

Meccanismi neurobiologici che contribuiscono al mal di schiena

Non esiste un unico meccanismo fisiopatologico per il mal di schiena

Tutti i meccanismi fisiopatologici elencati di seguito godono di un certo supporto empirico circa il loro ruolo nel mal di schiena, ed hanno mostrato una certa correlazione statistica con le caratteristiche del dolore, quali ad esempio la sua intensità, durata o la relativa disabilità. È tutt'ora questione aperta cosa provochi esattamente il mal di schiena in circa l'85-95% dei casi (classificati come primari, o non specifici). È probabile che molti di questi meccanismi interagiscano o riflettano processi sovrapposti che si combinano con fattori genetici, epigenetici, individuali e di stile di vita, fino a causare mal di schiena cronico. Meccanismi ed interazioni precise molto probabilmente differiscono tra gli individui, il che significa che sono essenziali sforzi di ricerca continui volti a identificare e trattare meccanismi rilevanti per ogni singolo paziente. Questa scheda riassume brevemente alcuni meccanismi neurobiologici - periferici e centrali - che possono contribuire all'insorgenza del mal di schiena. Alcune cause specifiche, dovute ad esempio a fratture, infezioni, disturbi autoimmuni, compressione della radice nervosa, ecc. non saranno qui discusse, poiché la loro fisiopatologia e il trattamento sono più chiaramente compresi.

Le persone con mal di schiena mostrano cambiamenti nel sistema nervoso periferico

1. Infiammazione, sensitizzazione e cambiamenti nell'innervazione delle strutture spinali sono stati osservati in persone con dolore alla schiena ed in modelli animali.

Anche in assenza di un chiaro conflitto disco-radicolare a seguito di ernia del disco (una causa specifica in alcuni casi, diagnosticabile anche grazie alla diagnostica per immagini), possono verificarsi cambiamenti nel sistema nervoso periferico che possono contribuire allo sviluppo del dolore. Ad esempio, diversi studi hanno dimostrato la presenza di infiammazione all'interno delle strutture muscolo-scheletriche in campioni di siero e tessuto di persone con mal di schiena [6; 12; 14]. Inoltre, modelli animali hanno dimostrato che la compressione e la degenerazione del disco intervertebrale sono associate ad aumento dei mediatori dell'infiammazione, aumento dell'innervazione sensitiva del disco e cambiamenti plastici nei neuroni sensitivi sia periferici che spinali [22; 23]. Questi cambiamenti suggeriscono un meccanismo biologico per l'insorgenza del dolore con la degenerazione del disco intervertebrale.

Le persone con mal di schiena mostrano alterazioni nella sensibilità agli stimoli dolorosi

2. La sensibilità agli stimoli dolorosi, in particolare alla pressione, può fluttuare con la lombalgia ma non sembra essere associata a dolore o eventuale disabilità.

La sensibilità agli stimoli pressori dolorosi è stata ampiamente valutata, nelle popolazioni con dolore alla schiena, al fine di definire l'insorgenza di sensitizzazione periferica (localmente), talvolta indicando una sensitizzazione centrale quando valutata in siti remoti [3]. Nella maggior parte dei casi, le soglie del dolore da pressione sono ridotte nelle persone con dolore alla schiena rispetto agli individui senza dolore [7], suggerendo che le persone con dolore alla schiena manifestano ipersensibilità locale alla pressione. Inoltre, ci sono prove che i pazienti con dolore alla schiena grave mostrino anche diffusa iperalgesia da pressione [7]. Diversi studi hanno ora dimostrato che l'iperalgesia fluttua con l'intensità del dolore e ritorna alla normalità con la risoluzione dello stesso (indipendentemente dal fatto che la risoluzione del dolore sia dovuta al trattamento o alla storia naturale della malattia) [7; 19; 20; 26; 31]. Inoltre, non ci sono prove di valore prognostico da queste soglie [16; 18; 25]. Nel loro insieme, ciò suggerisce che l'ipersensibilità locale e diffusa alla pressione, o la dolorabilità alla palpazione come correlato clinico, potrebbero non essere prognosticamente utili, ma essere utili come strumento per confermare e / o monitorare i cambiamenti delle caratteristiche del dolore nel tempo.

3. Le persone con lombalgia spesso mostrano assetti di facilitazione del dolore (meccanismi pro-nocicettivi), ma questo può essere il risultato di una nocicezione in corso.

Esaminando l'aumento della percezione del dolore e i riflessi muscolo-tendinei a seguito di ripetute stimolazioni, molti gruppi di ricerca hanno quantificato la sommazione temporale del dolore nei pazienti con mal di schiena. Tale indice statistico/quantitativo è peggiore nei pazienti con dolore alla bassa schiena (o, comunemente, lombalgia) e mostra una certa correlazione con la gravità del dolore [7; 21]. In effetti, poiché si tratta di un risultato relativamente omogeneo, alcuni studi hanno suggerito che tali indici siano un potenziale strumento discriminante nei pazienti con lombalgia. Tuttavia, prove recenti suggeriscono che questo miglioramento potrebbe semplicemente riflettere una nocicezione in corso, coerente con la patologia di base [15].

4. Le persone con mal di schiena mostrano misure inibitorie endogene ridotte (sistemi antalgici ascendenti e discendenti).

Al fine di confrontare i sistemi antalgici endogeni tra persone con e senza mal di schiena, sono stati condotti diversi studi che hanno mostrato quanto gli individui esperiscano uno stimolo algico come meno doloroso in presenza di un ulteriore stimolo doloroso, tonico, maggiore. Una meta-analisi di tali studi suggerisce che le persone con mal di schiena mostrano aumento di gravità e durata della lombalgia rispetto ai controlli [7; 21]. Gli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) mostrano anche una ridotta integrazione tra le

regioni prefrontali e la sostanza grigia peri-acqueduttale (PAG) [38], una regione coinvolta nelle influenze corticali sui percorsi modulatori antalgici discendenti. Ciò è stato interpretato come una ridotta capacità di innescare tali sistemi antalgici discendenti. Non è ancora chiaro se la ridotta capacità inibitoria discendente aumenti nel tempo con il dolore, come osservato dopo lesioni nervose sia nell'uomo che negli animali [5; 9], o se questo predispone / contribuisce allo sviluppo del dolore. Alcune prove preliminari suggeriscono che una ridotta inibizione endogena può precedere l'insorgenza del dolore cervicale idiopatico [30], ma è necessaria la replicazione e l'elaborazione di questo risultato.

5. Una maggiore sensibilità agli stimoli freddi è stata riscontrata nelle persone con dolore al collo e può essere correlata alla prognosi, ma questa relazione può essere mediata da fattori psicologici.

L'ipersensibilità al freddo è stata dimostrata in popolazioni con disturbo associato al colpo di frusta [33] ed è stato uno dei fattori inclusi in una regola di previsione clinica per lo sviluppo di sintomi più gravi [27]. Tuttavia, questi gruppi di ricerca hanno anche osservato relazioni tra le soglie del dolore freddo e fattori psicologici, come la "catastrofizzazione" del dolore o lo stress, che sono stati anche associati indipendentemente a prognosi sfavorevole nelle popolazioni di dolore.

Le persone con mal di schiena mostrano cambiamenti nella struttura corticale, nell'eccitabilità e connettività neuronale

6. È stato osservato un volume ridotto di materia grigia nelle persone con dolore alla schiena.

Diversi studi hanno identificato volumi ridotti di materia grigia dell'intero cervello (atrofia cortico-sottocorticale), con perdita di materia grigia principalmente nella corteccia prefrontale dorsolaterale e nel talamo di pazienti con lombalgia cronica [2; 4]. In questi studi, questa perdita di materia grigia era più grave in quelli con componenti del dolore neuropatico o maggiore disabilità. Poiché queste regioni partecipano all'elaborazione e alla modulazione delle informazioni relative al dolore e poiché una certa variazione nella perdita di materia grigia è stata spiegata dalla durata del dolore, è stato teorizzato che ciò fosse dovuto a un uso eccessivo. Anche tali cambiamenti si sono dimostrati reversibili [29]. La precisa rilevanza e l'impatto di queste differenze nella materia grigia corticale devono ancora essere chiariti.

7. Le persone con dolore alla schiena mostrano cambiamenti nella rappresentazione corticale dei muscoli del tronco.

Alcuni studi hanno dimostrato la cosiddetta "sbavatura" delle mappe della corteccia motoria nelle persone con dolore alla schiena rispetto agli individui senza dolore [8; 28], che mostra una certa associazione con l'intensità del dolore alla schiena [28]. Ciò significa che quando si osserva l'attivazione muscolare in risposta alla stimolazione magnetica della corteccia motoria, ci sono regioni meno chiaramente definite che producono risposte in ciascuno dei muscoli o generano schemi motori. Ciò può essere correlato al cambiamento nel comportamento posturale di questi individui [35], dove la variazione del movimento è ridotta nel tentativo di evitare di provocare dolore. Un ampio studio in corso sta esaminando se questa "sbavatura", tra gli altri fattori, è correlata alla progressione del dolore [11], ma i risultati non sono ancora stati finalizzati.

8. Le persone con mal di schiena possono mostrare risposte omeostatiche corticali alterate.

Quando vengono applicati due stimolazioni cerebrali consecutive, intese a inibire l'eccitabilità corticale, gli individui sani senza dolore mostrano tipicamente una risposta omeostatica. Ciò significa che, nonostante sia solitamente inibitoria, si osserverà una risposta eccitatoria dopo il secondo periodo di stimolazione, interpretata come un meccanismo omeostatico per mantenere l'eccitabilità entro limiti di sicurezza. Nei pazienti con lombalgia, tuttavia, l'evidenza sperimentale suggerisce che questo meccanismo può essere alterato, contribuendo potenzialmente alla plasticità disadattiva e alla persistenza del dolore [34].

9. *La connettività neuronale tra le regioni del cervello può essere alterata nelle persone con mal di schiena.*

Un numero crescente di studi sta dimostrando che la connettività funzionale tra specifiche regioni del cervello nelle persone con lombalgia è diversa dagli individui senza dolore. Inoltre, questi modelli di connettività sembrano cambiare durante la transizione dal dolore acuto a quello cronico da reti sensoriali-discriminatorie a reti più comunemente associate all'elaborazione affettiva [36; 37; 39]. L'impatto di tali cambiamenti deve ancora essere pienamente compreso.

10. *Vari deficit somatosensoriali possono anche essere presenti nelle popolazioni di mal di schiena.*

Alcuni studi hanno dimostrato la discriminazione sensoriale, ad es. discriminazione a due punti e grafe-stesia, da compromettere nelle persone con mal di schiena rispetto agli individui senza dolore [1; 10; 13; 17] e sono stati collegati a cambiamenti strutturali nella corteccia somatosensoriale [13]. Inoltre, l'immagine

del corpo e le percezioni dell'aspetto e della funzione della schiena possono anche essere distorte nelle persone con lombalgia, e queste distorsioni mostrano una qualche relazione sia con l'acutezza tattile che con le caratteristiche cliniche [24; 32]. Questi risultati indicano cambiamenti nell'elaborazione somatosensoriale nelle persone con mal di schiena che possono essere suscettibili di intervento tramite feedback sensoriale o riqualificazione, se del caso.

Come qui esposto, molti diversi meccanismi neurobiologici possono svolgere un ruolo fisiopatologico nello sviluppo o nel mantenimento del mal di schiena. Resta da chiarire la natura precisa e il contributo di ciascun meccanismo all'interno di individui e sottogruppi di persone con mal di schiena.

Bibliografia

- [1] Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain: a double-blind experiment. *Pain* 2018;159(3):427-436.
- [2] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410-10415.
- [3] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22(2):216-241.
- [4] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010.
- [5] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015;156(9):1803-1811.
- [6] Chen X, Hodges PW, James G, Diwan AD. Do Markers of Inflammation and/or Muscle Regeneration in Lumbar Multifidus Muscle and Fat Differ between Individuals with Good or Poor Outcome Following Microdiscectomy for Lumbar Disc Herniation? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [7] den Bandt HL, Paulis WD, Beckwee D, Ickmans K, Nijs J, Voogt L. Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(10):698-715.
- [8] Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759-2770.
- [9] Gagne M, Cote I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(11):997-1008.
- [10] Harvie DS, Edmond-Hank G, Smith AD. Tactile acuity is reduced in people with chronic neck pain. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;33:61-66.
- [11] Jenkins L, Chang WJ, Buscemi V, Cunningham C, Cashin A, McAuley JH, Liston M, Schabrun SM. Is there a causal relationship between acute stage sensorimotor cortex activity and the development of chronic low back pain? a protocol and statistical analysis plan. *BMJ Open* 2019;9(12):e035792.
- [12] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, Jr., Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1410(1):68-84.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, Ortiz A, Chan ST, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Kong J, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Rosen BR, Napadow V. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage* 2020;217:116899.
- [14] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Haglund L. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):1213-1225.
- [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [16] LeResche L, Turner JA, Saunders K, Shortreed SM, Von Korff M. Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013;14(12):1663-1670.
- [17] Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med* 2011;45(5):437-440.
- [18] Marcuzzi A, Dean CM, Wrigley PJ, Chakiath RJ, Hush JM. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res* 2016;9:599-607.
- [19] Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes

- using quantitative sensory testing-an exploratory study. *Pain Rep* 2018;3(2):e641.
- [20] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain* 2019;160(12):2866-2876.
- [21] McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2020;161(3):464-475.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(21):1810-1818.
- [23] Miyagi M, Millecamps M, Danco AT, Ohtori S, Takahashi K, Stone LS. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(17):1345-1354.
- [24] Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 2008;140(1):239-243.
- [25] Muller M, Curatolo M, Limacher A, Neziri AY, Treichel F, Battaglia M, Arendt-Nielsen L, Juni P. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting. *Eur J Pain* 2019;23(5):894-907.
- [26] O'Neill S, Kjaer P, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L. Low pressure pain thresholds are associated with, but does not predispose for, low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(12):2120-2125.
- [27] Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain* 2013;154(10):2198-2206.
- [28] Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(15):1172-1178.
- [29] 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;31(20):7540-7550.
- [30] Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. *J Pain* 2015;16(12):1288-1299.
- [31] Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, Fillingim RB, Dubner R, Gracely RH, Bair E, Maixner W, Greenspan JD. Pressure pain thresholds fluctuate with, but do not usefully predict, the clinical course of painful temporomandibular disorder. *Pain* 2014;155(10):2134-2143.
- [32] Stanton TR, Moseley GL, Wong AYL, Kawchuk GN. Feeling stiffness in the back: a protective perceptual inference in chronic back pain. *Sci Rep* 2017;7(1):9681.
- [33] Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain* 2005;114(1-2):141-148.
- [34] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1090-1096.
- [35] Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 2008;131(Pt 8):2161-2171.
- [36] Tu Y, Fu Z, Mao C, Falahpour M, Gollub RL, Park J, Wilson G, Napadow V, Gerber J, Chan ST, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Liu T, Calhoun V, Rosen B, Kong J. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nat Commun* 2020;11(1):3948.
- [37] Tu Y, Jung M, Gollub RL, Napadow V, Gerber J, Ortiz A, Lang C, Mawla I, Shen W, Chan ST, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain* 2019;160(6):1308-1318.
- [38] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2014;6:100-108.
- [39] Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, Park J, Ortiz A, Cao J, Gerber J, Mawla I, Chan ST, Lee J, Wasan AD, Napadow V, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage* 2020;218:116969.

Autori

Megan McPhee, MSc

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP) Aalborg University, Denmark

Michele Curatolo, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine University of Washington, USA

Thomas Graven-Nielsen, DMSc, PhD

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP) Aalborg University, Denmark

Revisori

Petra Schweinhardt, MD

Head, Chiropractic Research Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD

Professor, Department of Anesthesiology University of Minnesota, USA

Traduzione a cura di

Dr. Lorenza Saini - Associazione Italiana per lo Studio sul Dolore (AISD)

Dr. Fabrizio La Mura - Anestesista Rianimatore, Asl BAT – Referente regionale AISD Puglia