

DOLORE DAC

AGGIORNAMENTI CLINICI





Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 1/2024 - Online: marzo 2024

Comitato scientifico: il Consiglio Direttivo AISD
Direttore responsabile: Giustino Varrassi
Coordinamento editoriale: Lorenza Saini
Grafica e impaginazione: Osvaldo Saverino

Trimestrale

Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97
Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del 18/12/2007

Associazione Italiana Studio del Dolore

Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma
info@aisd.it - www.aisd.it

© Copyright 2024 Associazione Italiana Studio del Dolore

05

Dall'European Journal of Pain

Risposta adattativa all'errore di previsione del dolore nell'insula anteriore

Robert Hoskin, Deborah Talmil

22

Pubblicazioni soci

30

Anno Mondiale contro il Dolore 2024

Il 2024 sarà l'Anno Mondiale IASP sulle disparità di sesso e genere nel dolore

31

I pazienti raccontano

Soprav-vivere con il dolore cronico

33

Notizie e convegni

Seminario "Cronicizzazione del dolore"
Università di Cagliari, 28 febbraio 2024

36

Vivere senza dolore. Il significato sociale del dolore e le aspettative di soluzioni efficaci.

39

Rapporto Istisan sul dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali

40

OMS e linee guida per la gestione non chirurgica della lombalgia cronica



47° Congresso Nazionale

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



47°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

19-21 SETTEMBRE 2024

SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio
del dolore onlus

www.aisd.it - info@aisd.it



PROVIDER ECM
E AGENZIA ORGANIZZATIVA

 **PLANNING**

Planning Congressi Srl
Tel. 051300100

Project Manager:
Ramona Cantelli: r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor:
Cristina Uzzo: c.uzzo@planning.it

www.planning.it



CENTRO CONGRESSI - GIOVANNI XXIII - BERGAMO

Risposta adattativa all'errore di previsione del dolore nell'insula anteriore

Robert Hoskin¹ | Deborah Talmil^{1,2}

¹ University of Manchester, Manchester, UK

² University of Cambridge, Cambridge, UK

Autore corrispondente:

Deborah Talmil, Department of Psychology,
University of Cambridge, Downing site,
Cambridge, UK

Email: dt492@cam.ac.uk

Abstract

Background: Comprendere i meccanismi alla base dell'influenza delle aspettative e del contesto sulla percezione del dolore è fondamentale per migliorare i trattamenti analgesici. L'errore di previsione (EP) segnala quanto uno stimolo nocivo si discosti dalle aspettative ed è quindi cruciale per la nostra comprensione della percezione del dolore. Si pensa che il cervello si impegni in una "codifica adattativa" dell'EP del dolore, in modo tale che la sensibilità verso gli eventi inaspettati sia modulata dalle informazioni contestuali. Mentre ci sono prove comportamentali che il dolore è codificato in modo adattativo, rimane una controversia sul meccanismo neuronale sottostante degli EP del dolore codificati in modo adattativo.

Metodi: 19 adulti sani sono stati inseriti nel gruppo per la ricerca del dolore provocato e sono stati sottoposti a scansione con fMRI.

Le risposte BOLD del gruppo sono state testate utilizzando un approccio assiomatico per identificare le aree che possono codificare il dolore dell'EP in modo adattativo.

Risultati: L'insula anteriore dorsale sinistra ha mostrato un modello di risposta coerente con il dolore adattativo dell'EP.

I segnali provenienti da quest'area erano sensibili sia alle entità del dolore previste dalla sollecitazione dell'aspettativa, sia dall'imprevedibilità del rilascio del dolore. Tuttavia, la risposta al momento della somministrazione del dolore era coerente con il contesto locale della stimolazione dolorosa, piuttosto che con l'entità del dolore somministrato, un modello indicativo di un segnale PE codificato in modo adattativo.

Conclusioni: Lo studio fa progredire le nostre conoscenze sulle basi neuronali della previsione del dolore. Accanto all'evidenza esistente che il grigio peri-acqueduttale codifica l'EP del dolore e l'insula posteriore l'entità del dolore, i risultati evidenziano un contributo distinto dell'insula anteriore dorsale sinistra nell'elaborazione del dolore.

Significato: Sebbene ci siano prove comportamentali che il dolore sia codificato in modo adattativo, i meccanismi neuronali alla base di questo processo non sono ben compresi. Questo studio ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale per fornire la prima prova che l'insula anteriore, un'area associata all'apprendimento doloroso, risponde in modo coerente con la codifica adattativa dell'errore di previsione del dolore. Questo studio aiuta la nostra comprensione delle basi neuronali della rappresentazione soggettiva del dolore e quindi può contribuire al progresso dei trattamenti analgesici.

1 | INTRODUZIONE

Una delle funzioni principali del sistema nervoso è quella di apprendere la relazione tra gli stimoli e di identificare, e rispondere di conseguenza, quando le relazioni attese sono confuse. Secondo lo schema di apprendimento per rinforzo (Sutton & Barto, 1998), l'errore di previsione (EP) è una parte fondamentale di questo processo adattativo. Gli errori di previsione (EP) riflettono la differenza tra gli stimoli attesi e quelli erogati. Un segnale neuronale, che corrisponde all'EP viene generato quando uno stimolo atteso non viene erogato e funziona come una forma di feed-back, che aggiorna lo schema cognitivo che governa le successive previsioni globali.

L'EP è calcolato in genere secondo modelli basati sull'apprendimento di rinforzo (Sutton & Barto, 1998). Un segnale che codifica questo "EP computazionale" dovrebbe aderire ai seguenti tre assiomi (Caplin & Dean, 2008; Rutledge et al., 2010):

Assioma 1: il segnale dovrebbe differenziare l'entità dei risultati in un ordine coerente, indipendentemente dalla loro probabilità

(ad esempio un segnale più alto per la consegna dei risultati, rispetto all'omissione dei risultati).

Assioma 2: Il segnale dovrebbe riflettere la probabilità dell'esito in modo coerente (ad esempio, segnali

più bassi per risultati più attesi).

Assioma 3: il segnale non dovrebbe distinguere tra i risultati pienamente attesi.

Un'altra funzione correlata del sistema nervoso è quella di identificare rapidamente il valore soggettivo degli stimoli. Un problema con un tale compito è che la gamma di intensità degli stimoli è ampia, mentre la gamma di elaborazione dei neuroni è limitata. Per ridurre le domande di elaborazione di determinazione dei valori, si pensa che il cervello si impegni in una "codificazione adattativa," in cui la sensibilità di alcuni neuroni alla determinazione di un valore sia modulata da informazioni contestuali (Seymour & McClure, 2008). Un segnale neuronale che soddisfa gli assiomi di elaborazione dell'EP (elencati sopra) indipendentemente dal contesto è sensibile alla grandezza assoluta degli stimoli rilasciati. Al contrario, un segnale di EP "codificato in modo adattativo" produrrebbe un segnale che viene scalato alla gamma di grandezza, che potrebbe essere sperimentato nel contesto locale, indipendentemente dalla grandezza assoluta dello stimolo erogato. La tabella 1 e la figura 1 illustrano come l'EP codificato diverge dall'EP calcolato.

Per quanto riguarda gli stimoli gratificanti, la codifica adattativa viene implementata attraverso l'attivazione neuronale dopaminergica (Tobler et al., 2005).

TABLE 1 Example of the calculation of computational and adaptively-coded PE.

Trial type	Cue		Expected pain	Outcome		
	Cued pain magnitude	Cued pain probability		Delivered pain	Computational PE	Adaptively-coded PE
Low pain, low probability	4 (low)	0.33	1.32	4	2.68	0.67X
High pain, low probability	7 (high)	0.33	2.31	7	4.69	0.67X
Low pain, high probability	4 (low)	0.67	2.68	4	1.32	0.33X
High pain, high probability	7 (high)	0.67	4.69	7	2.31	0.33X

Note: Table 1 shows the prediction error (PE) computation for trials where the stimulation is delivered. The pain magnitude was calibrated for each individual using a 1–10 scale where 4 was the pain threshold and 7 was the maximum pain tolerance level. Pain magnitude and pain probability were cued using visual symbols depicted in Figure 2. Expected pain was computed by multiplying magnitude and probability, according to the standard reinforcement learning procedure and following from expected utility theory. The computational PE was computed by subtracting expected pain from delivered pain magnitude. In the current experiment only one magnitude of pain could be delivered in each trial. This meant that, regardless of its magnitude, the pain stimulation was always the most adverse outcome possible within the context of each trial. Since the adaptively-coded PE is sensitive to the local context of the trial, the magnitude of the potential stimulation would not therefore impact the adaptively-coded PE in this paradigm. Instead, the adaptively-coded PE would be proportional to the probability of delivery for the sole pain level that was possible within the trial (computed as $1 - \text{probability}$). This is multiplied by 'X', which signifies an unknown scalar representing the participant's sensitivity to pain expectation. For the purposes of plotting the adaptively scaled PE in Figure 1, X has nominally been set to 5.5 (the average of the two pain levels delivered).

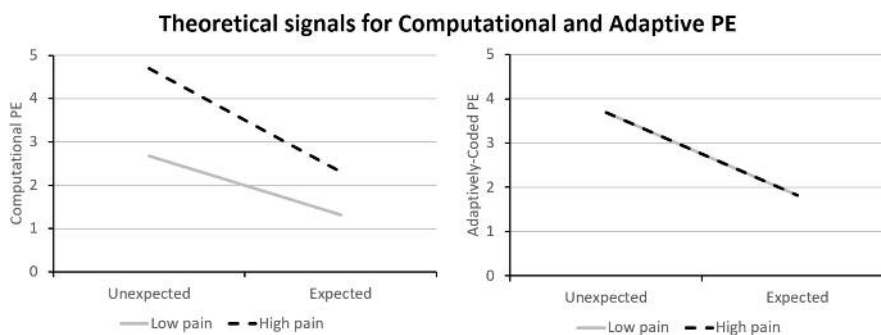


FIGURE 1 Theoretical levels for computational and adaptively-coded pain PE signals based on the current experimental design. The calculation of the values is given in Table 1. The left panel depicts the computational PE signal. All else held equal, computational PEs will be larger when pain is of high (vs low) magnitude and will also be larger when the pain is unexpected (vs expected). The right panel depicts the adaptively-coded PE signal. As with the computational PE, the adaptively-coded PE is higher when the pain is unexpected (vs expected). However, given the experimental design used here, the adaptively-coded PE will scale expectations from the cues such that either high or low pain are recoded as being the top of the pain magnitude range. Thus, a signal that expresses adaptively-coded PE will not be sensitive to delivered pain magnitude in the current experiment.

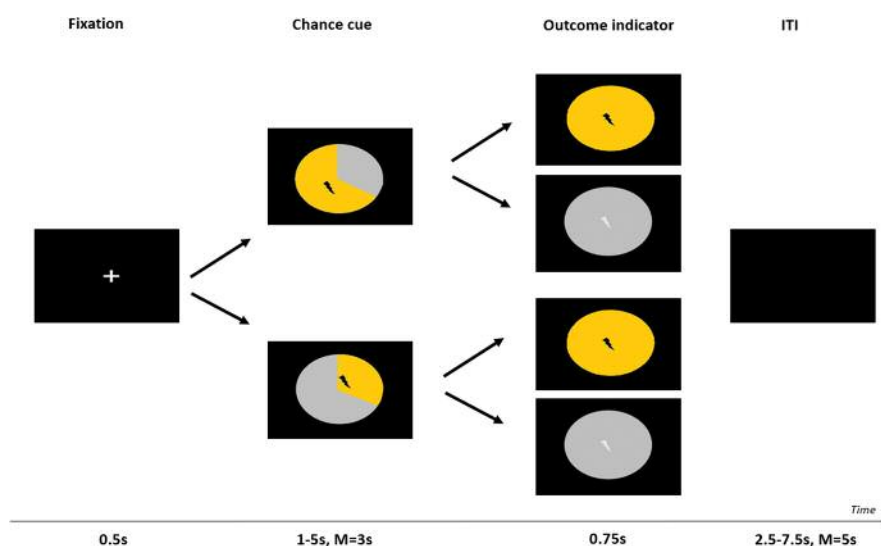


FIGURE 2 Graphical display of the timeline of a single trial. Participants saw a chance cue, where the non-grey portion signalled which pain magnitude could be delivered in the trial and with what probability (33 or 67%). Two non-grey colours (blue and yellow) were used to signal the high and low pain magnitudes. The figure depicts the cues one participant saw in the high pain condition (colours were counterbalanced across participants). Participants then saw an outcome indicator, where colours reflected whether the stimulation was, in fact, delivered. Fully coloured outcome indicators signalled pain delivery, which was also physically experienced as an electric stimulation of the back of the hand, while grey outcome indicators signalled pain omission.

Tobler e colleghi hanno dimostrato l'EP codificato in modo adattativo nei macachi. In ciascun trial del loro esperimento i macachi hanno osservato uno dei tre segnali che indicavano una probabilità del 50% di ricevere una ricompensa, ciascun segnale indicava soltanto una ricompensa (bassa, media o grande). L'inizio del segnale ha innescato una risposta dopaminergica del mesencefalo proporzionale all'entità della ricompensa prevista, vale a dire, è stato bilanciato in base alle dimensioni della ricompensa poten-

ziale. Negli studi nei quali è stata data la ricompensa, una risposta superiore al segnale basale negli stessi neuroni è stata indicativa della ricompensa di EP. Fondamentalmente, per un segnale adattativo, questa risposta al risultato della ricompensa non faceva più distinzione tra le grandezze della ricompensa, rimanendo la stessa a prescindere dalla ricompensa effettiva erogata. Questo modello di risposte riflette un EP codificato in modo adattativo, dal momento che in ogni singolo studio la consegna della ricom-

pensa è stato il risultato migliore (rispetto alla mancata ricompensa), benché l'entità della ricompensa sia stata minore in alcune prove rispetto ad altre. Negli esseri umani, l'evidenza suggerisce che l'errore di previsione con riferimento alla ricompensa, codificato in modo adattativo, è espresso nello striato ventrale (Park et al., 2012). Come per la ricompensa, anche in EP generati dalla predizione o dalla esperienza di stimoli avversi, come il dolore, sono codificati dai neuroni dopaminergici (Lammel et al., 2011; Schultz, 2016). L'EP dell'elaborazione dolorosa è correlato all'attivazione nello striato ventrale e nell'insula (Geuter et al., 2017; Seymour et al., 2004; Shih et al., 2019), anche se soltanto nel grigio peri-acqueduttale il segnale aderisce a tutti e tre gli assiomi sopra elencati (Roy et al., 2014). Per quanto riguarda le risposte adattative al dolore, ci sono ampie evidenze che il contesto locale influenza le risposte comportamentali al dolore in modo che si adeguino alle aspettative (Atalas & Wager, 2012; Tracey, 2010). L'evidenza comportamentale specifica per la codifica adattativa del dolore è evidente nel fatto che i partecipanti pagano di più per il sollievo del dolore moderato quando l'intensità del dolore che potrebbero ricevere varia da bassa a moderata, rispetto a quando varia da moderata ad alta (Vlaev et al., 2009; Winston et al., 2014). C'è tuttavia una controversia sul meccanismo neuronale che consente la codifica adattativa del dolore con ricerche che coinvolgono sia l'insula e l'ACC (Leknes et al., 2013) che la corteccia orbito-frontale (Winston et al., 2014); mentre uno studio ha riportato effetti neuronali nulli (Bauch et al., 2017). Poiché questi studi precedenti non si sono concentrati specificamente sul fatto che una regione rappresenti gli EP del dolore in una condizione codificata in modo adattativo, questo studio è stato progettato per esaminare se l'evidenza neuronale per una codifica adattativa degli EP del dolore possa essere acquisita seguendo attentamente il disegno di Tobler et al. A tal fine è stato realizzato un modello in cui quattro segnali prevedevano entrambi un'in-

tensità del dolore alta o bassa con entrambi una probabilità alta o bassa. Fondamentalmente, come nello studio di Tobler, i segnali presentati all'inizio dello studio hanno previsto soltanto il rilascio (o l'assenza) di una intensità di stimolazione. Pertanto, nel contesto locale di ciascuno studio, il rilascio di qualsiasi stimolazione dolorosa è risultato essere il peggiore risultato (rispetto all'alternativa di assenza di dolore), indipendentemente dall'intensità della stimolazione effettiva). È stato ipotizzato, in base a Tobler et al., che un'area cerebrale che registra gli EP produrrebbe una risposta che ridimensiona l'intensità dello stimolo previsto. Tobler et al. hanno anche riportato che i neuroni che esprimevano EP di ricompensa in scala adattativa rispondevano anche al livello di ricompensa indicato. È possibile, quindi, che al momento di comunicare la presenza del segnale, il punto durante il quale sono stabilite le aspettative, si possa contribuire a ridimensionare l'EP all'inizio della stimolazione. Dal momento che sappiamo che il dolore, soprattutto quando è inaspettato, aumenta la risposta BOLD, l'attivazione di un'area che mostra un EP del dolore codificato in modo adattativo soddisferebbe i seguenti quattro requisiti.

1 Al risultato, rispondere di più alle stimolazioni erogate rispetto alle stimolazioni omesse (riflettendo l'Assioma 1 dell'EP Computazionale)

2 Al risultato, rispondere di più a stimoli inaspettati (rispetto a quelli attesi) (riflettendo l'Assioma 2 dell'EP Computazionale)

3 Al risultato, l'effetto, cioè, la maggiore risposta alla stimolazione inaspettata rispetto alla stimolazione attesa, (requisito 2) non varia con l'intensità effettiva dello stimolo erogato. Ciò riflette il requisito di un segnale di EP codificato in modo adattativo per essere sensibile al contesto locale. (Figura 1).

4 All'esordio del segnale, la risposta maggiore al segnale doloroso elevato piuttosto che al dolore lieve (riflettendo l'Assioma 1 dell'EP computazionale e seguendo i risultati di Tobler et al.).

Si noti che con il disegno sperimentale utilizzato,

non è stato possibile testare l'Assioma 3 dell'EP computazionale. Poiché il rilascio del dolore era necessariamente probabilistico, non ci si aspettava mai alcuna stimolazione completamente.

2 | METODOLOGIA

2.1 | Disegno sperimentale

L'esperimento ha utilizzato un disegno 2X2 correlato all'evento con l'entità del dolore (elevato vs lieve) e la probabilità del dolore (elevata vs lieve) come fattori. L'attività assomigliava a quella impiegata per rilevare la caratteristica neuronale del dolore e della ricompensa degli EP sul cuoio capelluto (Talmi et al., 2013).

I partecipanti hanno visualizzato segnali casuali che prevedevano la stimolazione elettrica con una probabilità del 33% o del 67%.

In ogni studio è stato possibile ricevere soltanto una stimolazione di una singola grandezza con il colore del segnale che indicava di quale grandezza potesse trattarsi (Figura 2).

Nell'esperimento sono state utilizzate due diverse grandezze: un livello "alto", equivalente al livello più intenso di stimolazione che i partecipanti avevano precedentemente indicato come essere disposti a tollerare, e un livello "basso" equivalente a un livello di stimolazione che i partecipanti avevano indicato come "a mala pena doloroso". È stato utilizzato un disegno correlato all'evento in modo tale che ciascun blocco contenesse ognuno dei quattro tipi di sperimentazione (alta e bassa probabilità e alto e basso

dolore). Gli studi sono stati progettati per consentire al segnale di ridimensionare in modo adattativo le aspettative dei partecipanti, così che quando il segnale indicava la possibilità di una stimolazione di bassa intensità i partecipanti si aspettavano un dolore lieve (o assente), e quando il segnale indicava una possibilità di stimolazione elevata si aspettavano un dolore forte (o assente).

2.2 | Partecipanti

Venti partecipanti hanno preso parte all'esperimento, anche se la raccolta dei dati è stata interrotta per un partecipante che non sopportava di stare nello scanner, lasciando un campione finale di 19 partecipanti (11 donne) di età compresa tra 18 e 36 anni ($M = 25,16$, $SD = 4,35$). Questa dimensione del campione si basava su Hoskin et al. (2019) in cui una dimensione del campione utilizzato in studi precedenti sull'EP adattativo del dolore (Bauch et al., 2017; Leknes et al., 2013; Winston et al., 2014). Per due partecipanti sono stati raccolti soltanto 3 (dei 4) blocchi a causa di un guasto dell'apparecchiatura. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a screening per eventuali condizioni che avrebbero impedito l'utilizzo della RM per motivi psichiatrici o neurologici. Tutti i partecipanti conoscevano bene la lingua inglese, avevano udito e vista normali o corretti a un livello normale e non assumevano farmaci ad azione centrale. Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Università di Manchester. Ulteriori caratteristiche del campione sono descritte nella Tabella 2.

Scale	Mean	Standard Deviation	Range	Possible Range
State anxiety	36.74	10.93	20–59	20–80
Trait anxiety	41.63	11.16	23–63	20–80
Impulsivity	67.63	12.26	50–91	30–120
BAS-Dr	12.16	1.46	10–16	4–16
BAS-FS	13.00	2.31	7–16	4–16
BAS-RR	17.26	2.54	9–20	5–20
BIS	19.89	4.74	12–28	7–28

TABLE 2 Sample characteristics ('Range' shows the lowest and highest actual scores, 'Possible Range' shows the lowest and highest possible scores).

2.3 | Apparecchiatura

2.3.1 | Stimolazione del dolore

Le stimolazioni elettriche sono state erogate al dorso della mano destra mediante un elettrodo a forma di anello (Medical Physics, Salford Royal Hospital), collegato a uno stimolatore bipolare a corrente costante (<http://www.ditimer.com/>) Digitimer DS5. Per contrastare l'effetto del campo magnetico dello scanner della RM, lo stimolatore DS5 è stato posizionato all'interno di una gabbia di Faraday costruita su misura (Medical Physics, Salford Royal Hospital). Per motivi di sicurezza dei partecipanti, questo stimolatore è stato limitato a fornire un massimo di 10mA durante l'esperimento. Per garantire un'adeguata conduttanza tra l'elettrodo e la pelle, il dorso della mano di ciascun partecipante è stato preparato con Nuprep Skin Preparation Gel e Ten 20 conductive Paste. Gli elettrodi SCR sono stati posizionati sulla falange mediale interna del secondo e quarto dito della mano sinistra del partecipante. Gli ingressi alla macchina DS5 sono stati controllati tramite l'interfaccia di acquisizione dati 1401 plus, collegata ad un computer portatile con il software Spike 2 (Cambridge Electronic Designs, Cambridge, UK). Durante la procedura di calibrazione, il segnale di ingresso dell'interfaccia 1401 plus al DS5 partiva da 0,2 V e veniva incrementato a livelli di 0,2 V fino ad un massimo di 5 V. Utilizzando il nostro intervallo di corrente impostato a 10 mA, questo segnale è stato convertito in corrente utilizzando la seguente equazione: $Tensione\ di\ ingresso / 5\ V \times 10\ mA = Corrente\ di\ uscita$, quindi i livelli di corrente sperimentati vanno da 0,4 mA a 10 mA. Sia il computer portatile che la macchina 1401 plus sono stati posizionati all'interno della sala di controllo della scansione durante la raccolta dei dati. La macchina 1401 plus è stata collegata alla gabbia di Faraday attraverso un cavo BNC. Per evitare interferenze tra la gabbia di

Faraday e lo scanner, la gabbia di Faraday è stata mantenuta a una distanza minima di 2 m dallo scanner. L'esperimento è stato consegnato tramite Cogent 2000 su una piattaforma Matlab (www.Mathworks.com).

2.3.2 | Neuroimaging

I partecipanti sono stati sottoposti a scansione, utilizzando uno scanner Philips Achieva da 3 T, dotato di una bobina Philips a 32 canali di sola ricezione. Le immagini funzionali dell'intero cervello sono state raccolte utilizzando un protocollo a doppio eco single-shot (Halai et al., 2014), con TR = 3 s TE = 12 ms e 35 ms, FOV = 240,240,132, angolo di capovolgimento = 85. In ogni volume sono state raccolte 33 fette di voxel di dimensioni 3x3x4mm in ordine crescente. I volumi sono stati campionati con un angolo di 30 gradi dalla linea AC-PC. Ogni scansione funzionale includeva 145 volumi cerebrali interi. Prima delle scansioni funzionali, è stata acquisita da ciascun partecipante una scansione anatomica in T1 dell'intero cervello (TR = 8,4 s, TE = 8 s, angolo di coinvolgimento = 8).

2.4 | Procedura

All'arrivo i partecipanti hanno letto un foglio informativo e firmato un modulo di consenso. Ai partecipanti sono state poi fornite istruzioni complete che chiarivano il compito da svolgere. I partecipanti hanno letto un foglio informativo e firmato un modulo di consenso. I partecipanti hanno anche compilato i seguenti questionari (Tabella 2): Spielberger State-trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1983), scale BIS e BAS (Carver & White, 1994) e Barratt impulsivity Scale (Patton et al., 1995) come parte di uno studio più ampio che indaga la relazione tra ansia, impulsività e risposta neuronale al dolore. I risultati relativi ai dati di que-

sto questionario non sono quindi discussi ulteriormente in questa sede. Prima di impegnarsi nel compito principale, i partecipanti hanno completato una procedura di calibrazione progettata per identificare i due livelli di stimolazione elettrica da utilizzare durante il compito principale. Un processo di calibrazione consolidato (ad esempio, Brown et al., 2014; Hird et al., 2018), durante il quale i partecipanti hanno ricevuto una successione di stimolazioni elettriche a onda quadra di 5 ms. Queste stimolazioni sono iniziate a un livello molto basso, appena percettibile, ed il livello di corrente è aumentato molto gradualmente incrementando il segnale di pilotaggio di 0,2 V ogni volta, vedere paragrafo 2.3). I partecipanti hanno valutato ogni stimolazione su una scala da 0 a 10 in cui un punteggio di 0 rifletteva l'incapacità di sentire la stimolazione, 4 riflettevano una stimolazione che era sulla soglia del dolore, si riferivano ad una stimolazione che era ritenuta "dolorosa ma ancora tollerabile" e 10 correlata a "dolore insopportabile". La procedura è stata interrotta una volta che il partecipante ha riferito che il livello di dolore era equivalente a "7" sulla scala. La procedura è stata eseguita due volte, entrambe le volte con un metodo one-step-up, per consentire l'assuefazione/sensibilizzazione iniziale alla stimolazione. I livelli di voltaggio valutati come "4" e "7" sulla seconda scala sono stati utilizzati per i livelli di stimolazione del dolore "lieve" ed "elevato" durante l'attività principale. La procedura di calibrazione ha assicurato che questi livelli di dolore fossero psicologicamente equivalenti tra i partecipanti

I partecipanti hanno prima completato un blocco di 60 prove al di fuori dello scanner per assicurarsi che avessero compreso il compito. All'interno dello scanner i partecipanti hanno completato 4 blocchi di 60 prove. Ogni blocco conteneva 15 prove di ciascuno dei 4 esperimenti. La struttura dello studio è illustrata nella Figura 2. Ogni prova è iniziata con una "fixation cross" di 0,5s prima che comparisse un segnale "casuale" sotto forma di un grafico a torta a due seg-

menti, con un segmento sempre colorato in grigio. Ogni segnale casuale segnalava due attributi all'esito della prova. L'entità del dolore che poteva essere somministrato nello studio è stata segnalata attraverso il colore del segmento di colore non grigio, con un colore che segnalava dolore elevato e l'altro dolore lieve (in tutto l'esperimento). I colori utilizzati sono stati il blu ed il giallo e la loro assegnazione ad un dolore elevato e lieve è stata controbilanciata tra i partecipanti. Il segmento grigio è stato utilizzato per segnalare la possibilità di non ricevere alcuna stimolazione. La probabilità di ricevere la sensazione dolorosa in ogni studio è stata quindi segnalata attraverso la dimensione della porzione del segmento colorato (non grigio). Un grafico in cui il 67% era colorato segnalava una probabilità del 67% di ricevere la stimolazione del dolore nello studio (alta probabilità); mentre un grafico nel quale la porzione era colorata per il 33% segnalava una probabilità del 33% di ricevere la stimolazione del dolore (probabilità bassa). Le indicazioni segnalavano accuratamente la probabilità che la stimolazione venisse erogata sia durante l'intero esperimento che all'interno di ciascun blocco (ad esempio, delle 15 presentazioni di ogni indicazione del 33% in un blocco, 5 sarebbero risultate in stimolazioni e 10 in nessuna stimolazione). Mentre il rilascio o l'assenza del risultato poteva essere probabilistico, il segnale casuale chiariva che era possibile soltanto un risultato di una singola grandezza (alto nella metà degli studi, basso nell'altra metà), con l'unico altro risultato possibile che era l'assenza della stimolazione. Pertanto una caratteristica cruciale del compito era che i partecipanti non avessero mai bisogno di considerare la possibilità di avere un dolore elevato o lieve. Impostando in questo modo le aspettative dei partecipanti, il segnale casuale ha permesso di codificare in modo adattativo l'EP del dolore.

Dopo l'inizio, si è verificato un intervallo compreso tra 1 e 5 secondi prima che apparisse un "indicatore di risultato", che assumeva la forma di un grafico a

torta con un segmento colorato in base all'esito dello studio. Negli studi nei quali la stimolazione è stata omessa, l'indicatore del risultato era grigio. Negli studi nei quali è stata erogata la stimolazione l'indicatore del risultato è stato colorato in base all'entità erogata, con l'indicatore che appariva all'inizio della stimolazione. Gli indicatori del risultato sono stati inclusi in tutti gli studi per fornire certezza sull'esito degli studi inclusi in tutti gli esperimenti per fornire certezza sull'esito degli studi nei quali non era stata somministrata alcuna stimolazione, evitando così di inserire un'incertezza temporale. Prima dell'inizio dello studio successivo si è verificato un intervallo inter-trials compreso tra 2,5 2 7,5 s.

Per garantire che i partecipanti prestassero attenzione agli imprevisti presentati dai segnali, è stato chiesto loro di monitorare i risultati che seguivano ad ogni segnale. Alla fine di ciascun blocco, ai partecipanti è stato mostrato di nuovo ogni segnale casuale (ordine randomizzato) ed è stato chiesto loro se pensavano che il segnale predicesse accuratamente il verificarsi delle stimolazioni (possibili risposte: "sì" o "no"). Prima di iniziare l'incarico, i partecipanti sono stati informati della natura dei segnali casuali e degli indicatori del risultato. Per assicurarsi che si impegnassero nel compito di monitoraggio i partecipanti non sono stati informati che le probabilità rappresentate dalla possibilità del segnale erano accurate.

2.5 | Analisi

2.5.1 | Preelaborazione

MATLAB e SPM12 sono stati utilizzati per pre-elaborare le scansioni grezze e completare le analisi dei dati risultanti nel GLM (modello lineare generale) di 1° e 2° livello. I file di PARREC grezzi dei dati di RM strutturali e funzionali sono stati convertiti in formati di file adatti a SPM12 (file .img/hdr & .nii) per

essere pre-elaborati utilizzando il codice MATLAB. Su questi file di dati è stata successivamente implementata una elaborazione dati di neuroimaging standard che utilizza un approccio univariato di massa. Per primo è stato applicato il riallineamento/correzione del movimento, seguito dalla correzione della temporizzazione della sezione, utilizzando la sezione centrale come riferimento. È stata quindi applicata la normalizzazione spaziale, con i dati funzionali normalizzati in uno spazio stereotassico standard MNI (Montreal Neurological Institute) ricampionato a 3x3x4mm³ voxel, prima di essere smussati spazialmente, utilizzando un kernel gaussiano di 8 mm [8 8 8] a larghezza piena a metà massima (FWHM) per ottimizzare la sensibilità (Ashburner et al., 2016). A seguito della preelaborazione, i file di dati risultanti sono stati specificati nel GLM di 1° livello. È stato utilizzato un filtro passa-alto da 128s per ridurre gli effetti della deriva dello scanner della MRI. È stata considerata l'inclusione di derivate nell'inclusione di soggetti di 1° livello, ad ogni modo, questo è stato recentemente considerato controproducente a causa di prove legate all'evidenza (Della-Maggiore et al., 2002; Sladsky et al., 2011), che includendo le derivate temporali in paradigmi centrati sulle latenze di risposta può diminuire il potere quindi sovvertire direttamente l'aumento di sensibilità fornito dalla correzione slice-timing. La letteratura dedicata alla latenza di insorgenza e ai ritardi della funzione di risposta emodinamica (hrf) in risposta a stimoli dolorosi è piuttosto limitata (Cauda et al., 2014; Pomares et al., 2013) con soltanto Cauda et al. che riportano che l'hrf canonico potrebbe non essere adatto a catturare la risposta BOLD del dolore meccanico misurato. Poiché questo paradigma utilizzava la stimolazione nervosa elettrica transcutanea, non il dolore meccanico, nessun derivato è stato incluso nel GLM ed è stato utilizzato il fluoro canonico, come nella maggior parte delle ricerche pubblicate sul dolore.

2.5.2 | Modelli individuali

Per ogni partecipante sono stati costruiti GLM individuali, che comprendono tutte le esecuzioni completate. Ogni serie è stata modellata con 9 regressori. Quattro regressori corrispondevano a segnali casuali, incrociando i fattori di magnitudo del dolore (alto vs. basso) e probabilità di dolore (alto vs. basso) ed altri 4 regressori corrispondevano agli esiti del dolore (cioè l'erogazione di una stimolazione), incrociando gli stessi fattori. Si noti che quando il segnale casuale indicava che la probabilità di dolore era alta, la successiva somministrazione di dolore corrispondeva al "dolore atteso", mentre quando il segnale casuale indicava che la probabilità di dolore era bassa, la successiva erogazione del dolore corrispondeva a "dolore inaspettato". I risultati della nona regressione nessun dolore (ad esempio la presentazione dell'indicatore di risultato che nessun dolore sarebbe stato rilasciato) a seguito di precedenti lavori dove nessun dolore aveva rilasciato un dolore EP Geuter et al., 2017). Sei parametri di movimento erano anche stati inclusi in ogni ciclo.

2.5.3 | Analisi di gruppo

Sono stati costruiti due test Anova di secondo livello. Il modello di "anticipazione del dolore" ha analizzato la risposta a segnali casuali e il modello di "esito del dolore" ha analizzato la risposta agli esiti del dolore,

ciascuno incrociando i fattori di entità del dolore x probabilità del dolore. Gli effetti principali sono stati esaminati utilizzando i contrasti - f, con $p < 0,05$ per la selezione dei voxel statisticamente significativi. Il volume di ricerca per tutte le analisi di gruppo è stato limitato alle regioni di interesse (ROIs) sensibili al dolore. Queste ROIs sono state definite funzionalmente attraverso un t-test a un campione, che ha confrontato la risposta agli esiti del dolore (una media tra tutti e quattro i regressori dell'esito del dolore) alle risposte agli esiti non dolorifici (il 9° regressore). Per definire la maschera ROI funzionale è stata utilizzata una soglia conservativa di FWE $< 0,05$. La maschera è stata quindi utilizzata per vincolare il volume di ricerca in tutte le analisi di gruppo segnalate, salva diversa indicazione.

3 | RISULTATI

La risposta alla domanda di monitoraggio alla fine del blocco ha mostrato che i partecipanti erano più propensi a dire che pensavano che il segnale predicesse accuratamente la probabilità del dolore. Tra tutti i segnali, il 64% delle risposte alla domanda di monitoraggio è stato "sì", con la maggior parte delle risposte che è stata "sì" individualmente per ciascun segnale.

Per identificare le aree che hanno aderito al requisito 1 dell'EP adattativo, abbiamo prima identificato le



FIGURE 3 Response to pain magnitude, high > low pain. The sagittal slices (right panel: $X = -39$, left panel: $X = 39$) show that in the bilateral posterior insula, signal was larger when the pain delivered was of high magnitude, compared to when it was low, FWE < 0.05 .

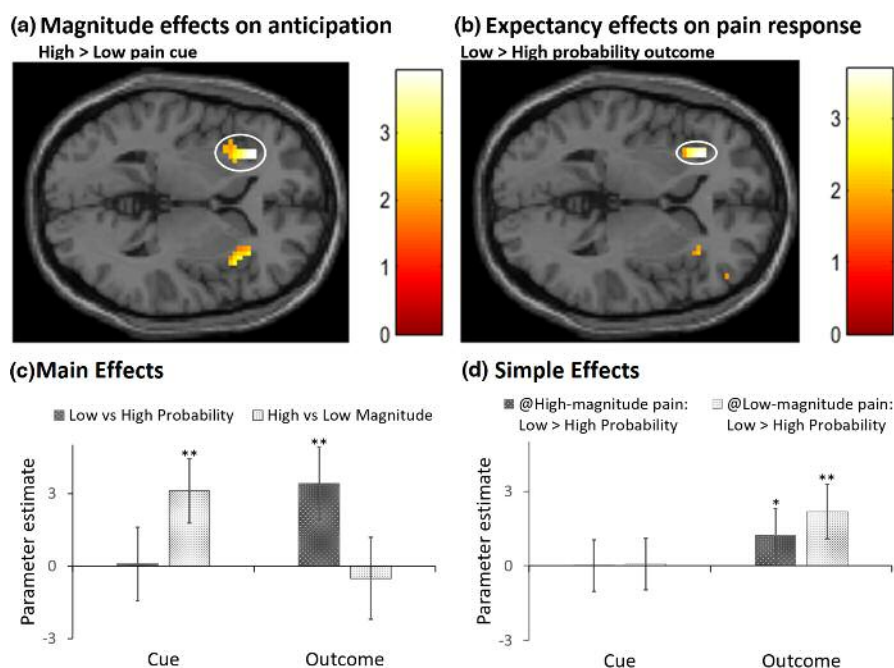


FIGURE 4 Effects of pain probability and magnitude on pain anticipation and pain outcome in the left anterior insula. (a) Effect of pain magnitude on pain anticipation, with those clusters surviving correction for multiple comparison ($FWE < 0.05$) circled. Analysis of the pain anticipation model shows that signal in the left dorsal anterior insula ($X = -30, Y = 29, Z = 2$) was higher when the pain cue signalled high pain, compared to when it signalled low pain. (b) Effect of pain expectancy on pain outcome, with those clusters surviving correction for multiple comparison ($FWE < 0.05$) circled. Analysis of the pain outcome model shows that signal in left dorsal anterior insula ($X = -30, Y = 26, Z = 2$) was higher when delivered pain was unexpected (33% likely), compared to when it was expected (66% likely). (c) Parameter estimates of the main effects of pain probability (dark bars) and pain magnitude (light bars) in response to the cue (anticipation: left) and pain delivery (outcome: right) in the left dorsal anterior insula ($X = -30, Y = 26, Z = 2$), $FWE < 0.05$. This region was responsive to the magnitude of pain when expectations were set at the time the chance cue was presented (main effect of pain magnitude at anticipation: high pain cue > low pain cue), but not to the magnitude of the pain that was delivered (null main effect of pain magnitude at outcome). During pain delivery the same region was responsive to pain probability (main effect of pain probability at outcome: unexpected pain delivery > expected pain delivery). Error bars represent the 90% confidence interval. (d) Simple effects of pain probability at anticipation (left) and outcome (right) in the left insula ($X = -30, Y = 26, Z = 2$) when the pain magnitude was high (dark bars) or low (light bars). Error bars represent the 90% confidence interval. * $p < 0.05$, ** $FWE < 0.05$ in a paired t -test (see text).

TABLE 3 Differences in BOLD signal change found in the main effects from the ANOVAs for the ‘anticipation’ and ‘outcome’ models, inclusively masked by the contrast pain delivered > pain omitted. Both models involved the factors of pain magnitude (high, low) and probability (high, low). Only activations that survived the family-wise error (FWE) threshold of < 0.05 are included. We entered as dependent variables the T map for each subject, either during the outcome delivery or the chance cue, averaged across sessions. The activations relating to the first contrast (pain magnitude @ outcome) are also shown in Figure 3, while the activations in the second and third contrasts are shown in Figures 4a,b respectively. Note that a more lenient threshold was used for voxel detection in the figures, in comparison to the strict FWE threshold, which corrects for multiple comparisons, used in this table. Clusters therefore appear in the figure which do not appear in this table.

Contrast	p FWE	K	p uncorr	T	x	y	z	Label
Pain magnitude @outcome: high > low	< 0.001	86	< 0.001	7.50	-36	-19	10	Posterior insula L
	< 0.001	4	< 0.001	5.63	-39	-7	-6	Posterior insula L
	< 0.001	8	< 0.001	5.53	39	2	-10	Posterior insula R
Pain magnitude @anticipation: high > low	$= 0.019$	44	< 0.001	3.92	-30	29	2	Anterior insula L
Pain probability @outcome: low > high	$= 0.035$	14	< 0.001	3.69	-30	26	2	Anterior insula L

regioni sensibili agli esiti del dolore rispetto agli esiti non dolorosi. Questo contrasto ha rivelato che l’insula sinistra anteriore e posteriore, l’insula anteriore

destra, la corteccia cingolata media e anteriore, nonché le attivazioni nel giro sopramarginale, nel giro angolare, nella corteccia motoria supplementare e

nel giro frontale inferiore soddisfacevano questo requisito. Queste regioni sono state utilizzate per creare una maschera ROI funzionale, utilizzata per limitare il volume di ricerca nelle analisi seguenti. Per il completamento è stato anche esaminato il contrasto opposto (esti non dolorosi >esti dolorosi), un contrasto che potrebbe comportare sollievo psicologico. Questa analisi non ha comportato alcun voxel statisticamente significativo.

Come controllo di manipolazione, abbiamo utilizzato il modello “pain outcome” per esaminare l’effetto principale della grandezza del dolore (alta vs bassa). L’analisi ha identificato picchi bilateralmente nell’insula posteriore (Figura 3) corrispondente alla maggiore attivazione in grado di rilasciare il dolore da elevato vs lieve che segnala questa regione come aderente all’Assioma 1 del calcolo computazionale di EP. Nessuna area ha mostrato un’attivazione maggiore per il rilascio del dolore lieve.

Per quanto riguarda l’analisi principale, le figure 4a,b illustrano i principali effetti: l’effetto dell’entità del dolore all’anticipazione e l’effetto della probabilità del dolore all’esito (in un disegno fattoriale 2*2, gli “effetti principali” si riferiscono all’effetto di un fattore, collassando attraverso i livelli dell’altro fattore). La figura 4c mostra le stime dei parametri per questi effetti principali sia all’anticipazione che all’esito di un picco voxel dell’insula. La Figura 4d illustra i principali effetti semplici, che sono discussi più dettagliatamente di seguito (in un disegno fattoriale 2*2, gli “effetti semplici” si riferiscono all’effetto di un fattore all’interno di un livello dell’altro fattore).

Per testare il requisito 2 dell’EP adattativo (assioma 2 del modello computazionale), abbiamo esaminato l’effetto principale della probabilità del dolore sulla risposta alla somministrazione del dolore, utilizzando il modello dell’esito del dolore. L’analisi ha identificato un singolo picco significativo, nell’insula anteriore dorsale sinistra (Chang et al., 2013), nel

quale la risposta al dolore inaspettato era maggiore della risposta al dolore atteso (Tabella 3 e Figura 4b). L’effetto della probabilità all’esito era nella stessa direzione (bassa probabilità > alta probabilità) per ciascuna entità del dolore e l’intervallo di confidenza al 90% escludeva 0 per entrambi (Figura 4d). Abbiamo verificato questo risultato costruendo due nuovi modelli fattoriali flessibili, uno per ogni entità del dolore (alta o bassa), e li abbiamo usati per confrontare la risposta ad alta e bassa probabilità. L’analisi è stata limitata al significativo cluster dell’insula anteriore dorsale sinistra. I t-test appaiati hanno suggerito che l’effetto semplice della probabilità era significativo per il dolore elevato (picco X = -30, Y = 23, Z = 2) con un $p < 0,05$ non corretto (FWE < 0,1) e per il dolore lieve (picco X = -30, Y = 29, Z = 6) ad FWE < 0,05. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che questa regione aderisce sia agli Assiomi 1 e 2 del modello computazionale di EP che ai requisiti 1 e 2 dell’EP codificato in modo adattativo. Nessuna area ha risposto più al dolore atteso rispetto al dolore inaspettato.

Per testare il requisito 3 dell’EP adattativo è stata valutata l’interazione tra probabilità e grandezza all’interno del modello del risultato del dolore. Nessuna area ha mostrato un effetto di interazione statisticamente significativo al risultato l’entità del dolore e la probabilità, suggerendo così che l’insula anteriore dorsale sinistra soddisfa anche il requisito 3 dell’EP codificato in modo adattativo. Un segnale che corrisponde al segnale computazionale dell’EP del dolore dovrebbe assumere la forma di una risposta più forte al dolore inaspettato quando è di entità maggiore, rispetto a quando è lieve (Figura 1). La figura 4d mostra che nel picco dell’insula anteriore dorsale sinistra, il contrasto tra l’entità dell’EP del dolore all’esito era (numericamente) nella direzione opposta. Ciò suggerisce che l’incapacità di trovare un’interazione tra gli effetti della grandezza del dolore e la probabilità al risultato era improbabile che

fosse dovuta ad una mancanza di potenza statistica. Infine, per testare il requisito 4 abbiamo esaminato gli effetti della probabilità del dolore e dell'entità del dolore sulla risposta ai segnali casuali (Tabella 3), utilizzando il modello di "anticipazione del dolore". L'unica risposta significativa all'effetto principale dell'entità del dolore è stata nuovamente osservata nell'insula anteriore dorsale sinistra, dove l'attivazione era più forte per i segnali casuali che segnalavano dolore elevato, rispetto a quelli che segnalavano dolore lieve. (Figura 4 a,c). Quest'area, pertanto, soddisfa anche il requisito 4 dell'EP codificato in modo adattativo.

Nemmeno il principale effetto della probabilità del dolore né l'interazione ha influenzato in modo significativo l'anticipazione del dolore all'interno della maschera funzionale ROI.

Per riassumere i risultati nell'insula anteriore dorsale, la Figura 4c illustra che il contrasto dell'entità del dolore (colonne ombreggiate dalla luce) era significativo soltanto durante l'anticipazione e che il contrasto dell'aspettativa del dolore (colonne ombreggiate scure) era significativo soltanto durante la conclusione (rilascio del dolore). La Figura 4d illustra che l'effetto semplice dell'aspettativa del dolore al termine era significativo e simile in grandezza sia quando il dolore era elevato che quando il dolore era lieve. Questo modello suggerisce che una regione dell'insula anteriore dorsale esprime EP del dolore codificato in modo adattativo.

Per completare, abbiamo esaminato se l'entità o la probabilità del dolore in risposta a segnali casuali, o gli esiti del dolore, attivassero eventuali regioni aggiuntive al di fuori della maschera funzionale ROI. A questo scopo, abbiamo utilizzato un FWE conservativo $< 0,05$ per la ricerca dell'intero cervello. Anticipare il dolore elevato (rispetto a quello lieve) attivava l'ippocampo destro ed il giro frontale inferiore destro. L'analisi dell'intero cervello sui risultati del dolore non ha scoperto ulteriori attivazioni.

4 | DISCUSSIONE

Il segnale nell'insula anteriore dorsale sinistra ha rappresentato un errore di previsione (EP) del dolore codificato in modo adattativo, definito secondo un approccio assiomatico tale da soddisfare i 4 requisiti elencati nell'introduzione.

Come ci si aspetta da una regione sensibile all'EP doloroso, alla presentazione del segnale, l'insula anteriore dorsale sinistra ha risposto in modo più forte all'anticipazione di un dolore elevato piuttosto che lieve (requisito 4). Inoltre, e ancora una volta come ci si può aspettare da una regione sensibile all'EP dolorosa, al momento della somministrazione del dolore, il segnale in questa regione era più forte per il dolore a bassa probabilità (cioè inaspettato) rispetto al dolore ad alta probabilità (requisito 2).

Nonostante la sua sensibilità all'entità del dolore quando è stato effettivamente erogato, questa regione era insensibile all'entità del dolore durante somministrazione. Il segnale di risposta al dolore in quella regione era simile quando veniva emesso un dolore lieve o elevato, ma significativamente maggiore quando il dolore era inaspettato; fondamentalmente, la risposta all'aspettativa in questa regione non variava con l'entità del dolore (requisito 3). Questo risultato suggerisce che il segnale casuale ha scalato la successiva risposta all'EP del dolore, in modo tale che l'insula anteriore dorsale abbia risposto in modo simile al dolore più alto possibile nel contesto locale dello studio. Nel complesso, questo modello corrisponde al modello riportato da Tobler et al. (2005) che ha stabilito la scalabilità adattativa dell'errore di previsione per la ricompensa. Qui mostriamo, per la prima volta, un modello simile per l'EP del dolore. Mentre l'insula anteriore dorsale segnalava gli EP del dolore codificati in modo adattativo, l'insula posteriore era sensibile all'intensità del dolore erogato. Insieme, entrambi i risultati completano i risultati riportati da Geuter e colleghi, nei quali il segnale

nell'insula anteriore rifletteva la somma delle aspettative del dolore e degli EP del dolore, mentre l'insula posteriore e l'opercolo parietale codificavano per l'intensità della stimolazione del dolore (Geuter et al., 2017). L'EP è una quantità segnata; si pensa che gli esiti della ricompensa o del dolore causino EP positivo e che la ricompensa omessa causi EP negativo. Sia nel nostro studio che in quello di Geuter e colleghi, l'attenzione si è concentrata sull'EP del dolore con segno positivo. Shih et al. (2019) hanno confrontato l'EP negativo e positivo per stimoli avversi e hanno presentato risultati che suggeriscono substrati neuronali separati per ciascuno. Non hanno trovato aree che codificano sia l'EP negativo che quello positivo, ma l'insula anteriore ha mostrato un'alta risposta BOLD positiva per EP, come nel nostro studio, e il cingolato anteriore per EP negativa.

È interessante notare che, sebbene non abbiamo osservato regioni che esprimevano un segnale EP computazionale sia positivo che negativo, Shih et al. hanno riscontrato che la connettività dell'insula e dell'ACC con la PAG aumentava rispetto all'EP, indipendentemente dal suo segno.

Questo risultato si allinea bene con i risultati di Roy et al., che l'area PAG ha espresso il dolore EP calcolato, che è insensibile al contesto locale.

Questo studio fa progredire la comprensione del meccanismo neuronale che serve la codifica adattativa del dolore, che è meno completa della nostra comprensione della codifica adattativa della ricompensa (Vlaev et al., 2009). Nonostante l'evidenza che la ricompensa è codificata in modo adattativo, e per un meccanismo neuronale condiviso per codificare in modo adattativo il guadagno e la perdita monetaria (Nieuwenhuis et al., 2005), è, in linea di principio, possibile che il cervello non abbia bisogno di rappresentare il dolore in modo adattativo e possa invece rappresentare tutti i livelli biologicamente possibili di dolore, o perché coprono un intervallo più limitato

di tutte le possibili ricompense, o perché il significato evolutivo del dolore, rispetto alla ricompensa, ha fatto sì che il cervello rappresentasse il dolore in modo più accurato. Tuttavia, la codifica adattativa del dolore riflette un'influenza delle aspettative di dolore e vi è un'ampia evidenza che la percezione del dolore è influenzata dalle aspettative (Atlas & Wager, 2012; Tracey, 2010), che le aspettative sono clinicamente rilevanti (Buchel et al., 2014), che possono esercitare un impatto più forte sulla percezione del dolore rispetto alla stimolazione nocicettiva stessa (Lim et al., 2020) e che molte delle sue caratteristiche dettagliate hanno un'influenza unica sull'esperienza del dolore (Hoskin et al., 2019; Watkinson et al., 2013). La comprensione dei meccanismi neuronali del dolore EP adattativamente-codificati è importante in quanto può aiutarci a sfruttare il sistema cognitivo per ridurre il dolore, come nella terapia cognitiva per il dolore cronico.

C'è anche un'elegante evidenza comportamentale per la codifica adattativa del dolore, esaminata nell'introduzione (Vlaev et al., 2009; Winston et al., 2014). Il primo studio per esaminare il meccanismo neuronale della codifica adattativa del dolore è stato condotto da Leknes et al. (2013). Hanno presentato ai partecipanti due segnali, uno che prevedeva una probabilità del 50% di dolore termico elevato o moderato e uno che prevedeva una probabilità del 50% di dolore lieve o moderato.

Un confronto della risposta alla stimolazione del dolore moderato quando seguiva ogni segnale ha rivelato che l'attività nell'insula e nella corteccia cingolata anteriore (ACC) era inferiore quando la stimolazione moderata era stata preceduta dal segnale che prediceva il dolore elevato, suggerendo che queste regioni rappresentavano una risposta al dolore in modo adattativo.

Tuttavia Leknes et al. hanno presentato i due segnali in blocchi separati, contrastando la risposta al dolore moderato attraverso i blocchi. Non è quindi chiaro

fino a che punto l'attivazione riscontrata possa riflettere una risposta generalizzata al contesto di blocco, piuttosto che un segnale di EP specifico per la presentazione degli stimoli moderati. Utilizzando una procedura simile, Winston et al. (2014) hanno scoperto che l'attività nell'OFC laterale, ma non nell'insula o nell'ACC, mostrava una risposta al dolore codificato adattativamente. Benché ciascuna sperimentazione individuale coinvolgesse un singolo livello doloroso, soltanto blocchi individuali coinvolgevano due livelli di stimolazione (per creare il contesto locale per l'EP), introducendo ancora una volta potenzialmente "effetti di blocco" ai contrasti. È interessante notare che, quando Bauch e colleghi hanno utilizzato una variante collegata all'evento del design a blocchi di Leknes et al. (2013), non sono stati in grado di trovare alcuna area che producesse una significativa risposta al dolore codificata in modo adattativo. Qui abbiamo utilizzato un disegno che era più vicino a quello impiegato di Tobler et al. (2005), con un focus specifico sulla codifica adattativa degli errori di previsione del dolore, piuttosto che sulla scala del valore del dolore in base alle aspettative più in generale. Questo forse spiega perché i nostri risultati differiscono da quelli di Winston e colleghi.

È importante sottolineare che nel presente studio è stata utilizzata una metodologia correlata agli eventi, il che significa che si può essere certi che i risultati non riflettano gli effetti della generalizzazione. La letteratura di neuroimaging umano riporta una serie di regioni cerebrali correlate con l'EP computazionale del dolore, calcolate secondo le definizioni di apprendimento per rinforzo (Sutton & Barto, 2015), tra cui lo striato ventrale, l'insula anteriore e la corteccia cingolata (Geuter et al., 2017; Lim et al., 2020; Roy et al., 2014; Seymour et al., 2004; Shih et al., 2019). Questi studi non hanno utilizzato un approccio assiomatico (Caplin & Dean, 2008), quindi non è noto se il segnale in queste regioni corrisponda a

tutti e 3 gli assiomi dell'EP computazionale (Roy et al., 2014), né se si esprima quantità correlate con la EP, come il valore atteso del dolore, che attiva lo striato ventrale e coinvolge l'insula anteriore (Brooks et al., 2010; Palminteri et al., 2012). Come in questo studio, Geuter et al. hanno trovato un'attivazione coerente con i segnali di EP del dolore nell'insula anteriore, utilizzando il calore piuttosto che le stimolazioni elettriche dolorose. In quello studio l'EP non poteva essere codificato in modo adattativo, perché i partecipanti erano stati informati che potevano ricevere l'intensità di stimolazione meno favorevole e più alta in ogni prova, fissando il contesto locale di ogni prova in modo che fosse sempre lo stesso. Questo è stato evitato nel presente studio perché mentre il segnale indicava che l'intensità alta di stimolazione era l'opzione meno favorita nella metà degli studi, nell'altra metà segnalava che la stimolazione con dolore lieve era l'opzione meno favorita. Il segnale ha quindi creato un contesto locale, che ha assicurato che il segnale EP risultante potesse essere scalato in modo adattativo. I nostri risultati ipotizzano che l'EP scoperto nell'insula anteriore da Geuter et al. può essere sottoposto a scalaggio adattativo. L'insula anteriore sinistra è stata a lungo ritenuta importante per la rappresentazione dell'apprendimento. È stato riscontrato che esprime livelli di deviazione dalle aspettative (Fiuragnan et al., 2018) e si correla con l'EP per stimoli percettivi motivazionalmente neutri (Nazimek et al., 2013). In termini di apprendimento avversivo, Palminteri e colleghi (Palminteri et al., 2012) sono stati in grado di stabilire, utilizzando pazienti con lesioni nell'insula anteriore, che l'area è coinvolta nell'aggiornamento del valore dei segnali predittivi di perdita. L'insula anteriore è anche associata alla segnalazione della rilevanza comportamentale delle informazioni, ad esempio fornendo risposte precoci agli stimoli facciali in base alla rilevanza dell'emozione espressa su di essa (Frot et al., 2022). Poiché è probabile che gli stimoli

inaspettati siano più rilevanti dal punto di vista comportamentale rispetto a quelli attesi, c'è una naturale sovrapposizione tra la segnalazione di EP e la rilevanza comportamentale. Tuttavia, nel presente studio la risposta dell'insula anteriore non era diversa quando il dolore era di bassa entità rispetto a quella di alta entità. Poiché un dolore più elevato è più rilevante dal punto di vista comportamentale, ciò suggerisce che i risultati del presente studio non possono essere attribuiti esclusivamente alla funzione dell'insula nel segnalare la rilevanza comportamentale.

Un potenziale difetto del disegno sperimentale è che non includeva un compito comportamentale che consentisse di registrare le risposte in ogni studio. Ciò ha impedito una valutazione dell'impatto comportamentale dell'EP. Le valutazioni del dolore prova per prova non sono state richieste, in primo luogo perché non erano necessarie per il quesito di ricerca e in secondo luogo per garantire che i processi cognitivi associati alla risposta alle domande non interagissero con le risposte neuronali ai risultati. Il segnale di errore di previsione è una grandezza computazionale e la sua rilevanza per la funzione cerebrale è evidenziata in un gran numero di studi elettrofisiologici e di imaging (Rutledge et al., 2010; Schultz, 2016). Sebbene gli EP siano essenziali per l'apprendimento, non è chiaro se abbiano un impatto comportamentale immediato.

In effetti, recenti ricerche hanno dimostrato che sono le aspettative del dolore, piuttosto che l'EP ad influenzare i rapporti sull'intensità del dolore durante l'elaborazione probabilistica (Nickel et al., 2022). Ciò nonostante, studi futuri potrebbero trarre beneficio dalla raccolta di ulteriori dati comportamentali, che potrebbero essere utili ai fini del controllo della manipolazione. Ad esempio, le valutazioni del dolore, prova per prova, aiuterebbero a valutare se le aspettative che sono puramente focalizzate sulla probabilità del dolore influenzano la sua intensità sperimentale. Alla fine di ogni blocco, ai partecipanti è stato richie-

sto di segnalare se pensavano che le probabilità riflesse sui segnali casuali corrispondessero alla frequenza del dolore che è stato effettivamente erogato. Questo compito è stato incluso per garantire che i partecipanti prestassero attenzione alle relazioni dei risultati dei segnali e quindi si impegnassero con la natura probabilistica del paradigma. Solo una modesta maggioranza di questi rapporti ha confermato la convinzione che i segnali rappresentassero in modo accurato la probabilità del risultato. I partecipanti potrebbero aver risposto in questo modo perché credevano che la frequenza dei risultati non fosse esattamente conforme alle probabilità mostrate, anche se in realtà lo erano.

Gli studi futuri trarrebbero beneficio dall'utilizzo di un compito più mirato, ad esempio chiedendo ai partecipanti di stimare la frequenza con cui ogni segnale è stato seguito da una stimolazione. Sarebbe interessante vedere se le risposte dei partecipanti rivelavano un bias sistematico, ad esempio la convinzione che la frequenza del dolore inaspettato fosse superiore al 33%. La ricerca futura potrebbe anche utilizzare una più ampia varietà di probabilità. L'attuale ricerca ha coinvolto solo due livelli di probabilità, Alto e Basso. Sebbene ciò sia stato sufficiente per testare i requisiti dell'EP codificato in modo adattativo, l'inclusione di maggiori livelli di probabilità potrebbe aumentare la sensibilità di questi test e consentire una valutazione dell'esatta relazione matematica tra la probabilità e l'EP.

Un difetto del disegno sperimentale è stato l'uso del periodo del risultato per le condizioni di assenza del dolore come base per l'identificazione delle regioni sensibili al dolore. Sebbene questo contrasto soddisfi il primo assioma dell'EP computazionale ed il primo requisito dell'EP codificato in modo adattativo, è potenzialmente contaminato dal sollievo che potrebbe essere stato sperimentato negli studi in cui non è stata fornita alcuna stimolazione. Tuttavia, il contrasto opposto (nessun dolore > dolore) non ha rivelato alcun risultato significativo, suggerendo che il sol-

lievo non è stato fortemente sperimentato nelle regioni di interesse. Inoltre, gli altri contrasti eseguiti nelle analisi non sono stati associati al sollievo, come i principali effetti della probabilità o dell'entità del dolore. Pertanto, non crediamo che questa lacuna influisca sui risultati presentati. La regione qui identificata come importante per l'EP adattativo del dolore, l'insula anteriore, è ampiamente considerata coinvolta nell'elaborazione del dolore (Garcia-Larrea & Peyron 2013).

In sintesi, i risultati di questa ricerca suggeriscono che, mentre l'insula anteriore sinistra è sensibile a molti aspetti dell'apprendimento aversivo e a quantità associate con il segnale computazionale di EP per il dolore, essa potrebbe rappresentare meglio un errore di previsione del dolore codificato in modo adattativo.

Author contributions

DT and RH designed the study. RH collected the data. DT and RH wrote the manuscript. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Acknowledgements

We thank Daniel Wilde for help with data analysis, and E. J. Hird for helpful comments.

Funding information

ESRC ES/1010424/1.

ORCID

Deborah Talmi <https://orcid.org/0000-0002-7720-2706>

BIBLIOGRAFIA

Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C.-C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., Kiebel, S., Kilner, J., Litvak, V., Moran, R., Penny, W., Razi, A., Stephan, K., Tak, S., Zeidman, P., Gitelman, D., Henson, R., Hutton, C., Glauche, V., ... Phillips, C. (2016). SPM12 manual. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>

Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2012). How expectations shape pain. *Neuroscience Letters*, 520(2), 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.039>

Bauch, E. M., Andreou, C., Rausch, V. H., & Bunzeck, N. (2017). Neural habituation to painful stimuli is modulated by dopamine: Evidence from a pharmacological fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00630>

Brooks, A. M., Pammi, V. S., Noussair, C., Capra, C. M., Engelmann, J. B., & Berns, G. S. (2010). From bad to worse: Striatal coding of the relative value of painful decisions. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 176. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2010.00176>

Brown, C. A., El-Derey, W., & Jones, A. K. P. (2014). When the brain expects pain: Common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 39(4), 663–672. <https://doi.org/10.1111/ejn.12420>

Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Perspective placebo analgesia: A predictive coding perspective. *Neuron*, 81(6), 1223–1239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.042>

Caplin, A., & Dean, M. (2008). Axiomatic methods, dopamine and reward prediction error. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.CONB.2008.07.007>

Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioural inhibition, behavioural activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>

Cauda, F., Costa, T., Diano, M., Duca, S., & Torta, D. M. (2014). Beyond the “Pain Matrix,” inter-run synchronization during mechanical nociceptive stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 265. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00265>

Chang, L. J., Yarkoni, T., Khaw, M. W., & Sanfey, A. G. (2013). Decoding the role of the insula in human cognition: Functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cerebral Cortex*, 23(3), 739–749. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs065>

Della-Maggiore, V., Chau, W., Peres-Neto, P. R., & McIntosh, A. R. (2002). An empirical comparison of SPM preprocessing parameters to the analysis of fMRI data. *NeuroImage*, 17(1), 19–28. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1113>

Fouragnan, E., Retzler, C., & Philastides, M. (2018). Separate neural representations of prediction error valence and surprise: Evidence from an fMRI meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 39(7), 2887–2906. <https://doi.org/10.1002/HBM.24047>

Frot, M., Mauguière, F., & Garcia-Larrea, L. (2022). Insular dichotomy in the implicit detection of emotions in human faces. *Cerebral Cortex*, 32(19), 4215–4228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab477>

Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*, 154(Suppl. 1), S29–S43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>

Geuter, S., Boll, S., Eippert, F., & Büchel, C. (2017). Functional dissociation of stimulus intensity encoding and predictive coding of pain in the insula. *ELife*, 6, e24770. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.24770>

Halai, A. D., Welbourne, S. R., Embleton, K., & Parkes, L. M. (2014). A comparison of dual gradient-echo and spin-echo fMRI of the inferior temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4118–4128. <https://doi.org/10.1002/hbm.22463>

Hird, E. J., Jones, A. K. P., Talmi, D., & El-Derey, W. (2018). A comparison between the neural correlates of laser and electric pain stimulation and their modulation by expectation. *Journal of Neuroscience Methods*, 293, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.09.011>

Hoskin, R., Berzuini, C., Acosta-Kane, D., El-Derey, W., Guo, H., & Talmi, D. (2019). Sensitivity to pain expectations: A Bayesian model of individual differences. *Cognition*, 182, 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.COgnITION.2018.08.022>

Lammel, S., Ion, D., Roeper, J., & Malenka, R. (2011). Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron*, 70(5), 855–862. <https://doi.org/10.1016/j.NEURON.2011.03.025>

Leknes, S., Berna, C., Lee, M. C., Snyder, G. D., Biele, G., & Tracey, I. (2013). The importance of context: When relative relief renders pain pleasant. *Pain*, 154(3), 402. <https://doi.org/10.1016/j.PAIN.2012.11.018>

Lim, M., O'Grady, C., Cane, D., Goyal, A., Lynch, M., Beyea, S., & Hashmi, J. A. (2020). Threat prediction from schemas as a source of bias in pain perception. *The Journal of Neuroscience*, 40(7), 1538. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2104-19.2019>

Nazimek, J., Hunter, M., Hoskin, R., Wilkinson, I., & Woodruff, P. (2013). Neural basis of auditory expectation within temporal cortex. *Neuropsychologia*, 51(11), 2245–2250. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROPSYCHOLOGIA.2013.07.019>

Nickel, M. M., Tiemann, L., Hohn, V. D., May, E. S., Gil Avila, C., Eippert, F., & Ploner, M. (2022). Temporal-spectral signalling of sensory information and expectations in the cerebral processing of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(1), e2116616119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116616119>

Nieuwenhuis, S., Heslenfeld, D. J., von Geusau, N. J. A., Mars, R. B., Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2005). Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *NeuroImage*, 25(4), 1302–1309. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.043>

Palminteri, S., Justo, D., Jauffret, C., Pavlicek, B., Dauta, A., Delmaire, C., Czernecki, V.,

Karachi, C., Capelle, L., Durr, A., & Pessiglione, M. (2012). Critical roles for anterior insula and dorsal striatum in punishment-based avoidance learning. *Neuron*, 76(5), 998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.NEURON.2012.10.017>

Park, S. Q., Kahnt, T., Talmi, D., Rieskamp, J., Dolan, R. J., & Heekeren, H. R. (2012). Adaptive coding of reward prediction errors is gated by striatal coupling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(11), 4285–4289. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119969109>

Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768–774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)

Pomares, F. B., Failletot, I., Barral, F. G., & Peyron, R. (2013). The “where” and the “when” of the BOLD response to pain in the insular cortex. Discussion on amplitudes and latencies. *NeuroImage*, 64(1), 466–475. <https://doi.org/10.1016/j.NEURO IMAGE.2012.09.038>

Roy, M., Shohamy, D., Daw, N., Jepma, M., Wimmer, G. E., & Wager, T. D. (2014). Representation of aversive prediction errors in the human periaqueductal grey. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1607–1612. <https://doi.org/10.1038/nn.3832>

Rutledge, R. B., Dean, M., Caplin, A., & Glimcher, P. W. (2010). Testing the reward prediction error hypothesis with an axiomatic model. *The Journal of*

Neuroscience, 30(40), 13525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1747-10.2010>

Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(3), 183–195. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.26>
 Seymour, B., & McClure, S. M. (2008). Anchors, scales and the relative coding of value in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.010>

Seymour, B., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., Dolan, R. J., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2004). Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature*, 429(6992), 664–667. <https://doi.org/10.1038/nature02581>

Shih, Y.-W., Tsai, H.-Y., Lin, F.-S., Lin, Y.-H., Chiang, C.-Y., Lu, Z.-L., & Tseng, M.-T. (2019). Effects of positive and negative expectations on human pain perception engage separate but inter-related and dependently regulated cerebral mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 39(7), 1261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2154-18.2018>

Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunningham, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the state-trait inventory STAI*. Consulting Psychologists Press.

Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). Reinforcement learning: An introduction. *Advances in Cancer Research*, 104, 322. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(09\)04001-9](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(09)04001-9)
 Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2015). *Reinforcement learning: An introduction* (2nd ed.). MIT Press.

Talmi, D., Atkinson, R., & El-Deredey, W. (2013). The feedback-related negativity signals salience prediction errors, not reward prediction errors. *The Journal of Neuroscience*, 33(19), 8264–8269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5695-12.2013>

Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307(5715), 1642–1645.

Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 16(11), 1277–1283. <https://doi.org/10.1038/nm.2229>

Vlaev, I., Seymour, B., Dolan, R. J., & Chater, N. (2009). The price of pain and the value of suffering. *Psychological Science*, 20(3), 309–317. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02304.x>

Watkinson, P., Wood, A. M., Lloyd, D. M., & Brown, G. D. A. (2013). Pain ratings reflect cognitive context: A range frequency model of pain perception. *Pain*, 154(4), 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.01.016>

Winston, J. S., Vlaev, I., Seymour, B., Chater, N., & Dolan, R. J. (2014). Relative valuation of pain in human orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14526–14535. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1706-14.2014>

How to cite this article: Hoskin, R., & Talmi, D. (2023). Adaptive coding of pain prediction error in the anterior insula. *European Journal of Pain*, 27, 766–778. <https://doi.org/10.1002/ejp.2093>

How to cite this article: Hoskin, R., & Talmi, D. (2023). Adaptive coding of pain prediction error in the anterior insula. *European Journal of Pain*, 27, 766–778. <https://doi.org/10.1002/ejp.2093>

La versione originale dell'articolo è stata pubblicata in lingua inglese sull'European Journal of Pain numero 6/2023. Dolore aggiornamenti clinici è responsabile della traduzione in lingua italiana.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

I termini di licenza dell'articolo possono essere trovati nella versione originale pubblicata sull'European Journal of Pain

Sei Socio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore?

Hai diritto all'abbonamento online all'European Journal of Pain



www.efic.org



Pubblicazioni soci

“



”

Per segnalare articoli scrivere a:
redazione@aisd.it

Per la lista completa consultare il sito:
www.aisd.it

Anti-CGRP and Anti-CGRP Receptor Monoclonal Antibodies for Migraine Prophylaxis: Retrospective Observational Study on 209 Patients

Schweiger V, Bellamoli P, Taus F, Gottin L, Martini A, Nizzero M, Bonora E, Del Balzo G, Donadello K, Secchettin E, Finco G, Santis D, Polati E.

J Clin Med. 2024 Feb 17;13(4):1130.

doi: 10.3390/jcm13041130.

PMID: 38398444; PMCID: PMC10889238.

Abstract

Background: Migraine is a neurological disorder characterized by attacks of head pain with prevalent unilateral localization, moderate to high intensity and specifically associated accompanying symptoms.



Methods

In this retrospective observational study, we analyzed data regarding 209 patients who had previously been diagnosed with migraine and who were prescribed, between 2019 and 2022, subcutaneous injections of anti-CGRP monoclonal antibodies (mAbs) fremanezumab or galcanezumab or anti-CGRP receptors mAb erenumab regardless of the concomitant assumption of any other acute-phase or prophylactic migraine medication.

Results

Regarding efficacy, in the 205 analyzed patients, the change from baseline in terms of MIDAS, HIT-6, MMDs and MAD scores was statistically significant for erenumab and galcanezumab, while for fremanezumab a statistical significance was not achieved likely due to the small sample size. In the treated population, 36 patients (17.5%) reported AEs (pain during injection, transient injection site erythema, nausea, constipation and fatigue). Only 5 patients (2.4%) discontinued the treatment for AEs while 15 patients (7.3%) left for lack of efficacy.

Conclusions

this retrospective study comes out in favor of both significant efficacy and safety of anti-CGRP and anti-CGRP receptors mAbs in migraine patients. Further methodologically stronger studies are necessary to validate our observation.





★ ★ ★ ★ ★

An update on the pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome in ART-experienced HIV Patients

Iolascon G, Snichelotto F, Moretti A.

Expert Rev Neurother. 2024 Feb;24(2):177-190.

doi: 10.1080/14737175.2024.2307490.

Epub 2024 Feb 6. PMID: 38241139.

Abstract

Background: Migraine is a neurological disorder characterized by attacks of head pain with prevalent unilateral localiza

Introduction

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a rare and painful condition that has a wide range of triggering factors, often traumatic, and can present various clinical manifestations. The lack of knowledge about the underlying mechanisms has led to numerous treatment approaches, both conservative and surgical, which work through different mechanisms of action.

Areas covered

In this review, the authors explore the key aspects of CRPS, including definition, diagnostic criteria, pitfalls, pathogenic hypotheses, and treatment strategies with a focus on pharmacotherapy. The review was based on a comprehensive search of the literature using PubMed, while also considering international guidelines for managing CRPS.

Expert opinion

Based on the available evidence, pharmacologi-

cal interventions appear to be effective in treating CRPS, especially when they target peripheral mechanisms, specifically nociceptive inflammatory pain, and when administered early in the course of the disease. However, there is still a lack of reliable evidence regarding the effects of drugs on central mechanisms of chronic pain in CRPS. In our expert opinion, drug therapy should be initiated as soon as possible, particularly in warm CRPS patient clusters, to prevent significant functional limitations, psychological distress, and negative impacts on individuals' social and economic well-being.

★ ★ ★ ★ ★

Unraveling the Complex Web of Fibromyalgia: A Narrative Review

Al Sharie, S.; Varga, S.J.; Al-Husinat, L.; Sarzi-Puttini, P.; Araydah, M.; Bal'awi, B.R.; Varrassi, G. Preprints 2024, 2024010959.

doi.org/10.20944/preprints202401.0959.v1

Abstract

Fibromyalgia is a complex and often misunderstood chronic pain disorder. It is characterized by widespread musculoskeletal pain, fatigue, and heightened sensitivity, and has evolved in diagnostic criteria and understanding over the years. Initially met with skepticism, fibromyalgia is now recognized as a global health concern affecting millions of people, with a prevalence transcending demographic boundaries. The clinical features and diagnosis of fibromyalgia encompass a range of symptoms beyond pain, including sleep disturbances and cognitive difficulties. The study emphasizes the importance of a comprehensive evaluation for accurate diagnosis, considering the shift from tender point reliance to a more holistic approach. Etiology and pathophysiology involve



genetic predisposition, neurotransmitter dysregulation, central sensitization, and immune system involvement. Risk factors such as gender, age, family history, and comorbid conditions contribute to susceptibility. The impact on quality of life is profound, affecting physical and social aspects, often accompanied by mood disorders. Management approaches include pharmacological interventions, non-pharmacological therapies, lifestyle modifications, and alternative treatments. The study also delves into emerging research, exploring advances in neurobiological understanding, brain imaging, genetic markers, glutamate modulation, cannabinoids, gut microbiome, and digital health tools for fibromyalgia management. Overall, this study provides a nuanced and up-to-date overview of the complexities surrounding fibromyalgia, aiming to enhance understanding and support for individuals grappling with this challenging condition.

★ ★ ★ ★ ★

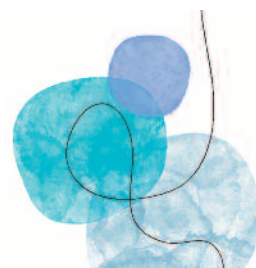
Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)-, Potassium Supplement-, Bisphosphonate-, and Doxycycline-Mediated Peptic Ulcer Effects: A Narrative Review

Keller C L, Jones N T, Abadie R B, Barham W, Behara R, Patil S, Paladini A, Ahmadzdeh S, Shekooni S, Varrassi G.

(January 08, 2024). *Cureus* 16(1): e51894.
doi:10.7759/cureus.51894

Abstract

Peptic ulcers are a common condition that arises from an imbalance between acid production and gastroduodenal protective factors. Various drugs, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), potassium supplements, bisphosphonates, and doxycycline, can increase the development of peptic ulcers. NSAIDs are one of the most common medications prescribed for pain relief, and they also inhibit the formation of cyclooxygenase-1 (COX-1). COX-1 helps in the production of mucus that lines the stomach, so by inhibiting COX-1, NSAIDs reduce the mucus produced by the stomach and increase the likelihood of gastric ulcer formation. Additionally, NSAIDs are acidic, and increasing the amount of any acid in the stomach can result in promoting ulcer development. Potassium supplements are used to reduce the effects of hypertension, decrease the development of kidney stones, and treat hypokalemia. The various types of transporters and channels used to move potassium across cell membranes increase hydrogen being pumped, increasing gastric acid production and ulcer formation. Bisphosphonates are used to treat a variety of skeletal disorders that require inhibition of osteoclast activity. Nitric oxide (NO) has been shown to have a therapeutic effect on gastric ulcers, and some bisphosphonates have been shown to decrease the production of nitric oxide, resulting in increased damage to the gastric mucosa. Finally, doxycycline is a broad-spectrum tetracycline antibiotic that is typically used to treat anthrax poisoning, skin lesions, and sexually transmitted diseases. A harmful adverse effect of doxycycline is the formation of peptic and gastric ulcers related to the drug being highly acidic once it has dissolved.





Gut Microbiota Modulation and Its Implications on Neuropathic Pain: A Comprehensive Literature Review

Corriero A, Giglio M, Inchingolo F, Moschetta A, Varrassi G, Puntillo F.

Pain Ther. 2023 Dec 12.

doi: 10.1007/s40122-023-00565-3.

Abstract

Neuropathic pain (NP) is a chronic pain disorder arising from somatosensory nervous system impairment. Extensive evidence supports the notion that the gut microbiota (GM) is crucial in maintaining human health by performing vital tasks. At the same time, its disruption has been linked to the emergence and advancement of an expanding range of disorders, including NP, in which GM could play a role in its pathophysiology. The crosstalk between the nervous system and GM happens through immune mediators, metabolites, and nervous structures and involves both central and peripheral nervous systems. This literature review aims to thoroughly investigate the function of modulating GM in the treatment of NP. It will achieve this by integrating existing knowledge, identifying underlying mechanisms, and evaluating the possible clinical consequences of exploiting the gut-brain axis. We will cover the main therapeutic applications of the described GM-modulators, such as probiotics, faecal microbiota transplantation, dietary supplements and emotional support, to the main kinds of NP in which any evidence, even if only pre-clinical, has been unravelled in recent years. The explored NP areas include chemotherapy-induced peripheral

neuropathy, diabetic neuropathy, trauma-induced neuropathic pain, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia and low back pain.

Exploring Outcome Priorities and Real-Life Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Survey of the Italian Association for the Study of Pain members

Sardo S, Varrassi G, Scartozzi M, Pace MC, Schweiger V, Tamburin S, Musu M, Finco G.

J Pain Res. 2023;16:3227-3238

doi.org/10.2147/JPR.S414389

Abstract

Introduction

Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) affects nearly 70% of cancer patients after chemotherapy, causing sensory, motor, autonomic dysfunction, and neuropathic pain. The Desirability of Outcome Ranking (DOOR) framework is proposed as a better way to assess preventive or therapeutic interventions for CIPN.

Methods

A survey was conducted among Italian healthcare professionals and researchers affiliated to the Italian Chapter of the International Association for the Study of Pain (AISD) to identify the most important outcomes in clinical management and research.

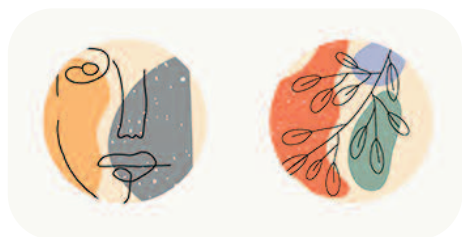


Results

Among the 73 respondents, 61 qualified for the survey, with an overall response rate of 1.2%. The vast majority were physicians (77%), most of whom were anesthesiologists (47.5%). The results showed that pain, survival, sensory impairment, motor impairment, and quality of life were consistently ranked as the most important outcomes, but there was significant disagreement in the outcomes relative ranking, making it difficult to develop a DOOR algorithm. The study also revealed that clinicians commonly use structured interviews to evaluate patients with CIPN, and the most prescribed drugs or supplements were palmitoylethanolamide, pregabalin, gabapentin and alpha lipoic acid as preventive agents and pregabalin, palmitoylethanolamide, duloxetine, gabapentin, and amitriptyline as therapeutic agents. However, many of these drugs have not been clinically proven to be effective for CIPN.

Discussion

This study suggests that the implementation of a DOOR framework for CIPN using healthcare professionals is more difficult than expected, given the significant disagreement in our respondents' ranking of outcomes. Our work provides interesting topics for future research in CIPN, but its limitations include a small sample size, a low response rate, and a possible selection bias.



Prokineticin System Is a Pharmacological Target to Counteract Pain and Its Comorbid Mood Alterations in an Osteoarthritis Murine Model

Galimberti G, Amodeo G, Magni G, Riboldi B, Balboni G, Onnis V, Ceruti S, Sacerdote P, Franchi S.

Cells. 2023 Sep 12;12(18):2255.

doi: 10.3390/cells12182255.

PMID: 37759478; PMCID: PMC10526764.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent joint disease associated with chronic pain. OA pain is often accompanied by mood disorders. We addressed the role of the Prokineticin (PK) system in pain and mood alterations in a mice OA model induced with monosodium iodoacetate (MIA). The effect of a PK antagonist (PC1) was compared to that of diclofenac. C57BL/6J male mice injected with MIA in the knee joint were characterized by allodynia, motor deficits, and fatigue. Twenty-eight days after MIA, in the knee joint, we measured high mRNA of PK2 and its receptor PKR1, pro-inflammatory cytokines, and MMP13. At the same time, in the sciatic nerve and spinal cord, we found increased levels of PK2, PKR1, IL-1 β , and IL-6. These changes were in the presence of high GFAP and CD11b mRNA in the sciatic nerve and GFAP in the spinal cord. OA mice were also characterized by anxiety, depression, and neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus. In both stations, we found increased pro-inflammatory cytokines. In addition, PK upregula-



tion and reactive astrogliosis in the hippocampus and microglia reactivity in the prefrontal cortex were detected. PC1 reduced joint inflammation and neuroinflammation in PNS and CNS and counteracted OA pain and emotional disturbances.

★ ★ ★ ★ ★

Schwann cell insulin-like growth factor receptor type-1 mediates metastatic bone cancer pain in mice

Landini L, Marini M, Souza Monteiro de Araujo D, Romitelli A, Montini M, Albanese V, Titiz M, Innocenti A, Bianchini F, Geppetti P, Nassini R, De Logu F.

Brain Behav Immun. 2023 May;110:348-364.
doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.013.

Abstract

Insulin growth factor-1 (IGF-1), an osteoclast-dependent osteolysis biomarker, contributes to metastatic bone cancer pain (MBCP), but the underlying mechanism is poorly understood. In mice, the femur metastasis caused by intramammary inoculation of breast cancer cells resulted in IGF-1 increase in femur and sciatic nerve, and IGF-1-dependent stimulus/non-stimulus-evoked pain-like behaviors. Adeno-associated virus-based shRNA selective silencing of IGF-1 receptor (IGF-1R) in Schwann cells, but not in dorsal root ganglion (DRG) neurons, attenuated pain-like behaviors. Intraplantar IGF-1 evoked acute nociception and mechanical/cold allodynia, which were reduced by selective IGF-1R silencing in DRG neurons and Schwann cells, respectively. Schwann cell IGF-1R signaling promoted an endothelial nitric oxide synthase-mediated tran-

sient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) activation and release of reactive oxygen species that, via macrophage-colony stimulating factor-dependent endoneurial macrophage expansion, sustained pain-like behaviors. Osteoclast derived IGF-1 initiates a Schwann cell-dependent neuroinflammatory response that sustains a proalgesic pathway that provides new options for MBCP treatment.

★ ★ ★ ★ ★

The Challenges of Pain Assessment in Geriatric Patients With Dementia: A Review

El-Tallawy S N, Ahmed R S, Shabi S M, El-Tallawy SN, S. Ahmed RS, Shabi SM, Al-Zabidi FZ, Zaidi ARZ, Varrassi G, Pergolizzi JV, LeQuangJAK, Paladini A. et al.

(November 29, 2023) Cureus 15(11): e49639.
doi:10.7759/cureus.49639

Abstract

Pain in dementia patients is common, poorly measured, and undertreated. It is important to discuss the challenges in the pain assessment and management to find a possible solution for adequate pain management. The aim of this article is to discuss the challenges in the assessment of pain in geriatric patients with dementia. An extensive online database search was conducted via multiple websites using the following keywords: "dementia," "pain assessments," "pain assessment with dementia," "causes of pain with dementia," "pain assessments using recent technology," "geriatric," and "old age" to identify the relevant articles. Our inclusion criteria were articles that focused on pain in geriatric patients diagnosed



with dementia, in English, published between January 2018 and January 2023, and available as free full text and those which were clinical trials, observational studies, review articles, systemic reviews, meta-analysis, or case series. The exclusion criteria were articles that did not have pain in geriatric patients diagnosed with dementia as their primary focus, involving geriatric or non-geriatric patients with major psychological distress, not in the English language, not published between January 2018 and January 2023, and not available as free full-text and those which were case reports and editorial articles. After manually excluding the articles that did not meet our inclusion criteria, we ended up with 38 articles. In conclusion, any instruments have been made for the pain assessment in patients with dementia. The two most common tools used to assess pain in this vulnerable population are the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) and Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) scales. The utilization of new technology may offer promising solutions for the pain assessment in patients with dementia.

★ ★ ★ ★ ★

Feldenkrais awareness through movement intervention for fibromyalgia syndrome: A proof-of-concept study

Giorgi V, Farah S, Salaffi F, Butera G,
Sarzi-Puttini P.

J Bodyw Mov Ther. 2023 Oct;36:320-326.
doi: 10.1016/j.jbmt.2023.08.001.

Abstract

Introduction

The Feldenkrais Method® is a form of awareness through movement (ATM) aimed at improving spatial and kinesthetic awareness through verbally guided movements, in order to learn more effective actions.

Methods

The present study, a proof-of-concept, observational, non-controlled prospective study, aims at exploring the effectiveness of ATM for fibromyalgia syndrome (FM), measuring the effect by means of multi-dimensional questionnaires, administered at baseline and after 4 months of ATM activity.

Results

One hundred twenty-eight FM patients (mean age 54 years old, 2% males) participated in the study. A statistically significant improvement was found in FM-specific measures (Polysymptomatic Distress Scale, PDS) ($p = 0.003$) and the Pain Catastrophization Scale (PCS) ($p = 0.020$); coherently, the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) showed a trend in improvement after the intervention, although this improvement was not statistically significant. The logistic regression analysis found a correlation between PDS, fatigue and anxiety measures; PCS, years from diagnosis and anxiety.

Conclusion

ATM could improve FM-specific measures and pain-related catastrophizing. Further studies are needed to identify FM subgroups in order to find personalized targets that can be used to guide treatments.





★ ★ ★ ★ ★

What's New in Neuropathy?

Varrassi G, Tamburin S, Zis P, et al.

(September 09, 2023) Cureus 15(9): e44952.

doi:10.7759/cureus.44952

Abstract

Neuropathic pain presents diagnostic and treatment challenges. Despite recent advances in our understanding of the diagnosis and treatment of neuropathy, much remains to be elucidated. Familiar with neuropathy is the paradox that aberrant nerve signaling causes both sensory loss and pain. Voltage-gated sodium channels play an important role in neuronal electrogenesis and communication among neurons, and their dysregulation leads to hyperexcitability and pain. While numerous validated diagnostic assessment tools are available for neuropathy, patients often experience a diagnostic delay about the cause of their neuropathy. New research is defining more

specific types of neuropathy beyond peripheral and central forms. The prevalence of pain varies by type of neuropathy, with chronic idiopathic axonal polyneuropathy associated with the highest proportion of patients experiencing pain.

In the majority of types, it exceeds 50%. Gluten neuropathy, a form of peripheral neuropathy, is a new diagnostic consideration. It may require electrochemical conductance testing of hands and feet to test for sudomotor dysfunction. Among those with serologically confirmed gluten sensitivity or celiac disease, gluten neuropathy is a common neurological manifestation and may be addressed at least partially by a gluten-free diet. In Greece, a new neuropathic pain registry was created in 2014 in order to help gather data from real-world neuropathic pain patients. While still in its earliest phase, this registry has already produced demographic and treatment data that suggest suboptimal prescribing and less than recommended use of interventional procedures. Awareness campaigns are underway to encourage more Greek pain clinics to participate in this important registry.

LISTA PUBBLICAZIONI SOCI



Nella homepage del sito AISD già da anni pubblichiamo i riferimenti bibliografici e l'abstract di articoli scientifici che vedono i soci AISD come autori principali o come coautori, o perché membri dei gruppi di ricerca che hanno curato la pubblicazione. Ora abbiamo raggruppato l'elenco delle pubblicazioni 2023 in un unico file, per una visione d'insieme.

[Visita il sito \[www.aisd.it\]\(http://www.aisd.it\) per scaricare il pdf.](http://www.aisd.it)



IASP 2024 GLOBAL YEAR

Sex and Gender Disparities in Pain
#GlobalYear2024

Il 2024 sarà l'Anno Mondiale IASP sulle disparità di sesso e genere nel dolore

L'Anno Mondiale 2024 dedicato al dolore si occuperà di quanto si sa sulle differenze di sesso e genere nella percezione e modulazione del dolore e affronterà le disparità legate al sesso e al genere, sia nella ricerca che nel trattamento del dolore.

La tematica di quest'anno è stata scelta dalla Presidente IASP Catherine M. Bushnell che nel presentarlo ha sottolineato come, nonostante l'evidenza di differenze legate al sesso nella percezione e nella modulazione del dolore negli esseri umani e nei mammiferi non umani, molti studi preclinici non considerano ancora il sesso come una variabile.

Per chi fosse interessato anche all'Anno mondiale contro il dolore 2023, dedicato alle cure integrative, può consultare le schede informative pubblicate in traduzione italiana nel notiziario AISD Dolore aggiornamenti clinici n. 2, n. 4.



IASP

INTERNATIONAL ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF PAIN

CELEBRATING | 1974-2024



IASP 2024 WORLD CONGRESS ON PAIN

Amsterdam, Netherlands • 5-9 August



Soprav-vivere con il dolore cronico



Passo molti momenti, in quanto malata cronica, in cui mi sento in mezzo a un cespuglio di spine, nel buio totale, da cui non riesco ad uscire. Mi pungono, sanguino, mi intrappolano senza lasciarmi andare.

Mi sento su una montagna, in piena salita. Devo scalarla per arrivare alla vetta ed iniziare la discesa, ma è troppo ripida e ho una corda che mi lega ad un masso pesantissimo. Io mi ribello cercando di contrapporre al peso la mia forza di non mollare, con estrema fatica.

Il viaggio insieme al dolore cronico è tutt'altro che semplice, soprattutto perché nessuno sa davvero cosa vivi, nessuno può sentire la tua sofferenza né immaginarla. I consigli sono spesso effimeri e non risolvono comunque la situazione, purtroppo. Possono solo aiutarti a cercare di sentirti meno solo, anche se la solitudine va a braccetto col dolore. Esso ti costringe la maggior parte delle volte ad estraniarti dal mondo e, anche nei pochi attimi in cui non lo comporta, ti fa sentire estraniato da tutto, interiormente, perché, mentre osservi gli altri, percepisci te stesso come diverso e la realtà appare più buia, in quanto la tua realtà, piena di difficoltà fisiche, sociali, emotive, è differente dalla loro. Ti chiederai spesso: "Perché proprio a me?". Una risposta non è certo ci sia, ma a me è piaciuta formularla in questo modo: "La vita ti sceglie e ti propone solo le sfide che è certa saprai superare!". Questo non vuol dire che dobbiamo sempre essere forti senza lamentarci o sentirci stanchi e persi, ma che qualunque sia il



nostro percorso e in qualunque modo decideremo di affrontarlo, ci sarà sempre una luce alla fine. Quindi splendi, splendi anche nel cielo grigio e nella tempesta, splendi anche nel dolore e nella disperazione e non farti mai abbandonare dalla speranza che, un giorno, ogni tua lacrima ed ogni tuo sacrificio ti sarà ripagato con infiniti sorrisi! L'effetto collaterale peggiore del dolore cronico è quello di non vivere, bensì sopravvivere ogni secondo nella speranza che esso, seppur devastante, non ti soffochi. Per questo scrivo ogni mio articolo sognando di portare, attraverso la magia delle parole, a volte forti ma necessarie, l'immagine straziante di una vita basata sulla

sofferenza, per chiedere aiuto, a nome di tutti i malati cronici, al personale sanitario, per trovare al più presto una cura che permetta ai pazienti di abbracciare finalmente il sollievo; e ad ogni individuo in questo mondo per informarsi, perché la conoscenza è l'arma vincente contro qualsiasi male!

Valeria T., una giovane ragazza che ha dovuto rinunciare alla propria vita a causa del dolore

L'articolo di Valeria:
"La lotta contro un mostro invisibile"
 è disponibile sul numero 3/2023
 di DAC, pag.32



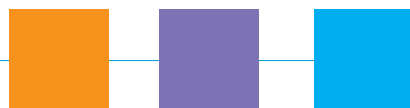
GdS infermieristica

Redazione web a cura del Gruppo di studio di infermieristica dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



EDITOR ROBERTO LATINA
 SENIOR EDITOR GIUSTINO VARRASSI





Seminario "Cronicizzazione del dolore" Università di Cagliari, 28 febbraio 2024

In collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Quattro ore e mezza di lezione e discussione senza interruzione, 180 i partecipanti: studenti di medicina, medici in formazione in varie specialità, quattro docenti ordinari e tre associati, medici strutturati dell'AOU di Cagliari di vari reparti.

Un ottimo risultato per il seminario che si è svolto a Cagliari il 28 febbraio scorso.

La tematica del dolore affascina sicuramente, nonostante nei corsi di laurea in medicina non venga ancora dato sufficiente spazio per approfondire il problema.

L'iniziativa del seminario è stata promossa dal prof. Gabriele Finco, Direttore della Scuola di specializzazione in anestesia, rianimazione, terapia intensiva e del dolore dell'Università degli Studi di Cagliari e direttore dell'UOC di anestesia e terapia intensiva dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari.





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI CAGLIARI



AISD Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore

SEMINARIO

“Cronicizzazione del dolore”

Aperto a studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, V e VI anno, e ai Medici in formazione delle Scuole di Specializzazione dell'Università degli Studi di Cagliari

Mercoledì 28 febbraio 2024

Programma h.15.00 - 19.30

- 15.00 Perché il dolore cronicizza
Prof. Gabriele Finco
- 15.45 Approccio diagnostico al dolore cronico
Prof. Gabriele Finco
- 16.15 Quale terapia farmacologica nel dolore cronico?
Prof. Diego Fornasari
- 17.45 La neuropatia diabetica quale modello di dolore neuropatico periferico
Dott. Efsio Cossu
- 18.15 La fibromialgia: una sindrome di dolore atipico
Prof. Salvatore Sardo
- 19.00 Discussione e conclusione lavori

SEMINARIO

Cittadella Universitaria di Monserrato (CAGLIARI)
Aula C Blocco H

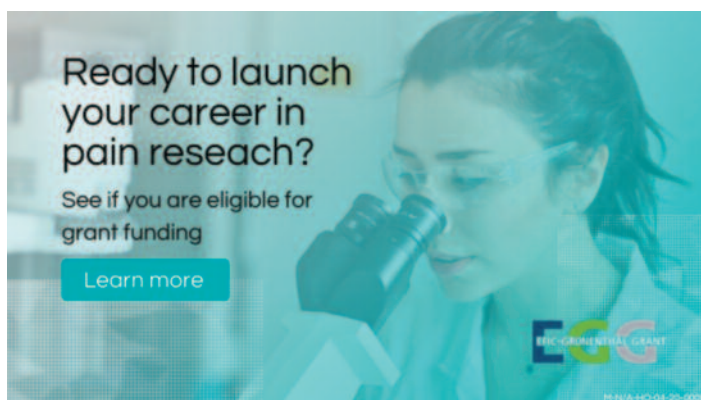


Online il video del Convegno AISD di Palermo sul dolore neuropatico



I soci possono riascoltare le relazioni del recente Convegno AISD, Palermo, 1 dicembre 2023 "Update sul dolore neuropatico", nella sezione video del sito (dal menu Documenti)

EFIC-Grünenthal-Grant 2025



L'EFIC-Grünenthal-Grant (E-G-G) è un'iniziativa promossa dalla European Pain Federation EFIC® con il contributo di Grünenthal GmbH. Dal 2004 ha finanziato 70 progetti per un valore di circa 1,8 milioni di euro in 14 Paesi. Grünenthal sostiene l'E-G-G 2025 con un massimo di 110.000 € e ogni sovvenzione avrà un valore massimo di 50.000 €. Gli assegni di ricerca sono destinati alla

ricerca sperimentale sul dolore clinico, comprese iniziative educative innovative volte a migliorare la diagnosi e il trattamento del dolore. Non verranno prese in considerazione proposte di ricerca su animali, simulazioni al computer, ecc. La decisione sull'assegnazione delle sovvenzioni viene presa in modo indipendente da un sottogruppo del comitato di ricerca della European Pain Federation EFIC®.

Le modalità di partecipazione sono spiegate in dettaglio nel sito EFIC.

La scadenza per inviare le domande è il 2 settembre 2024



Vivere senza dolore. Il significato sociale del dolore e le aspettative di soluzioni efficaci

Due italiani su dieci soffrono di dolore cronico

Sono 9,8 milioni gli italiani che soffrono di dolore cronico di intensità moderata o severa. Corrispondono al 19,7% degli italiani maggiorenni: due su dieci. Si oscilla tra il 14,7% dei giovani, il 21,1% degli adulti e il 20,9% degli anziani. Con una prevalenza femminile: il 21,2% delle donne rispetto al 18,1% degli uomini. È quanto emerge dal 1° Rapporto Censis-Grünenthal «Vivere senza dolore».

Costi sociali per quasi 62 miliardi all'anno

Il dolore cronico di intensità moderata o severa determina elevati costi sociali, considerando l'insieme delle spese a carico dei malati, il costo delle prestazioni sanitarie a carico del Servizio sanitario nazionale, la mancata produttività dei pazienti, i servizi di assistenza di cui necessitano e il «care» informale. Sono stimati in 6.304 euro in media all'anno per paziente, di cui 1.838 euro di costi diretti e 4.466 euro di costi indiretti. I costi diretti sono in capo ai pazienti per 646 euro e 1.192 euro ricadono sul Servizio sanitario nazionale. Complessivamente, i costi sociali del dolore cronico di intensità moderata o severa in Italia sono stimati in 61,9 miliardi di euro all'anno. Le spese private afferenti alla gestione e alla cura della patologia pesano «molto» o «abbastanza» sul bilancio familiare per il 66,5% dei malati, per il 28,0% pesano in misura ridotta e solo per il 5,5% non incidono significativamente. Le spese private pesano «molto» o «abbastanza» sui budget familiari del 76,0% delle persone con redditi bassi e del 48,3% delle persone più abbienti.

Il duro impatto sulla qualità della vita dei malati

Per il 67,8% dei malati il dolore cronico di intensità moderata o severa incide «molto» (11,1%) o «abbastanza» (56,7%) negativamente sulla vita quotidiana e sul proprio benessere. Per il 28,2% incide negativamente ma in misura ridotta e solo per il 4,0% non ha effetti negativi. In ogni caso, per il 92,8% dei malati il dolore cronico di intensità moderata o severa condiziona le proprie attività quotidiane e solo il 7,2% ci convive senza rilevanti effetti negativi. I vincoli nella vita quotidiana sono: le difficoltà nel sollevare oggetti (per il 60,2%), fare ginnastica o altro esercizio fisico (59,3%), dormire (50,5%), passeggiare (49,0%), svolgere le faccende domestiche (48,5%), partecipare alle attività sociali e ricreative (36,8%), guidare l'automobile (23,6%), gestire le relazioni con i familiari e con gli amici (23,2%), il desiderio e le relazioni sessuali (22,7%), le ordinarie attività quotidiane come lavarsi e vestirsi (22,6%), l'alimentazione (18,6%). Ulteriori effetti negativi sulla condizione psico-fisica dei malati sono: il 48,8% avverte apatia, perdita di forze, debolezza, il 38,2% tende facilmente alla commozione, il 37,0% vive stati di ansia e di depressione, il 30,8% soffre di vertigini. Perciò al 38,2% capita di dover ricorrere a forme di supporto da parte di familiari, amici o volontari.

Le difficoltà nel lavoro

Per il 40,6% dei malati l'insorgenza della patologia ha avuto conseguenze negative sul proprio lavoro. Il 35,4% ha dovuto mettersi in malattia, il 30,8% ha dovuto chiedere permessi per recarsi dal medico e per effettuare le terapie, il 27,7% ha dovuto assentarsi spesso dal lavoro, il 25,0% ha ridotto il rendimento (e quindi le opportunità di carriera), il 13,3% ha dovuto cambiare mansioni, l'11,8% ha dovuto ridurre l'orario ricorrendo al part time (cui corrisponde una retribuzione ridotta), il 5,8% ha dovuto lavorare da casa, il 3,8% è stato costretto a cambiare lavoro perché l'impiego non era più compatibile con le problematiche legate al dolore. Addirittura, l'11,1% dei malati ha dovuto smettere di lavorare a causa del dolore cronico e l'1,2% è stato licenziato. Inoltre, il 41,3% dei malati occupati dichiara che la propria condizione viene talmente sottovalutata al lavoro da essere considerata un pretesto per assentarsi o per impegnarsi di meno.

Vite quotidiane tra solitudine e incomprensione

Il 62,1% dei malati riesce a tenere il dolore sotto controllo grazie a farmaci, terapie e trattamenti. Tuttavia, il 56,5% dei malati ritiene che nessuno capisca veramente la sofferenza causata dal dolore cronico e il 46,7% si sente solo con il proprio dolore. Il 36,4% ha la sensazione che persino il proprio medico sottovaluti la patologia. Più in generale, per il 72,5% dei malati il dolore nella nostra società è decisamente sottovalutato.

Che cosa si aspettano i malati

Per l'81,7% il dolore dovrebbe essere riconosciuto come una patologia a sé stante. Per l'86,2% è fondamentale istituire, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, uno specialista di riferimento per il dolore cronico di intensità moderata o severa o un servizio specificamente dedicato.

Questi sono i principali risultati del 1° Rapporto Censis-Grünenthal «Vivere senza dolore», che è stato presentato il 21 dicembre 2023 presso la Sala degli Atti Parlamentari, Biblioteca del Senato «Giovanni Spadolini, da Francesco Maietta del Censis e discusso da Laura Premoli, General manager Grünenthal Italia, Luciano Ciocchetti, Vicepresidente Commissione Affari sociali della Camera dei Deputati, Leonardo Consoletti, Presidente di Federdolore (Sicd), Gabriele Finco, Presidente dell'Associazione italiana per lo studio del dolore (Aisd), Ilenia Malavasi, componente della XII Commissione Affari sociali della Camera dei Deputati, Alessia Violini, responsabile dell'Area culturale Acd-Siaarti, e Silvia Tonolo, Presidente Associazione nazionale malati reumatici (Anmar).



Publicato dall'Istituto Superiore di Sanità

Rapporto Istisan sul dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali



RAPPORTI ISTISAN 23|28

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

In Italia, oltre 10 milioni di individui adulti soffrono di dolore cronico. La stima, la prima validata a livello nazionale, è contenuta nel Rapporto Istisan "Dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali dalla "Indagine europea sulla salute" (European Health Interview Survey) 2019", pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità. L'indagine ha coinvolto oltre 44000 partecipanti, di cui circa 38800 hanno risposto al breve questionario sul dolore cronico, inserito, appunto, nell'Indagine europea sulla salute condotta dall'Istat.

Dai risultati emerge che il dolore cronico affligge dieci milioni di persone (circa 4 milioni di uomini e quasi 6 milioni e mezzo di donne) ed è presente nell'8% della popolazione di 18-44 anni, con un aumento al 21,3% tra i 45-54enni, al 35% tra i cosiddetti "giovani anziani" (65-74enni), fino a raggiungere il 50% negli ultra-ottantacinquenni. Per il dolore cronico, si confermano le diseguglianze di genere: il divario nelle stime di prevalenza tra maschi e femmine inizia infatti già all'età di 35 anni, e va man mano ampliandosi a sfavore delle persone di sesso femminile, con percentuali superiori di oltre 15 punti tra gli anziani (65 anni e più). Nel complesso, il 60% delle persone adulte con dolore cronico in Italia è di sesso femminile.

La distribuzione di questa condizione è variabile sul territorio italiano, con uno svantaggio più evidente nel Mezzogiorno per gli individui di 65 anni e oltre. Le cause che possono

essere all'origine, o sono comunque sottostanti all'instaurarsi della cronicità del dolore, includono: una malattia primaria, già diagnosticata, abitualmente correlata ad uno stato di dolore (52%), un trauma (21%), un intervento chirurgico (7%), un tumore (3%). Esiste una quota, non irrilevante, di persone con dolore cronico che non ha ancora una chiara diagnosi di malattia, il 13%, e che riporta intensità elevate o molto elevate di dolore nel 23% dei casi. Sul versante della salute mentale, ben il 13% di coloro che soffrono di dolore cronico presenta sintomi depressivi da moderati a gravi rispetto a meno del 2% nella popolazione non affetta. Esiste una condizione di co-morbilità tra dolore cronico e depressione a sfavore delle persone di sesso femminile e delle persone con un più basso livello di istruzione.

Con questo primo Rapporto – commentano gli autori - l'Istituto Superiore di Sanità inaugura il monitoraggio epidemiologico del dolore cronico nel Paese, con il contributo e la collaborazione di Istat e di Fondazione ISAL (Istituto per la Ricerca e lo Studio del Dolore).

L'impatto informativo che questo monitoraggio produce ha permesso, già nel 2020, il suo inserimento nel Programma Statistico Nazionale e potrà, auspicabilmente, favorire la piena applicazione di quanto la legge italiana ha già disposto sin dal 2010 (L. n. 38 - 15 marzo 2010) in tema di accesso alla rete di terapia del dolore per tutti.

OMS e linee guida per la gestione non chirurgica della lombalgia cronica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sta pubblicando le sue prime linee guida sulla gestione della lombalgia cronica (LBP) in contesti di assistenza primaria e comunitaria, elencando gli interventi che gli operatori sanitari possono utilizzare e anche non utilizzare durante le cure di routine.

Riportiamo la sintesi della presentazione, come da comunicato OMS:

La lombalgia è la principale causa di disabilità a livello mondiale. Nel 2020, circa 1 persona su 13, pari a 619 milioni di persone, ha sofferto di LBP, con un aumento del 60% rispetto al 1990. Si prevede che i casi di LBP saliranno a circa 843 milioni entro il 2050, con la crescita maggiore prevista in Africa e Asia, dove le popolazioni stanno crescendo e vivendo più a lungo.

L'impatto e i costi personali e sociali associati al LBP sono particolarmente elevati per le persone che presentano sintomi persistenti. Il LBP cronico primario, riferito al



dolore che dura più di 3 mesi e non è dovuto a una malattia di base o ad altra condizione, rappresenta la stragrande maggioranza dei casi di LBP cronico riscontrati nelle cure primarie e si stima che rappresenti almeno il 90% dei casi. Per questi motivi, l'OMS sta pubblicando linee guida sul LBP primario cronico.

“Per ottenere una copertura sanitaria universale, il problema della lombalgia non può essere ignorato, poiché è la principale causa di disabilità a livello globale”, ha affermato il dottor Bruce Aylward, vicedirettore generale dell'OMS, Universal Health Coverage, Life Course. “I Paesi possono affrontare questa sfida onnipresente, ma spesso trascurata, incorporando interventi chiave e realizzabili, rafforzando anche i loro approcci all'assistenza sanitaria di base”.

Con le linee guida, l'OMS raccomanda interventi non chirurgici per aiutare le persone che soffrono di LBP primario cronico.

Questi interventi includono:

- programmi educativi che supportano la conoscenza e le strategie di cura di sé;
- programmi di esercizi;
- alcune terapie fisiche, come la terapia manipolativa spinale e il massaggio;
- terapie psicologiche, come la terapia cognitivo comportamentale; e medicinali, come i medicinali antinfiammatori non steroidei.

Le linee guida delineano i principi chiave dell'assistenza per gli adulti con LBP cronico primario, raccomandando che sia olistica, centrata sulla persona, equa, non stigmatizzante, non discriminatoria, integrata e coordinata. La cura dovrebbe essere adattata per affrontare il mix di fattori (fisici, psicologici e sociali) che possono influenzare la loro esperienza di LBP cronico primario. Potrebbe essere necessaria una serie di interventi per affrontare in modo olistico il LBP di una persona, invece di singoli interventi utilizzati in modo isolato.



Le linee guida delineano inoltre 14 interventi che non sono raccomandati per la maggior parte delle persone nella maggior parte dei contesti. Questi interventi non dovrebbero essere offerti di routine, poiché la valutazione dell'OMS delle prove disponibili indica che i potenziali danni probabilmente superano i benefici. L'OMS sconsiglia interventi quali:

- tutori, cinture e/o supporti lombari;
- alcune terapie fisiche, come le trazioni (cioè tirare una parte del corpo) e alcuni medicinali, come gli antidolorifici oppioidi, che possono essere associati a sovradosaggio e dipendenza.

Il LBP è una condizione comune vissuta dalla maggior parte delle persone a un certo punto della loro vita. Nel 2020, il LBP rappresentava l'8,1% degli anni vissuti con disabilità per tutte le cause a livello globale. Tuttavia, le linee guida per la gestione clinica sono state sviluppate prevalentemente nei Paesi ad alto reddito. Per le persone che soffrono di dolore persistente, la loro capacità di partecipare alle attività familiari, sociali e lavorative è spesso ridotta, il che può influire negativamente sulla loro salute mentale e comportare costi sostanziali per le famiglie, le comunità e i sistemi sanitari.

Le varie nazioni potrebbero aver bisogno di rafforzare e trasformare i propri sistemi e servizi sanitari per rendere gli interventi raccomandati disponibili, accessibili e accettabili attraverso la copertura sanitaria universale, interrompendo al contempo l'erogazione di routine di determinati interventi. Il successo dell'implementazione della linea guida si baserà su di una campagna informativa di salute pubblica per l'adeguata assistenza per il LBP, sullo sviluppo della capacità della forza lavoro per affrontare la cura della lombalgia cronica, sull'adattamento degli standard di cura e sul rafforzamento dell'assistenza sanitaria primaria, compresi i sistemi di riferimento.

“Affrontare la lombalgia cronica richiede un approccio integrato e centrato sulla persona. Ciò significa considerare la situazione unica di ogni persona e i fattori che potrebbero influenzare la sua esperienza di dolore”, ha affermato il dottor Anshu Banerjee, direttore dell'OMS per la salute materna, neonatale, infantile, dell'adolescenza e dell'invecchiamento. “Stiamo utilizzando queste linee guida come strumento per supportare un approccio olistico alla cura della lombalgia cronica e per migliorare la qualità, la sicurezza e la disponibilità delle cure”.

Il LBP influisce sulla qualità della vita ed è associato a comorbidità e rischi di mortalità più elevati. Gli individui che soffrono di LBP cronico, in particolare gli anziani, hanno maggiori probabilità di sperimentare la povertà, abbandonare

prematuramente la forza lavoro e accumulare meno ricchezza per la pensione. Allo stesso tempo, gli anziani hanno maggiori probabilità di sperimentare eventi avversi derivanti dagli interventi, rafforzando l'importanza di adattare l'assistenza alle esigenze di ciascuna persona. Affrontare il LBP cronico nella popolazione più anziana può facilitare un invecchiamento in buona salute così le persone anziane possono avere la capacità di mantenere loro stessi il proprio benessere.

Link al sito OMS: <https://www.who.int/news/item/07-12-2023-who-releases-guidelines-on-chronic-low-back-pain>



47°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

19-21 SETTEMBRE 2024

CALL FOR ABSTRACT

www.aisd.it

CENTRO CONGRESSI
GIOVANNI XXIII - BERGAMO



Per conoscere la storia del Capitolo italiano IASP, l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore è possibile consultare il libro dedicato ai 30 anni AISD e il libro per il 40° anniversario.

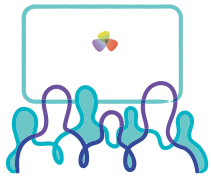


Entrambi scaricabili gratuitamente dal sito www.aisd.it in formato PDF



Roma Pain Days

JUNE 13-15, 2024



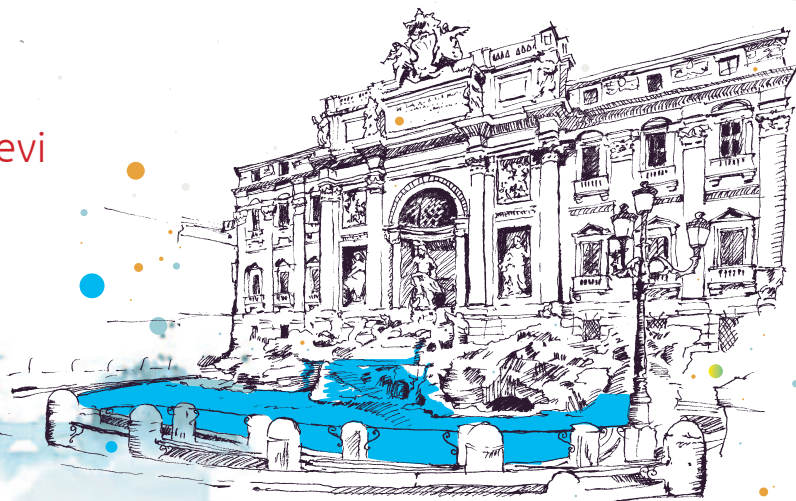
CALL FOR ABSTRACT

Gli abstracts del congresso saranno pubblicati in uno "special issue" della rivista *Advancements in Health Research* (<https://www.ahr-journal.org/site>)
Spedire a: publications@fondazioneprocacci.org



Iscrizione gratuita ONLINE per i soci AISD

CONGRESS CENTER
Roma Eventi - Fontana di Trevi
HYBRID CONGRESS!





www.aisd.it

Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

