

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ

ΜΑΪΟΣ 2021 | 3

Νευροβιολογικοί Μηχανισμοί που συμβάλλουν στην Οσφυαλγία

Δεν υπάρχει ενιαίος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την οσφυαλγία

Όλοι οι μηχανισμοί που παρατίθενται υποστηρίζονται από εμπειρικές μελέτες σχετικά με τον ρόλο τους στην εμπειρία του πόνου της οσφυαλγίας και φαίνεται να συσχετίζονται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της, όπως η ένταση του πόνου, η διάρκεια ή η σχετική αναπηρία. Εξακολουθεί να μην είναι σαφές τι ακριβώς προκαλεί την οσφυαλγία στο 85-95% των περιπτώσεων που ταξινομούνται ως μη ειδικές. Είναι πιθανόν ότι πολλοί από αυτούς τους μηχανισμούς αλληλεπιδρούν ή αντανακλούν αλληλεπικαλυπτόμενες διεργασίες που, καθώς συνδυάζονται με γενετικούς, επιγενετικούς, εξατομικευμένους παράγοντες ή άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής, οδηγούν τελικά σε χρόνια οσφυαλγία. Οι ακριβείς μηχανισμοί και οι αλληλεπιδράσεις φαίνεται ότι διαφέρουν μεταξύ των ατόμων. Αυτό καθιστά απαραίτητο την συνέχιση των ερευνητικών προσπαθειών με στόχο τον εντοπισμό και αντιμετώπιση εκείνων των μηχανισμών που σχετίζονται εξατομικευμένα με τον κάθε ασθενή. Αυτό το ενημερωτικό δελτίο συνοψίζει εν συντομία μερικούς περιφερικούς και κυρίως κεντρικούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να συμβάλλουν στην πρόκληση της οσφυαλγίας. Δεν καλύπτονται συγκεκριμένες αιτίες οσφυαλγίας που οφείλονται π.χ. σε κατάγματα, λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές, συμπίεση των νευρικών ριζών κ.λ.π., καθώς η παθοφυσιολογία και η θεραπεία τους είναι πιο κατανοητές.

Άτομα με οσφυαλγία εμφανίζουν αλλαγές στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

1. Σε άτομα με οσφυαλγία αλλά και σε ζωικά μοντέλα οσφυαλγίας έχει παρατηρηθεί φλεγμονή, ευαισθητοποίηση και μεταβολές στη νεύρωση των δομών της σπονδυλικής στήλης.

Ακόμη και σε απουσία σαφούς συμπίεσης των νεύρων μετά από κήλη δίσκου (η οποία αποτελεί μία συγκεκριμένη αιτία πόνου στην μέση), συμβαίνουν αλλαγές στο περιφερικό νευρικό σύστημα οι οποίες ενδέχεται να συμβάλουν στην ανάπτυξη της οσφυαλγίας. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει την παρουσία φλεγμονής εντός μυοσκελετικών δομών σε δείγματα ορού και ιστού ατόμων με οσφυαλγία [6; 12; 14]. Περαιτέρω, ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η συμπίεση και ο εκφυλισμός του μεσοσπονδύλιου δίσκου συνοδεύονται με αύξηση της παρουσίας φλεγμονωδών μεσολαβητών, αυξημένη αισθητηριακή νεύρωση του δίσκου και νευροπλαστικές αλλαγές τόσο στους περιφερικούς όσο και στους νωτιαίους αισθητικούς νευρώνες [22; 23]. Αυτές οι αλλαγές υποδηλώνουν έναν βιολογικό μηχανισμό πόνου που προκύπτει μέσω του εκφυλισμού του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Άτομα με οσφυαλγία παρουσιάζουν μεταβολές στην ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα.

2. Η ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα, ειδικά στην πίεση, μπορεί να κυμαίνεται στην οσφυαλγία, αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με μελλοντικό πόνο ή αναπηρία.

Η ευαισθησία σε επώδυνα πιεστικά ερεθίσματα έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε πληθυσμούς με οσφυαλγία. Αυτό έχει προταθεί να αντικατοπτρίζει την περιφερειακή ευαισθητοποίηση όταν αξιολογείται τοπικά, αλλά μπορεί να υποδηλώνει γενικότερη ευαισθητοποίηση των κεντρικών μηχανισμών όταν αξιολογείται σε απομακρυσμένες τοποθεσίες [3]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο ουδός του πόνου κατά την άσκηση πίεσης μειώνεται σε άτομα με οσφυαλγία σε σύγκριση με άτομα χωρίς πόνο [7], γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άτομα με οσφυαλγία εμφανίζουν τοπική υπερευαισθησία στην πίεση. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με σοβαρή ή κυρίως με εκτεταμένη οσφυαλγία εμφανίζουν επίσης εκτεταμένη υπεραλγησία στην πίεση [7]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπεραλγησία κυμαίνεται με την ένταση του πόνου και επιστρέφει στο φυσιολογικό με την αποδρομή του (ανεξάρτητα από το εάν η επίλυση του πόνου οφείλεται στη θεραπεία ή στη φυσική εξέλιξη της νόσου) [19; 20; 26; 31]. Επίσης, δεν υπάρχει ένδειξη προγνωστικής αξίας από τον ουδό του πόνου [16; 18; 25]. Συνολικά, αυτό υποδηλώνει ότι η τοπική και εκτεταμένη υπερευαισθησία στην πίεση ή η ευαισθησία στην ψηλάφηση ως κλινική συσχέτιση, ακόμη και αν δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα χρονιότητας, μπορεί να χρησιμεύσει ως εργαλείο για την επιβεβαίωση και/ή την παρακολούθηση των αλλαγών στην κατάσταση του πόνου με την πάροδο του χρόνου.

3. Στα άτομα με χαμηλή οσφυαλγία παρατηρείται συχνά ενισχυμένη διευκόλυνση του πόνου (pro-nociceptive mechanisms), αλλά αυτό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης αλγαισθησίας.

Πολλές ερευνητικές ομάδες εξετάζοντας την αύξηση στην αντίληψη του πόνου ή την αντανάκλαστική απόσυρση μετά από επαναλαμβανόμενη επιβλαβή διέγερση, προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν τον συνολικό χρόνο εμφάνισης του πόνου σε ασθενείς με οσφυαλγία. Αυτό το μέτρο είναι συνήθως αυξημένο σε άτομα με χαμηλή οσφυαλγία και δείχνει κάποια σχέση με τη σοβαρότητα του πόνου [7;21]. Στην πραγματικότητα, καθώς πρόκειται για σχετικά ομοιογενές εύρημα, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει αυτά τα αντανάκλαστικά μέτρα διευκόλυνσης ως ένα πιθανό διακριτό εργαλείο σε ασθενείς με χαμηλή οσφυαλγία. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι αυτή η ενίσχυση στη διευκόλυνση ενδέχεται να υποχωρήσει καθώς ο πόνος υποχωρεί και επομένως μπορεί απλώς να αντικατοπτρίζει τη συνεχιζόμενη αλγαισθησία σύμφωνα με τις αρχικές θεωρητικές βάσεις [15].

4. Άτομα με οσφυαλγία εμφανίζουν μειωμένους ενδογενείς ανασταλτικούς μηχανισμούς (anti-nociceptive mechanisms).

Πολλές ψυχοσωματικές μελέτες, για να συγκρίνουν την ενδογενή κατιούσα ανασταλτική λειτουργία μεταξύ ατόμων με και χωρίς οσφυαλγία, έχουν χρησιμοποιήσει μία ρυθμισμένη διαμόρφωση πόνου, μια δοκιμή για το πόσο καλά τα άτομα αναστέλλουν την εμπειρία ενός επώδυνου ερεθίσματος παρουσία ενός άλλου τονικού επώδυνου ερεθίσματος. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα με οσφυαλγία παρουσιάζουν διαταραχές στην ενεργοποίηση των ενδογενών ανασταλτικών μηχανισμών σε σύγκριση με τους μάρτυρες, διαταραχές οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη διάρκεια και σοβαρότητα της χαμηλής οσφυαλγίας [7; 21]. Επίσης, μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) δείχνουν μειωμένη επικοινωνία μεταξύ των προμετωπιαίων περιοχών και την περί τον υδραγωγό φαϊά ουσία [38] -μια περιοχή που εμπλέκεται σημαντικά στην αντίληψη του πόνου και την ενεργοποίηση των

ανασταλτικών μηχανισμών. Αυτό έχει ερμηνευτεί ως μειωμένη ικανότητα έναρξης της φλοιϊκής κατιούσας αναστολής σε επιβλαβή ερεθίσματα. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η μειωμένη ανταπόκριση του κατιόντος ανασταλτικού συστήματος επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου καθώς ο πόνος επιμένει, όπως παρατηρείται μετά από τραυματισμούς νεύρων σε ανθρώπους και ζώα [5; 9], ή εάν αυτή η ίδια προδιαθέτει/ συμβάλλει στην εξέλιξη του πόνου. Ορισμένες αρχικές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η μειωμένη ενδογενής αναστολή μπορεί να προϋπάρχει της έναρξης ιδιοπαθούς αυχεναλγίας [30], ωστόσο τα ευρήματα δεν είναι σταθερά και επαναλαμβανόμενα

5. Η αυξημένη ευαισθησία σε ψυχρά ερεθίσματα σε άτομα με αυχεναλγία μπορεί να σχετίζεται με την πρόγνωση, όμως σε αυτή τη σχέση ενδέχεται να μεσολαβούν ψυχολογικοί παράγοντες.

Υπερευαισθησία στο κρύο έχει αποδειχθεί σε πληθυσμούς με διαταραχή μετά Whiplash Κάκωση (Whiplash-Associated Disorder) [33], και υπήρξε ένας από τους προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη σοβαρότερης συμπτωματολογίας [27]. Ομοίως, έχει παρατηρηθεί συσχετισμός μεταξύ του ουδού πόνου που εκλύεται από ψυχρό ερέθισμα και ψυχολογικών παραγόντων όπως η καταστροφολογία του πόνου ή το άγχος, τα οποία επίσης ανεξάρτητα έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση σε πληθυσμούς που βιώνουν πόνο.

Άτομα με οσφυαλγία παρουσιάζουν αλλαγές στη δομή του φλοιού, τη διεγερσιμότητα και τη συνδεσιμότητα.

6. Έχει παρατηρηθεί μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας σε άτομα με οσφυαλγία.

Σε αρκετές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία έχει εντοπιστεί μειωμένος ο συνολικός όγκος της φαιάς ουσίας του εγκέφαλου, με απώλεια φαιάς ουσίας κυρίως στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και στο θάλαμο [2; 4]. Η απώλεια της φαιάς ουσίας ήταν πιο σοβαρή στα άτομα με στοιχεία νευροπαθητικού πόνου ή αυξημένη αναπηρία. Καθώς αυτές οι περιοχές συμμετέχουν στην επεξεργασία και τη τροποποίηση των πληροφοριών που σχετίζονται με τον πόνο, και καθώς κάποιες διακυμάνσεις στην απώλεια της φαιάς ουσίας σχετίστηκαν με τη διάρκεια του πόνου, θεωρήθηκε ότι αυτό οφειλόταν σε υπερβολική χρήση. Τέτοιου είδους αλλαγές έχει αποδειχθεί ότι είναι αναστρέψιμες [29]. Ο ακριβής συσχετισμός και η επίπτωση αυτών των διαφορών στην φλοιώδη φαιά ουσία δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

7. Άτομα με οσφυαλγία παρουσιάζουν αλλαγές στην φλοιϊκή αντιπροσώπευση των μυών του κορμού.

Μελέτες σε άτομα με οσφυαλγία έχουν δείξει το λεγόμενο «μουτζούρωμα» των χαρτών του κινητικού φλοιού σε σύγκριση με άτομα χωρίς πόνο [8; 28], το οποίο φαίνεται να σχετίζεται με την ένταση του πόνου στην οσφύ [28]. Αυτό σημαίνει ότι όταν, κατά τη μαγνητική διεγερση του κινητικού φλοιού, επιχειρείται σαν απόκριση η ενεργοποίηση των μυών, υπάρχουν λιγότερες σαφώς καθορισμένες περιοχές που παράγουν αποκρίσεις σε κάθε έναν από τους μύς ή δημιουργούν κινητικά μοτίβα. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την υιοθέτηση μιας αλλαγής στη στάση του σώματος αυτών των ατόμων [35], τα οποία μειώνουν το εύρος και την ποικιλία της κίνησή τους, προκειμένου να αποφύγουν την έκλυση του πόνου. Μια μεγάλη τρέχουσα μελέτη εξετάζει εάν αυτό το «μουτζούρωμα» σχετίζεται, μεταξύ άλλων παραγόντων, και με την εξέλιξη του πόνου [11], αλλά τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη οριστικοποιηθεί.

8. Τα άτομα με οσφυαλγία μπορεί να παρουσιάσουν τροποποιημένες φλοιϊκές ομοιοστατικές αντιδράσεις.

Όταν εφαρμόζονται δύο συνεχόμενες επαναλήψεις εγκεφαλικής διέγερσης αποσκοπώντας στην αναστολή της φλοιϊκής διέγερσιμότητας, στα υγιή άτομα χωρίς πόνο συνήθως εμφανίζεται μια ομοιοστατική απόκριση. Αυτό σημαίνει ότι, παρότι συνήθως η απόκριση έχει ανασταλτικό χαρακτήρα, παρατηρείται μια διεγερτική απόκριση μετά τη δεύτερη περίοδο διέγερσης, που ερμηνεύεται ως ένας ομοιοστατικός μηχανισμός για τη διατήρηση της διέγερσης εντός ασφαλών ορίων. Ωστόσο, σε ασθενείς με χαμηλή οσφυαλγία, πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτός ο μηχανισμός μπορεί να είναι εξασθενημένος, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην κακή προσαρμοστική πλαστικότητα και την επιμονή του πόνου [34].

9. Η συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου μπορεί να μεταβληθεί σε άτομα με οσφυαλγία.

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου σε άτομα με οσφυαλγία είναι διαφορετική από την αντίστοιχη ατόμων χωρίς πόνο. Επιπλέον, αυτά τα μοτίβα συνδεσιμότητας φαίνεται να αλλάζουν κατά τη μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο, από δίκτυα αισθητηριακής διάκρισης σε δίκτυα σχετιζόμενα με την συναισθηματική επεξεργασία [36; 37; 39]. Ο αντίκτυπος αυτών των αλλαγών δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως.

10. Διάφορα σωματοαισθητικά ελλείμματα μπορεί επίσης να υπάρχουν σε πληθυσμούς με οσφυαλγία.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μειωμένη αισθητηριακή διάκριση, π.χ. διάκριση δύο σημείων και γραφαισθησία, σε άτομα με οσφυαλγία σε σύγκριση με άτομα χωρίς πόνο [1; 10; 13; 17], η οποία έχει συνδεθεί με δομικές μεταβολές στον σωματοαισθητηριακό φλοιό [13]. Επιπλέον, η εικόνα του σώματος και οι αντιλήψεις σχετικά με την εμφάνιση και τη λειτουργία της οσφύς μπορούν να διαστρεβλωθούν σε άτομα με χαμηλή οσφυαλγία και οι στρεβλώσεις αυτές σχετίζονται τόσο με τη διακριτική ικανότητα της αφής όσο και με τα κλινικά χαρακτηριστικά [24; 32]. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν αλλαγές στη σωματοαισθητηριακή διαδικασία σε άτομα με οσφυαλγία, οι οποίες πιθανόν να επιδέχονται παρέμβαση είτε μέσω αισθητηριακής ανατροφοδότησης ή επανεκπαίδευσης όπου απαιτείται.

Όπως παρουσιάζεται στο παρόν δελτίο, πολλοί διαφορετικοί νευροβιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να παίζουν παθοφυσιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη ή τη συντήρηση του πόνου στην οσφύ. Η ακριβής φύση και η συμβολή κάθε μηχανισμού μεταξύ ατόμων και υποομάδων ατόμων με οσφυαλγία μένει ακόμη να διευκρινιστεί.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

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, Millicamps 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-Khoushahi 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.

AUTHORS

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

REVIEWERS

Petra Schweinhardt, MD
Head, Chiropractic Research
Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD
Professor, Department of Anesthesiology University of Minnesota, USA

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ -ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Κατερίνα Τσιρογάννη
Αναισθησιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ ΓΝ Κατερίνης