

Alterazioni strutturali e psicometriche nella lombalgia cronica

Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain.

Ivo R, Nicklas A, Dargel J, Sobottke R, Delank KS, Eysel P, Weber B

Eur Spine J. 2013 Sep;22(9):1958-64. doi: 10.1007/s00586-013-2692-x. Epub 2013 Feb 8.

Abstract

Obiettivo: la lombalgia cronica (CLBP) è uno dei principali disturbi del dolore con crescenti implicazioni economiche e sociali. Poiché la CLBP è un processo multidimensionale che si associa a comorbidità quali ansia e depressione, il suo trattamento rappresenta ancora una sfida. I progressi nel campo delle tecniche di imaging in vivo del cervello hanno permesso di effettuare analisi sempre più dettagliate dell'eziologia e della patogenesi del dolore cronico; tuttavia, resta ancora da chiarire il meccanismo esatto della cronicizzazione della LBP. Lo studio ha come obiettivo l'analisi delle alterazioni neuro-strutturali che avvengono nei pazienti con CLBP e la valutazione del ruolo delle comorbidità e dei loro fondamenti neuro-strutturali. **Metodi:** abbiamo esaminato un gruppo ben caratterizzato di 14 pazienti con CLBP e 14 controlli sani eseguendo RM strutturali e misure psicometriche. Utilizzando un algoritmo migliorato per la normalizzazione cerebrale (DARTEL), abbiamo eseguito una morfometria basata sui voxel (VBM). Sono state eseguite analisi di correlazione per valutare il ruolo dell'ansia e della depressione nelle alterazioni neuro-strutturali. **Risultati:** dalle misure psicometriche sono emersi punteggi significativamente maggiori per depressione e ansia. L'analisi VBM ha mostrato una diminuzione significativa della densità della materia grigia nelle zone associate all'elaborazione e modulazione del dolore, cioè nella corteccia prefrontale dorsolaterale, nel talamo e nella corteccia cingolata mediale. Relativamente ai punteggi per ansia e depressione, non abbiamo osservato alcuna correlazione con i dati strutturali. **Conclusioni:** in questo studio abbiamo rilevato prove evidenti delle alterazioni dell'architettura della materia grigia in pazienti con CLBP a livello delle regioni cerebrali che hanno un ruolo importante nella modulazione e nel controllo del dolore. I nostri risultati soddisfano l'ipotesi di un 'segno cerebrale' nelle condizioni dolorose croniche. I risultati della valutazione psicometrica sottolineano l'importanza di un approccio terapeutico interdisciplinare che comprenda una valutazione e un trattamento ortopedico, neurologico e psicologico.

Commento

Carlo Trevisan

Il valore scientifico

Studio caso controllo su 14 pazienti affetti da lombalgia cronica e 14 volontari sani appaiati per sesso ed età. Lo studio è di interesse perché utilizza delle sofisticate elaborazioni di immagini ottenute con apparecchi di risonanza a 3 tesla (di elevata potenza e quindi di elevata risoluzione) per valutazione comparative della morfometria cerebrale da associare a valutazioni psicometriche.

Lo studio

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emotiva sgradevole associata ad un danno reale o potenziale dei tessuti, o descritto con i termini di tale danno. La lombalgia (LBP) è uno dei più importanti disturbi del dolore con crescenti implicazioni sociali ed economiche.

La maggior parte dei casi di mal di schiena è idiopatica ed è auto-limitata, con il 90% dei pazienti che ritornano al lavoro entro alcune settimane; tuttavia, con l'aumentare della durata del dolore il risultato peggiora e le forme croniche (con dolore che dura oltre 1 anno) pur essendo la minoranza (4,6-8,8%) rappresentano la maggior parte dei costi.

L'avanzamento nelle tecnologie di imaging in vivo del cervello ha consentito crescenti intuizioni nell'eziologia del dolore cronico. Nei pazienti che soffrono di dolore cronico viene ipotizzata una riorganizzazione strutturale e funzionale del cervello che contribuisce allo sviluppo ed al mantenimento della patologia.

Alterazioni cerebrali simili possono essere osservate in diversi disturbi da dolore cronico come il mal di schiena cronico, la sindrome dell'intestino irritabile, la fibromialgia, la cefalea cronica e la sindrome da dolore regionale cronico (CRPS), perciò può essere discusso se il dolore cronico possa essere considerato come una malattia distinta.

Questo studio, ha confrontato 14 pazienti affetti da lombalgia cronica (durata del dolore > 1 anno) e 14 volontari sani appaiati per sesso ed età per identificare differenze neuro anatomiche sulla base dei reperti di morfometria su base voxel (VBM) ottenuti con la risonanza magnetica. Sugli stessi soggetti sono state ottenute delle valutazioni psicometriche per valutare il ruolo delle comorbidità psicologiche nel LBP cronico e loro basi neurostrutturali.

Le valutazioni psicometriche utilizzate sono state: il questionario NEO-FFI che valuta 5 dimensioni della personalità: nevrosi, estroversione, apertura a nuove esperienze, affabilità e consapevolezza. Inoltre, ansia e depressione sono stati misurati utilizzando il Beck's Depression Inventory (BDI-II) e il Beck's Anxiety Inventory (BAI).

Riguardo il questionario NEO-FFI, i pazienti con LBP cronico hanno mostrato punteggi significativamente più elevati per la nevrosi e significativamente più bassi per l'apertura a nuove esperienze.

Nove pazienti su 14 con LBP cronico hanno dimostrato una forma di depressione da lieve a severa contro nessuna depressione nei volontari sani, e 12 pazienti su 14 un'ansia da moderata e severa mentre tutti i volontari sani evidenziavano un'ansia lieve.

Per quanto riguarda i risultati dell'imaging, il volume totale della materia grigia e della materia bianca è risultato significativamente ridotto nei pazienti rispetto ai volontari sani.

Nelle differenze della materia grigia regionale, sono stati osservati diversi cluster significativi con ridotta densità di materia grigia nei pazienti con LBP cronica nelle aree:

- giro cingolato mediano: zona della corteccia del lobo prefrontale situata al di sopra del corpo calloso, parte del sistema limbico; presiede al coordinamento tra afferenze sensitive ed elaborazioni emozionali e produce, se stimolato, varie combinazioni di effetti vegetativi e somatici; i primi includono, alterazioni respiratorie e circolatorie (riduzione della frequenza respiratoria e cardiaca, e della pressione arteriosa) o gastrointestinali e pupillari (alterata peristalsi e midriasi); quelli somatici consistono soprattutto in modificazioni del tono muscolare e della motilità volontaria.

- talamo: una struttura del diencefalo, posto bilateralmente ai margini laterali del terzo ventricolo centro intercalato sulle vie della sensibilità somatica, con funzioni di integrazione e di arricchimento, grazie alle connessioni col sistema limbico, il quale trasporta contenuti emozionali della percezione sensitiva; regola la componente motoria grazie ai circuiti pallido-talamo-corticale (sistema extrapiramidale) e cerebello-talamo-corticale (regolazione del tono muscolare), attiva la corteccia encefalica ed ha una funzione associativa tra aree corticali diverse.

- corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC): porzione di corteccia cerebrale del lobo frontale deputata all'organizzazione e pianificazione dei comportamenti complessi e delle cognizioni di livello superiore, che vanno dalle azioni volontarie e logicamente ordinate, alla programmazione motoria, alla fluidità verbale, all'apprendimento e all'utilizzo di concetti e strategie. Secondo concezioni recenti, la corteccia prefrontale è la sede dei processi decisionali e dell'etica e svolge tutte queste funzioni anche in associazione con il talamo e i

gangli della base, formando i cosiddetti circuiti fronto-sottocorticali.

La letteratura

Nel presente studio le analisi psicometriche hanno confermato l'esistenza di alterazioni psicologiche associate al LBP cronico. E' particolarmente degno di nota che fossero stati esclusi pazienti con una storia conosciuta di disturbi psichiatrici.

Alcuni studi in vivo con la spettroscopia protonica a voxel singolo mediante la risonanza magnetica nel campo della lombalgia cronica (CLBP) hanno rivelato alterazioni della chimica cerebrale in pazienti con dolore cronico, per esempio all'interno della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC).

Altri studi di morfometria su base voxel (VBM) hanno confrontato i volumi di sostanza bianca e grigia in specifiche aree cerebrali ed hanno dimostrato delle modifiche di sostanza grigia del cervello in regioni connesse con l'elaborazione del dolore (DLPFC, talamo, ponte dorso laterale e corteccia somatosensoriale).

Come previsto dai risultati degli studi precedenti, l'analisi morfometrica del cervello ha rivelato una significativa diminuzione di densità della materia grigia in diverse regioni che giocano un potenziale ruolo nella patogenesi del dolore cronico.

Il talamo è una fonte importante di ingresso alla corteccia degli stimoli nocicettivi ed i processi talamo-corticali svolgono un ruolo importante nelle condizioni di dolore cronico.

Sulla base di questa ipotesi, il talamo è divenuto un obiettivo importante in neurochirurgia per il trattamento con stimolazione cerebrale profonda delle sindromi da dolore cronico.

Una regione di eccezionale interesse negli studi di imaging cerebrale delle condizioni di dolore cronico è la corteccia prefrontale dorsolaterale. Studi precedenti con la PET hanno suggerito un ruolo importante della DLPFC nel controllo della percezione del dolore mediante la modulazione delle vie cortico-sottocorticali e cortico-corticali.

Inoltre, diversi studi hanno messo in evidenza il ruolo potenziale della DLPFC nell'analgesia da placebo e nel dolore da catastrofizzazione.

In uno studio sulla chimica del cervello di pazienti con mal di schiena cronico con la spettroscopia protonica mediante risonanza magnetica, Grachev e colleghi hanno dimostrato un esaurimento di N-acetil aspartato e glucosio all'interno della DLPFC.

Inoltre, Rodriguez-Raecke e collaboratori, studiando pazienti affetti da dolore cronico per artrosi dell'anca hanno dimostrato una reversibilità della riduzione della materia grigia nella DLPFC dopo protesi totale d'anca con buon risultato.

Questi ed altri studi mostrano in modo convincente l'importante coinvolgimento della DLPFC nella processazione del dolore ed evidenziano il potenziale di rimodellamento del cervello dopo un trattamento di successo.

Tuttavia, si deve essere prudenti nella interpretazione di questi risultati rispetto al solo dolore cronico, poiché, per esempio, la DLPFC è stata segnalata coinvolta nei disturbi depressivi importanti.

I cambiamenti nella architettura della materia grigia del cervello possono anche essere guidati da comorbidità quali ansia e depressione, ma i risultati dello studio non hanno trovato correlazioni tra ansia o depressione e dati strutturali.

Solo per quanto riguarda il punteggio BAI (ansia) è stata riscontrata una correlazione negativa significativa con il giro cingolato anteriore, zona ben nota per essere coinvolta nei disturbi dell'umore.

Il commento

Le nuove tecniche di imaging in vivo e di studio metabolico del cervello stanno confermando che il dolore cronico altera profondamente l'architettura e la biochimica cerebrale. Nel prossimo futuro, la ricerca si incamminerà sempre di più su questo percorso.

Sebbene oggi questi studi non ci danno immediati riscontri pratici, è importante avere traccia di questi progressi per cogliere le opportunità terapeutiche e di ricerca che emergeranno.

Non dobbiamo infatti dimenticare che è molto probabile che i trattamenti fisioterapici multimodali abbiano la possibilità di aggredire il dolore cronico su più fronti, non ultimo quello dell'ansia, della paura e della catastrofizzazione.

| Designazione AAL | Area di Brodmann | Picco T-score | Numero voxel | Coordinata del picco (MNI) | | |
|---------------------------------------|------------------|---------------|--------------|----------------------------|-----|-----|
| | | | | X | Y | Z |
| Giro linguale R | BA 17 | 6.66 | 182 | 16 | -85 | -4 |
| Giro occipitale medio L | BA 39 | 5.80 | 132 | -34 | -69 | 36 |
| Giro orbitale inferiore L | BA 47 | 5.51 | 364 | -37 | 33 | -15 |
| Retto L | BA 25 | 5.50 | 2859 | -7 | 13 | -25 |
| Corteccia prefrontale dorsolaterale R | BA 9 | 5.43 | 2373 | 18 | 52 | 9 |
| Cingolo medio R | BA 24 | 5.37 | 775 | 0 | -4 | 28 |
| Giro sopramarginale R | BA 40 | 4.91 | 444 | 58 | -27 | 40 |
| Giro precentrale L | BA 6 | 4.87 | 542 | -60 | -7 | 13 |
| Giro temporale inferiore R | BA 37 | 4.87 | 227 | 46 | -51 | -22 |
| Talamo R | | 4.67 | 259 | 4 | -4 | 12 |
| Opercolo rolandico R | BA 22 | 4.49 | 154 | 57 | 9 | 1 |
| Postcentrale R | BA 3 | 4.16 | 111 | 21 | -34 | 67 |
| Giro temporale inferiore R | BA 19 | 4.06 | 120 | 51 | -58 | -6 |
| Frontale superiore mediale R | BA 8 | 3.97 | 124 | 12 | 31 | 58 |
| Giro temporale inferiore R | BA 21 | 3.91 | 120 | 63 | -36 | -15 |
| Opercolo rolandico R | BA 13 | 3.90 | 125 | 46 | -12 | 22 |

Differenze relative alla densità della materia grigia tra i pazienti con CLBP e i soggetti di controllo (controlli > pazienti)

Domande per la Formazione a Distanza (FAD)

2015-F1-35-1) In questo studio, quale di queste aree cerebrali nei pazienti con lombalgia cronica ha evidenziato una significativa riduzione della sostanza grigia?

- a. Talamo
- b. Giro cingolato mediano
- c. Corteccia prefrontale dorsolaterale
- d. Tutte le precedenti

*Tutte le domande dei singoli articoli (identificate dal codice sopra indicato) saranno raccolte nel **questionario finale** che dovrà essere compilato nel mese di dicembre da parte di coloro che si sono iscritti (o si iscriveranno) al programma facoltativo di FORMAZIONE A DISTANZA - **FAD** (vedi www.gss.it/associa.htm) per conseguire l'ATTESTATO GSS FAD o i 50 CREDITI ECM FAD*