collegando le oscillazioni BOLD di alta frequenza alla percezione.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
10	<p>Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function.</p> <p>Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS.</p> <p>J Neurosci. 2011 May 18;31(20):7540-50.</p>	<p>Studio longitudinale</p> <p>Obiettivo: 1) Identificare le differenze strutturali e funzionali tra pazienti e controlli prima del trattamento 2) determinare se queste differenze fossero modificate dopo il trattamento 3) stabilire se questi cambiamenti fossero associati alla quantità di riduzione di dolore e disabilità associata al trattamento</p>	<p>18 pazienti con CLBP e 16 controlli sani. (intensità almeno 4 su 10 per almeno un anno)</p>	<p>Scansioni MRI (anatomica e funzionale) di pazienti con CLBP prima e 6 mesi dopo il trattamento (chirurgia vertebrale o blocco anestetico delle faccette articolari zigapofisarie) Sono stati comparati pazienti e controlli, e pazienti prima e dopo il trattamento.</p> <p>Scale utilizzate: •SFMPQ per il dolore •ODI per la disabilità</p> <p>È stata eseguita una analisi dello spessore corticale con scansioni di fMRI mentre i soggetti eseguivano un compito cognitivo</p> <p>Durante la scansione funzionale di 5 min i soggetti eseguirono il Multi-Source Interference Task (MSIT). Lo stimolo-task veniva presentato su uno schermo alla vista dei soggetti mentre erano distesi nello scanner MRI. I soggetti rispondevano con un dispositivo a tre bottoni. Il compito aveva tre livelli di difficoltà, un compito di controllo motorio (tapping) un livello facile e un livello difficile. Il livello di difficoltà era basato sulla quantità di interferenza cognitiva. Nel livello più difficile del compito il carattere target è un numero mostrato con altri numeri di varie dimensioni. Questo difficile compito era in contrasto con il compito di controllo motorio nel quale un asterisco si muoveva attraverso tre posizioni in ordine sequenziale.</p>	<p>Rispetto ai controlli i pazienti prima del trattamento avevano una corteccia significativamente più sottile nella DLPFC sx, nell'insula anteriore bilaterale/operculum frontale, insula mid/posteriore sx, S1 sx, lobo mediale temporale sinistro e la corteccia cingolata anteriore. Non sono state trovate differenze nella GM totale, CSF o WM.</p> <p>Dopo il trattamento nei pazienti che avevano risposto al trattamento (11) venne trovato un aumento rilevante dello spessore corticale nella DLPFC sx ($p < 0.00001$) che prima del trattamento era più sottile in comparazione con i controlli. Su base individuale l'aumento dello spessore della corteccia è stato osservato in ogni soggetto che ha risposto al trattamento. L'aumento di spessore nella DLPFC è in correlazione con la riduzione sia del dolore (SFMPQ :44% di riduzione, $p < 0.05$) che della disabilità (ODI: 46% di riduzione, $p < 0.005$)</p> <p>L'aumento dello spessore nella corteccia motoria primaria è stato associato in modo specifico con la ridotta disabilità fisica, e nell'insula anteriore dx è stato associato in modo specifico con la riduzione del dolore.</p> <p>L'attività del DLPFC sx durante un compito cognitivo richiedente attenzione era anormale prima del trattamento (nonostante la performance normale nel compito) ma normalizzata in seguito al trattamento stesso.</p> <p>Questi dati indicano che le anomalie funzionali e strutturali del cervello (in modo specifico nella DLPFC sx) sono reversibili.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
11	<p>Managing chronic nonspecific low back pain with a sensorimotor retraining approach: exploratory multiple-baseline study of 3 participants.</p> <p>Wand BM, O'Connell NE, Di Pietro F, Bulsara M.</p> <p>Phys Ther. 2011 Apr;91(4):535-46.</p>	<p>Multiple-baseline, replicated, single-case design</p> <p>L'obiettivo dello studio era descrivere gli effetti della partecipazione ad un graded sensorimotor retraining sull'intensità del dolore, sull'interferenza del dolore con la vita quotidiana e sulla disabilità e valutare la sicurezza del programma</p>	<p>Tre pazienti con CNSLBP</p> <p>Criteri di inclusione: NSLBP da più di 12 mesi, punteggio più di 4 al RMDQ, età compresa tra i 18 e i 60 anni, avere qualcuno che facilitasse il training a casa.</p>	<p>Tre pazienti con CNSLBP sono stati valutati settimanalmente durante un periodo baseline di non trattamento. Ogni paziente ha poi partecipato ad un graded sensorimotor retraining per un minimo di 10 settimane durante il quale lo stato clinico è stato valutato settimanalmente. La raccolta dei dati è continuata settimanalmente per un mese dopo la fine del trattamento</p> <p>Outcome primari:</p> <ul style="list-style-type: none"> •intensità del dolore misurata con Brief Pain Inventory (0-10) •pain interference: misurata sempre con Brief Pain Inventory (0-10) •Disabilità legata al LBP: RMDQ (0-24) <p>P è stato definito come < 0.05</p>	<p>Sono state ridotte l'intensità del dolore, l'interferenza del dolore e la disabilità.</p> <p>I risultati si sono mantenuti attraverso il periodo di follow-up</p> <p>L'intensità del dolore è passata da una media di 5.04 pre-trattamento a 2.13 durante il trattamento a 1.13 dopo il trattamento.</p> <p>La pain interference si è modificata da una media di 5.38 pre-trattamento a 2.32 durante il trattamento e la disabilità è scesa da una media di 5.38 pre-trattamento a 2.32 durante il trattamento e a 1.05 dopo il trattamento.</p> <p>Confrontando i punteggi medi baseline con i punteggi medi al follow-up la riduzione dell'intensità del dolore è stata del 78%, nella pain interference dell'81% e dell'89% nella disabilità. In termini assoluti in due partecipanti le misure dei tre outcome primari erano essenzialmente 0 durante la fase di follow-up.</p> <p>Limiti dello studio: i risultati sono basati su un single-case design.</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
12	<p>Efficacy of perceptive rehabilitation in the treatment of chronic nonspecific low back pain through a new tool: a randomized clinical study.</p> <p>Morone G, Iosa M, Paolucci T, Fusco A, Alcuri R, Spadini E, Saraceni VM, Paolucci S.</p> <p>Clin Rehabil. 2012 Apr;26(4):339-50.</p>	<p>Studio randomizzato controllato in singolo cieco</p> <p>Obiettivo: valutare l'efficacia di un approccio riabilitativo di tipo percettivo (basato su un nuovo dispositivo chiamato "Superficie per la Riabilitazione Percettiva") su dolore e disabilità in pazienti con CNSLBP</p> <p>La "Superficie per la Riabilitazione Percettiva" è composto da una superficie rigida sul quale sono fissati dei coni deformabili con la superficie smussata (i coni variano in elasticità dal 20% al 40% al 60%) I pazienti si sdraiano su questi coni mentre il loro peso viene supportato dai vettori della forza di reazione, uno per ciascuno. Queste forze producono una elevata pressione sulla piccola area di contatto che risulta in molti stimoli intensi. Durante il training al paziente viene chiesto di eseguire compiti percettivi per riabilitare la percezione del tronco .</p>	75 pazienti con CLBP (età compresa tra i 18 e i 75 anni)	<p>I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi:</p> <p>1) 25 pazienti hanno ricevuto 10 sedute in un mese basate su esercizi specifici di tipo percettivo eseguiti su un dispositivo sviluppato appositamente.</p> <p>2) 25 pazienti sono stati inseriti in un programma di Back School</p> <p>3) 25 pazienti come controllo hanno ricevuto la stessa assistenza medica e farmacologica degli altri gruppi</p> <p>Scale utilizzate: VAS per l'outcome primario MGPO, WDI, ODI per gli outcome secondari</p>	<p>È stato ottenuto un generale sollievo dal dolore in tutti i gruppi ma è stato raggiunto più rapidamente nel gruppo con trattamento percettivo. Al termine del trattamento sono state osservate differenze statisticamente significative nel punteggio del dolore (Riduzione della VAS da 6 (6;7) a 4 (3;5) valore mediano e 25esimo e 75esimo percentile; $\chi^2=28,47$, $P<0.001$ per VAS e riduzione del PRI da 46 (30; 57) a 25 (15; 40) Il PRI differiva tra i gruppi alla fine del trattamento $\chi^2=14.09$, $P=0.001$ per MGPO)</p> <p>Nel follow-up a 12 mesi i risultati si mantenevano seppure con una lieve deflessione (VAS 5 (4;5)) e in quello a 24 mesi il risultato si manteneva costante nella media rispetto al follow-up a 12 mesi ma si ampliava l'intervallo di confidenza (VAS 5 (3;7)) Il PRI nel follow-up a 12 mesi saliva lievemente 27 (15; 33) e a 24 mesi era 24 (11; 43)</p> <p>I punteggi relativi alla disabilità nel gruppo con riabilitazione percettiva non differivano in modo significativo dagli altri gruppi, mentre questi punteggi differivano in modo significativo tra la Back School e i gruppi di controllo ai follow-up ($P>0.01$ per entrambe le scale)</p>

N	ARTICOLO, AUTORE, RIFERIMENTO	TIPO DI STUDIO, OBIETTIVI	CAMPIONE	MATERIALI E METODI	RISULTATI
13	<p>Widespread brain activity during an abdominal task markedly reduced after pain physiology education: fMRI evaluation of a single patient with chronic low back pain.</p> <p>Moseley GL.</p> <p>Aust J Physiother. 2005;51(1):49-52.</p>	Case report	<p>Una paziente 36enne con chronic low back pain disabilitante (18 item RMDQ=12) senza segni neurali (circa 4,5 anni dall'inizio con una caduta al lavoro)</p>	<p>FMRI</p> <p>MGPQ</p> <p>RMDQ</p> <p>FABQ</p> <p>PSEQ</p>	<p>Sono state eseguite 3 fMRI rispettivamente</p> <ul style="list-style-type: none"> •la prima dopo la prima seduta riabilitativa durante la quale la paziente veniva istruita nel compito di attivazione del trasverso dell'addome; •la seconda dopo una settimana di allenamento nel compito; •la terza subito dopo 2,5 ore di educazione sulla fisiologia del dolore. <p>L'accuratezza della performance nel compito di "abdominal drawing in" era valutata dal fisioterapista che giudicò la performance nel compito rispettivamente come scarsa, scarsa e soddisfacente durante le tre sessioni di scanning.</p> <p>L'ultima scansione mostra una marcata riduzione della attivazione corticale tranne che in S1, in particolare non c'era attivazione della corteccia cingolata, della corteccia frontale o insulare, componenti della cosiddetta "pain matrix"</p>

La ricerca sulle banche dati, in particolare su MEDLINE, ha prodotto una notevole quantità di articoli da analizzare. Considerando che la review di Wand et al. è stata pubblicata a febbraio 2011 (data di sottomissione alla rivista maggio 2010) il numero di articoli originali successivi alla scrittura dell'articolo, e pertanto non presi in considerazione dall'autore, è stato sorprendentemente alto. Dei 13 articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione 11 hanno una data di pubblicazione successiva, e due, l'articolo di Moseley GL. del 2005 [4] e l'articolo di Baliki MN et al. pubblicato ad aprile 2010 [5], pur precedenti, non erano inseriti nella review.

Tra i 13 articoli selezionati per l'analisi dei risultati 2 articoli riguardavano le alterazioni neurochimiche, 8 articoli i cambiamenti funzionali e/o strutturali e 3 articoli le prime proposte terapeutiche, un case report, un single case design di tre pazienti e un RCT.

4.1 Cambiamenti neurochimici

I due articoli che indagano sui cambiamenti neurochimici sono uno rivolto in particolare ai cambiamenti della corteccia somatosensoriale primaria (SSC) (scheda n.2, tabella2)[6] e l'altro ai cambiamenti nell'insula anteriore (ai), nella corteccia cingolata anteriore (aCC) e nel talamo (Th) (scheda n.3, tabella2)[7].

Sharma NK et al. [6] hanno focalizzato l'attenzione sulla corteccia somatosensoriale primaria perché precedenti studi hanno riportato un'aumentata attività e un'espansione della rappresentazione corticale della schiena nell'area delle gambe e dei piedi e una diminuzione della sostanza grigia in pazienti con CLBP in quest'area. L'ipotesi degli autori era che questi cambiamenti funzionali/morfometrici fossero accompagnati da alterazioni neurochimiche. Infatti lo studio ha evidenziato una alterazione generale dei metaboliti nella SSC nei LBP comparati controlli (sx -5%, $P=0.07$; dx -8.1%, $P=0.02$) e in particolare una riduzione dell'*N*-acetil-aspartato (NAA) nella SSC sinistra ($P=0.001$) e ridotta la Cho ($P=0.04$) con ridotta correlazione tra tutti i metaboliti nella SSC destra ($P=0.007$). I livelli di NAA sinistro e destro erano correlati negativamente con la durata del dolore ($P=0.04$ e $P=0.02$ rispettivamente) e la riduzione della glutamina/glutammato (Glx) destro era positivamente correlata con la severità del dolore ($P=0.04$).

Secondo gli autori questi risultati preliminari mostrano una significativa alterata interazione neuronale-gliale nella SSC, con alterazioni neuronali a sinistra correlate alla durata del dolore e alterazioni neuronali-gliali a destra correlate alla severità del dolore. Tali alterazioni sono congruenti con le caratteristiche cliniche del dolore e possono contribuire al persistere del dolore senza una patologia chiara.

Il secondo articolo di Gussew et al. (scheda n.3, tabella2)[7] rileva anch'esso, anche se in aree diverse, una significativa riduzione del glutammato e della glutammina che secondo gli autori indicano un disordine della neurotrasmissione glutamatergica dovuta alla prolungata percezione del dolore e una diffusa riduzione dell'N-acetil-aspartato e del mio-inositolo che può essere ascritto alla perdita di cellule neuronali e gliali. Nello stesso studio è stata effettuata anche una comparazione del volume della sostanza bianca (WM), della sostanza grigia (GM) e del fluido cerebrospinale (CSF) evidenziando nelle diverse aree una riduzione fino al 21% della WM e fino a 10% della GM, risultando però significativo solo nell'insula anteriore (-17% +/-23.5%, P=0.046) per l'alta variabilità inter-individuale. Gli autori combinando i cambiamenti morfologici osservati insieme alle alterazioni dei marker metabolici di densità cellulare ipotizzano un processo di riorganizzazione a livello cellulare.

4.2 Cambiamenti Strutturali

Ben cinque studi trattano dei cambiamenti strutturali del cervello. Buckalew N et al. (scheda n.5, tabella2)[8] nello studio sulle differenze nella struttura e funzione del cervello in anziani con LBP disabilitante e non disabilitante hanno rilevato una significativamente ridotta integrità della sostanza bianca (WM) dello splenio del corpo calloso ($p > 0.05$) e viceversa un aumento della sostanza bianca del centro semiovale destro che era in correlazione positiva con la durata del dolore (totale dei mesi di CLBP e totale dei mesi di CLBP giornaliero).

Una riduzione significativa del volume dell'ippocampo destro ($t=2.09$, $p=0.04$) e sinistro ($t=3.09$, $p=0.002$) in pazienti con CLBP comparati con soggetti normali è stato rilevato nello studio di Mutso AA et al (scheda n.7, tabella2)[9] Nello studio una riduzione significativa del volume dell'ippocampo è stata rilevata nel CLBP, nel CRPS ma non nell'osteoartrite. Gli autori suggeriscono che questo dipenda dalla maggior componente neuropatica delle prime due

condizioni rispetto all'osteoartrite, che è più di natura infiammatoria. La prima parte dello studio è su modello animale ed è composta da tre esperimenti sui topi che hanno dimostrato una riduzione bilaterale della neurogenesi dell'ippocampo e un'alterata plasticità a breve termine negli animali con dolore neuropatico (SNI spared nerve injury). Gli autori concludono ipotizzando che le condizioni di dolore cronico neuropatico abbiano un più ampio impatto sul volume dell'ippocampo.

Una diminuzione del volume globale della sostanza grigia ($p < 0.01$) del 3.3% rispetto al gruppo di controllo è stato trovato nello studio di Ruscheweyh R et al. (scheda n.6, tabella2) [10] che ha analizzato una coorte non clinica con dolore cronico proveniente dalla popolazione generale. I soggetti con dolore potevano avere LBP (64%), cefalea (33%) e/o dolore articolare (22%). La diminuzione regionale di sostanza grigia fu trovata nelle regioni prefrontali (incluso OFC e DLPFC) e motoria/premotoria, cingolata (ACC e PCC) e nella sensoriale primaria e nella corteccia parietale posteriore ($p < 0.001$). In questo studio non è stata trovata una correlazione significativa tra l'ampiezza della diminuzione regionale della sostanza grigia nella DLPFC, ACC o ROIs (Region of Interest) della corteccia motoria/premotoria e la durata, l'intensità o la frequenza del dolore. Quello che è più significativo di questo studio tuttavia è il fatto che non fu trovata una diminuzione significativa del volume della sostanza grigia nel gruppo senza dolore da più di 12 mesi. Poiché i gruppi non erano identici per la durata del dolore (gruppo con dolore attuale e gruppo con dolore risolto) è stata successivamente limitata l'analisi ad un sottogruppo con LBP con durata analoga del dolore (18 soggetti per gruppo) e, mentre nel gruppo con dolore attuale sono state trovate diminuzioni significative della sostanza grigia, riduzioni simili non sono state trovate nel gruppo con LBP risolto da più di 12 mesi. I risultati di questo studio dimostrano che diminuzioni del volume della sostanza grigia collegate al dolore non sono limitate a coorti altamente selezionate ma sono presenti in individui della popolazione generale. Inoltre la mancanza di anomalie morfometriche in soggetti con dolore risolto suggerisce che i cambiamenti della sostanza grigia collegati al dolore siano reversibili dopo la cessazione del dolore stesso.

Evidenza di possibile reversibilità delle anomalie strutturali del cervello nel CLBP si ritrova

anche nei risultati dello studio di Seminowicz et al. (scheda n.10, tabella2)[11]. In questo studio longitudinale sono stati comparati 18 pazienti con CLBP e 16 controlli sani prima e 6 mesi dopo trattamento (chirurgia vertebrale o blocco anestetico delle faccette articolari zigapofisarie). Nei pazienti che avevano risposto al trattamento (11) venne rilevato un aumento molto significativo dello spessore corticale della DLPFC sx ($p < 0.00001$) che prima del trattamento era più sottile in comparazione ai controlli. L'aumento dello spessore era in correlazione sia con la riduzione del dolore che della disabilità.

Altro studio molto interessante è quello di Baliki et al (scheda n.8, tabella2)[12] dal titolo “Firme morfologiche cerebrali per il dolore cronico”. In questo studio gli autori avanzano e testano l'ipotesi che quando la sostanza grigia cerebrale è vista come un network esibisca proprietà distinte per le diverse condizioni di dolore cronico. La maggioranza degli studi morfometrici sul cervello umano sono basati su una comparazione tra gruppi voxel-wise. In questo tipo di analisi è implicita l'ipotesi che i cambiamenti attesi siano locali e non interagiscano gli uni con gli altri. Gli autori invece esaminando la densità della materia grigia in diverse aree cerebrali hanno dimostrato che essa è organizzata in network distribuiti unici su larga scala per ciascun tipo di patologia. I ricercatori hanno derivato un “codice a barre” che riassumeva in un singolo indice la variazione della densità della materia grigia all'interno di un soggetto con i quali era possibile classificare i singoli cervelli nella propria condizione patologica (nello studio CLBP, CRPS o OA) con molta accuratezza. Secondo gli autori questi risultati mostrano una esuberante riorganizzazione anatomica cerebrale peculiare per ogni condizione patologica che riflette un'unica fisiologia maladattiva di differenti tipi di dolore cronico.

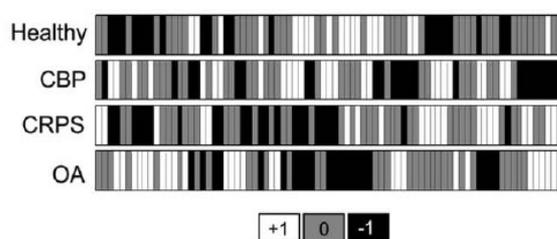


Figura 1 I codici a barre dell'intero cervello dei singoli soggetti sono stati generati usando la densità della GM corretta delle 82 ROIs (41 nell'emisfero dx e 41 nell'emisfero sx) come un vettore. Prima la densità GM per ogni ROI è stata normalizzata per ciascun soggetto. Il vettore risultante è stato suddiviso in tre categorie usando soglie alte e basse (alta densità GM =+1, densità media GM =0, bassa densità GM =-1)

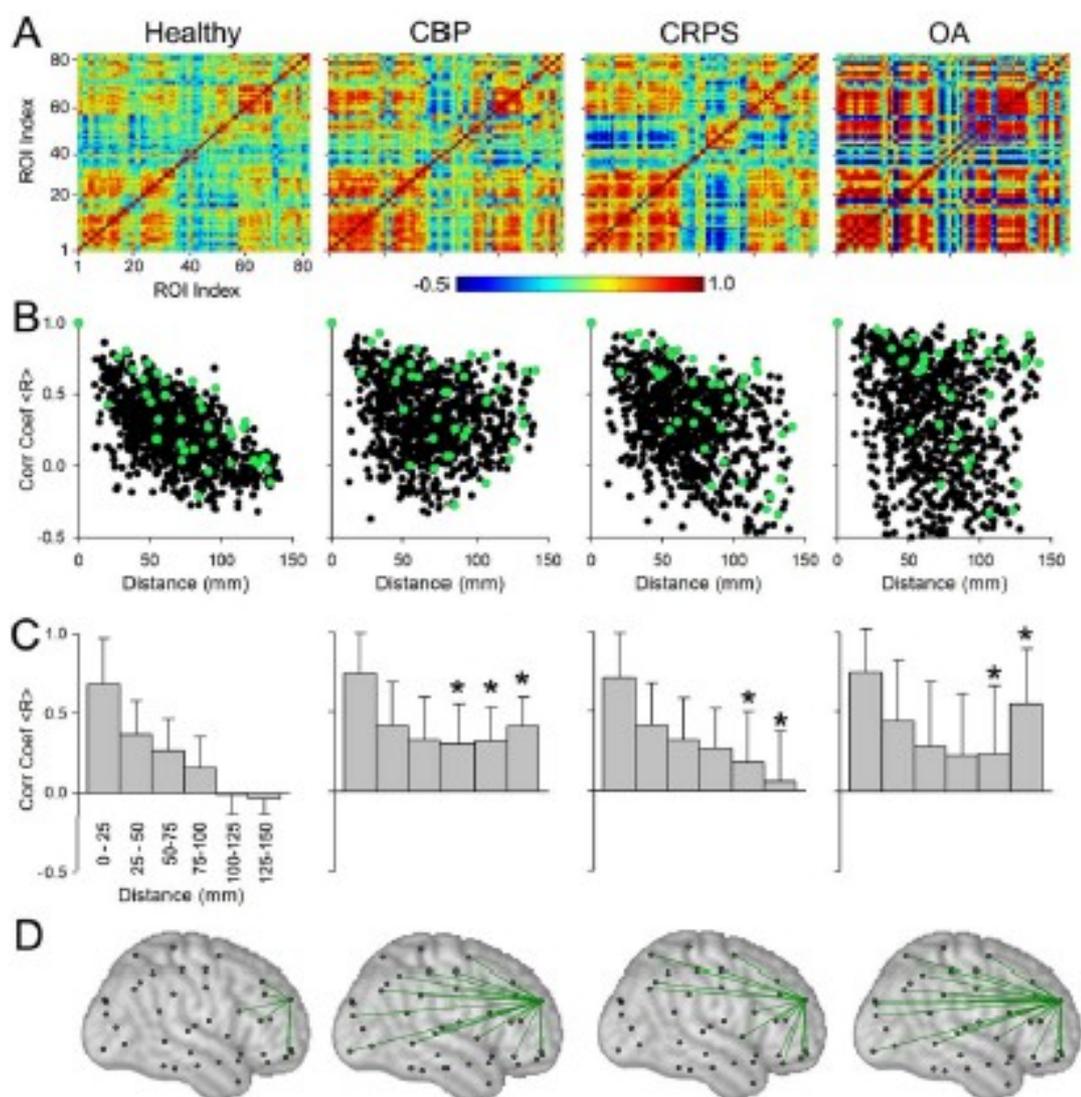


Figura 2.: **A)** La covarianza strutturale è stata studiata calcolando la correlazione tra coppie della densità della GM nelle 82 ROI-s (regioni di interesse) in tutti i soggetti distintamente per i controlli sani, i CBP, i CRPS e gli OA, dopo la correzione per età, genere, e volume totale intracraniale. La risultante matrice di correlazione mostra aumenti diffusi nella forza di correlazione in tutti e tre i gruppi di pazienti. **B)** Gli scatter-plots mostrano la correlazione tra coppie nell'emisfero sinistro (per i 41 ROI-s) tracciata rispetto alla distanza media tra le coppie. I soggetti sani mostrano una dipendenza lineare dalla distanza. Questa relazione è distrutta in modi unici in ciascuna condizione di dolore cronico. I punti verdi indicano la correlazione di una regione esempio al resto del cervello **C)** Gli istogrammi sono gli stessi dati che in (B) dopo il raggruppamento delle distanze in sei intervalli, 25 mm ciascuno. La media \pm SD per i coefficienti di correlazione tra coppie sono mostrati per ciascun raggruppamento, in ciascun gruppo. I pazienti mostrano una più alta correlazione tra ROI-s che sono molto distanti (>100 mm di distanza; gli asterischi segnalano $p < 0.01$ comparando la media per ciascun raggruppamento, in ciascun gruppo) **D)** Illustrazione spaziale dei cambiamenti nella correlazione per una regione di interesse (ROI) della corteccia frontale (stessa area illustrata in verde in B) Le connessioni particolarmente forti ($r > 0.6$, $p < 0.05$) sono plottate (linee verdi) su un cervello standard (i punti neri sono i centri delle regioni di interesse). Si osserva una forte collettività con le regioni vicine nel gruppo sano, mentre tutti tre gruppi di pazienti cronici mostrano aumentate connessioni di lunga distanza. (Figura 1 e 2: tratte da Baliki et al. Brain Morphological Signature for Chronic Pain [12])

4.3 Cambiamenti Funzionali

4.3.1 Rappresentazione corticale

Per quanto riguarda i cambiamenti della rappresentazione corticale lo studio di Massé-Alarie H et al. (Tabella 2, scheda n.8)[13] aveva l'obiettivo di testare se le differenze nei cambiamenti posturali presenti nel LBP per l'inizio della contrazione del trasverso dell'addome fossero in parallelo con i cambiamenti corticali motori. Lo studio ha evidenziato nei pazienti con LBP comparati con i controlli che l'attivazione del iTrA/IO era ritardata, che la co-attivazione era assente, che il timing dell'onset all'interno del TrA/IO era compromesso e che la inibizione intracorticale di breve intervallo (SICI) era scomparsa. Tuttavia il ritardo del iTrA/IO e la mancanza di coattivazione non è stata spiegata dalle differenze degli outcome della stimolazione magnetica transcraniale tra i due gruppi.

4.3.1 Attività corticale e sottocorticale

Quattro studi riguardano variazioni dell'attività corticale/subcorticale.

Lo studio di Baliki et al. (Tabella 2, scheda n.4)[5] riguarda la variazione di attività del nucleo Accumbens. Nello studio sono state confrontate le attivazioni cerebrali in risposta a stimoli nocicettivi termici acuti in 16 controlli e in 16 pazienti con CLBP. La percezione del dolore e i relativi pattern di attivazione corticale erano simili nei due gruppi tranne che nelle regioni cerebrali implicate nella “valutazione della ricompensa”. L'attività del nucleo Accumbens (Nac) ha differenziato i due gruppi con una precisione del 100%. Nei pazienti con CLBP l'attività del nucleo Accumbens è correlata con circuiti corticali differenti rispetto ai normali, l'attività fasica al cessare dello stimolo era negativa in polarità suggerendo che il dolore acuto dello stimolo termico diminuiva il dolore persistente alla schiena. L'effetto di sollievo è stato poi confermato uno studio separato psicofisiologico nei pazienti con CLBP.

Un altro studio di Baliki et al. (Tabella 2, scheda n.9)[14] dal titolo “I ritmi corticali del mal di schiena cronico” aveva l'obiettivo di valutare i cambiamenti nelle fluttuazioni BOLD (blood oxygen level-dependent) in soggetti con CLBP comparati a soggetti sani durante una resting-state fMRI. Si è evidenziato che mentre soggetti sani esibivano una specifica organizzazione neurale “large-scale”, frequenza “band-dependent”, i pazienti mostravano aumentate

oscillazioni BOLD di alta frequenza (0.12-0.20 Hz) circoscritte principalmente alla corteccia prefrontale mediale (mPFC) e parte del default mode network (DMN).

Nei pazienti un'analisi di correlazione ha collegato le dinamiche aberranti di alta frequenza BOLD della mPFC all'alterata connettività funzionale di segnalazione/modulazione del dolore delle regioni cerebrali, collegando così le variazioni di frequenza BOLD alla funzione.

I ricercatori hanno anche trovato che l'aumentata frequenza di fluttuazione all'interno della mPFC era temporalmente sincrona agli spontanei cambiamenti del dolore nei pazienti durante un compito di valutazione del dolore.

Nell'articolo di Buckalew N et al. (tabella2, scheda n.5)[8] che riguarda la differenza nella struttura e della funzione cerebrale in anziani con CLBP disabilitante (dCLBP) o non disabilitante (ndCLBP) gli autori hanno rilevato che il gruppo con dCLBP mostrava l'attivazione della corteccia mediale prefrontale destra a riposo ($P < 0.01$) mentre il gruppo senza disabilità sempre a riposo mostrava l'attivazione della corteccia prefrontale laterale sinistra ($P < 0.01$).

Nello studio di Seminowicz et al. (tabella2, scheda n.10)[11] si evidenzia anche che i pazienti con CLBP avevano una attivazione anormale della DLPFC sx durante un compito cognitivo, nonostante una performance normale nel compito stesso. Sebbene le attivazioni e le deattivazioni correlate al compito fossero simili per ciascun gruppo, qualitativamente i pazienti avevano una maggior attivazione generale e una minore deattivazione, in particolare c'era un picco nella DLPFC sinistra. In seguito al trattamento l'attività nella DLPFC dei pazienti tornò verso i valori dei controlli. Non c'era un significativo cambiamento nella performance nel compito dopo il trattamento, la differenza tra i tempi di reazione pre-trattamento e post-trattamento non correlavano con i cambiamenti nell'attività nella DLPFC ($r = 0.16$, $p > 0.5$) suggerendo che i cambiamenti nella DLPFC sx non fossero semplicemente collegati ad un miglioramento o non nella performance del compito.

Sebbene i dati dimostrassero una associazione tra l'aumento dello spessore corticale e gli outcome del trattamento, non c'era correlazione tra la riduzione del dolore o la disabilità legata al dolore (punteggi rispettivamente di SFMPQ e ODI) e la quantità di riduzione nella attività della DLPFC sinistra durante il compito cognitivo dopo rispetto a prima del

trattamento.

4.4 Proposte riabilitative

Tre studi riguardano le iniziali proposte riabilitative che hanno come obiettivo le alterazioni cerebrali nel CNSLBP.

Nel 2005 Moseley GL (tabella2, scheda n.13)[4] ha pubblicato un case report che indagava la variazione dell'attivazione cerebrale in seguito ad una lesione sulla fisiologia del dolore. Sono state eseguite tre fMRI la prima dopo la prima seduta riabilitativa durante la quale la paziente veniva istruita nel compito di attivazione del trasverso dell'addome, la seconda dopo una settimana di allenamento nel compito, e la terza subito dopo due ore e mezza di educazione sulla fisiologia del dolore. L'accuratezza della performance nel compito di attivazione del trasverso dell'addome era valutata da un fisioterapista che giudicò la performance nel compito rispettivamente come scarsa, scarsa e soddisfacente durante le tre sessioni di scanning. L'ultima scansione mostra una marcata riduzione dell'attivazione corticale tranne che in S1, in particolare non c'era attivazione della corteccia cingolata, della corteccia frontale o insulare, componenti della cosiddetta "pain matrix"

Uno studio molto interessante di Wand et al. (scheda n.11)[15] è stato pubblicato ad aprile 2011. Si tratta di un multiple baseline, replicated, single-case design su tre pazienti. L'obiettivo dello studio era descrivere gli effetti della partecipazione ad un graded sensorimotor retraining sull'intensità del dolore, sull'interferenza del dolore e sulla disabilità di un piccolo gruppo di persone con CNSLBP, i problemi dei quali sono stati resistenti a molteplici forme di trattamento. I risultati sono molto promettenti. I partecipanti hanno mostrato una consistente diminuzione dell'intensità del dolore (78%), dell'interferenza del dolore (81%) e nella disabilità (89%) durante la fase di trattamento. Durante la fase di follow-up di un mese i risultati sono stati mantenuti.

Lo studio di Morone et al. (tabella2, scheda n.12)[16] è uno studio randomizzato controllato in singolo cieco, con un punteggio alla PEDro scale di 9/10. Obiettivo dello studio era di

valutare l'efficacia di un approccio riabilitativo di tipo percettivo basato su un nuovo dispositivo chiamato "Superficie per la Riabilitazione Percettiva" sul dolore e disabilità in pazienti con CNSLBP.



Figura 3.: sulla sinistra l'immagine dello strumento chiamato "Superficie per la Riabilitazione Percettiva" a destra la foto di una paziente dopo il trattamento: è evidente l'iperemia dovuta al prolungato contatto con i coni sulla schiena della paziente (Tratto da Morone et al [16])

75 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi:

- 1) 25 pazienti hanno ricevuto 10 sedute in un mese basate su esercizi specifici di tipo percettivo eseguiti su un dispositivo sviluppato appositamente.
- 2) 25 pazienti sono stati inseriti in un programma di Back School
- 3) 25 pazienti come controllo hanno ricevuto la stessa assistenza medica farmacologica degli altri gruppi.

È stato tenuto generale sollievo dal dolore in tutti gruppi ma è stato raggiunto più rapidamente nel gruppo con trattamento percettivo.

I punteggi relativi alla disabilità nel gruppo con riabilitazione percettiva non differivano in modo significativo dagli altri gruppi, mentre questi punteggi differivano in modo significativo

tra la Back School e gruppi di controllo ai follow-up ($p > 0.01$ sia per la WDI che per la ODI)

5. DISCUSSIONE

4.1 Cambiamenti neurochimici

Rispetto ai risultati ottenuti nello studio di Gussew et al. (scheda n.3, tabella2)[7] sia la aCC che l'insula anteriore appartengono al sistema limbico umano e non sono tanto coinvolte nella codificazione della localizzazione o dell'intensità del dolore, quanto piuttosto sono coinvolte nella valutazione affettiva dello stimolo nocicettivo periferico in rapporto alla valutazione se sono dolorosi oppure no ("suffering component" del dolore).

Al contrario dell'insula e della aCC il talamo è responsabile per il forwarding di stimoli dai recettori nocicettivi e altri numerosi recettori periferici alle appropriate strutture corticali. [7]

La diminuzione dei livelli di Gln in tutte le regioni investigate dei pazienti che processano il dolore è il ritrovato più interessante di questo studio.

Rispetto al ruolo del glutammato (Glu) come il principale neurotrasmettitore eccitatorio, la sua significativa riduzione nella aCC dei pazienti può essere spiegata da una modificata neurotrasmissione eccitatoria dovuta alla prolungata percezione del dolore o ad altre conseguenze affettive del dolore cronico. Questa ipotesi è supportata dall'osservato trend di diminuzione del Gln che agisce come un prodotto intermedio nel ciclo di neuro-trasmissione glutamatergica.[7]

Cambiamenti corticali del glutammato (Glu) e della glutamina (Gln) in presenza di dolore cronico e la loro relazione rispetto alla disfunzione del ciclo di neurotrasmettitori è stata recentemente descritta in studi ¹H-MR condotti su pazienti che soffrono di emicrania cronica, dolore cronico neuropatico e fibromialgia.[7] In accordo con questi studi, il Gln sembra essere un marker più specifico per le condizioni di dolore cronico associato a cambiamenti di neurotrasmissione, poiché esso partecipa principalmente in processi di metabolismo della neurotrasmissione, come il reuptake Glu o il rilascio di GABA. In contrasto l'origine del cambiamento di Glu trovato ¹H-MR spettroscopicamente rimane non risolto dato che i cambiamenti osservati non possono essere assegnati in modo non ambiguo alla frazione extracellulare del Glu negli spazi sinaptici o a particolari compartimenti di Glu intracellulare (citofisico, mitocondriale e vescicolare) delle cellule neuronali e gliali, che sono coinvolte

nella neurotrasmissione, ma anche in altri processi metabolici. [7]

Poiché la neurotrasmissione eccitatoria glutamatergica usualmente è in interazione con la corrispondente neurotrasmissione inibitoria ci si aspetta anche cambiamenti del GABA – il principale neurotrasmettitore neuronale inibitorio – come conseguenza del dolore cronico. Il GABA potrebbe così essere usato per una più completa esplorazione della neurotrasmissione associata alle origini delle manifestazioni del dolore cronico. Sfortunatamente, a causa della stretta sovrapposizione della risonanza GABA con i segnali degli altri metaboliti e la bassa concentrazione corticale del GABA, l'accuratezza della valutazione in vivo del GABA è molto bassa.[7]. Comunque poiché l'indagine sul GABA è molto importante nel contesto del dolore cronico sono necessari altri studi con altre tecniche di misura sofisticate. [7]

Da notare inoltre il ritrovato del dolore cronico collegato alla riduzione del Glx nell'insula insieme con l'osservata riduzione della frazione del volume e della materia bianca (più del 17%) e il leggero, non significativo aumento della frazione del volume della materia grigia. Poiché la concentrazione assoluta dei metaboliti calcolata nello studio di Gussev et al.[7] rappresenta la media dei valori tra la materia grigia e la materia bianca [...] all'interno di questo contesto la riduzione della concentrazione di Glx collegata al dolore cronico come osservata qui potrebbe quindi indicare una ridotta attività dei neuroni glutamatergici. [7]

Accanto ai cambiamenti di Glu e Gln nei pazienti CNSLBP è stata rilevata una riduzione significativa della concentrazione del NAA nell'insula e un trend in diminuzione, sebbene non significativo, nel talamo e nella aCC. La riduzione dei metaboliti del NAA è comunemente proposto come un marker di densità neuronale

Grachev et al.(2002)[17] che ha riportato una diminuzione della concentrazione del NAA materia cerebrale prefrontale dorso laterale di pazienti con CLBP, attribuisce questa diminuzione a processi neurodegenerativi dovuti all'attività permanentemente aumentata nelle aree cerebrali che processano il dolore.

Comunque la questione circa l'attuale origine della diminuzione del NAA rimane ancora aperta. [7]

Mio-inositolo: poiché è stato proposto come un marker della densità delle cellule gliali

questa diminuzione può essere ascritta ad una perdita di cellule gliali dovuto alla prolungata aumentata attività glutamatergica durante uno stato iniziale delle manifestazioni di dolore cronico. [7]

Diminuzione significativa della materia bianca nell'insula: poiché un simile trend di comportamento è stato osservato per il talamo e per la corteccia cingolata anteriore, è ragionevole supporre che questi cambiamenti indichino riarrangiamenti morfologici che avvengono durante le manifestazioni del dolore cronico nelle aree che processano il dolore.

Un aumento significativo dello spessore corticale della GM è stato osservato solo per il solco circolare anteriore dell'insula dei pazienti, che, tuttavia, è una struttura che occupa solo uno spazio relativamente piccolo vicino ai voxel MRS dell'insula; d'altro lato la ridotta concentrazione del marker neuronale NAA nell'insula anteriore e nella corteccia cingolata anteriore come la diminuzione del marker gliale mio-inositolo nella corteccia cingolata anteriore dei pazienti indica una perdita cellulare, che dovrebbe piuttosto indicare una riduzione della materia grigia. Altri studi morfologici recenti hanno riportato un aumento della materia grigia in diverse aree che processano il dolore in presenza di CLBP, fibromialgia o dolore cronico vulvare.[7] Gli autori di questi report discutono come possibili cause per l'aumento della GM la dimensione cellulare o il cambiamento di misura della massa sinaptica (synaptic bulk) oppure l'aumentata angiogenesi. Si potrebbe così supporre che il dolore cronico collegato con la perdita di neuroni e cellule gliali, indicato dalla diminuzione di NAA e ml, non conduca ad una riduzione della materia grigia per il possibile aumento della dimensione cellulare o della dimensione del bulk sinaptico. Comunque queste ipotesi possono solo essere provate da analisi istologiche. [7]

5.2 Cambiamenti Strutturali

Nello studio di Buckalew N et al. (scheda n.5, tabella2)[8] è stato trovato un aumento della WM nel centro semiovale destro e invece una diminuzione nello splenio del corpo calloso. Lo splenio del corpo coloso proietta ai lobi parietali; i lobi parietali sono importanti nella processazione del dolore e deficit di strutture parietali sono state trovate in altre sindromi dolorose croniche[8]. Secondo gli autori "se la risposta al dolore ripetuto include sia un

aumento che una riduzione di attività cerebrale, non è sorprendente il fatto che abbiamo trovato sia una diminuzione (nello splenio del corpo calloso) che un aumento (centro semiovale destro) della sostanza bianca in associazione con la durata del dolore". Sia il disuso che l'uso eccessivo delle risorse neurali per l'elaborazione del dolore (o la collegata elaborazione emozionale) nel corso del tempo può portare a cambiamenti strutturali.[8]

Lo studio di Mutsuo A et al. (tabella2, scheda n.5)[9] evidenzia la riduzione del volume nell'ippocampo nel CBP. Gli autori sottolineano che l'ippocampo, che è una delle aree limbiche coinvolte nell'apprendimento e nella memoria con il quale interagiscono molte aree cerebrali nelle quali sono state dimostrate importanti riorganizzazioni sia funzionali che strutturali (quali la corteccia mediale prefrontale, il talamo, l'amigdala e la corteccia cingolata anteriore), è una delle aree che sono state studiate meno sistematicamente, specialmente riguardo all'impatto del dolore cronico sulla sua funzione. Gli autori ipotizzano che il dolore cronico debba essere ridefinito nei termini di condizionamento e di estinzione, e visto come uno stato di continuo apprendimento attraverso il quale vengono fatte costantemente associazioni emozionali aversive con eventi altrimenti casuali dovute alla presenza persistente del dolore del paziente. "Questa diminuzione del volume può contribuire ai problemi emozionali e cognitivi visti nei pazienti con dolore cronico e osservato in questo studio in un modello animale di dolore cronico"[9] (v. Figura 4)

Lo studio di Baliki et al. (tabella 2, scheda 8)[12] evidenzia pattern di cambiamenti della sostanza grigia che distinguono il CBP, l'OA e la CRPS da individui sani. Figura 1 e 2

In presenza di dolore cronico il pattern e il numero di link tra regioni cerebrali cambia, con regioni locali che diventano sempre sempre più connesse a regioni distanti. L'estensione della riorganizzazione strutturale segue traiettorie distinte per diversi tipi di dolore cronico, con i meccanismi che guidano questo processo di ristrutturazione a lungo termine che si dispiegano lungo un periodo di anni. Il risultato è un cambiamento nell'architettura del cervello a lungo termine, sebbene il preciso meccanismo di questa ristrutturazione debba ancora essere identificato. [18]

Dato che una largo spettro di studi sulle popolazioni con dolore cronico hanno mostrato una riduzione della sostanza grigia che non è stato trovato nelle coorti di soggetti sani, e dato che il trattamento efficace del CBP sembra parzialmente invertire l'atrofia della sostanza grigia, queste evidenze insieme rinforzano la nozione che la struttura del cervello rifletta dinamicamente gli stati di dolore clinico [18]

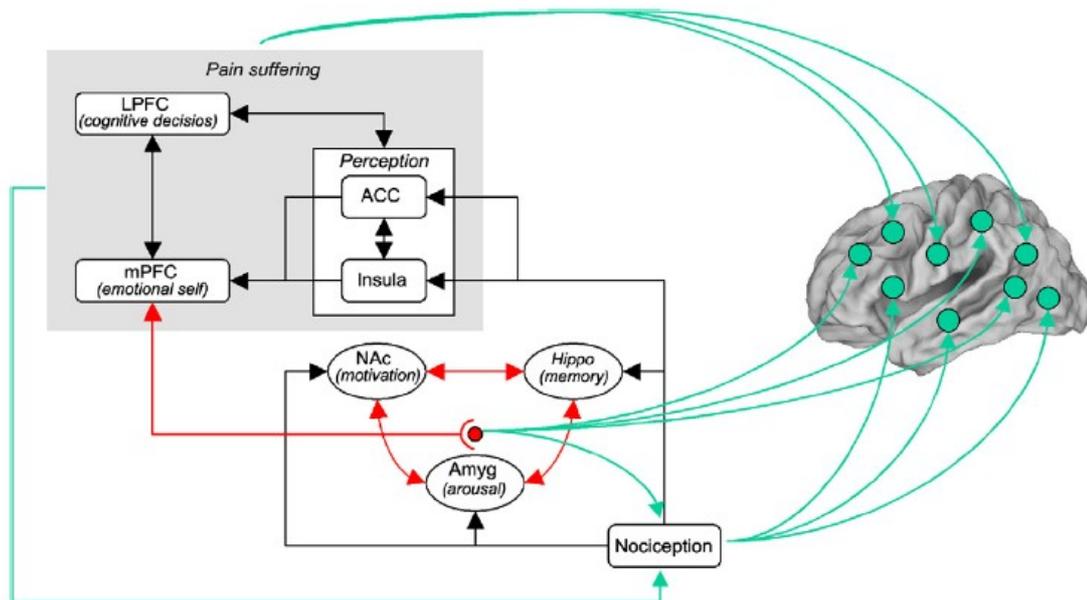


Figura 4: Un modello che riguarda i circuiti cerebrali coinvolti nella transizione dal dolore acuto al dolore cronico. Le informazioni nocicettive, forse distorte da processi di sensibilizzazione periferici spinali, impattano sui circuiti limbici (Hippo: ippocampo; Nac: Nucleo Accumbens; Amyg: Amigdala). L'interazione dei circuiti limbici con i processi prefrontali determina il livello al quale una certa condizione di dolore si modifica in uno stato più emozionale. I circuiti limbici forniscono anche segnali di apprendimento/ modulazione al resto della corteccia inducendo distorsioni funzionali e anatomiche che riflettono le strategie di sofferenza e di coping di specifiche condizioni di dolore cronico. Segnali nocicettivi forniscono anche il cervello di segnali modulatori, sono a sua volta controllati dallo stato di sofferenza dell'individuo così come da cambiamenti limbici nell'arousal e nella motivazione, attraverso le vie modulatorie discendenti. (Figura tratta da Apkarian et al *Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain*[19])

Tra i cambiamenti strutturali evidenziati negli studi di quest'ultimo anno quelli più significativi rispetto ai correlati riabilitativi è certamente l'evidenza di assenza di diminuzione dello spessore corticale di sostanza grigia nello studio trasversale di Ruschewey R et al. (tabella due, scheda 6)[10] nella popolazione di pazienti con CLBP risolto da almeno 12 mesi rispetto al gruppo con dolore presente, e lo studio longitudinale di Seminowicz et al. (tabella due, scheda 10)[11] che evidenzia il recupero dello spessore corticale della DLFC dopo un

trattamento mirato alla disfunzione periferica (chirurgia vertebrale o blocco anestetico delle faccette articolari zigapofisarie) che fosse efficace nella riduzione del dolore e della disabilità. Sono necessari studi futuri che indaghino sulla efficacia del trattamento riabilitativo nell'ottenere analoghi recuperi dello spessore corticale con le proposte terapeutiche che si stanno attualmente definendo (vedi tabella 2 scheda numero 11, 12, 13) e che sono indirizzate in modo specifico ai cambiamenti cerebrali.

5.3 Cambiamenti Funzionali

Nello studio di Buckalew N et al. (scheda n.5, tabella2)[8] è stata trovata un'attivazione della corteccia mediale prefrontale MPFC destra (BA9) a riposo nei pazienti CLBP con disabilità e un'attivazione LFC sinistra (BA6) nei pazienti CLBP non disabili. Una lateralizzazione frontale destra nella elaborazione del dolore è stata proposta da alcuni ricercatori ed è stata osservata in studi di neuroimaging del dolore acuto e cronico come in studi sul rimuginare su memorie negative. La corteccia prefrontale è importante nella inibizione top-down dell'emozione provocata dallo stimolo, nell'elaborazione emozionale stimolo-indipendente e nella previsione del dolore. È stato trovato nei primati che le connessioni parieto-frontali con BA6 giocano un ruolo importante nei movimenti volontari. BA6 include l'area supplementare motoria (la SMA propriamente e pre-SMA) e l'area premotoria. La SMA influenza la programmazione, l'inizio e la coordinazione di movimenti complessi. [8] È possibile che il gruppo CLBP con disabilità in questo studio dedichi la maggior parte delle proprie risorse neurali alla soppressione di esperienze emozionali, memoria o attesa del CLBP, incidendo così sulla pianificazione motoria e sulla risposta che conduce alla disabilità, mentre il gruppo senza disabilità non dedicava risorse neurali alla soppressione di emozioni negative ed era meglio in grado di fare una pianificazione motoria. [8]

Lo studio di Baliki et al. sull'attività del Nucleo Accumbens (Tabella 2, scheda n.4)[5] è quello che sembra avere al momento meno correlati riabilitativi evidenti. Tuttavia nella discussione dello studio sembra chiarirsi come questa alterazione possa inserirsi all'interno del quadro delle modificazioni dovute al dolore cronico (Vedi anche figura 4). Secondo gli autori: “Nel

CLBP sono stati dimostrati una anormale chimica cerebrale, una atrofia regionale della sostanza grigia, cambiamenti cognitivi e un pattern unico di attività cerebrale – coinvolgendo principalmente mPFC senza sovrapposizioni con l'attività per il dolore termico acuto. Qui noi mostriamo che per la risposta del SNC ad uno stimolo termale nocivo acuto transiente incerto, solo l'attività del nucleo Accumbens distingue i soggetti con CBP dai soggetti sani. Noi inoltre abbiamo dimostrato che questa differenza dell'attività è in correlazione con cambiamenti nella connettività funzionale tra il nucleo Accumbens e altre aree limbiche del prosencefalo. Dato che l'attività del nucleo Accumbens è fondamentale per guidare la direzione e il vigore del comportamento motivato, [...] è probabile che il passaggio dal mal di schiena acuto a quello cronico rappresenti un processo di apprendimento associativo disfunzionale che emana in parte da predizioni, valutazioni e motivazioni collegate e mediate da distinti circuiti che coinvolgono connessioni con il nucleo Accumbens.

Inoltre sebbene l'attività del nucleo Accumbens sia modulata dalle proprietà dello stimolo doloroso percepito e dalla sua interazione con il dolore cronico, le valutazioni e gli outcome motivazionali che emanano dal nucleo Accumbens e dai circuiti correlati nel CBP non modula la percezione sensoriale del dolore acuto (valutazione degli input esterni) e invece favorisce decisioni relative al loro proprio dolore cronico (enfattizzazione degli stati interni). Questo switch potrebbe essere una componente integrale della patofisiologia del dolore cronico”[5]

Nello studio di Baliki et al. (Tabella 2, scheda n.9)[14] si evidenzia come le quattro regioni cerebrali (mPFC, PCC e LP destra e sinistra) che mostrano un aumento della potenza nelle oscillazioni BOLD di alta frequenza sono componenti del DMN (Default Mode Network), indicando che il DMN è il primario network resting state che è modulato in frequenza dal CBP.

“Questo studio è la più recente puntata di una serie di studi che hanno come obiettivo di investigare i meccanismi neurali associati e modulati dal dolore spontaneo nei pazienti CBP. La prima osservazione iniziale è stata che il mal di schiena spontaneo ha una rappresentazione cerebrale unica differente da quella del dolore acuto. Il dolore spontaneo elevato nel CBP viene perpetuato da un'attivazione sostenuta della corteccia mediale

prefrontale (una regione coinvolta nella processazione delle informazioni emozionali/ autoreferenziali) e punteggiata da input nocicettivi transienti che perpetuano di continuo lo stato affettivo negativo (sofferenza) che riguarda il sé in pazienti CBP. Questi risultati [...] ci hanno condotto alla conclusione che il dolore cronico non può essere completamente caratterizzato all'interno del classico sistema del dolore.” [14]

Il CBP potrebbe avere un impatto e modulare le funzioni del cervello oltre il sistema di dolore stesso. La rilevanza funzionale delle oscillazioni ad alta frequenza BOLD non è completamente compresa.

Evidenza di una normalizzazione delle alterazioni cerebrali funzionali si ritrova nello studio di Seminowicz et al. (tabella 2, scheda 10)[11]. L'alterazione dell'attività della corteccia prefrontale dorso laterale sinistra presente prima del trattamento si normalizza in seguito al trattamento stesso. Gli autori sottolineano che i risultati forniscono una forte evidenza che i cambiamenti funzionali collegati al dolore siano reversibili con un trattamento efficace. Inoltre gli autori sostengono che queste siano delle evidenze per un collegamento tra la funzione regionale cerebrale e l'anatomia. Un piccolo sottogruppo di soggetti (4 controlli e 6 pazienti) ha partecipato anche ad una sessione intermedia di follow-up a sei settimane dopo il trattamento. Sebbene il gruppo fosse troppo piccolo per una comparazione statistica i risultati mostrano il contrasto tra la mancanza di cambiamento nello spessore corticale a sei settimane comparato con l'ampio cambiamento nell'attività funzionale nello stesso momento. Per i dati funzionali a sei settimane il livello di attività è intermedio tra il pre-trattamento e il time point 6 mesi post-trattamento, mentre lo spessore corticale alla data a sei settimane non sembra essere correlato al cambiamento dopo sei mesi. Secondo gli autori questi risultati suggeriscono che il cambiamento funzionale avviene presto, mentre è necessario più tempo per il cambiamento strutturale. Poiché solo alcuni dei pazienti hanno partecipato al time point di sei settimane questo può essere preso solo come un risultato preliminare [11]

5.4 Implicazioni cliniche e correlati riabilitativi

E' utile sottolineare che questo aggiornamento della review di Wand non ha preso in considerazione altri recenti studi interessanti di autori quali Moseley, Luomajoki, Wand e altri, perché già presenti nella review, seppure ancora in via di pubblicazione alla data di febbraio 2011, in particolare sul tema della alterata percezione corporea.

Le implicazioni cliniche di un alterato stato cerebrale nell'esperienza del dolore cronico sono lontane dall'essere pienamente comprese (Apkarian et al. 2009)[3].

Data l'attuale incompleta comprensione delle funzioni corticali e la sua complessità intrinseca è possibile fare una serie di previsioni per ipotizzare come i cambiamenti cerebrali osservati potrebbero causare o perpetuare l'esperienza del CNSLBP. Quello che si può concludere con una certa sicurezza è che il CNSLBP è caratterizzato da alterazioni nella struttura e nelle funzioni corticali e che queste alterazioni mostrano relazioni con le manifestazioni cliniche della condizione [1]. Si può sostenere quindi che le manifestazioni dei cambiamenti corticali rendono quantomeno più difficile la riabilitazione, e in effetti sembrano contribuire al problema, dando una possibile spiegazione del fallimento dei comuni approcci di trattamento. Sembra quindi ragionevole suggerire che il cervello possa essere un target per nuove terapie.

Un approccio riabilitativo specificamente indirizzato al cervello, un programma di Graded Sensorimotor Retraining, è già stato utilizzato con risultati incoraggianti in patologie quali PLP (dolore da arto fantasma) o CPRS nelle quali era già stata dimostrata la presenza di alterazioni corticali. Questo stesso programma è stato utilizzato nello studio di Wand et al. (tabella2, scheda 13)[15] con risultati molto significativi. Questo programma di retraining si compone di tre parti, l'educazione, un retraining sensitivo e un retraining motorio in accordo con quanto proposto nella recente review di Moseley GL e Flor H [20]. L'obiettivo è quello di mirare alla plasticità cerebrale: dato che una plasticità maladattiva sembra sostenere il CNSLBP si ipotizza che il cervello possa rispondere a trattamenti mirati.

•**Strategie cognitive e comportamentali:** che il dolore emerga in accordo con l'apparente pericolo per i tessuti corporei, non in accordo con il reale pericolo o il danno a livello

tessutale, significa che qualcosa che è rilevabile o accessibile al cervello e rilevante nella valutazione del pericolo per i tessuti del corpo ha la capacità di modulare il dolore. Molte delle influenze sul dolore possono essere implicite e coinvolgere apprendimenti associativi e non associativi, come un condizionamento operante e pavloviano, e questo può accadere interamente al di fuori della coscienza della persona[20]. Gli obiettivi fondamentali della terapia cognitivo-comportamentale per il dolore cronico sono di ridurre la sensazione di impotenza e incontrollabilità, stabilire un senso di controllo sul dolore, e instaurare comportamenti che limitano l'impatto del dolore sulla qualità della vita. Questi obiettivi si raggiungono modificando comportamenti, cognizioni e emozioni che suscitano e mantengono il dolore. Nel case report di Moseley GL (scheda n.13)[4] si è visto come una lezione di due ore e mezzo sulla fisiologia del dolore ha significativamente modificato l'attivazione cerebrale della paziente, in particolare eliminando l'attivazione della corteccia cingolata, della corteccia frontale o insulare, componenti della cosiddetta "pain matrix"

•**Strategie per normalizzare le rappresentazioni sensoriali:** Il training per le rappresentazioni sensoriali richiede che venga stimolata la parte del corpo interessata. Tuttavia la stimolazione da sola non è sufficiente a modificare la rappresentazione sensoriale, è importante la combinazione dello stimolo e la sua salienza o il contesto funzionale. Cioè l'aumento della acuità tattile, la diminuzione del dolore e la diminuzione della disabilità vengono indotte solo quando viene richiesto al paziente di differenziare tra stimoli durante il training.[20].

•**Strategie per normalizzare le rappresentazioni motorie:** Moseley GL e Flor H propongono la graded motor imagery già sperimentata nel trattamento del PLP e del CRPS. Nello studio di Wand questo trattamento inizialmente pensato per la riabilitazione degli arti è stato adattato alla riabilitazione della schiena.

V. Figura 5: Sommario del programma di retraining proposto da Wand et al [15]

Stage	Sensory Retraining	Motor Retraining
1	Localization training	Laterality recognition
	Determine site of stimulus	Using Recognise software ^b
	With visual feedback during first week	Determine whether left or right side of back
	Without visual feedback during second week	Progress by time for which image was presented
2	Localization and stimulus type	Imagined movements
	Determine site of stimulus	Using video of model performing movements
	Determine size of probe	Small-range movements during first week
	Progress by adding points	Full-range movements during second week
3	Graphesthesia training	Isometric local muscle recruitment
	Recognize letters	Transversus abdominis muscle
	Progress by size	Lumbar multifidus muscle
	Progress by orientation	Co-contraction with pelvic floor
4	Graphesthesia training	Dissociation exercises
	Recognize 3-letter words	Small-range movements with feedback maximized
	Progress by size	Visual feedback with mirrors
	Progress by orientation	Intersegmental palpation ^c
	Progress by speed of drawing	Tactile feedback from elastic tape
5	Graphesthesia training	Repositioning training
	Calculate simple sums	Moving with respect to external reference
	Progress by size	Full-range movements with feedback maximized
	Progress by orientation	Visual feedback with mirrors
	Progress by speed of drawing	Intersegmental palpation ^c
	Progress by overlapping letters	Tactile feedback from elastic tape
	Progress by overlapping numbers	Repositioning training
		Moving with respect to external reference

Figura 5..Sommaro del programma di Retraining^a

^aOgni stadio è programmato per durare come minimo due settimane

^bNeuro Orthopaedic Institute

^cEseguito dal partecipante

(Tratto da Wand et al [1])

Nell'RCT di Morone et al. è stata evidenziata l'efficacia della riabilitazione percettiva sulla riduzione del dolore e della disabilità nel CNSLBP mentre nello studio di Wand erano presenti tutte e tre le componenti della graded sensorimotor retraining. Non è chiaro in questo modo al momento se una delle tre componenti o tutte e tre insieme siano state responsabili dei miglioramenti osservati. Gli autori comunque a questo stadio preliminare, hanno creduto che testare un programma complessivo fosse l'approccio più utile e più adatto per indicare se seguire questo tipo di modello riabilitativo potesse essere una via interessante per la ricerca futura. [15]

Nello studio di Wand et al. [15] né in quello di Morone et al. [16] sono state usate tecniche di

neuroimaging perciò non c'è stata una misura diretta della distruzione corticale dei pazienti prima dell'ingresso nello studio e misure dirette del cambiamento corticale ottenuto con l'intervento.

6. CONCLUSIONI

C'è un'evidenza sempre più ampia che la lombalgia cronica aspecifica (CNSLBP) sia caratterizzata da cambiamenti corticali di tipo neurochimico, funzionale e strutturale.

Gli aspetti più rilevanti trovati in questo aggiornamento della revisione di Wand et al. 2011, sono:

- La conferma di importanti alterazioni neurochimiche in regione quali la corteccia somatosensoriale primaria[6], il talamo ma anche in aree quali la corteccia cingolata anteriore e l'insula anteriore che appartengono al sistema limbico e sono coinvolte nella valutazione affettiva dello stimolo nocicettivo[7].
 - La scoperta della diminuzione dell'inibizione intracorticale di breve intervallo (SICI)[13] nella corteccia motoria primaria in linea con una più generale disinibizione corticale rilevata nei casi di dolore cronico, quando, come sottolineato da Moseley e Flor, la inibizione intracorticale è critica per una precisa attivazione neurale. [20]
 - La scoperta di altre nuove alterazioni strutturali/funzionali alle quali per ora è difficile dare un significato diretto di tipo riabilitativo quali l'alterazione della funzionalità del nucleo Accumbens[5], il fatto che si creino delle “firme cerebrali” cioè alterazioni cerebrali specifiche in condizioni di dolore cronico specifico quale CBP, CRPS o OA [12], l'alterazione del default mode network (DMN)[14]
 - La novità più interessante tuttavia sono le prime evidenze della possibile reversibilità dei cambiamenti strutturali nello spessore della sostanza grigia in seguito al cessare del dolore. Sono le prime evidenze e sono state rilevate in due articoli diversi, l'uno trasversale che ha dedotto dall'assenza di alterazioni corticali della popolazione senza dolore da più di 12 mesi la possibilità di una reversibilità di tale condizione[10]; il secondo uno studio longitudinale che ha valutato l'effetto però di un trattamento indirizzato alla disfunzione periferica. [11]
- Per noi riabilitatori è auspicabile che vengano effettuati studi analoghi di tipo longitudinale con tecniche di neuroimaging per studiare l'efficacia di trattamenti riabilitativi che siano mirati al trattamento di quella che possiamo definire la “disfunzione centrale”.
- Pur essendo questo ambito della riabilitazione nella sua infanzia, ci sono iniziali evidenze

dell'efficacia di proposte terapeutiche che sono nate per il trattamento del dolore dell'arto fantasma (PLP) e sono state successivamente usate per il trattamento della CRPS, che hanno per obiettivo il trattamento delle alterazioni cerebrali.

7. KEY POINTS

- C'è una evidenza sempre più ampia di significative alterazioni corticali di tipo neurochimico, funzionale e strutturale in pazienti CNSLBP
- I cambiamenti neurochimici nella corteccia somatosensoriale primaria (SSC) mostrano una significativa alterata interazione neuronale-gliale nella SSC, con alterazioni neuronali a sinistra correlate alla durata del dolore e alterazioni neuronali-gliali a destra correlate alla severità del dolore
- Sembra che condizione di dolore cronico neuropatico abbiano un ampio impatto sul volume dell'ippocampo
- Diminuzioni del volume della sostanza grigia collegate al dolore non sono limitate a coorti altamente selezionate ma sono presenti in individui della popolazione generale.
- La mancanza di anomalie morfometriche in soggetti con dolore superato da almeno 12 mesi suggerisce che i cambiamenti della sostanza grigia collegati al dolore siano reversibili dopo la cessazione del dolore stesso.
- In 11 pazienti che hanno risposto ad un trattamento di chirurgia vertebrale o blocco anestetico delle faccette è stato rilevato un aumento molto significativo dello spessore corticale della DLPFC sx ($p < 0.00001$) che prima del trattamento era più sottile in comparazione ai controlli. L'aumento dello spessore era in correlazione sia con la riduzione del dolore che della disabilità
- Quando la sostanza grigia cerebrale è vista come un network esibisce proprietà distinte per le diverse condizioni di dolore cronico

- L'attività del nucleo Accumbens (Nac) differenzia soggetti sani e soggetti con CLBP rispetto ad uno stimolo nocicettivo termale acuto con una precisione del 100%.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, McAuley JH, Thacker M, Moseley GL.
Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice.
Man Ther. 2011 Feb;16(1):15-20. Epub 2010 Jul 23. Review
- [2] Flor H.
The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback.
Appl Psychophysiol Biofeedback. 2002 Sep;27(3):215-27
- [3] Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY.
Towards a theory of chronic pain
Prog Neurobiol. 2009 Feb;87(2):81-97
- [4] Moseley GL.
Widespread brain activity during an abdominal task markedly reduced after pain physiology education: fMRI evaluation of a single patient with chronic low back pain.
Aust J Physiother. 2005;51(1):49-52
- [5] Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV.
Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain.
Neuron. 2010 Apr 15;66(1):149-60
- [6] Sharma NK, McCarson K, Van Dillen L, Lentz A, Khan T, Cirstea CM.
Primary somatosensory cortex in chronic low back pain - a H-MRS study.
J Pain Res. 2011;4:143-50. Epub 2011 May 18.
- [7] Gussev A, Rzanny R, Güllmar D, Scholle HC, Reichenbach JR.
¹H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain.
Neuroimage. 2011 Jan 15;54(2):1315-23.
Epub 2010 Sep 30. Erratum in: Neuroimage. 2011 Mar 1;55(1):437
- [8] Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, Morrow L, Perera S, Kuwabara H, Weiner DK.
Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain.
Pain Med. 2010 Aug;11(8):1183-97. Epub 2010 Jun 30

[9] Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, Radulovic J, Martina M, Miller RJ, Apkarian AV.

Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain

J Neurosci. 2012 Apr 25;32(17):5747-56.

[10] Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S.

Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population.

Pain. 2011 Apr;152(4):904-11

[11] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS.

Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function.

J Neurosci. 2011 May 18;31(20):7540-50

[12] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV.

Brain morphological signatures for chronic pain

PLoS One. 2011;6(10):e26010. Epub 2011 Oct 13.

[13] Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C.

Corticomotor control of deep abdominal muscles in chronic low back pain and anticipatory postural adjustments.

Exp Brain Res. 2012 Apr;218(1):99-109. Epub 2012 Feb 5

[14] Baliki MN, Baria AT, Apkarian AV.

The cortical rhythms of chronic back pain

J Neurosci. 2011 Sep 28;31(39):13981-90.

[15] Wand BM, O'Connell NE, Di Pietro F, Bulsara M.

Managing chronic nonspecific low back pain with a sensorimotor retraining approach: exploratory multiple-baseline study of 3 participants.

Phys Ther. 2011 Apr;91(4):535-46. Epub 2011 Feb 24.

[16] Morone G, Iosa M, Paolucci T, Fusco A, Alcuri R, Spadini E, Saraceni VM, Paolucci S.

Efficacy of perceptive rehabilitation in the treatment of chronic nonspecific low back pain through a new tool: a randomized clinical study.

Clin Rehabil. 2012 Apr;26(4):339-50. Epub 2011 Sep 28. PubMed

[17] Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV.

Brain chemistry reflects dual state of pain and anxiety in chronic low back pain

J Neural Transm. 2002 Oct;109(10):1309-34.

[18] Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV.

A dynamic network perspective of chronic pain

Neurosci Lett. 2012 May 8. [Epub ahead of print]

[19] Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN.

Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain

Pain. 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-64.

[20] Moseley GL, Flor H.

Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain: A Review.

Neurorehabil Neural Repair. 2012 Feb 13. [Epub ahead of print]