

SENSIBILISATION CENTRALE ET MODIFICATION DU TRAITEMENT CENTRAL DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE LOMBALGIES

Nathalie Roussel^{1,2,3}, Barbara Cagnie⁴, Mieke Dolphens⁴, Filip Struyf^{1,2,3},
Lieven Danneels⁴, Jo Nijs^{2,3,5}, Rob Oostendorp^{6,7}, Mira Meeus^{1,2,4}

1. Sciences de la révalidation et Kinésithérapie, Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Universiteit Antwerpen;
2. Groupe de recherche «Pain in motion» (www.paininmotion.be);
3. Kinésithérapie et Physiologie humaine, Faculté d'Éducation physique et de Kinésithérapie, Vrije Universiteit Brussel;
4. Sciences de la révalidation et Kinésithérapie, Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Universiteit Gent;
5. Médecine physique et Révalidation, Universitair Ziekenhuis Brussel;
6. Scientific Institute for Quality of Healthcare, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen;
7. Thérapie manuelle, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Vrije Universiteit Brussel

Ces dernières années, les connaissances et la compréhension de la neurophysiologie de la douleur ont énormément progressé. On a constaté des dysfonctions au niveau du système nerveux central, susceptibles d'expliquer partiellement les plaintes, chez divers groupes de patients présentant des symptômes «inexpliqués» et «inexplicables». Certains éléments indiquent qu'un pourcentage des patients souffrant de lombalgies présentent également des signes de sensibilisation centrale et des troubles du traitement central de la douleur. Cet article de synthèse a pour but de résumer les preuves actuelles d'études ayant évalué la sensibilisation centrale et les modifications du traitement central de la douleur chez les patients souffrant de lombalgies. En premier lieu, nous traiterons des signes cliniques de la sensibilisation. Ensuite, nous discuterons des résultats d'études ayant évalué, d'une part, les dysfonctions au niveau de la transmission nociceptive dans la moelle épinière et des neurones secondaires ascendants (transmission nociceptive *bottom-up*) et, d'autre part, les dysfonctions au niveau des systèmes de contrôle nociceptif centraux descendants (modulation *top-down* de la douleur). Nous commenterons également brièvement les études plus récentes ayant évalué les troubles du traitement de l'information nociceptive au niveau du cerveau ou les facteurs cognitivo-émotionnels en rapport avec la modulation de la douleur. Enfin, nous analyserons les résultats et présenterons quelques implications cliniques.

Tableau 1: Estimation des coûts médicaux pour le diagnostic et le traitement des patients souffrant de lombalgies en 2004 en Belgique.

	Estimation des coûts en €
Consultations chez le généraliste	11 518 771
Imagerie médicale	36 971 205
Antalgiques	4 652 396
Chirurgie et traitement minimal invasif de la douleur	81 675 161
Stimulation de la moelle épinière	3 301 278
Kinésithérapie	19 312 615
Revalidation	6 754 355

Environ trois quarts de la population souffrent de lombalgies à un moment donné. Le caractère récidivant de ces plaintes entraîne en premier lieu une diminution de la qualité de vie et une gêne lors du fonctionnement quotidien du patient, mais il a également d'importantes implications socioéconomiques. Le rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé au sujet des lombalgies (1) permet d'estimer quelques coûts en Belgique (**Tableau 1**).

Longtemps, le diagnostic des lombalgies s'est ciblé sur une origine patho-anatomique des plaintes. La majorité des patients présentent des lombalgies «aspécifiques», ce qui signifie que la douleur ne peut être attribuée à des troubles des structures anatomiques des régions lombaire et pelvienne (2). L'observation selon laquelle 25% de la variance au niveau de l'intensité de la douleur peut être expliquée par la contribution conjointe de facteurs physiques et psychosociaux (3) confirme la nécessité d'études complémentaires au sujet des mécanismes sous-jacents de l'apparition – et surtout de la persistance – des lombalgies.

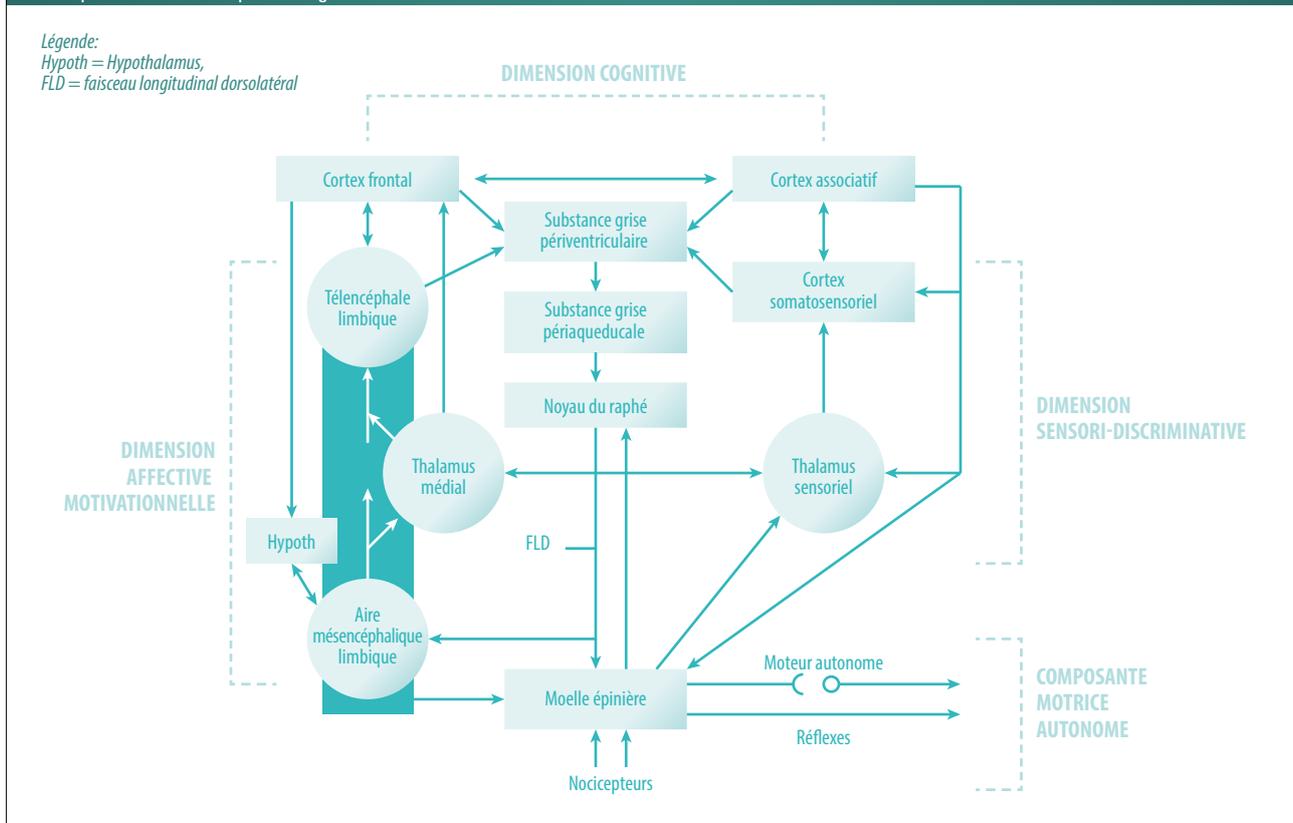
Plusieurs études conduites auprès d'autres groupes de patients présentant des plaintes musculosquelettiques idiopathiques ou inexpliquées et inexplicables ont démontré des modifications au niveau des fonctions du système nerveux central (4). L'activation prolongée des neurones de la corne dorsale, par exemple suite à une (menace de) lésion tissulaire (périphérique) répétée et permanente ayant une intensité noxique, peut entraîner une sensibilité accrue aux stimuli périphériques des fibres nerveuses nociceptives (sensibilisation périphérique ou hyperalgésie primaire) et une majoration de la réaction neuronale dans le système nerveux central, qui porte également le nom de sensibilisation centrale. La sensibilisation centrale est définie comme une réaction accrue (hyperexcitabilité) du système nerveux central à des stimuli incessants qui sont noxiques ou interprétés comme tels. Les caractéristiques de la sensibilisation

centrale sont notamment l'hyperalgésie secondaire (une réaction accrue à un stimulus sensoriel extérieur à la source primaire de la nociception), l'allodynie (un stimulus qui n'est normalement pas perçu comme nociceptif est brusquement ressenti comme douloureux) et la douleur référée généralisée (une douleur ressentie à un autre endroit que la source primaire de nociception) (4).

Ces troubles sensoriels médiés par une relation stimulus-réponse renforcée constituent la base de l'apparition et de la persistance de la sensibilisation centrale chez les patients souffrant de douleurs chroniques. Pendant des décennies, le cerveau des patients souffrant de douleurs chroniques a été considéré comme une *black box*, ce qui explique qu'on a très peu prêté attention au traitement de l'information nociceptive dans le cerveau. Les progrès remarquables enregistrés au niveau des techniques d'imagerie médicale cérébrale ont débouché sur une augmentation impressionnante du nombre d'études mises sur pied. Les mécanismes suivants ont notamment été étudiés dans différentes populations de patients: 1) réorganisation corticale et neuroplasticité maladaptative, 2) activité accrue de régions cérébrales impliquées dans le traitement des stimuli nociceptifs, 3) modifications structurelles du cerveau et 4) modifications au niveau de processus neurochimiques (5). La figure 1 donne un aperçu schématique des zones-clés du système nerveux central impliquées dans les systèmes de traitement des informations nociceptives (**Figure 1**).

Cet article de synthèse traitera successivement des éléments suivants: 1) les signes cliniques de la sensibilisation, 2) la dysfonction de la transmission nociceptive au niveau de la moelle épinière et des neurones secondaires ascendants, 3) la dysfonction des systèmes de contrôle nociceptif centraux descendants, 4) les troubles du traitement de l'information nociceptive dans le cerveau et 5) les facteurs cognitivo-émotionnels en rapport avec la modulation de la douleur. Enfin, nous commenterons les résultats et présenterons quelques implications cliniques.

Figure 1: Aperçu schématique des zones-clés du système nerveux central impliquées dans les systèmes de traitement des informations nociceptives. Modifié d'après Jänig 1990.



LES SIGNES CLINIQUES DE LA SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE ET CENTRALE

On utilise tant des stimuli thermiques qu'électriques ou mécaniques pour étudier l'hyperalgésie primaire et secondaire chez les patients souffrant de lombalgies. On utilise le terme d'hyperalgésie «*widespread*» ou généralisée si on observe des seuils douloureux abaissés dans des régions asymptomatiques (comme par exemple le doigt ou le front chez des patients souffrant de lombalgies).

Les différentes études indiquent qu'il n'existe pas de consensus au sujet de la présence d'une hyperalgésie généralisée chez les patients souffrant de lombalgies. Certaines études rapportent une hyperalgésie «*widespread*» à des endroits n'ayant aucun rapport avec la région lombaire (6-10), tandis que d'autres n'ont pas trouvé de différences au niveau des seuils douloureux entre les patients souffrant de lombalgies et les sujets témoins en bonne santé (11-13).

L'allodynie a été essentiellement étudiée à l'aide d'expériences animales, mais cependant pas – ou peu – chez les patients souffrant de lombalgies.

Une étude indique que les régions de douleur référée, résultant de l'injection d'une solution salée hypertonique

dans le muscle sous-épineux et le muscle tibial antérieur chez des patients souffrant de lombalgies, sont trois fois plus importantes comparativement aux régions observées chez les volontaires en bonne santé (14).

En résumé, nous pouvons affirmer que les études relatives aux manifestations cliniques de la sensibilisation périphérique et centrale donnent des résultats divergents. Les résultats dépendent fortement de la méthodologie utilisée et de l'hétérogénéité du groupe de patients étudiés, souffrant de lombalgies.

LA DYSFONCTION DE LA TRANSMISSION NOCICEPTIVE AU NIVEAU DE LA MOELLE ÉPINIÈRE ET DES NEURONES SECONDAIRES ASCENDANTS

Plusieurs études ont évalué la sommation temporelle ou «*wind-up*» en tant qu'élément de la transmission nociceptive *bottom-up*. A cet égard, on administre un même stimulus périphérique de manière répétée ou continue, suite à quoi la réaction des neurones dans la corne dorsale augmente progressivement. Plusieurs études démontrent que le seuil douloureux des patients souffrant de lombalgies diminue après une stimulation intensive, alors qu'il reste identique ou qu'il augmente chez les sujets témoins en bonne santé (11, 13, 15, 16).

Conclusion: il existe un trouble du traitement de l'information via les neurones nociceptifs primaires et secondaires dans la corne postérieure de la moelle épinière chez un sous-groupe de patients souffrant de lombalgies, comme en témoignent les études portant sur la sommation temporelle.

LA DYSFONCTION DES SYSTÈMES DE CONTRÔLE NOCICEPTIF CENTRAUX DESCENDANTS

L'activation du système de contrôle nociceptif endogène ou du système analgésique *top-down*, notamment au départ des zones-clés de la *medulla oblongata*, sur la corne postérieure de la moelle épinière n'a été évaluée que dans un nombre limité d'études chez les patients souffrant de lombalgies. Deux études ont spécifiquement évalué ce système analgésique pendant l'effort (12, 17). Chez les volontaires en bonne santé, l'effort entraîne une activation de ce système analgésique, suite à laquelle le seuil douloureux augmente après l'effort. Ceci est entre autres attribué à la libération d'opioïdes endogènes, de facteurs de croissance (18) et à d'autres mécanismes inhibiteurs, régulés au départ du système nerveux central (19). D'après les deux études conduites auprès de patients souffrant de lombalgies, il s'avère que le système analgésique endogène fonctionne normalement, contrairement à ce qu'on observe chez les patients souffrant du syndrome de fatigue chronique (12).

Sur la base des preuves actuelles, nous pouvons considérer que le système analgésique endogène fonctionne normalement pendant l'effort chez les patients souffrant de lombalgies.

LES TROUBLES DU TRAITEMENT DE L'INFORMATION NOCICEPTIVE DANS LE CERVEAU

La réorganisation corticale a été observée pour la première fois il y a près de 20 ans, chez des patients souffrant de douleurs chroniques « inexplicables », et ce, au moyen de la magnéto-encéphalographie (20). Cette technique permet de cartographier l'activité cérébrale via l'enregistrement des champs magnétiques générés par un courant électrique naturel. Il s'est avéré que la localisation de l'activité maximale dans le cortex somatosensoriel primaire, générée pendant une stimulation nociceptive au niveau de la région lombaire, était déplacée en direction médiale chez les patients souffrant de lombalgies chroniques (20). Outre la réorganisation du cortex sensoriel, on dispose également d'études ayant constaté une réorganisation du cortex moteur chez les patients souffrant de lombalgies récurrentes (21).

En outre, différentes études indiquent une hyperactivité de diverses régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information nociceptive, comme notamment le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (aspect sensoridiscriminatif de la douleur), le cortex cingulaire antérieur et l'insula (aspect affectif-motivationnel de la douleur) et les régions corticales préfrontales (aspect cognitif de la douleur) (5). Ceci est représenté graphiquement à la **figure 1**. La littérature décrit ce phénomène comme une hyperactivité de la neuromatrice de la douleur (*pain neuromatrix*) (22, 23).

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, certains patients souffrant de lombalgies perçoivent plus rapidement une pression mécanique exercée au niveau du doigt comme une douleur (hyperalgésie généralisée). Dans une étude impliquant une telle expérience de pression, on a également mesuré l'activité cérébrale à l'aide de la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Chez les patients souffrant de lombalgies, on a démontré une augmentation de l'activité du cortex somatosensoriel, d'une partie des lobes pariétaux (information sensorielle) et du cervelet lorsqu'on exerçait une pression sur le doigt, alors que seul le cortex sensoriel controlatéral était actif chez les sujets témoins en bonne santé (9). Toutefois, au cours d'une tâche non douloureuse impliquant le tronc (la mise sous tension des muscles transverses de l'abdomen en décubitus dorsal), l'IRMf a également permis d'observer une hyperactivité du cortex cingulaire antérieur, du cortex pariétal et du cortex frontal (24).

Outre des troubles au niveau des fonctions cérébrales, on a également observé des modifications structurelles (morphologiques) chez les patients souffrant de lombalgies, et ce, au moyen de la morphométrie à base de voxel. Deux études indiquent une diminution de la quantité de substance grise au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, du tronc cérébral et du cortex somatosensoriel (25, 26). Cette perte de substance grise correspond à la diminution provoquée par un vieillissement de 10-20 ans. Dans une étude, la diminution de la substance grise était corrélée à la durée des plaintes (25). Dans l'autre étude, on a noté une forte relation négative entre le caractère désagréable de la douleur/l'intensité de la douleur et la quantité de substance grise (26). Toutefois, ces deux études ont donné des résultats contradictoires en ce qui concerne le thalamus (augmentation versus diminution de la substance grise chez les patients souffrant de lombalgies) (25, 26). Très récemment cependant, on a suivi une cohorte de patients souffrant de maux de dos subaigus durant un an. Cette étude indique que la diminution de la substance grise se produit surtout chez les patients qui évoluent vers une chronicisation de leurs lombalgies (27). Les patients qui récupéraient de leurs lombalgies présentaient une diminution significativement moindre de la substance grise (27).

Enfin, la spectroscopie monovoxel à résonance magnétique protonique effectuée *in vivo* a également permis d'observer des modifications neurochimiques telles qu'une diminution de la quantité de N-acétylaspartate et de glucose dans le cortex préfrontal dorsolatéral (28). La diminution du N-acétylaspartate était fortement corrélée à la dépression (29). De plus amples preuves en faveur d'une modification de l'activité neurochimique chez les patients souffrant de lombalgies ont été apportées par Siddal et al. (30). Dans leur étude, il était possible de distinguer les patients des volontaires en bonne santé par le biais d'une méthode de reconnaissance des schémas, sur la base des résultats d'examen d'imagerie (modifications neurochimiques) dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le thalamus (30).

En résumé, nous pouvons dire que des preuves croissantes indiquent que les patients souffrant de lombalgies présentent tant des troubles structurels que des troubles des fonctions, dans certaines régions cérébrales.

LA SENSIBILISATION COGNITIVO-ÉMOTIONNELLE

Les systèmes de modulation centrale de la douleur peuvent avoir une influence inhibitrice autant que facilitatrice sur le traitement de l'information nociceptive. Les noyaux situés dans la partie rostro-ventrale de la moelle allongée (noyaux du raphé) et la substance grise périaqueducule et périventriculaire constituent d'importants noyaux pour les voies inhibitrices descendantes qui se terminent dans les cornes postérieures de la moelle épinière aux mêmes endroits (couches I, II et V) que ceux où les fibres nerveuses nociceptives périphériques forment une synapse avec les neurones nociceptifs secondaires (5). Étant donné que ces noyaux reçoivent des afférences des cortex préfrontal et cingulaire, des amygdales et de l'hypothalamus (31), il semble logique que le traitement de l'information nociceptive puisse être très différent en fonction des processus affectifs et cognitifs. On sait depuis plusieurs années que le pronostic – en termes de récupération – des patients souffrant de lombalgies, chez qui des facteurs cognitivo-émotionnels (cf. drapeaux jaunes) jouent un rôle négatif, est remarquablement moins bon. L'influence facilitatrice de ces facteurs, projetés par la moelle rostro-ventrale et la substance grise périaqueducule sur les cornes dorsales de la moelle épinière, peut réduire l'inhibition des systèmes de modulation centrale de la douleur, provoquant ainsi une sensibilisation centrale. C'est pour cette raison que ceci porte le nom de «sensibilisation cognitivo-émotionnelle» (32).

Il n'existe que quelques études ayant examiné le rôle des facteurs cognitivo-émotionnels sur la modulation de la douleur chez les patients souffrant de lombalgies. On a par

exemple trouvé des différences significatives sur le plan de l'activité cérébrale entre deux groupes de patients souffrant de lombalgies (les groupes ont été distingués sur la base de «facteurs cognitivo-émotionnels» présents à des degrés plus ou moins marqués) (33), ce qui souligne plus avant l'importance de la différenciation des patients souffrant de lombalgies.

Bien qu'on sache depuis longtemps que les facteurs cognitivo-émotionnels jouent un rôle important chez les patients souffrant de (menace de) lombalgies chroniques, les preuves sont limitées pour affirmer que ces facteurs sont également liés à la fonction du système de contrôle inhibiteur nociceptif central descendant.

DISCUSSION ET IMPLICATIONS CLINIQUES

Contrairement à d'autres populations de patients, tels que les patients souffrant d'un *whiplash*, de fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique, seule une partie des patients souffrant de lombalgies présente des signes cliniques de sensibilisation centrale. Chez ces patients, le système analgésique endogène fonctionne normalement pendant un effort. Par contre, de plus en plus d'éléments indiquent qu'il peut exister une dysfonction au niveau de la transmission nociceptive dans la moelle épinière et qu'on note la présence de neurones secondaires ascendants, ainsi que de troubles au niveau des structures anatomiques et des fonctions cérébrales chez au moins une partie des patients souffrant de lombalgies (cf. référence 34 pour une analyse plus détaillée des études).

Les études portant sur la sommation temporelle ont indiqué qu'un trouble du traitement de l'information, via les neurones nociceptifs dans la corne postérieure de la moelle épinière, a d'importantes implications cliniques en ce qui concerne l'intensité de dose des stimuli mécaniques périphériques, par exemple, qui sont notamment utilisés en thérapie manuelle. Chez les patients souffrant de lombalgies qui présentent des signes de sensibilisation périphérique et centrale, le thérapeute doit faire preuve d'une extrême prudence au sujet de l'intensité de dose des techniques thérapeutiques manuelles. En effet, le système nerveux central interprète l'intensité de dose à visée thérapeutique comme une nouvelle source de nociception, ce qui peut majorer le degré de sensibilisation périphérique et centrale.

Chez les patients souffrant de lombalgies, le système analgésique fonctionne efficacement pendant l'effort, contrairement aux patients souffrant de plaintes idiopathiques telles que le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie ou des affections associées à un *whiplash* chronique, qui sont typiquement très symptomatiques après avoir fourni

des efforts physiques («*post-exertional malaise*»). Chez les patients souffrant de lombalgies, le fonctionnement efficace du système analgésique pendant l'effort représente une observation importante. Dans toutes les directives relatives au diagnostic et au traitement des patients souffrant de lombalgies, on formule la recommandation scientifiquement étayée selon laquelle le mouvement actif supervisé et la participation active sont au centre du processus de revalidation.

La diminution de la substance grise est intrigante. Les zones-clés dans le tronc cérébral sont mises en relation avec des mécanismes de contrôle nociceptifs inhibiteurs centraux. La perte de substance grise dans ces zones-clés peut entraîner une diminution de l'efficacité du mécanisme de contrôle inhibiteur nociceptif et une sensibilisation, notamment des cornes postérieures de la moelle épinière. Le patient perçoit les informations nociceptives comme une majoration de la douleur (26). La forte corrélation négative entre la quantité de substance grise dans le tronc cérébral et l'intensité de la douleur étaye cette hypothèse (26). Il est frappant de constater que les modifications au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral ont été observées dans bon nombre d'études. Le cortex préfrontal dorsolatéral est également impliqué dans le système de contrôle nociceptif inhibiteur et est aussi mis en rapport avec l'attention vis-à-vis de la douleur (35). Chez les volontaires en bonne santé, on a observé une relation négative entre l'activité au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et les pensées catastrophistes liées à la douleur (36). Chez les patients souffrant de lombalgies, la diminution de la quantité de N-acétylaspartate dans le cortex préfrontal dorsolatéral a été corrélée à la dépression (29). Le cerveau émotionnel joue un rôle important chez les patients souffrant de lombalgies; il mérite donc qu'on y accorde davantage d'attention lors du diagnostic et du traitement de ces patients.

Un nombre limité d'études ayant évalué l'effet du traitement a indiqué qu'au moins une partie des troubles observés au niveau du système nerveux central est réversible. C'est ainsi qu'on a démontré il y a près de dix ans que les patients souffrant de lombalgies, à qui on donnait des informations expliquant en détail la neurophysiologie de la douleur, présentaient une diminution significative de l'hyperactivité de la neuromatrice de la douleur (24).

Après cette intervention, seul le cortex sensoriel primaire était actif lors de l'exécution d'une tâche non douloureuse, tandis qu'une grande partie de la neuromatrice de la douleur présentait une activité avant cette intervention (24). Le même groupe d'étude a démontré que l'éducation à la douleur entraînait non seulement une diminution de la catastrophisation de la douleur, mais aussi une amélioration des possibilités physiques (par exemple se pencher en avant). Les modifications des facteurs cognitifs expliquaient 60-77% des modifications observées au niveau des facteurs physiques (37). Enfin, on a récemment démontré que les patients souffrant de lombalgies qui réagissaient positivement à un traitement chirurgical ou conservateur présentaient une augmentation significative de l'épaisseur corticale du cortex préfrontal dorsolatéral (38). Ici aussi, l'augmentation de l'épaisseur corticale était corrélée à la diminution de la douleur et des limitations physiques (38). Ces investigateurs soulignent dès lors la réversibilité des troubles touchant les structures anatomiques du système nerveux central.

Bien qu'une partie des mécanismes qui contribuent à l'apparition et surtout à la persistance des lombalgies soit élucidée, il reste beaucoup à faire pour pouvoir différencier les patients souffrant de lombalgies. Le problème sur le plan de la distinction des sous-groupes de patients est loin d'être résolu. En ce qui concerne le traitement, il existe à présent suffisamment d'arguments indiquant qu'une explication compréhensible au sujet de la neurophysiologie de la douleur (y compris la sensibilisation centrale) sous forme d'éducation à la douleur, combinée avec une participation active au processus de revalidation, représente un important pas en avant. En fonction du vécu du patient, on peut élaborer une stratégie thérapeutique optimale, lors de laquelle l'activation du patient – au moyen de revalidation cognitivo-comportementale et de revalidation physique ciblée – occupe une position centrale. Cette approche combinée est actuellement évaluée chez des patients souffrant de lombalgies chroniques dans une vaste étude conduite par des collègues de différentes universités flamandes*. Affaire à suivre !

Note

* Les médecins ou les patients qui souhaitent davantage d'informations au sujet de cette étude peuvent en faire la demande via chronischepijn@ugent.be.

Références

1. Nielsens H, Van Zundert J, Mairiaux P, et al. Chronische lage rugpijn. KCE reports 2006;48A. F.K.v.d.g.C.f.d.e.d.s.d. santé, ed. (Brussel).
2. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 2:S169-91.
3. Peters ML, Vlaeyen JW, Weber WE. The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain disability. *Pain* 2005;113:45-50.
4. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-15.
5. Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:375-90.
6. Clauw DJ, Williams D, Lauerma W, et al. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine* 1999;24:2035-41.
7. Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, et al. Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage* 2002;16:158-68.
8. Giesbrecht RJ, Battie MC. A comparison of pressure pain detection thresholds in people with chronic low back pain and volunteers without pain. *Phys Ther* 2005;85:1085-92.
9. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613-23.

10. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, et al. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005;9:267-75.
11. Diers M, Koeppe C, Diesch E, et al. Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: an EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:76-83.
12. Meeus M, Roussel NA, Truijien S, et al. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010;42:884-90.
13. Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA. Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation. *Pain* 1989;39:69-76.
14. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain* 2007;11:415-20.
15. Arntz A, Merckelbach H, Peters ML, et al. Chronic low back pain, response specificity and habituation to painful stimuli. *Journal of Psychophysiology* 1991;5:177-88.
16. Kleinbohl D, Holzl R, Moltner A, et al. Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 1999;81:35-43.
17. Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, et al. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:183-90.
18. Koltyn KF, Arbogast RW. Perception of pain after resistance exercise. *Br J Sports Med* 1998;32:20-4.
19. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
20. Flor H, Braun C, Elbert T, et al. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 1997;224:5-8.
21. Tsao H, Danneels LA, Hodges PW. ISSLS prize winner: Smudging the motor brain in young adults with recurrent low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:1721-7.
22. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl* 1999;6:S121-26.
23. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther* 2003;8:130-40.
24. 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;51:49-52.
25. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-15.
26. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 2006;125:89-97.
27. Baliki MN, Petre B, Torbey S, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15:1117-9.
28. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000;89:7-18.
29. Grachev ID, Ramachandran TS, Thomas PS, et al. Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neural Transm* 2003;110:287-312.
30. Siddall PJ, Stanwell P, Woodhouse A, et al. Magnetic resonance spectroscopy detects biochemical changes in the brain associated with chronic low back pain: a preliminary report. *Anesth Analg* 2006;102:1164-8.
31. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91.
32. Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol* 2002;43:113-21.
33. Lloyd D, Findlay G, Roberts N, et al. Differences in low back pain behavior are reflected in the cerebral response to tactile stimulation of the lower back. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:1372-7.
34. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, et al. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain* 2013;29:625-38.
35. Lorenz J, Minooshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079-91.
36. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120:297-306.
37. Moseley GL. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2004;8:39-45.
38. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31:7540-50.
39. Jänig W. The sympathetic nervous system in pain: physiology and pathophysiology. In: *Pain and the sympathetic nervous system* (ed. By Michael Stanton – Hicks), Boston, Kluwer Academic Publishers, 1990.