

PROCEDURE PER LA SELEZIONE DEI PAZIENTE CANDIDATI ALLA NEUROSTIMOLAZIONE CON DEVICE RICARICABILI E NON

Premessa

L'impianto di un neurostimolatore spinale (SCS) è una tecnica oggi usata per il trattamento di condizioni di dolore cronico quali lombosciatalgia (LB), fallimento di interventi chirurgici alla schiena (FBSS), nevralgia post-herpetica (PN), sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) e altre sindromi dolorose nelle quali trattamenti più conservativi hanno fallito e altri interventi chirurgici non sono indicati (Vallejo et al., 2007).

Le linee guida elaborate dalla task force di Bruxelles stabiliscono le indicazioni principali per l'impianto di SCS, i criteri di selezione dei pazienti, le misure di outcome e le tecniche che devono essere utilizzate.

Uno dei principali indicatori riguarda il fatto che le procedure di modulazione devono essere eseguite nei centri di trattamento del dolore specializzati in questo tipo di tecnica invasiva, e nel contesto di un approccio multidisciplinare al dolore cronico (Gybels et al., 1998).

Infatti, oltre ad un'accurata diagnosi dell'eziologia e del tipo di dolore, l'impianto di un SCS è controindicato in presenza di disturbi psichiatrici, in presenza di una scarsa compliance ai comuni trattamenti, in mancanza di un adeguato supporto sociale ed in presenza di abuso di alcool o droghe. La selezione di candidati per l'impianto effettuata ad opera di un team multidisciplinare è considerata la migliore soluzione per garantire l'efficacia dell'intervento.

Una review sistematica della letteratura sull'efficacia di SCS nell'alleviare il dolore e migliorare il funzionamento è stata fatta da Turner e colleghi (2004) per quanto riguarda FBSS e CRPS. Gli autori sottolineano la mancanza di studi controllati randomizzati. Infatti, solo uno studio tra gli articoli pubblicati dopo il 1990 è stato valutato di classe I dalla commissione per gli standard di qualità dell'accademia americana di neurologia (Chang e Lowenstein, 2003). Per tali motivi gli autori affermano che non si possono per il momento trarre conclusioni circa gli effetti del trattamento con SCS in FBSS e CRPS.

I risultati presentati nella review mostrano comunque un miglioramento da basso a moderato sul dolore medio percepito, anche se, proseguono gli autori, uno studio riguardante la valutazione di efficacia di una tecnica chirurgica deve includere anche una valutazione degli effetti aspecifici come l'effetto placebo, una valutazione della disabilità e dell'attività sul lavoro e nel tempo libero prima e dopo il trattamento, una valutazione delle variabili diagnostiche rilevanti al baseline, una esplicita descrizione dei criteri di inclusione ed esclusione adottati nella scelta dei candidati per l'impianto; il follow up deve essere condotto per un tempo non inferiore ai 6 mesi.

Come descritto in questa review, alcuni studi non controllati mostrano l'efficacia dell'impianto nel dolore cronico. Un miglioramento del dolore e della disabilità ad esso associata dopo trattamento con SCS è stata riportata in FBSS da North e Guarino (1999). In un altro studio, che seguiva i pazienti per 5 anni dopo l'impianto, si riporta che il 25% dei soggetti tornava al lavoro in questo arco di tempo (North et al., 1991). Nello studio di Burchiel e colleghi (1996), infine, si riporta che al follow-up di un anno il dolore e la qualità della vita dei pazienti erano migliorati in modo statisticamente significativo.

Nel 2005 la British Pain Society, in collaborazione con la Society of British Neurological Surgeon ha pubblicato un documento di consenso (www.britishpainsociety.org) in cui si raccomanda l'utilizzo della SCS nelle seguenti condizioni cliniche:

- Forte indicazione in: FBSS/FNSS, CRPS, dolore neuropatico secondario a danno del nervo periferico, angina refrattaria, plessopatia brachiale post-traumatica o post irradiazione.

- Indicazione di livello intermedio: dolore da amputazione, dolore assiale dopo chirurgia spinale, nevralgia intercostale, dolore associato a danno del rachide, altre s. da dolore neuropatico periferico.

Le Linee Guida più recenti sono quelle dell'American Society of Interventional Pain Physicians (M.V. Boswell et al, Pain Physician, 2007). Esse riconoscono nella stimolazione spinale, per il trattamento del dolore associato a FBSS e CRPS un'evidenza di tipo forte per gli esiti a breve termine, e moderata per i risultati a lungo termine. Questo, in un contesto in cui la maggioranza delle terapie è giudicata avere prove di efficacia di livello moderato o limitato (es. iniezioni epidurale di steroidi, iniezioni intrarticolari, terapia elettrotermale intradisco, anuloplastica, decompressione percutanea del disco) sottolinea l'importanza dell'impiego della neurostimolazione.

Indicazioni

Dolore cronico del dorso o delle gambe connesso a Sindrome da intervento alla schiena non riuscito (Failed Back Surgery Syndrome - FBSS), specialmente quando il dolore ha una natura prevalentemente neuropatica

Un termine ampio usato per descrivere dolore persistente, invalidante alle gambe e/o alla regione lombare che segue uno o più interventi chirurgici correttivi alla schiena. Comunemente causato da lesioni alle vertebre, specialmente nella regione lombare. Molti pazienti sviluppano il dolore inizialmente da una discopatia, tuttavia il dolore cronico che segue è spesso il risultato di interventi chirurgici che causano l'accumularsi di tessuto cicatriziale e/o lesioni neurali. La FBSS di origine principalmente neuropatica è la migliore indicazione per la neurostimolazione. Il dolore da FBSS che è principalmente nocicettivo risponde invece all'infusione intratecale di farmaci. Tuttavia, dal momento che la maggior parte del dolore da FBSS comprende componenti nocicettive e neuropatiche, può essere efficacemente trattato con la neurostimolazione o l'infusione intratecale.

Dolore regionale complesso Tipo I (anche definito distrofia simpatico- riflessa)

CRPS indica diverse condizioni di dolore che possono verificarsi in seguito a una lesione. La CRPS Tipo I si sviluppa in risposta a un evento nocivo (una lesione non legata ai nervi), come distorsione muscolare, frattura ossea. Le possibili cause comprendono trauma ripetuto, ictus, infarto del miocardio e sforzi eccessivi. I sintomi del dolore sono complessi, diffusi, sproporzionati rispetto alla lesione originale e peggiorano in risposta a pressione sugli arti.

Dolore regionale complesso Tipo II (anche definito causalgia)

La CRPS Tipo II si sviluppa in risposta a una lesione ai nervi, in genere ai grandi nervi come nervo mediano o sciatico. Il dolore è simile a quello della CRPS Tipo I, ma i pazienti affetti dal Tipo II possono anche provare dolore in seguito a uno stimolo che in precedenza non era doloroso, o possono essere ipersensibili a uno stimolo, spesso ad una mano o un piede.

Angina refrattaria

L'angina è un dolore o disagio ricorrente al centro del torace che si verifica quando il cuore richiede più ossigeno di quanto sia disponibile nel sangue che lo alimenta. L'angina che non può più essere trattata mediante interventi medici o chirurgici è nota come angina refrattaria. È un sintomo comune della patologia coronarica, che si verifica quando i vasi che portano il sangue si restringono o si ostruiscono in seguito ad aterosclerosi. L'angina viene provocata più spesso da sforzi fisici. Altri fattori scatenanti possono essere tensione, freddo o caldo eccessivi, pasti pesanti, bevande alcoliche e sigarette.

Plessopatia brachiale post traumatica (avulsione del plesso brachiale)

L'avulsione del plesso brachiale indica uno strappamento delle radici nervose midollari che vanno verso l'arto superiore. Si verifica tipicamente per traumi cervicali da incidente motociclistico. Le

radici maggiormente compromesse sono quelle di C5 e C6 (C sta per "cervicale") con perdita completa o solo limitata della motilità del braccio, avambraccio e mano, a seconda della quantità di fibre compromessa. Il coinvolgimento di C7 e C8 comporta inevitabilmente una paralisi della mano. Il paziente si presenta spesso con l'arto pendulo, insensibile, ma paradossalmente dolente (dolore neuropatico). Il dolore è uno dei più difficili da trattare, tanto che il paziente stesso chiede di amputargli l'arto, che avverte come corpo estraneo e causa di estrema sofferenza.

Plessopatia brachiale post irradiazione

Attualmente la sofferenza del plesso è di raro riscontro grazie all'implementazione tecnica e dosimetrica. Se insorge, è dovuta più ad una ripresa di malattia che a tossicità. I primi sintomi della plessopatia post-attinica sono disturbi sensitivi (parestesie disturbanti tipo formicolio ed ipoestesia nei territori di distribuzione radicolare C5-C6-C7) seguiti da compromissione motoria (senso di pesantezza, ipostenia, presenza di contratture crampiformi) che interessano prevalentemente il braccio con frequente concomitanza di linfedema.

Nevralgia post Herpetica (Postherpetic neuralgia o PHN)

Una grave e dolorosa complicazione dell'herpes zoster, una malattia infettiva. Il dolore è caratterizzato da bruciore costante, ed episodi folgoranti di dolore pungente

Dolore da arto fantasma

Una sensazione dolorosa in un arto amputato, come se l'arto fosse ancora presente.

Questa sindrome è spesso legata a una sensazione dolorosa, come bruciore, puntura, solletico o formicolio.

Stenosi spinale

Un restringimento degli spazi nella colonna vertebrale che dà luogo a pressione sul midollo spinale e/o sulle radici dei nervi. La pressione sulla parte inferiore del midollo spinale o sulle radici dei nervi che si diramano da quell'area può dare luogo a dolore o intorpidimento nelle gambe. La pressione sulla regione superiore del midollo spinale (collo) produce sintomi simili nelle spalle.

Malattia vascolare periferica

Causata dalla placca aterosclerotica che provoca l'ispessimento del rivestimento interno delle arterie; i vasi del sangue si restringono sempre di più e il flusso di sangue diminuisce. Le aree periferiche più comunemente affette sono le arterie delle gambe, delle braccia, dei reni e del collo. I sintomi includono crampi alle anche, alle cosce o ai polpacci, intorpidimento o formicolio delle gambe, dei piedi e delle dita dei piedi, e cambiamenti nella temperatura esterna della pelle. La vasodilatazione indotta dalla neurostimolazione, per effetto del reclutamento delle metaarteriole, trova precisa indicazione nel trattamento delle arteriopatie periferiche allo stadio III e IV iniziale di Fontaine, siano esse sostenute da una causa organica(ateromasica) che da fenomeni tipo Raynaud. Una particolare sindrome, che trova beneficio da tale metodica e che spesso richiede un doppio impianto è la Sclerodermia.

Neuropatia diabetica

Una condizione dei nervi causata da diabete mellito. È caratterizzata da una perdita o riduzione della sensibilità nei piedi e in alcuni casi nelle mani, e da dolore e debolezza dei piedi

Attuali Indicazioni al trattamento con SCS	
Buone indicazioni per la SCS (buone probabilità di risposta)	
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore neuropatico di arti inferiori o superiori in seguito a chirurgia spinale cervicale/lombare (Failed Back Surgery sindrome) • Complex Regional Pain Syndromes tipo I e II (ex-algoneurodistrofia ed ex-causalgie di prec. class IASP) • Angina refrattaria non rivascularizzabile classe III-IV NYHA • Dolore Vascolare: Arteriopatie vasospastiche o arteriosclerotiche obliteranti stadio III°-IV°a della classificazione di Fontaine (dolore a riposo e/o presenza di lesioni cutanee) non rivascularizzabili • Plessopatia brachiale traumatica (parziale, non avulsione) o post-attinica 	
Indicazioni intermedie all'SCS (possibilità di risposta)	
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore da amputazione (dolore del moncone. Il dolore da arto fantasma non risponde) • Dolore assiale (lombare o cervicale) dopo chirurgia spinale • Nevralgia intercostale (per esempio post-toracotomia o post-erpetica) • Dolore associato con danno midollare (lesione incompleta) 	
Indicazioni scarse per SCS (risposta rara, aneddotica)	
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore neuropatico centrale di origine non-midollare • Dolore da lesione midollare con perdita completa della funzione delle colonne posteriori • Dolore perineale ed anorettale (eventuale indicazione a stimolazione di radici sacrali) 	
Assenza di indicazioni (patologie sicuramente non-responsive)	
<ul style="list-style-type: none"> • Sezione midollare completa • Dolore nocicettivo non-ischemico • Avulsione di radice nervosa 	

Tab.1: indicazioni attuali alla terapia con stimolazione elettrica midollare

Indicazioni per il neurostimolatore ricaricabile (Horneberger, 2008)

Per la scelta di un impianto di neurostimolatore ricaricabile, ai succitati criteri, si aggiungeranno altri parametri di carattere tecnico legati al funzionamento del dispositivo:

Aspettativa di vita di almeno 10 anni (Hornberger et al, 2008)

- Devono inoltre essere tenuti in considerazione l'età del paziente (il costo di un sistema ricaricabile non è probabilmente giustificato in pazienti con aspettativa di vita < di 10 anni) e il tipo di patologia che viene trattata. In linea teorica pazienti vascolari, anginosi, dolore neuropatico monoradicolare richiedono l'utilizzo di sistemi di stimolazione meno complessi e sono quelli che richiedono con meno probabilità un IPG ricaricabile. Al contrario pazienti affetti da Failed Back Surgery Syndrome, con dolore assiale o polidistrettuale e che spesso sono anche di età inferiore rispetto ai precedenti trovano indicazione con più probabilità all'impianto di tali presidi.

Sostituzione del non ricaricabile entro 36 mesi (Hornberger et al, 2008)

- il ricorso ad un IPG ricaricabile per la sostituzione di un IPG precedentemente impiantato può essere giustificato ogni qualvolta un paziente dimostri, in corso di trattamento con sistema completamente impiantato, un rapido consumo della batteria dell'IPG a dispetto di previsioni iniziali. In tale caso l'indicazione viene data basandosi sulla spesa prevista per il trattamento nei 9 anni in rapporto al costo di un IPG ricaricabile.

Consumo di energia elevato (Hornberger et al, 2008)

- pazienti che durante la fase di stimolazione provvisoria dimostrino di avere un buon pain relief solo utilizzando impostazioni di stimolazione particolarmente impegnative per la batterie dell'IPG (Ampiezza > di 6 V associata a elevate PW e frequenza, stimolazione con configurazioni multiple di elettrodi attivi sullo stesso catetere e/o stimolazioni multicatetere).
- pazienti che necessitino di stimolazioni con elettrodi multipli con configurazioni superiori a n° 2 elettrodi quadripolari. I sistemi non ricaricabili attualmente in commercio non gestiscono più di un ottopolare o due quadripolari, (con l'eccezione dell'IPG Prime Medtronic che tuttavia ha un costo che si avvicina molto a quello di un sistema ricaricabile). Da valutare e definire le indicazioni a stimolazione con configurazione di più elettrodi.
- Utilizzo di tecniche di stimolazione sottocutanea o perinervosa periferica. Tale tecniche prevedono in partenza la necessità di intensità di stimolazioni elevate. Questa indicazione può essere ricondotta nella (a)

Alcuni studi preliminari dimostrerebbero una più ampia diffusione delle parestesie e quindi un migliore pain relief utilizzando PW superiori a quelle convenzionalmente utilizzate e permesse solo da sistemi ricaricabili (indicazione ancora non definibile)

In Aggiunta, secondo Nota International Neuromodulation Society, è necessario il soddisfacimento di almeno due delle seguenti condizioni affinché l'utente sia ritenuto consumatore di alti livelli di energia, come precedentemente indicato:

- a. Utilizzo giornaliero • 18 ore
- b. Intensità della stimolazione > 4 mAmp
- c. Durata dell'impulso >450µs:
- d. Frequenza • 40 Hz
- e. Posizionamento 2 elettrocateteri

Selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti nella U.O. di terapia Antalgica A.O.U.P. avviene in regime ambulatoriale. Il medico che effettua la prima visita raccoglie l'anamnesi e, accertata l'indicazione alla neuromodulazione spinale, propone al paziente l'impianto . Il paziente viene quindi indirizzato ad una successiva valutazione medica ed una biopsicosociale che precedono l'intervento.

Valutazione medica

Una valutazione medica, effettuata da un medico specialista in Medicina Interna, esclude i pazienti con immunodeficienze e coagulopatie, eventuale necessità di risonanze magnetiche (il campo magnetico potrebbe alterare il pace-maker). Inoltre permette di correggere e/o modificare terapie in atto che potrebbero correlarsi all'aumento di complicità dell'impianto (es. diabete scompensato, assunzioni di anticoagulanti etc)

Valutazione biopsicosociale

L'esperienza clinica dimostra che la risposta all'impianto di neurostimolazione non dipende esclusivamente dalla diagnosi di dolore.

Per tale ragione, prima di sottoporre un paziente all'intervento, la routine clinica prevede un'accurata disamina diagnostica con specifiche valutazioni mediche, psichiatriche e psicologiche. Una corretta valutazione iniziale dei candidati per l'impianto di SCS si dimostra utile nell'evitare al paziente un futuro espianto.

Il protocollo di valutazione biopsicosociale pre-impianto, effettuata da un medico Psichiatra e uno Psicologo, prevede:

- la somministrazione di test sul dolore (**QUID, VAS**), di test sull'ansia e sulla depressione (**BDI e STAI**) per uno screening iniziale e in caso di superamento della soglia, la somministrazione della **MINI**, un test sui disturbi psichiatrici. Se la MINI è positiva per disturbo clinico si interrompe la procedura di impianto.

Viene sottolineata l'importanza di poter seguire il paziente anche dopo l'impianto di neurostimolatore, prevedendo all'interno del percorso assistenziale la presenza di visite psicologiche e psichiatriche di controllo.

La misurazione dell'outcome, consiste anche nella somministrazione, durante il primo anno di follow-up, di questionari di autovalutazione QUID, ESAS, HADS, VAS e PDI (indici di outcome) a 3 mesi, 6 mesi ed 1 anno. Come indice di outcome ai vari tempi del follow up, viene utilizzata la variazione nei punteggi totali e delle singole sottosezioni dei questionari QUID, ESAS, HADS, PDI, VAS.

Impianto

I pazienti vengono ricoverati il giorno precedente all'intervento per essere sottoposti ad un prelievo (emocromo, coagulazione) e sottoscrivere il consenso informato.

Il giorno successivo viene effettuato l'impianto degli elettrocateri/e o del neurostimolatore sottocutaneo (impianto provvisorio o definitivo) ed introdotta l'antibioticoterapia. Il terzo giorno il neurostimolatore viene attivato da un tecnico dedicato ed il paziente viene dimesso e fornito di programmatore.

In caso di impianto dei soli elettrocateri (impianto provvisorio) dopo un follow up di ca due settimane il neurostimolatore esterno viene sostituito dalla batteria sottocutanea.

Al paziente vengono fornite tutte le informazioni sulla tecnica d'impianto e sull'utilizzo del neurostimolatore anche durante le visite successive e lo stesso potrà accedere all'U.O. dal lunedì al venerdì, compreso il sabato mattina, previo appuntamento con attesa di non oltre 24 ore (è attiva la pronta disponibilità di medici ed infermieri la notte infrasettimanale ed H24 i festivi).

Riferimenti bibliografici

Acroyd R., Bush D.J., Graves J., McVey J., Horton S. Survey of assessment criteria prior to implantation of spinal cord stimulation in Unit Kingdom pain management centers. *European Journal of Pain* (2005); 9: 57-60.

Ak I, Sayar K, Yontem T. Alexithymia, somatosensory amplification and counter-dependency in patients with chronic pain. *The Pain Clinic* 2004;16:43-51.

Akiskal HS, Cassano GB, Musetti L, Perugi G. et al. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 1. Review of evidence for a bipolar spectrum. *Psychopathology* 1989;22:268-277.

Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In Tasman A, Riba MB. *American Psychiatric Association Review*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1992: 43-62.

- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale - I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23-32.
- Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale - II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994;38:33-40.
- Barsky AJ, Wyshak G. Hypochondriasis nad somatosensory amplification. *The British Journal of Psychiatry* 1990;157:404-409.
- Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, MacMillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method of the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
- Bruera E, Macdonald S. Audit methods: the Edmonton symptom assessment. In: Higginson I, editor. *Clinical Audit in Palliative Care*. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1993:61-77.
- Burichel K.J., Anderson V.C., Brown F.D et al. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremely pain. *Spine* (1996): 21: 2786-2794.
- Chang B.S., Lowenstein D.H. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* (2003); 60: 10-16.
- Chang VT, Hwang SS, Feuerrman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000;88:2164-71.
- Chibnall JT, Tait RC. The Pain Disability Index: factor structure and normative data. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1082-86.
- Ciaramella A, Poli P. Assessment of Depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psycho-Oncology* 2001;10:156-165.
- Costantini M, Musso M, Viterboni P, Bonci F, Del Mastro L, Garrone O, Venturini M, Morasso G. Detecting psychological distress in cancer patients: validità of the italian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Support Care Cancer* 1999; May 7(3):121-7.
- De Benedettis G, Massei R, Nobili R, Pieri A. The Italian Pain Questionnaire. *Pain* 1988;33:53-62.
- Dudgeon DJ, Harlos M, Clinch JJ. The Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) as an audit tool. *J Palliat Care* 1999;15:14-19.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 12: 189-198; 1975.
- Gybels J., Erdine S., Maeyaert J., Meyerson S., Winkelmueller W. et al. Neuromodulation of pain. *Eur J Pain* (1998); 2: 203-209.
- Hornberger J, Kumar K, Verhulst E, Clark MA, Hernandez J. Rechargeable spinal cord stimulation versus non-rechargeable system for patients with failed back surgery syndrome: a cost-consequences analysis. *Clin J Pain*. 2008 Mar-Apr;24(3):244-52.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345-356.
- Moro C, Brunelli C, Miccinesi G, Fallai M, Morino P, Piazza M, Labianca R, Ripamonti C. Edmonton symptom assessment scale: Italian validation in two palliative care settings. *Support Care Cancer* 2006;14:30-37.
- North R.B., Ewend M.G., Lawton M.T., Kidd D.H., Piantadosi S. Failed back surgery syndrome: five year follow up after spinal cord stimulation implantation. A prospective, randomized study design. *Neurosurgery* (1991): 28: 692-699.
- North R.B., Guarino A.H. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: technical advances, patient selection and outcome. *Neuromodulation* (1999); 3: 171-178.
- Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychother Psychosom* 1993;59:197-202.
- Poli E, Cioni P. *Psicopatologia generale*. In Cassano GB. *Manuale di Psichiatria*. Torino: UTET; 1994:49-79.
- Schneider K. *Clinical psychopathology*. New York: Grave and Stratton, 1959.

- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
- Sheehan DV, Lucrubier Y et al. MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). University of South Florida Institute for Research in Psychiatry, Tampa, Florida and INSERM – Hopital de la Salpêtrière, Paris, France, 1994.
- Sternberg WF, Bailin D, Grant M, Gracely RH. Competition alters perception of noxious heat and cold in male and female athletes. *Pain* 1998;76:231-238.
- Tait RC, Chibnall JT, Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain* 1990;40:171-82.
- Taylor GJ. Alexithymia: 25 years of theory and research. In Nyklicek I, Temoshok L, Vingerhoets A (eds). *Emotional expression and health*. Hove-New York: Brunner-Routledge; 2004:137-153.
- Taylor GJ. Psychotherapy with the boring patient. *Can J Psychiatry* 1984;29:217-222.
- Taylor GJ. Recent developments in alexithymia theory and research. *Can J Psychiatry* 2000;45:134-142.
- Tundo A, Cassano GB. *Disturbi dell'umore*. In Cassano GB. *Manuale di Psichiatria*. Torino: UTET; 1994:49-79.
- Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. *Pain and behavioural medicine: a cognitive-behavioural perspective*. New York, NY: Guilford Press; 1983.
- Turner J.A., Loeser J.D., Deyo R.A., Sanders S.B. Spinal Cord Stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain* (2004); 108 (1-2): 137-147.
- Vallejo R., Kramer J., Benyamin R. Neuromodulation of the Cervical Spinal Cord in the treatment of chronic intractable neck and upper extremity pain: a case series and review of literature. *Pain Phisician* (2007); 10: 305-311.
- Wolff BB. Methods of testing pain mechanisms in normal man. In Wall PD, Melzack R, editors. *Tektbook of pain*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984:186-194.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand* 1983;67:361-370.