

Failed back surgery syndrome: the forgotten roles of the diaphragm.

Bordoni B 1-3, Marelli F 2

Physiotherapists Osteopaths DO

1 Foundation Don Carlo Gnocchi IRCCS, Institute of Hospitalization and Care with Scientific Address, S. Maria Nascente, Department of Cardiology, Milano.

2 School CRESO, Osteopathic Centre for Research and Studies, Falconara Marittima (AN), and Castellanza (VA).

3 Edi-Ermes, Milano.

Corresponding Author: Bordoni Bruno

bordonibruno@hotmail.com

0039.349.00617

Abstract

Failed back surgery syndrome (FBSS) è un termine usato per definire il risultato insoddisfacente di un paziente sottoposto a chirurgia spinale, indipendentemente dalla tipologia e area di intervento, con persistente dolore in area lombo-sacrale, con o senza irradiazione alla gamba. Le possibili motivazioni e fattori di rischio che porterebbero alla FBSS si possono ritrovare in fasi distinte: in problematiche già presenti nel paziente, prima dell'approccio chirurgico, ad esempio un'instabilità spinale, durante l'intervento, ad esempio per un errore del chirurgo, o nella fase post-intervento legate ad esempio a infezioni o alterazioni biomeccaniche. Una componente che non si prende in considerazione quando si cerca di capire le motivazioni di questa sindrome è la disfunzione del muscolo diaframma, in quanto i testi presenti in letteratura non ne parlano. Il diaframma è coinvolto nelle patologie croniche di dolore lombare e sacro-iliache e svolge un'importante funzione nella gestione della percezione del dolore. L'articolo cerca di evidenziare le funzioni non respiratorie del diaframma in relazione al riscontro della FBSS, come una delle cause, stimolando la ricerca scientifica a approfondire tale rapporto con il fine ultimo di individuare un trattamento più efficace per il paziente.

Key Words: Diaphragm, Fascia, Chronic Pain, Failed back surgery syndrome, Spine.

Introduction.

Failed back surgery syndrome (FBSS) è un termine usato per definire il risultato insoddisfacente di un paziente sottoposto a chirurgia spinale, indipendentemente dalla tipologia e area di intervento, con persistente dolore in area lombo-sacrale, con o senza irradiazione alla gamba.^{1,2} Il dolore può comparire dopo l'intervento chirurgico o perdurare nonostante l'intervento per almeno tre mesi, con una problematica di cronicità.² Esistono altre definizioni per evidenziare il medesimo disturbo, come postlumbal surgery syndrome, postlaminectomy syndrome, failed back syndrome e postoperative persistent syndrome.^{3,4} La percentuale di riscontro di dolore post-chirurgia spinale varia in base ai testi presi in esame, con una variabilità da un minimo del 5% a un massimo del 74,6%, e con percentuale di necessità di re-intervento che varia dal 13,4% al 35%.^{2,5-7} Secondo alcuni Autori le percentuali non hanno una corrispondenza che si basa sulla tipologia di intervento, ovvero, se il paziente è stato sottoposto a un approccio mini-invasivo (microdiscectomy) non significa che potrà

presentare una sintomatologia minore, rispetto a un approccio chirurgico massivo (fusione delle vertebre).^{2,5-7} Secondo altri Autori la tipologia dell'approccio chirurgico potrebbe influenzare la percentuale di riscontro della FBSS, a favore della microchirurgia.⁸ Non esistono a tutt'oggi delle strategie chirurgiche capaci di impedire il riscontro di FBSS.

In letteratura sono riconoscibili dei probabili fattori di rischio che porterebbero a tale sindrome cronica, suddivisibili in rischi pre e post-intervento, e rischi durante la procedura chirurgica. Prima dell'approccio chirurgico il paziente potrebbe presentare un'instabilità vertebrale, oppure si procede all'intervento avendo delle anomalie nelle immagini da strumentazione clinica ma senza una buona correlazione clinica.⁷ Sussiste una relazione tra un inquadramento chirurgico non esaustivo da parte del chirurgo e la risposta del paziente all'intervento.⁸ Un altro fattore di rischio pre-intervento è legato alla causa che porta alla patologia spinale ovvero una radiculopatia che nasce da problematiche metaboliche (diabete), vascolari, virali, pregressi traumi e masse tumorali.⁷ Si riconosce anche un fattore psicosociale che incide sulla presenza della FBSS. I pazienti che dimostrano prima dell'intervento un quadro psicologico alterato, come il riscontro di depressione, ansietà, somatizzazione e ipocondria sono più soggetti a un risultato chirurgico insoddisfacente.^{2,5,7}

Fattori di rischio durante la procedura chirurgica che inciderebbero sulla percentuale di riscontro della FBSS sono legati soprattutto a errori del chirurgo, come ad esempio un'errata localizzazione vertebrale del problema o un'operazione parzialmente portata a termine (ad esempio, un'inadeguata decompressione).⁷ Disattenzioni da parte del chirurgo, come un'aggressiva decompressione che potrebbe portare a instabilità spinale, o un posizionamento non perfetto dei mezzi di sintesi, e una errata decisione clinica di necessità di intervento.^{2,6-9}

I fattori sfavorevoli al riscontro di FBSS dopo l'intervento chirurgico sono molteplici, come le complicazioni post-chirurgiche in presenza di ematomi o infezioni.⁷ La presenza di pseudoartrosi dopo la fusione chirurgica e il riscontro di fibrosi epidurale che altera la funzione e la nutrizione alla radice del nervo.^{1,2,5,7,8} Le alterazioni anatomiche e biomeccaniche legate all'intervento possono portare all'instabilità della colonna, disfunzioni sacro-iliache e compressioni foraminali, oppure a sovraccaricare un'area della vertebra o altre zone vertebrali e predisporre il paziente a ulteriore patologia spinale, simile da quella che l'hanno portato a sottoporsi all'intervento chirurgico.^{2,5-8} Un altro fattore post-chirurgico è l'alterazione del sistema miofasciale collegato all'area vertebrale dell'intervento, in particolare modo ai muscoli paraspinali, in spasmo o ipotrofici, i quali possono causare dolore riferito difficile da distinguere rispetto a una reale radiculopatia spinale.⁷ Le medesime alterazioni biomeccaniche portano a disturbi propriocettivi di altri muscoli, come il multifido, i rotatori lombari e il muscolo trasverso dell'addome, i quali come in un circolo vizioso causeranno dolore in area lombare.^{7,10}

Non esiste attualmente un gold standard nella cura e nel trattamento della FBSS.¹¹

Una componente che non si considera ancora quando si cerca di capire le motivazioni di questa sindrome è la disfunzione del muscolo diaframma, in quanto i testi presenti in letteratura non ne parlano. Il diaframma è coinvolto nelle patologie croniche di dolore lombare e sacro-iliache e svolge un'importante funzione nella gestione della percezione del dolore.

Il diaframma nel contesto della failed back surgery syndrome.

Il muscolo diaframma respiratorio è innervato dal nervo frenico (C3-C5) e dal nervo vago (nervo X cranico); il primo riceve impulsi da gruppi di neuroni midollari del complesso di pre-Botzinger e da neuroni del complesso parafaciale retrotrapezoide, i quali ricevono a loro volta degli ordini

superiori dal nucleo retroambiguo del bulbo, anche se i meccanismi che stanno alla base di questi collegamenti non sono completamente chiariti.¹² Il nervo vago facente parte del sistema autonomo parasimpatico origina dal nucleo ambiguo del midollo allungato.¹³ Il nervo frenico e il nervo vago si anastomizzano a livello cervicale.¹²

Il muscolo diaframma è il principale muscolo respiratorio in grado di influenzare con le sue contrazioni l'atto del respiro.¹⁴ Il diaframma collabora a diversi processi come l'espettorazione tramite la tosse, l'azione del vomito, la defecazione e la deglutizione.¹⁵ Facilita il ritorno venoso e linfatico, permette ai visceri sotto e sopra-diaframmatici di funzionare correttamente, e collabora per l'azione della minzione.^{12,15} Il diaframma è un distretto muscolare fondamentale per la postura, il suo mantenimento e per i cambi di posizione corporea.^{16,17}

La disfunzione del diaframma è un fattore importante e riconosciuto come una delle cause che provoca low back pain e sacroiliac joint pain. Le persone che ne soffrono hanno spesso una precoce affaticabilità del muscolo diaframma, un'alterata e diminuita escursione durante la respirazione e un'attivazione propriocettiva non adeguata.¹⁸⁻²² Il diaframma stabilizza dinamicamente la colonna lombare. Abbassandosi durante l'inspirazione stabilizza la pressione addominale, assieme alle ultime coste spostate in basso, con un movimento più ampio per la sua porzione ventrale rispetto all'area dorsale.²² Nelle persone con problematiche croniche lombari, il diaframma rimane più in alto e più appiattito, con la porzione ventrale che si muove in percentuale minore. Sussiste una stretta relazione tra una riduzione del movimento del diaframma e l'intensità del dolore in persone che soffrono di low back pain.²² Quando gli arti inferiori sono chiamati a lavorare, si attiva il diaframma per stabilizzare la colonna e permettere il movimento richiesto; nelle persone affette da dolore cronico questo accade in misura ridotta. Le coste non si abbassano e non permettono al diaframma di avere un punto fisso per scendere, si riscontra un minore abbassamento della cupola diaframmatica con riduzione della capacità di gestire la pressione intra-addominale, causando infine instabilità lombo-sacrale.²² Questa alterazione biomeccanica si ritrova anche per un trauma alla colonna, ad esempio per una caduta accidentale che altera il movimento dell'area lombare, inficiando in questo modo lo schema di attivazione del diaframma.²²

Quando il diaframma non lavora correttamente, la sua capacità propriocettiva viene a ridursi, rallentando ulteriormente la sua funzione di stabilizzatore dell'area lombare.²⁰ Questo è vero anche se altri muscoli che concorrono alla stabilizzazione della schiena non lavorano correttamente (come i muscoli paraspinali, i muscoli addominali e il trasverso dell'addome, il quadrato dei lombi e i glutei medi), i quali possono interferire negativamente sulla funzione propriocettiva del diaframma.^{20,23,24}

Un'altra relazione da prendere in considerazione per capire ulteriormente la funzione complessa del diaframma come muscolo stabilizzatore dell'area lombo-sacrale, è la fascia toracolombare. La fascia toracolombare viene definita da Vleeming: "...a complex myofascial and aponeurotic girdle surrounding the torso. On the posterior body wall, the central point of this girdling structure is the thoracolumbar fascia (TLF), a blending of aponeurotic and fascial planes that forms the retinaculum around the paraspinal muscles of the lower back and sacral region..".²⁵ I pilastri laterali e mediali del diaframma sono in stretta connessione con le vertebre lombari e le ultime coste, e in particolare modo, i pilastri arcuati del diaframma act as a bridge between the thoracolumbar fascia posteriorly and the transversalis fascia anteriorly.¹² Il sistema della fascia toracolombare permette di trasmettere correttamente le tensioni generate con i movimenti e il respiro lungo l'asse della colonna lombo-sacrale, creando in sinergia con l'abbassamento del diaframma un "manicotto" che si stringe attorno alle vertebre lombari, permettendone la stabilizzazione.^{12,26,27} Il tessuto fasciale

toracolombare spinale lesionato dall'intervento non avrà più la stessa capacità elastica e propriocettiva, rispetto a un tessuto integro, causando disfunzioni meccaniche; una fascia toracolombare in difficoltà porta a instabilità spinale.²⁸⁻³⁰ Probabilmente, la perdita funzionale di questo sistema fasciale può disturbare il lavoro del diaframma, causando una cascata di eventi patologici come il dolore e alterazioni biomeccaniche in area lombo-sacrale.

Possiamo fortemente ipotizzare che una delle cause che portano alla FBSS sia una disfunzione dell'attività del muscolo diaframma come stabilizzatore della colonna lombo-sacrale, causata da fattori antecedenti l'intervento o a seguito della chirurgia spinale.

Una funzione del diaframma che potrebbe essere disturbata nella FBSS è la sua azione analgesica, o come fonte primaria di dolore.

Il dolore cronico che contraddistingue questa sindrome ha diverse origini, probabilmente per la differente storia del paziente e la tipologia di intervento. Il dolore può essere definito come nocicettivo quando è uno stimolo doloroso a scatenarne la reazione, infiammatorio quando lo stimolo che lo provoca deriva da alterazioni immunitarie o biochimiche come in caso di lesione, e un dolore neuropatico quando si riscontra una lesione del sistema nervoso.³¹ Un costante stimolo del sistema nocicettivo costringe a un cambiamento plastico delle strutture nervose, periferiche e centrali, costituendo quello che viene definito una centrale sensitizzazione.³¹ Questo evento si manifesta come una riduzione di soglia dei neuroni midollari (allodinia), un aumento della risposta allo stimolo che diventa prolungato e attivo anche cessato lo stimolo causante (iperalgia), e una risposta alterata da altri tessuti non lesionati che causano dolore (iperalgia secondaria).³¹ L'informazione può derivare dalle faccette articolari, dal disco vertebrale e dai tessuti molli come i legamenti e il tessuto miofasciale, o da più tessuti contemporaneamente, creando una molteplicità di informazioni che sovrappongono le distinte definizioni di dolore.³²⁻³⁵ Secondo una recente ricerca, il sistema nervoso simpatico è iperstimolato nella sindrome FBSS, e che tale disfunzione autonoma potrebbe contribuire alla cronicità del dolore in questa popolazione di pazienti.³⁶

La percezione del dolore è diminuita se si trattiene il respiro a seguito di una profonda inspirazione, una condizione in cui il diaframma è abbassato.³⁷ Questo evento sembra riflettere l'intervento dei barocettori. Con quest'azione respiratoria la pressione sistolica incrementa, con un decremento della frequenza cardiaca.³⁷ Sappiamo che quando i barocettori siti nel glomo carotideo e nell'area dell'arco aortico nell'avventizia dei vasi sono stimolati naturalmente dal ciclo cardiaco, in particolare dalle sistole, lo stimolo nocicettivo è attenuato dall'attivazione dei barocettori.³⁸ L'intervento dei barocettori influisce anche sul tono muscolare, in quanto diminuisce l'attività del sistema nervoso simpatico, riducendone il tono contrattile.³⁸ La riduzione della percezione del dolore sembra essere maggiore se è presente l'attenzione da parte del soggetto verso il dolore stesso.³⁸ Il dolore cronico e acuto può alterare le funzioni dei barocettori e conseguentemente danneggiare la funzione regolatrice del sistema cardiovascolare; questo porterà nel lungo periodo a un rischio maggiore di mortalità e morbilità.³⁹

I barocettori sono strutture che si attivano se il vaso viene stirato dal passaggio del sangue.⁴⁰ Le afferenze che si dipartono vengono raccolte dal nucleo del tratto solitario (NTS), il quale modula l'intervento efferenziale al sistema vagale e l'efferenza inibitoria simpatica a livello spinale in prossimità del nucleo ambiguo, del nucleo motorio dorsale e l'area rostrale ventrolaterale del midollo allungato.⁴⁰ Le afferenze barocettoriali influenzano diverse aree del sistema nervoso centrale, con un generalizzato effetto inibitorio.⁴⁰ Il NTS si interconnette con la formazione reticolare, dal quale vengono inviate informazioni all'insula anteriore, latero-mediale e pre-frontale,

e alla corteccia cingolata anteriore; anche il talamo, l'ipotalamo e l'area periaqueductal gray ricevono segnali barorecettoriali dal NTS.⁴⁰

Sussiste una stretta relazione tra l'emotività, il respiro e l'intervento dei barorecettori.⁴⁰ Il vissuto emotivo influenza la risposta del dolore, in quanto la risposta al dolore non è semplicemente un processo neurale iniziato dall'afferenza nocicettiva.³⁸ Stati emotivi come l'ansia o la depressione e disturbi psichiatrici sono in grado di alterare negativamente la risposta dei barocettori.⁴¹ Lo stress che può portare all'ansia e/o alla depressione risulta in un'alterazione della funzione adeguata del diaframma.⁴² Modificazioni dello stato emotivo causano una percezione del dolore maggiore.⁴³

Possiamo affermare che il diaframma ha un'influenza sui barocettori e sulla percezione del dolore e viceversa.

Il diaframma con i suoi movimenti cambia la pressione corporea, in quanto facilita il ritorno venoso e linfatico verso l'alto.¹² Questa modulazione di pressione influenza la re-distribuzione del sangue.⁴⁴ Probabilmente è questa l'azione che determina la risposta dei barocettori e la riduzione della percezione del dolore, ma non abbiamo ancora dei testi scientifici a suffragare questa affermazione.

Evidenze scientifiche recenti mettono in luce la capacità di trasportare afferenze dolorose da parte del nervo vago, in particolare per dolori viscerali.⁴⁵ Sappiamo che il NTS stimola il nervo vago e possiamo supporre che una funzione fisiologica del muscolo diaframma possa in qualche modo ridurre l'eccitazione nocicettiva del nervo vago dal sistema nervoso centrale, o tramite delle pressioni e funzioni adeguate dei visceri dall'abbassamento del diaframma che non irritano il nervo decimo cranico, agendo quindi per via periferica.⁴⁶ Non abbiamo attualmente elementi scientifici per confermare questa riflessione.

Una posizione del diaframma non corretta come nelle patologie croniche lombo-sacrali potrebbe portare a una stimolazione inadeguata dei barocettori e una funzione non corretta degli stessi; questo potrebbe portare a una sensibilità del dolore maggiore. Lo stesso diaframma può essere fonte di afferenze dolorose probabilmente perché il nervo frenico, un nervo misto che porta informazioni motorie e sensitive, condivide informazioni con il nucleo trigeminale spinale.^{12,47,48} Il nucleo trigeminale spinale ha un collegamento con il NTS, e si potrebbe ipotizzare che tale connessione sia la causa del dolore proveniente dal diaframma.⁴⁹

Il diaframma possiede un centro frenico, costituito da una forte componente connettivale a forma di "V", con percentuale variabile rispetto alla quantità di tessuto contrattile.⁵⁰ Il sistema fasciale è riccamente innervato da propriocettori, i quali possono diventare fonte di afferenza dolorosa e trasformarsi a loro volta in nocicettori.²⁶ L'area crurale e connettivale è popolata da propriocettori, e possiamo supporre che un'alterazione della posizione e della funzione del muscolo respiratorio crei una condizione di irritabilità di questi propriocettori e conseguente presenza di afferenze dolorose.¹² Potremmo supporre che se la posizione del diaframma non è fisiologica, il nervo frenico venga trazioneato o irritato con modalità differenti, causando afferenze nocicettive, così come avviene per un nervo periferico irritato dai tessuti circostanti che attraversa.^{51,52}

Se la ricerca scientifica dovesse dimostrare che il muscolo diaframma gioca un ruolo importante nella FBSS, l'approccio terapeutico potrebbe avere un tassello in più per migliorare la condizione clinica e la qualità di vita in questa popolazione di pazienti. Si attendono ulteriori studi.

Conclusion

Una componente che non si considera ancora quando si cerca di capire le cause che portano al riscontro della FBSS è la disfunzione del muscolo diaframma, in quanto i testi presenti in letteratura

non ne parlano. Il diaframma è coinvolto nelle patologie croniche di dolore lombare e sacro-iliache e svolge un'importante funzione nella gestione della percezione del dolore. Una sua disfunzione dovuta ad alterazioni posizionali potrebbe costituire una delle cause importanti che stanno alla base del dolore cronico in questa popolazione di pazienti. Questo perché si crea un cambiamento biomeccanico della colonna con minore stabilizzazione. Oppure, per una minore stimolazione dei barocettori da parte del diaframma e un'alterazione della percezione del dolore. Per concludere, potrebbe lo stesso diaframma essere fonte di dolore, a causa del cambiamento dei suoi propriocettori o come l'irritazione del nervo frenico e del nervo vago.

Se la ricerca scientifica dovesse dimostrare che il muscolo diaframma gioca un ruolo importante nella FBSS, l'approccio terapeutico potrebbe avere un tassello in più per migliorare la condizione clinica e la qualità di vita in questa popolazione di pazienti.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References.

1. Avellanal M, Diaz-Reganon G, Orts A, Soto S. One-year results of an algorithmic approach to managing failed back surgery syndrome. *Pain Res Manag.* 2014; 19(6):313-6.
2. Hussain A1, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract.* 2014; 14(1):64-78.
3. Rigoard P, Desai MJ, Taylor RS. Failed back surgery syndrome: what's in a name? A proposal to replace "FBSS" by "POPS. *Neurochirurgie.* 2015; 61 Suppl 1:S16-21.
4. Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2011; 12(4):577-606.
5. Choi HS, Chi EH, Kim MR, Jung J, Lee J, Shin JS, Ha IH. Demographic characteristics and medical service use of failed back surgery syndrome patients at an integrated treatment hospital focusing on complementary and alternative medicine: a retrospective review of electronic medical records. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:714389.
6. Bodiu A. Diagnosis and operatory treatment of the patients with failed back surgery caused by herniated disk relapse. *J Med Life.* 2014; 7(4):533-7.
7. Shapiro C. The failed back surgery syndrome: pitfalls surrounding evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014; 25(2):319-40.
8. Harper WL, Schmidt WK, Kubat NJ, Isenberg RA. An open-label pilot study of pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of failed back surgery syndrome pain. *Int Med Case Rep J.* 2014; 8:13-22.
9. Romero-Vargas S, Obil-Chavarria C, Zárate-Kalfopolus B, Rosales-Olivares LM, Alpizar-Aguirre A, Reyes-Sánchez AA. Profile of the patient with failed back surgery syndrome in the National Institute of Rehabilitation. *Comparative analysis. Cir Cir.* 2015; 83(2):117-23.
10. Ramsook RR, Malanga GA. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16(5):423-32.
11. Desai MJ, Nava A, Rigoard P, Shah B, Taylor RS. Optimal medical, rehabilitation and behavioral management in the setting of failed back surgery syndrome. *Neurochirurgie.* 2015; 61 Suppl 1:S66-76.
12. Bordoni B, Zanier E. Anatomic connections of the diaphragm: influence of respiration on the body system. *J Multidiscip Healthc.* 2013; 6:281-91.

13. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014; 114(6):1004-21.
14. Bordoni B, Zanier E. The continuity of the body: hypothesis of treatment of the five diaphragms. *J Altern Complement Med.* 2015; 21(4):237-42.
15. Chaitow L, Gilbert C, Morrison D. *Recognizing and Treating Breathing Disorders. A multidisciplinary approach.* Churchill Livingstone 2013.
16. Hamaoui A, Hudson AL, Laviolette L, Nierat MC, Do MC, Similowski T. Postural disturbances resulting from unilateral and bilateral diaphragm contractions: a phrenic nerve stimulation study. *J Appl Physiol (1985).* 2014; 117(8):825-32.
17. Bradley H, Esformes J. Breathing pattern disorders and functional movement. *Int J Sports Phys Ther.* 2014; 9(1):28-39.
18. Janssens L, Brumagne S, McConnell AK, Hermans G, Troosters T, Gayan-Ramirez G. Greater diaphragm fatigability in individuals with recurrent low back pain. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 188(2):119-23.
19. Kolar P, Sulc J, Kyncl M, Sanda J, Cakrt O, Andel R, Kumagai K, Kobesova A. Postural function of the diaphragm in persons with and without chronic low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012; 42(4):352-62.
20. Janssens L, McConnell AK, Pijnenburg M, Claeys K, Goossens N, Lysens R, Troosters T, Brumagne S. . Inspiratory muscle training affects proprioceptive use and low back pain. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47(1):12-9.
21. O'Sullivan PB, Beales DJ. Changes in pelvic floor and diaphragm kinematics and respiratory patterns in subjects with sacroiliac joint pain following a motor learning intervention: a case series. *Man Ther.* 2007; 12(3):209-18.
22. Vostatek P, Novák D, Rychnovský T, Rychnovská S. Diaphragm postural function analysis using magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2013; 8(3):e56724.
23. Finn C. Rehabilitation of low back pain in golfers: from diagnosis to return to sport. *Sports Health.* 2013; 5(4):313-9.
24. Cooper NA, Scavo KM, Strickland KJ, Tipayamongkol N, Nicholson JD, Bewyer DC, Sluka KA. Prevalence of gluteus medius weakness in people with chronic low back pain compared to healthy controls.
25. Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L, Schleip R. The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations. *J Anat.* 2012; 221(6):507-36.
26. Bordoni B, Zanier E. Clinical and symptomatological reflections: the fascial system. *J Multidiscip Healthc.* 2014; 7:401-11.
27. Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L, Willard FH. The functional coupling of the deep abdominal and paraspinal muscles: the effects of simulated paraspinal muscle contraction on force transfer to the middle and posterior layer of the thoracolumbar fascia. *J Anat.* 2014; 225(4):447-62.
28. Bordoni B, Zanier E. Skin, fascias, and scars: symptoms and systemic connections. *J Multidiscip Healthc.* 2013; 7:11-24.
29. Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L, Schleip R. The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations. *J Anat.* 2012; 221(6):507-36.
30. Yan Y, Xu R, Zou T. Is thoracolumbar fascia injury the cause of residual back pain after percutaneous vertebroplasty? A prospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2015; 26(3):1119-24.

31. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3 Suppl):S2-15.
32. Cincu R, Lorente Fde A, Gomez J, Eiras J, Agrawal A. A 10-year follow-up of transpedicular screw fixation and intervertebral autogenous posterior iliac crest bone graft or intervertebral B-Twin system in failed back surgery syndrome. *Asian J Neurosurg*. 2015; 10(2):75-82.
33. Mertens P, Blond S, David R, Rigoard P. Anatomy, physiology and neurobiology of the nociception: a focus on low back pain (part A). *Neurochirurgie*. 2015; 61 Suppl 1:S22-34.
34. Rigoard P, Blond S, David R, Mertens P. Pathophysiological characterisation of back pain generators in failed back surgery syndrome (part B). *Neurochirurgie*. 2015; 61 Suppl 1:S35-44.
35. Blond S, Mertens P, David R, Roulaud M, Rigoard P. From "mechanical" to "neuropathic" back pain concept in FBSS patients. A systematic review based on factors leading to the chronification of pain (part C). *Neurochirurgie*. 2015; 61 Suppl 1:S45-56.
36. El-Badawy MA1, El Mikkawy DM. Sympathetic Dysfunction in Patients with Chronic Low Back Pain and Failed Back Surgery Syndrome. *Clin J Pain*. 2015 in press.
37. Reyes Del Paso GA, Muñoz Ladrón de Guevara C, Montoro CI. Breath-Holding During Exhalation as a Simple Manipulation to Reduce Pain Perception. *Pain Med*. 2015 Apr 30. [Epub ahead of print].
38. Gray MA, Minati L, Paoletti G, Critchley HD. Baroreceptor activation attenuates attentional effects on pain-evoked potentials. *Pain*. 2010; 151(3):853-61.
39. Nielsen R, Nikolajsen L, Krøner K, Mølgaard H, Vase L, Jensen TS, Terkelsen AJ. Pre-operative baroreflex sensitivity and efferent cardiac parasympathetic activity are correlated with post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(4):475-85.
40. Reyes del Paso GA, Montoro C, Muñoz Ladrón de Guevara C, Duschek S, Jennings JR. The effect of baroreceptor stimulation on pain perception depends on the elicitation of the reflex cardiovascular response: evidence of the interplay between the two branches of the baroreceptor system. *Biol Psychol*. 2014; 101:82-90.
41. Duschek S, Werner NS, Reyes Del Paso GA. The behavioral impact of baroreflex function: a review. *Psychophysiology*. 2013; 50(12):1183-93.
42. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med*. 2011; 105(8):1153-9.
43. Vietri J, Otsubo T, Montgomery W, Tsuji T, Harada E. The incremental burden of pain in patients with depression: results of a Japanese survey. *BMC Psychiatry*. 2015; 15:104.
44. Petersen LG, Carlsen JF, Nielsen MB, Damgaard M, Secher NH. The hydrostatic pressure indifference point underestimates orthostatic redistribution of blood in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2014; 116(7):730-5.
45. Chen SL, Wu XY, Cao ZJ, Fan J, Wang M, Owyang C, Li Y. Subdiaphragmatic vagal afferent nerves modulate visceral pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 294(6):G1441-9.
46. Morton D, Callister R. Exercise-related transient abdominal pain (ETAP). *Sports Med*. 2015; 45(1):23-35.
47. Blows WT. Diaphragmatic cramp as a possible cause of noncardiac chest pain and referred mandibular pain. *J Neurosci Nurs*. 1999; 31(3):187-90.

48. Wolf SG. Diaphragmatic spasm: a neglected cause of dyspnoea and chest pain. *Integr Physiol Behav Sci.* 1994; 29(1):74-6.
49. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine-a PET study. *J Headache Pain.* 2014; 15:84.
50. du Plessis M, Ramai D, Shah S, Holland JD, Tubbs RS, Loukas M. The clinical anatomy of the musculotendinous part of the diaphragm. *Surg Radiol Anat.* 2015 May [Epub ahead of print].
51. Rowe PC, Fontaine KR, Violland RL. Neuromuscular strain as a contributor to cognitive and other symptoms in chronic fatigue syndrome: hypothesis and conceptual model. *Front Physiol.* 2013; 4:115.
52. Rickett T, Connell S, Bastijanic J, Hegde S, Shi R. Functional and mechanical evaluation of nerve stretch injury. *J Med Syst.* 2011; 35(5):787-93.