

DOLORE DNC AGGIORNAMENTI CLINICI



Organo ufficiale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 2/2023 - Online: giugno 2023

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 2023 Associazione Italiana Studio del Dolore



INDICE 2/2023

05

Dall'European Journal of Pain

Fattori precoci prognostici, biologici e psicologici, della sindrome dolorosa regionale complessa: una review sistematica

Marc-Henry Louis, Caroline Meyer, Valéry Legrain, Anne Berquin

22

Anno mondiale contro il dolore 2023:

Schede informative

32

Storia del dolore e terapia moderna

Fisiologia del dolore

Carlo Alberto Pagni

52

Notizie e convegni

- Open Day Fibromialgia all'Ospedale di Sestri Levante
- Giornata Nazionale del sollievo 2023
- Convegno APEX

28-30 SETTEMBRE 2023

BARI

46°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



TOPICS

- Fisiopatologia del dolore
 - Fisiopatologia e trattamento delle condizioni di overlapping
- Cronicizzazione del dolore: meccanismi periferici e centrali
- Genetica del dolore
- Sistema immunitario e dolore
- Microbiota, immunità e dolore
- Neuroinfiammazione
- Dolore postoperatorio
- Dolore oncologico
- Dolore degenerativo
- Dolore neuropatico
- Dolore disfunzionale
- Dolore in Reumatologia
- Cefalee e dolore orofaciale
- Dolore in pazienti particolari: bambini, anziani, pazienti non collaboranti
- Dolore in Terapia Intensiva
- Dolore e cure palliative
- Long Covid e le sfide del dolore
- Dolore e malattie rare
- Dolore pelvico
- Dolore e genere
- Imaging in Medicina del Dolore
- Farmaci del dolore
- Nutraceutica e dolore
- OIC, misusi ed abusi
- Cannabis
- Anticorpi monoclonali
- Radiofrequenza
- Tecniche interventistiche
- Cure palliative
- Nursing in Medicina del Dolore e cure palliative
- Etica del Dolore
- La comunicazione in Medicina del Dolore: ascolto, messaggi, relazioni
- Il www in Medicina del Dolore



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
T. 051300100 | www.planning.it

Project Manager: Ramona Cantelli
T. 340 4571253 - r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor: Cristina Uzzo
T. 340 3631931 - c.uzzo@planning.it

www.congressoaisd.it



CALL FOR ABSTRACT

> SCADENZA INVIO <
15 GIUGNO 2023

Hotel Nicolaus Bari

Fattori precoci prognostici, biologici e psicologici, della sindrome dolorosa regionale complessa: una review sistematica

Marc-Henry Louis¹ | Caroline Meyer² | Valéry Legrain^{1,3,4} | Anne Berquin^{1,5}

¹ Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

² CHU UCL Namur site Godinne, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Yvoir, Belgium

³ Psychological Sciences Research Institute, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium

⁴ Louvain Bionics, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium

⁵ Cliniques Universitaires UCL Saint-Luc, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Brussels, Belgium

Autore corrispondente:

Marc-Henri Louis

Avenue Mounier 53, COSY B1.53.04,
1200, Brussels, Belgium.

E-mail: marc-henri.louis@uclouvain.be

Abstract

Background e obiettivo: sono stati trovati diversi fattori di rischio sull'insorgenza della Sindrome Regionale Complessa (CRPS), ma l'evidenza di fattori prognostici associati con la progressione di questa condizione rimane scarsa. Tuttavia, l'individuazione e la gestione di queste condizioni sono necessari per progettare strategie di prevenzione secondaria. L'obiettivo di questa revisione sistematica è stato di identificare i fattori prognostici in individui adulti con CRPS iniziale.

Database e trattamento dei dati: PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e Scopus, studi pubblicati tra gennaio 1990 e novembre 2021. Due ricercatori indipendenti hanno selezionato gli studi trasversali e longitudinali che osservavano precocemente (<12 settimane dall'inizio) i fattori prognostici per il dolore, lo score della CRPS, la disabilità, il ritorno al lavoro o la qualità della vita. È stato utilizzato lo strumento di qualità degli studi prognostici (QUIPS) per valutare il rischio di bias. È stata effettuata una meta-sintesi qualitativa.

Risultati: su 4652 diversi articoli, sei studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Abbiamo identificato 21 fattori iniziali associati a una prognosi più sfavorevole nella CRPS di tipo I. Abbiamo trovato prove moderate a sostegno di sei di loro: maggiore intensità del dolore, disabilità auto-valutata, ansia, paura legata al dolore, il genere femminile, ed un evento scatenante ad alta energia. Solo due studi hanno avuto un basso rischio di bias.

Conclusioni: questo studio ha evidenziato un'importante mancanza di informazione sui fattori prognostici precoci nella CRPS. Solo un articolo ha indagato il legame con le caratteristiche psicologiche. Si sente un bisogno cruciale di studi più ampi, con una popolazione ben definita, che utilizzi misure convalidate.

Significato: questa revisione sistematica evidenzia la mancanza di conoscenza sui fattori prognostici iniziali della CRPS. Sono stati identificati alcuni presunti fattori prognostici. La maggior parte delle evidenze moderate è legata ad una singola coorte. È necessaria una ricerca futura per capire quali pazienti siano esposti alla cronicizzazione.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.2068>

1 | INTRODUZIONE

La Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS) si verifica più spesso dopo un intervento chirurgico o un trauma ad un'estremità. (de Mos et al., 2007; Ott & Malhofner, 2018; Sandroni et al., 2003). Questa condizione è caratterizzata da dolore e da disturbi sensoriali vasomotori, sudomotori, trofici e motori. La diagnosi è clinica e si basa sui criteri di Budapest (Goebel et al., 2021; Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buvanendran, Mackey, Graciosa, Moglievsky, Ramsden, Chont & Vatine, 2010). Anche se la distinzione sembra sottile (debole) e relativa (Gierthmuhlen et al., 2012; Goebel et al., 2021) questa sindrome è classicamente suddivisa in due sottotipi: tipo I, in assenza di lesioni neurologiche identificate e tipo II, nel caso di lesioni neurologiche comprovate. Un terzo sottotipo è stato recentemente introdotto "CRPS con remissione di alcune caratteristiche", (Goebel et al., 2021). Infine la CRPS "Not Otherwise Specified" (NOS non altrimenti specificato) si riferisce ad individui che hanno alcune caratteristiche della CRPS, ma non sono mai stati documentati come conformi a tutti i criteri della IASP (Goebel et al. 2021).

La fisiopatologia della CRPS non è stata completamente chiarita, ma è multifattoriale e coinvolge sia i meccanismi periferici (ad es. l'infiammazione neurogena), che centrali (ad es. la plasticità maladattativa) (Baronioet al., 2020; Birklein et al., 2018; Bruehl 2015, Halicka et al., 2020). I dati epidemiologici sono divergenti se non contrari (Beerthuizen et al., 2012; de Mos et al., 2007; Kim et al. 2018; Otto & Maihofner, 2018; Sandroni et al., 2003; Zyluk, 1998): sono stati utilizzati diversi criteri diagnostici con conseguenti popolazioni eterogenee e risultati variabili nella letteratura (Bickerstaff & Kanis, 1994; Bruelhi et al. 1999; Goebel et al., 2021; Harden, Bruelhel, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow; Buvanendran, Mackey, Graciosa, Magilevsky, Ramsden, Chont & Vatine, 2010;

Merskey & Bpgduk, 1994; Mesaroli ey al., 2021; Veldman et al., 1993). Alcuni soggetti si riprendono spontaneamente, mentre altri sviluppano una condizione cronica invalidante (Bean et al., 2014a, 2016a; Brubber at al., 2017; de Mos et al., 2009; Sandroni et al., 2003), comportando un costo aggiuntivo importante per la società. Recenti studi longitudinali suggeriscono che la grande maggioranza degli individui non raggiunge la completa remissione e dal 14 al 27% dei partecipanti soddisfano ancora i criteri di Budapest a 12 mesi (Bean et al., 2016a; Beerthuizen et al., 2012; Brunner et al., 2017). Sono stati evidenziati diversi fattori di rischio per l'inizio della sindrome (Pons et al., 2015), ma l'evidenza dei fattori prognostici associati con la progressione di una CRPS consolidata resta scarsa (Wertili et al., 2013). Questo rende difficile lo sviluppo di interventi finalizzati alla prevenzione secondaria (ad es. ridurre l'impatto di malattie o traumi, in questo caso prevenire la cronicizzazione del dolore acuto e subacuto (Meyer et al., 2018), mentre è stato dimostrato che un approccio terapeutico stratificato, consentito dalla valutazione precoce del rischio di cronicizzazione sembra efficace nel ridurre la disabilità nei pazienti con dolore muscolo scheletrico. Per quanto sappiamo soltanto una revisione sistematica è stata pubblicata sui fattori prognostici nella CRPS (Wertili et al., 2013). Sulla base della letteratura pubblicata tra il 1990 e il 2011 gli autori hanno identificato che "l'alterazione sensoriale e la temperatura fredda della cute" nella CRPS di tipo I potrebbero predire un esito negativo. Per i restanti 26 fattori analizzati i risultati sono stati incoerenti o contraddittori. Gli autori concludono che l'evidenza dei fattori prognostici per il tipo I della CRPS erano scarsi e raccomandano ulteriori ricerche cliniche ed eziologiche di alta qualità.

Sorprendentemente i fattori psicosociali non sono stati identificati, anche se vi sono ampie prove che essi svolgono un ruolo cruciale nella cronologia del dolore muscolo-scheletrico (Linton, 2000; Nicholka et al., 2011).

Al contrario, alcuni autori hanno cercato di identificare nell'ultima decade il valore teorico dei fattori psicologici. In uno studio longitudinale, l'ansia e la paura legate al dolore sono state associate ai risultati peggiori di follow-up dopo un anno (Bean et al., 2015). Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di identificare e sommare i fattori prognostici che influenzano la progressione dei sintomi iniziali della CRPS di tipo I e II.

Abbiamo definito questi fattori come qualsiasi insieme di parametri clinici (ad es. psicologici, fisici, demografici, ecc.) con un impatto sui risultati che, secondo la *“International Classification of Functioning, Disability and Health”* (ICF) fa riferimento a una delle tre componenti seguenti: Strutture corporee e funzioni (dolore, severità dello score della CRPS). Attività (*disabilità*) o Partecipazione (*ritorno al lavoro, qualità della vita, QoL*).

2 | METODI DI RICERCA DELLA LETTERATURA

Questa revisione sistematica ha seguito le linee guida di PRISMA (Page et al., 2021). Il protocollo di studio è stato registrato il 2 dicembre 2021, nel registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche (Prospero, Ref. CRD42021288676).

2.1 | Fonti dei dati

Gli studi corrispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione sono stati identificati attraverso la ricerca dei seguenti data-base: PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e Scopus tra il 1° gennaio 1990 e il 2 novembre 2021. Abbiamo anche esaminato la bibliografia di tutti i documenti inclusi o le recensioni pertinenti e valutato eventuali poster o abstract di conferenze su questo argomento. La strategia di ricerca dettagliata può essere trovata nell'Appendice S1 (*“Equazione della ricerca”*). Questa si basava su termini di ricerca raccomandati per le revisioni siste-

matiche sui fattori prognostici (Altman, 2021): dal momento che l'attuale definizione di CRPS è stata introdotta negli anni '90 (Merskey & Bogduk, 1990), abbiamo ristretto la nostra ricerca al 1990 ed oltre.

2.2 | Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione sono stati: (1) longitudinali (prospettivi o retrospettivi) o studi incrociati (2) lingua inglese o francese, (3) riviste peer-reviewed, (4) soltanto soggetti umani, (5) un'identificazione che abbia almeno un fattore con impatto significativamente statistico ($p < 0.05$) sul dolore, CSS, disabilità, ritorno al lavoro o QoL e (6) popolazione adulta (>18anni) con una CRPS di tipo I o Iniziale (<12 settimane dalla diagnosi clinica, al momento dell'inclusione nello studio); o dati trasversali che guardavano ai fattori prognostici.

Attualmente non c'è alcun consenso su cosa costituisce una o persistente. Come nostro ultimo obiettivo è stato l'identificazione di fattori prognostici che possano essere usati per un iniziale trattamento dei soggetti a rischio, nel contesto di questo studio, abbiamo deciso di definire CRPS iniziale quella con < 12 settimane dall'inizio della condizione.

I criteri di esclusione sono stati: (1) studi non pubblicati sotto forma di articoli per esteso o dai quali i dati non potevano essere estratti, (2) studi che riguardavano soltanto una specifica terapia, (3) studi che non specificavano quali fossero i criteri diagnostici, (4) studi che consideravano i fattori di rischio per l'inizio della condizione, (5) la popolazione pediatrica (< 18 anni) o CRPS post-ictus (anche conosciuta come sindrome della spalla-mano).

Dal momento che abbiamo incluso soltanto articoli in formato esteso, abbiamo escluso i poster e la letteratura grigia.

Tutti i lavori identificati sono stati selezionati da due reviewer indipendenti (MHL e CM), che si sono basati sul titolo e sull'abstract. Il testo intero che incontrava i fattori di inclusione ed esclusione è

stato in seguito valutato. Entrambi gli step erano ciechi per i due reviewer. Disaccordi dopo lo step 1 e 2 erano risolti sia con il consenso o se necessario, dalla decisione di una terza persona (AB). Il sistema software di registrazione era il Rayyan (Ouzzani et al. 2016).

2.3 | Estrazione dei dati

Al termine della fase di selezione il revisore principale (MHL) ha estratto i dati e raccolti insieme i dati preliminari in un database Excel. In caso di dati mancanti o contraddittori gli investigatori dello studio venivano contattati per i chiarimenti. Sono state utilizzate le tabelle per riassumere i risultati e l'analisi qualitativa.

2.4 | Valutazione del rischio di bias

Come raccomandato dal Cochrane Prognosis Methods Group (Riley et al., 2019) e Prospero, il rischio di bias (RoB) è stato valutato utilizzando lo strumento Quality in Prognostic Studies (QUIPS) (Hayden et al., 2013). Questo strumento analizza i settori: partecipazione allo studio, logoramento dello studio, misurazione del fattore prognostico, misurazione dei risultati, ricerca, analisi statistica e reporting. Ogni settore è valutato come “sì”, “parziale”, “no”, o “incerto”, che porta ad un giudizio finale. Viene quindi dato un apprezzamento soggettivo complessivo del settore (alto, moderato o basso). Sono stati coinvolti in questo studio due revisori indipendenti (MHL e CM) ed ogni controversia è stata risolta con il loro consenso oppure, se necessario, con la decisione di un terzo revisore (AB).

2.5 | Certezza della evidenza della valutazione

È stata condotta una meta-sintesi qualitativa seguendo il metodo raccomandato da Hayden (Hayden et

al., 2014) ed utilizzata da allora in diverse revisioni sistematiche (Manderlier et al., 2022; Verwoerd et al., 2019). I fattori prognostici sono stati qualificati come aventi “evidenza limitata”, se trovati in un solo studio, “evidenza moderata” se trovati in uno studio a basso rischio o più di uno studio ad alto RoB con >75% di correlazione positiva come risultato ed evidenza forte in caso si trovasse in più di uno studio a basso RoB con una correlazione positiva.

“Prove contrastanti” vengono considerate se l'evidenza è inconsistente con < del 75% degli studi che mostrano la stessa direzione di risultato e “Nessuna evidenza” nel caso che non viene trovata alcuna associazione tra le variabili.

3 | RISULTATI

3.1 | Selezione degli studi

La nostra strategia di ricerca ha identificato 4652 differenti articoli, di cui sei (quattro studi prospettici e due studi trasversali) sono stati inclusi nell'analisi finale (Figura 1) (Bean et al.; 2015, 2016b; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; Roh et al. 2019). Non sono stati trovati altri articoli pertinenti nelle bibliografie delle riviste e negli articoli inclusi. La maggior parte degli studi scartati, in particolare gli studi trasversali, non hanno identificato o non hanno cercato i fattori prognostici (N= 31). Diversi studi di coorte non hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione/esclusione (N = 27) tra cui un campione di partecipanti pediatrici, CRPS post-ictus o CRPS subacuto/persistente.

3.2 | Caratteristiche dello studio

Le caratteristiche degli studi inclusi sono descritte nella **Tabella 1**. Il numero totale di partecipanti a questa revisione è stata di 213 e le dimensioni del campione variavano da 16 a 66. Due articoli erano relativi alla stessa coorte (Bean et al., 2015, 2016b).

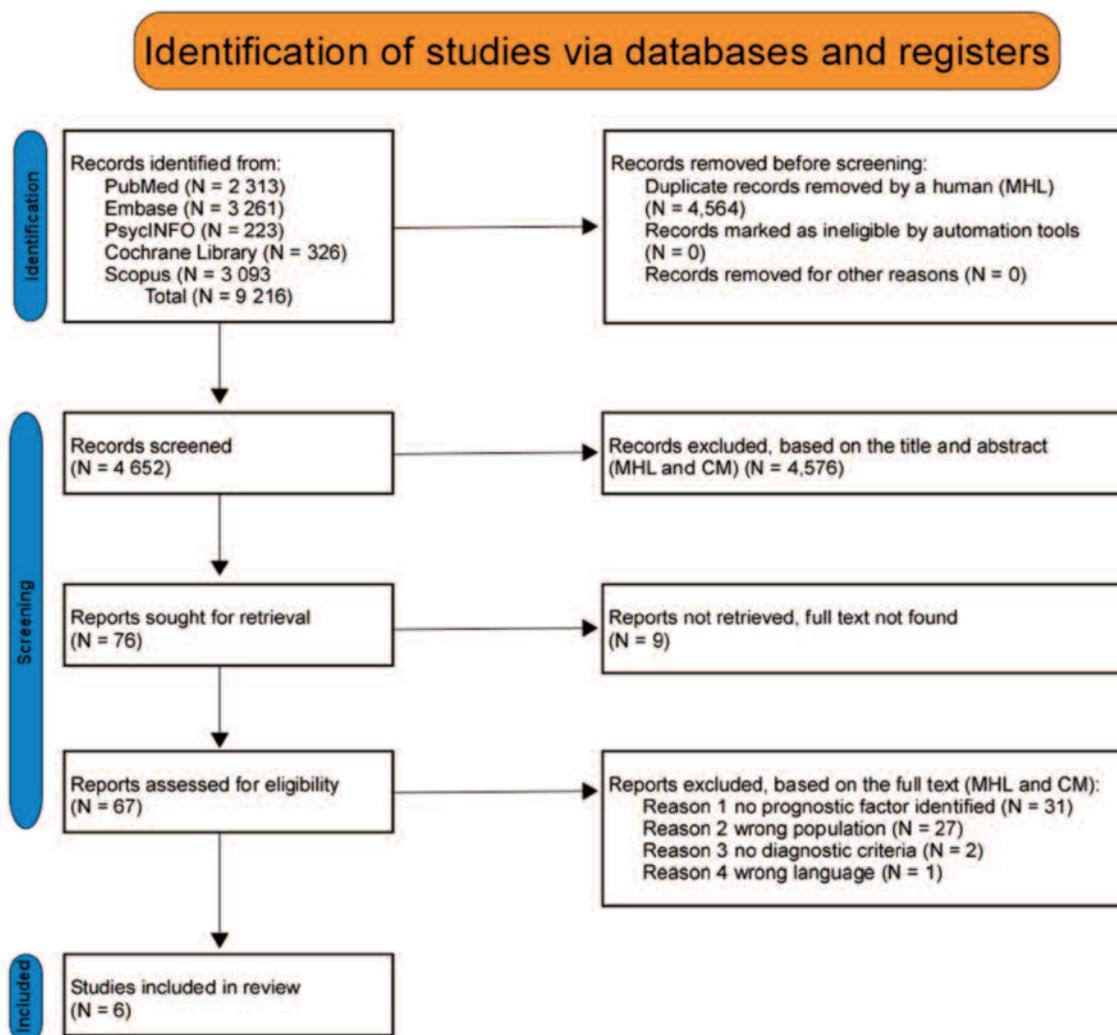


FIGURE 1 PRISMA_2020_flow_diagram.

L'età media dei partecipanti variava dai 34 ai 58 anni. Tutti gli studi comprendevano soltanto i progetti di CRPS di tipi I. La maggior parte dei partecipanti (85,9%) presentava CRPS agli arti superiori, con 2 articoli che includevano soltanto fratture del radio distale (DRF) ($n = 84$). La diagnosi era basata su uno dei seguenti criteri: Veldman (Veldman et al., 1993) ($N = 2$), 1994 JASP (Merskey & Bogduk, 1994) ($N = 2$), ricerca di Budapest (Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buvanendran, Mackey, Graciosa, Mogilevski, Ramsden, Chont, & Vatine, 2010) ($N = 1$) o su criteri clinici non validati (Laulan et al., 1997) ($N = 1$). Va notato che l'89% della coorte di Bean (Bean et al., 2015, 2016b) ha soddisfatto i criteri clinici di Budapest. Negli studi prospettici la durata media

della CRPS al follow-up era di 12 ($N = 3$) o 18 mesi ($N = 1$). I risultati sono stati correlati allo stato professionale ($N = 3$), allo stato della CRPS ($N = 3$), alla disabilità ($N = 2$) o al dolore ($N = 1$).

3.3 | Valutazione della qualità

Il RoB di ogni studio incluso è stato valutato con lo strumento QUIPS (Tabella 2). Soltanto due studi (Bean et al., 2015, 2016b) hanno avuto un basso RoB complessivo, mentre gli altri hanno risentito di numerosi bias. Le giustificazioni per queste valutazioni sono disponibili nell'appendice S2 (Giustificazione del Rob). Per quanto riguarda il settore di partecipazione, soltanto uno studio è stato valutato come basso Rob (Bean et al., 2015). I criteri

TABLE 1 Study characteristics

Author, year	Study design	Sample size (f:m)	Sample attrition (%)	Mean age (years)	Subtype CRPS (I/II)	Triggering event (trauma/'spontaneous')	Localization (UE/LE/other)	Diagnostic criteria used	Mean CRPS duration at baseline	Follow-up duration
Laulan et al. (1997)	Prospective	26 (18:8)	Not reported	58.23	26/0	26/0 Only DRF	26/0	Clinical algodystrophy score	< 3 months	12 months
Dauty et al. (2000)	Prospective	16 (1:15)	0 (0%)	34 [22-59]	16/0	16/0	10/5/1	1993 Veldman	35 ± 10.2 days [7-50], from the triggering event	18 months
Roh et al. (2019)	Prospective	58 (41:17)	0 (0%)?	56.1 ± 16.9	58/0	58/0 Only DRF	58/0	Budapest research ? criteria	?	12 months
Bean et al. (2015)	Prospective	66 (48:18)	3 (4.55%)	47.06 ± 14.03	66/0	60/6	60/6	1994 IASP	61.23 ± 22.58 days	12 months
Bean et al. (2016)	Cross-sectional	66 (48:18), 49 for data related to keep working	Not applicable	47.06	66/0	60/6	60/6	1994 IASP	61.23 ± 22.58 days	Not applicable
Dumas et al. (2011)	Cross-sectional	47 (30:17) but 33:22 in manuscript	Not applicable	48 [24-64]	47/0	Not reported	29/18	1993 Veldman	Not reported	Not applicable

Abbreviations: DRF, distal radius fractures; LE, lower limb; UE, upper limb.

TABLE 2 RoB assessment using QUIPS tool

Author, year	Study participation	Study attrition	Prognostic factor measurement	Outcome measurement	Study confounding	Statistical analysis and reporting
Roh et al. (2019)	High	High	Moderate	Moderate	High	High
Dauty et al. (2000)	High	High	Low	Moderate	High	High
Laulan et al. (1997)	High	High	Moderate	Moderate	High	High
Bean et al., 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bean et al.	Moderate	NA	Low	Low	Low	Low
Dumas et al. (2011)	Moderate	NA	High	High	High	High

Abbreviation: NA, not applicable.

di inclusione discutibili o poco chiari (Dumas et al., 2011., Laulan et al., 1997., Roh et al., 2019) o una carenza di informazioni sulle caratteristiche del campione (Bean et al., 2016b; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; Roh et al., 2019) hanno tenuto conto di questo risultato. Le dimensioni dei campioni sono state particolarmente ridotte in due studi (Dauty et al., 2001; Laulan et al., 1997). La valutazione dell'abbandono dello studio non era rilevante negli studi trasversali (riportati come "non applicabili"), Secondo la nostra valutazione, tre studi avevano un alto valore di RoB: o non riportavano la valutazione dello studio (Dauty et al., 2001 Laulan et al., 1997), o i loro criteri di inclusione precludevano qualsiasi perdita durante lo studio (cioè, i partecipanti dovevano completare il follow-up di 12 mesi

che doveva essere incluso) (Roh et al., 2019). Tutti gli studi, tranne uno (Dumas et al., 2011) hanno utilizzato metodi e impostazioni simili per misurare i fattori prognostici e i risultati per tutti i partecipanti. Sia il fattore prognostico che le misurazioni dei risultati non sono stati sempre chiaramente definiti o valutati con strumenti convalidati. Inoltre, alcuni studi potrebbero essere stati meno dicotomici nei loro criteri dei risultati (per es., Roh et al., hanno utilizzato "i criteri di ricerca di Budapest a 12 mesi (si/no)" invece di CSS, un parametro continuo e ben studiato - Harden et al., 2017; Harden, Bruehl, Perez, Birklein, Marinus, Maihofner, Lubenow, Buevanendran, Mackey, Graciosa, Mogilrsky, Ramsden, Schlereth, et al., 2010). I fattori confondenti sono stati studiati solo in una coorte (Bean et

al., 2015, 2016b). Oltre a due studi (Bean et al., 2015, 2016b), nessun altro studio ha seguito analisi multivariabili e solo uno (Dumas et al., 2011) ha giustificato questa scelta (mancanza di potere). I risultati quindi corrispondono ad analisi descrittive in piccoli campioni e devono essere letti con cautela. I dati sulla dimensione dell'effetto dei fattori pro-

gnostici erano per lo più carenti e non potevano essere estratti.

3.4 | Risultati dello studio

I risultati dei singoli studi sono presentati nella Tabella 3. A causa dell'eterogeneità dei fattori

TABLE 3 Studies results

Author, years	Study design	Positive prognostic factors	Negative prognostic factors	Outcomes
Laulan et al. (1997)	Prospective	/	- UA: Clinical score for algodystrophy >7 at 6 weeks	Clinical score for algodystrophy at 12 months
Dauty et al. (2001)	Prospective	/	- UA: severe trauma (polytrauma or multiple fractures of the same limb), distal joint location (wrist, hand, ankle foot) and work injury	Return to work at 18 months, and time to return to work
Roh et al. (2019)	Prospective	/	- UA: higher PSQ score at 3 months after injury, lower PPTs at 3 months after injury and high-energy injury	(still meeting) Budapest research criteria at 12 months
Bean et al. (2015)	Prospective	(1) On CSS: - MA: sex (male, $\beta = 1.18$), and time ($\beta = -2.74$)	(1) On CSS: - UA: disability, depression, anxiety, stress, body perception disturbance, perceived ownership of the affected limb - MA: pain intensity ($\beta = 0.31$) and disability ($\beta = 0.06$) at baseline (2) On pain intensity: - UA: allodynia, disability, depression, anxiety, stress, catastrophizing, pain-related fear, body perception disturbance, perceived ownership of the affected limb - MA: disability ($\beta = 0.04$) and anxiety ($\beta = 0.14$) at baseline (3) On disability: - UA: depression, anxiety, stress, catastrophizing, pain-related fear, body perception disturbance and perceived ownership of the affected limb - MA: pain intensity ($\beta = 2.50$) and pain-related fear ($\beta = 0.52$) at baseline	CRPS severity score, pain intensity and self-reported disability over the following 12 months
Bean et al. (2016)	Cross-sectional	/	(1) On keep working (predict sick leave): - UA: depression, disability, work physical demands, injury severity - MA: self-reported disability (OR: 1.13 [1.01-1.27]), work physical demands (OR: 3.00 [1.30-6.95]) and injury severity (OR: 2.23 [1.01-4.91]) (2) On disability: - UA: CRPS severity score, pain intensity, pain catastrophizing, pain-related fear, depression, anxiety, stress, sweating symptom, allodynia symptom, restricted ankle/wrist flexion and extension, motor sign - MA: pain intensity ($\beta = 0.477$), restricted ankle/wrist extension ($\beta = -0.280$) and depression ($\beta = 0.333$)	Keep working at ± 2 months and disability at ± 2 months
Dumas et al. (2011)	Cross-sectional	-UA: Upper limb involvement	-UA: Lower limb involvement	Return to work, and time from triggering event to return to work

Abbreviations: β , regression coefficient; CSS, CRPS severity score; MA, multivariable analysis; UA, univariable analysis; PSQ, pain sensitivity questionnaire; PPT, pressure pain threshold; OR, odds ratio.

prognostici studiati non abbiamo eseguito alcuna analisi quantitativa dei risultati e della mancanza dei dati sulle dimensioni degli effetti. Abbiamo riportato i seguenti fattori prognostici in base ai risultati ed al numero di studi che hanno valutato questi risultati.

3.4.1 | Misure relative al ritorno al lavoro (N = 3, n = 112, partecipazione alla classificazione ICF)

Due studi, uno prospettico (Dauty et al., 2001), uno trasversale (Dumas et al., 2011) hanno valutato il ritorno al lavoro, mentre un altro studio trasversale (Bean et al., 2016b) ha stabilito i fattori che predicano quali partecipanti stavano approssimativamente ancora lavorando 2 mesi dopo l'inizio della condizione patologica. Lo studio prospettico di Dauty et al. aveva la dimensione del campione più piccola (n = 16). Tutti i partecipanti sono stati ricoverati in ospedale dopo un trauma. Un trauma grave (politrauma o multi-frattura dello stesso arto, la localizzazione distale della frattura ed un incidente sul lavoro erano associati con un tempo più lungo di ritorno al lavoro. Dumas et al. hanno identificato che il coinvolgimento degli arti superiori era correlato con una maggiore probabilità di ritorno al lavoro rispetto al coinvolgimento degli arti inferiori. Anche l'età più giovanile, il lavoro sedentario, il livello di istruzione superiore e l'introduzione precoce di trattamenti analgesici associati alla fisioterapia si è ipotizzato che fossero correlati con il ritorno al lavoro, ma queste associazioni sono state descritte come non significative nella tabella.

Sfortunatamente non siamo riusciti a contattare gli autori per dei chiarimenti, e di conseguenza, non sono stati incorporati nella Tabella 3. Infine, in un recente studio trasversale (Bean et al., 2016b) sono stati analizzati dei partecipanti che lavoravano o studiavano prima dell'inizio della loro CRPS (n = 49,74% del campione studiato). Solo 21 dei partecipanti allo studio stavano ancora lavorando o studiando 2 mesi dopo. In un'analisi univariata gli autori

hanno dimostrato che le seguenti variabili erano correlate con una minore probabilità di riprendere il lavoro dopo due mesi: un più alto punteggio della depressione, una disabilità auto-riferita, un lavoro più pesante, lesioni più gravi. Nell'analisi multivariata ancora tre variabili prevedevano il congedo per malattia: la gravità della lesione, i lavori fisicamente impegnativi e una disabilità auto-dichiarata. Contrariamente allo studio precedente (Dumas et al., 2011) l'arto coinvolto (superiore o inferiore non ha avuto alcun impatto sullo stato di lavoro.

3.4.2 | Misure relative allo stato di CRPS (N = 3, n = 150, struttura del corpo e funzione nella classificazione ICF)

Tutti e tre gli studi che valutano lo stato della CRPS erano prospettici, con un follow-up di 12 mesi. I risultati valutati sono stati differenti: lo score dell'algodistrofia clinica non era convalidato (Laulan et al., 1997), ancora conforme ai criteri di ricerca di Budapest (Roh et al., 2019), o CSS (Bean et al., 2015). I fattori prognostici studiati erano anche diversi. Due studi includevano esclusivamente individui post-DRF (Laulan et al., 1997; Roh et al., 2019). Laula et al. hanno seguito 126 individui. Tra questi, 26 hanno sviluppato una CRPS. In questo sottogruppo uno score clinico per algodistrofia > 7 a 6 settimane era associato a 12 mesi con lo stesso score. Dopo aver contattato gli autori, la frattura spostata dello stiloide ulnare ed i parametri del dolore articolare radio-ulnare distale erano risultati non essere fattori prognostici in questo sottogruppo della CRPS (n = 26).

Di conseguenza, non li abbiamo inclusi nei nostri risultati. Roh et al. hanno rilevato che il più alto score al Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ), le più basse soglie di dolore alla pressione (PPTs) e lesioni ad alta energia a 3 mesi dopo DRF erano ancora associati dopo 12 mesi con i criteri di ricerca di Budapest. Quasi la metà della coorte (48%) ha anco-

ra soddisfatto i criteri di ricerca di Budapest a 12 mesi ($n = 58$). Bean et al., si sono focalizzati sui fattori psicologici (Bean et al., 2015). Le seguenti variabili: disabilità, depressione, ansia, stress, disturbi della percezione del corpo e minore percezione della gestione dell'arto colpito alla prima valutazione (± 61 giorni): erano correlate con un CSS più elevato nei successivi 12 mesi. Nell'analisi multivariata due fattori: intensità del dolore e punteggio di disabilità auto-riferita hanno ancora influenzato in modo significativo questo risultato. Al contrario, il genere maschile migliorava il risultato e diminuiva anche il CSS di una media di 2,74 punti in tutto il gruppo ad ogni visita di controllo.

3.4.3 | Misure relative alla disabilità ($N = 2$, $n = 66$, attività classificate IC)

Soltanto Bean et al., hanno studiato questo risultato in due articoli: un'analisi trasversale all'inclusione (± 2 mesi, Bean et al., 2016b) ed un modello ad effetti misti per le misure ripetute dopo il follow-up a 12 mesi (Bean et al., 2015). All'inclusione ai seguenti parametri: CSS, intensità del dolore, dolore catastrofico, paura legata al dolore, depressione, ansia, stress, sudorazione, allodinia, flessione ed estensione caviglia/polso, segno motorio, sono stati assegnati punteggi di disabilità maggiori. Nell'analisi multivariabile i predittori indipendenti della disabilità erano: intensità del dolore, estensione minore della caviglia/polso e punteggio depressivo più elevato. Nello studio longitudinale, diverse variabili di base sono state associate ad una maggiore disabilità nei seguenti 12 mesi: depressione, ansia, stress, catastrofismo, paura legata al dolore, disturbi della percezione del corpo, e proprietà percepita dell'arto colpito. Una volta corretti, due fattori hanno avuto un effetto significativo sulla disabilità auto-dichiarata: l'intensità del dolore e la paura legata al dolore, mentre i punteggi di disabilità sono stati ridotti in media di 11,29 punti ad ogni follow-up.

3.4.4 | Misure relative al dolore ($N = 1$, $n = 66$, struttura corporea e funzione nella classificazione ICF)

Allo stesso modo, il suddetto studio prospettico (Bean et al., 2015) ha anche valutato i primi fattori predittivi per l'intensità del dolore nei successivi 12 mesi. I parametri che alla linea basale erano associati con i punteggi di maggiore dolore erano: allodinia, disabilità depressione, ansia, sforzo, catastrofizzazione, timore relativo al dolore, disturbo di percezione del corpo e proprietà percepita dell'arto colpito: Nell'analisi multivariata, due parametri hanno ancora influenzato il risultato nei successivi 12 mesi, disabilità autoriportata e punteggi di ansia. Ad ogni visita successiva il punteggio del dolore è stato ridotto di 1,22 punti.

3.5 | Certezza dell'evidenza (meta-sintesi qualitativa)

La certezza dell'evidenza è sintetizzata nella Tabella 4. Abbiamo scelto di considerare sintomi/segni come "Fattori modificabili".

Dal momento che si trattava di uno studio trasversale, abbiamo classificato le variabili che sono state trovate solo in Bean et al., (2016b) come "Evidenza limitata" (invece di "Evidenza Moderata"). Allo stesso modo, le variabili grezze, che sono state descritte soltanto nei documenti di Bean et al., (2015, 2016b) sono state considerate come evidenze limitate, perché questi risultati si riferiscono ad una singola coorte.

Abbiamo trovato evidenze limitate per diversi fattori prognostici precoci, associati a risultati scarsi: come *il genere femminile, una disabilità auto-valutata più elevata, l'intensità del dolore, ansia, paura del dolore e trauma ad alta energia*. Va notato che l'ultimo fattore è stato considerato significativo in due studi longitudinali elevati di RoB ed in uno studio trasversale basso di RoB.

Abbiamo trovato prove limitate di evidenza di effetto

TABLE 4 Quality of evidence assessment

	Level of evidence	Positive prognostic factors	Negative prognostic factors
Non-modifiable early prognostic factors	Moderate evidence	Demographic factor: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Being a male</i>^a 	Demographic factor: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Being a female</i>^a Event-related factor: <ul style="list-style-type: none"> • <i>High-energy trauma</i>^b
	Limited evidence	Localization: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Upper limb</i>^b 	Localization: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Distal joint</i>^b • <i>Lower limb</i>^b Work-related variables: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Work injury</i>^b • <i>High occupational physical demands</i>^a Self-reported factors: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Higher PSQ score</i>^b
	No evidence	Demographic factors: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Age</i> • <i>Limb dominance</i> 	
Modifiable early prognostic factors	Moderate evidence		Self-reported factors: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Higher disability</i>^a • <i>Higher pain intensity</i>^a • <i>Higher anxiety</i>^a • <i>Higher pain-related fear</i>^a
	Limited evidence		Symptoms/signs: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lower PPT</i>^b • <i>Clinical score for algodystrophy >7 at 6 weeks</i>^b • <i>Restricted ankle/wrist extension</i>^a • <i>Allodynia symptom</i>^b • <i>Sweating symptom</i>^b • <i>Motor sign</i>^b Self-reported factors: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Higher depression score</i>^a • <i>Higher body perception disturbance</i>^b • <i>Lower perceived ownership of the limb</i>^b • <i>Higher catastrophizing score</i>^b
	No evidence	Demographic factors: <ul style="list-style-type: none"> • <i>BMI</i> • <i>Smoking habits</i> • <i>Treatments</i> 	

Abbreviations: BMI, body mass index; PSQ, pain sensitivity questionnaire; PPT, pressure pain threshold.

^aSignificant in multivariable analysis.

^bSignificant only in univariable analysis.

per la localizzazione dell'articolazione distale, coinvolgimento degli arti inferiori (riportato in uno studio trasversale di RoB non significativo in altri), lesioni sul lavoro (significativo in uno studio ad alto RoB, non significativo in studi a basso RoB), lavori fisicamente più impegnativi, PPT inferiore, punteggio PSQ più alto, sudorazione, estensione della caviglia/polso limitata, allodinia, segno motorio, score più elevato di depressione, più alto disturbo di percezione del corpo, minore proprietà percepita dell'arto, più alto punteggio catastrofico. Non sono state

trovate prove a sostegno dell'età, dell'IMC, delle abitudini al fumo, dei trattamenti o della dominanza degli arti sulla prognosi. Va notato che il livello di evidenza all'interno della categoria "Evidenze limitate" è variabile. Per esempio, la maggior parte dei fattori sono stati derivati da analisi univariabili o sono stati identificati in studi di scarsa qualità.

Il valore prognostico di questi fattori deve essere interpretato con cautela.

4 | DISCUSSIONE

4.1 | Sintesi dei risultati

Questa revisione sistematica mirava a identificare e riassumere lo stato attuale della conoscenza dei fattori prognostici iniziali che determinano il percorso della CRPS. Abbiamo identificato sei studi longitudinali o trasversali che indagano i fattori prognostici in individui adulti con CRPS precoce. Due articoli (Bean et al., 2015, 2016b) che studiano la stessa coorte potrebbero essere considerati come aventi un basso RoB complessivo, mentre gli altri (Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Laulan et al., 1997; RoB et al., 2019) presentavano un RoB da moderato ad alto nella maggior parte dei domini. Tutte le coorti studiate erano piccole ($n = 16-66$). In termini di caratteristiche demografiche i campioni erano complessivamente simili. Al contrario, i fattori prognostici studiati e i risultati variavano ampiamente. Abbiamo trovato un'evidenza moderata per sostenere i sei fattori principali nella prognosi peggiore. Al contrario, la *gravità dell'evento scatenante* è stata identificata in tre studi. Il genere *femminile*, una *maggiore intensità del dolore*, una *disabilità auto-dichiarata* e *fattori psicologici come la paura e l'ansia legata al dolore più elevato* sono stati descritti in due articoli da una singola coorte. Per quanto riguarda i fattori con prove limitate di effetto abbiamo identificato 15 fattori, ma soltanto alcune caratteristiche sensoriali iniziali (ad es. PPT inferiore) sembravano abbastanza affidabili da essere considerati. La scarsa qualità delle prove e la molteplicità di altri fattori prognostici riportati non hanno permesso ulteriori conclusioni.

4.2 | Interpretazioni

4.2.1 | Fattori non modificabili

Nella letteratura *la gravità dell'effetto scatenante* (per es. dislocazione, frattura intra-articolare o trauma ad

alta energia) è stata associata all'insorgenza di CRPS (Beerthuis et al., 2012; Pons et al., 2015; Roh et al., 2014). Anche se non è un fattore modificabile, la presenza di trauma ad alta energia dovrebbe richiedere un follow-up più attento da parte del medico. Nella nostra recensione, abbiamo scoperto che il *genere femminile* ha avuto un impatto significativo sul provocare una CSS più elevata ad 1 anno (Bean et al., 2015). Tuttavia non era significativo per altri risultati (disabilità, dolore) né in altri studi. Nella letteratura, l'influenza del genere sulla prognosi è contraddittoria (Farzad et al., 2021; von Velzen et al., 2019; Wertil et al., 2013).

4.2.2 | Fattori modificabili

La maggiore intensità del dolore sembrava essere associata a risultati peggiori (Bean et al., 2015; Bruehl et al., 2016; Vaneker et al., 2016), tranne che per uno studio (Lee et al., 2019). Una maggiore e precoce intensità del dolore è stata anche riportata come fattore di rischio per l'insorgenza della patologia (Diez et al., 2016; Farzad et al., 2018; Moseley et al., 2014; Pons et al., 2015; Savas et al., 2018). In un recente studio longitudinale che includeva pazienti con artroplastica totale del ginocchio ($n = 110$) (Bruehl et al., 2022), una maggiore intensità del dolore pre-operatorio era predittiva di una CSS più elevata a 6 settimane ed a 6 mesi di follow-up. Prevedeva anche la diagnosi dicotomica di CRPS al follow-up di 6 mesi. Per quanto riguarda i primi sintomi sensoriali, il PPT inferiore e l'allodinia sembrano essere associati nella letteratura a risultati peggiori (Bruehl et al., 2016; Dietz et al., 2019; Enaxkrumova et al., 2017; Hugel et al., 2011; Meyer-Friebem et al., 2020; Sandroni et al., 2003; Vaneker et al., 2005). Allo stesso modo, uno studio longitudinale sul *dolore diffuso preoperatorio era correlato a una maggiore quantità temporale di dolore* al CSS a 6 mesi dopo artroplastica del ginocchio (Bruehl et al., 2022).

Alcuni fattori psicologici (Yellow flags) sono legati

alla disabilità a lungo termine nel dolore muscoloscheletrico (Linton, 2000; Nicholas et al., 2011). Diversi mezzi, come ad esempio lo STarT back tool e l'Orberò Musculoskeletal Pain Questionnaire facilitano la loro identificazione durante la consultazione. Sono stati convalidati per la cervicobrachialgia e per la lombosciatalgia ed ora alcuni di questi strumenti sono stati convalidati anche per il dolore muscoloscheletrico. (Dunn et al., 2022; Korogod et al., 2022; Velman et al., 2019). Nessuno di questi è stato testato con soggetti CRPS, anche se si può ipotizzare che i fattori prognostici psicologici della CRPS siano simili a quelli di altre sindromi dolorose croniche (Bean et al., 2014b; Korogod et al., 2022; Park et al., 2020). A sostegno di questa affermazione, alcuni studiosi hanno suggerito un collegamento tra fattori psicologici e risultati della CRPS. Ad esempio, gli score della depressione sono stati associati all'intensità del dolore (Kindl et al., 2022; Park et al., 2020). Lo score del Dolore catastrofico è stato correlato con la disabilità, il dolore a riposo ed il dolore al movimento (Farzad et al., 2021). Al contrario, in un sondaggio Delphi a due turni (Brunner et al., 2011), 39 esperti hanno associato una prognosi peggiore nella CRPS con alcune manifestazioni cliniche (*l'intensità del dolore > 5 su una scala analogico visiva, VAS, l'allodinia, l'ipoestesia, la contrattura muscolare*). I fattori psicologici erano considerati meno importanti.

4.2.3 | Altri potenziali fattori prognostici

Una precedente rassegna sistematica (Wertli et al., 2013) su questo argomento, analizzata in studi longitudinali pubblicati tra il 1990 e il 2011, ha valutato i fattori prognostici nella CRPS di tipo I indipendentemente dalla durata della condizione. *La temperatura fredda della cute e i disturbi sensoriali* sono stati riportati come fattori prognostici negativi. Soltanto due dei 12 articoli hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione (Dauty et al., 2001; Laulanet et al., 1997). Specificatamente abbiamo incluso gli studi trasversa-

li e abbiamo limitato la nostra ricerca ai fattori prognostici iniziali. Alcuni studi che non hanno soddisfatto i nostri criteri potrebbero fornire informazioni complementari utili per il medico. Uno studio longitudinale ha seguito 152 partecipanti con CRPS con durata di malattia diverse (Bruehl et al., 2016). Sono stati identificati tre predittori clinici basali associati a pazienti che non soddisfacevano più i criteri di Budapest al follow-up di tre mesi: *intensità del dolore basale inferiore, cute più calda nel lato interessato e assenza di allodinia. Una minore durata della condizione patologica, era anche una condizione prognostica favorevole. La presenza di fratture, l'assenza di sintomi sensoriali e la presenza oggettiva di gonfiore sono stati riportati come fattori predittivi positivi* (Sandroni et al., 2003). Un altro studio ha associato il coinvolgimento degli arti superiori, altri eventi scatenanti differentemente dalla frattura e dalla CRPS fredda con risultati minori (basati sul recupero autoriferito e sulla condizione lavorativa) (de Mos et al., 2009). Vaneker et al. hanno identificato che la temperatura fredda della cute in una fase iniziale è stata associata a una maggiore intensità del dolore clinico circa 8 anni dopo, viceversa l'intensità maggiore del dolore, misurata con VAS ha previsto un livello di compromissione superiore al SumScore da uno ad 8 anni (Vaneker et al., 2005, 2006). I dati non pubblicati della coorte di Bean (Bean et al., 2016a) suggeriscono che la disabilità auto-dichiarata prevedeva anche nella CRPS uno stato lavorativo individuale a 12 mesi (comunicazione personale). In contrasto con i risultati precedenti (Lee HJ et al., 2019) hanno eseguito un'analisi multi-variabile ed hanno identificato che una maggiore intensità del dolore al basale (da moderata a grave) era associata ad una migliore riduzione del dolore al follow-up (Lee HJ et al., 2019). Per quanto riguarda i bias cognitivi nella CRPS, uno studio ha riferito che avere più sintomi cognitivi era associato ad una maggiore intensità del dolore a 6 mesi di follow-up in individui con una lunga storia di malattia di CRPS (Wittayer et al., 2018). Tuttavia questo risultato non era significativo nella CRPS ini-

ziale ed era soltanto vero per i sintomi cognitivi auto riportati, ma non quando erano misurati direttamente con test neuropsicologici. Il *più alto score della revised-Bath-CRPS- Body Perception Disturbance Scale* era associato positivamente all'intensità del dolore ed alla paura legata al dolore nei partecipanti con CRPS persistente (Ten Brink et al., 2021). In un piccolo campione (n = 17) con CRPS di lunga data gli stessi autori hanno osservato una relazione fortemente positiva tra il punteggio della *percezione del corpo* e la funzione degli arti superiori (valutata da Quick DASH).

4.3 | Implicazioni

Tra i fattori identificati, diversi sono considerati modificabili e quindi più rilevanti per il clinico. Possiamo ipotizzare che ridurre al minimo la disabilità, l'intensità del dolore, la paura e l'ansia legate al dolore in una fase iniziale possa ridurre il rischio di cronicizzazione. Questo approccio, che si concentra sui fattori associati a una prognosi peggiore, ha avuto successo nel dolore muscoloscheletrico (Hill et al., 2011; Meyer et al., 2018). Tuttavia, a nostra conoscenza, non esiste uno studio simile nell'ambito della CRPS.

Alla luce dei nostri risultati e dopo un'attenta lettura della letteratura, alcune caratteristiche sensoriali precoci (ad es. PPT inferiore e allodinia) sembrano essere associate a esiti peggiori. Queste variabili potrebbero essere importanti marcatori di una prognosi peggiore in questa patologia.

4.4 | Limitazioni dello studio

La nostra revisione sistematica soffre di limitazioni relative sia alle prove che includevano l'evidenza che al processo di revisione, Per quanto riguarda l'evidenza, alcuni problemi devono essere discussi. In primo luogo l'affidabilità di alcuni fattori prognostici riportati è incerta. Oltre alla coorte di Bean et al., gli

studi inclusi risentivano di diversi bias e la loro qualità era globalmente scarsa come recentemente dichiarato, il piccolo numero di partecipanti nei diversi studi diminuisce significativamente la fiducia nei loro risultati (Moore et al., 2022). Inoltre, i risultati degli studi trasversali (Bean et al., 2016b; Dumas et al., 2011) dovrebbero essere letti con cautela. In secondo luogo i nostri risultati sono quasi esclusivamente legati alla CRPS degli arti superiori (86% dei partecipanti) e nessuno degli studi includeva la CRPS di tipo II, anche se il consenso di Valencia ha sottolineato la bassissima rilevanza clinica del sottogruppo della CRPS (Goebel et al., 2021). In terzo luogo, la gravità dell'evento scatenante è stata valutata utilizzando criteri diversi. Una classificazione più accurata potrebbe essere utilizzata in futuro per valutare questa ipotesi (Snoek et al., 2013). Per quanto riguarda il protocollo di studio, devono essere riportate anche varie limitazioni. La prima è la nostra restrizione alla CRPS iniziale (definita come < 12 settimane). Mentre il consenso di Valencia definiva provvisoriamente la transizione verso una condizione più prolungata e difficile da gestire a 12-18 mesi dall'inizio (Goebel et al., 2021), alcuni studi hanno sottolineato che gli individui affetti da CRPS si riprendono spontaneamente in 3-6 mesi o diventano di lunga data (Bean et al., 2016a; Brunner et al., 2017). Abbiamo considerato che un lasso di tempo più breve ci ha permesso di selezionare una popolazione e quindi di identificare fattori prognostici più affidabili anche se meno numerosi. Inoltre il nostro obiettivo principale era quello di identificare i fattori prognostici che potessero essere utilizzati per la gestione precoce degli individui a rischio. La seconda limitazione è il potenziale bias di selezione. Non abbiamo incluso alcun articolo che non potesse stabilire un collegamento tra un fattore e un risultato. Questa condizione deriva dalla nostra assenza di restrizioni sul tipo di fattori prognostici. Per quanto ne sappiamo si sarebbero potuti considerare tre articoli. Le differenze medie di temperatura tra gli arti

colpiti e contro-laterali erano simili tra i quattro gruppi nei quali era durata la CRPS (da 0 a 3 mesi a > 12 mesi) (Cho et al., 2016). Come accennato in precedenza i sintomi cognitivi auto-riferiti hanno avuto un impatto non significativo sull'intensità del dolore al follow-up di 6 mesi nei primi CRPS, in contrasto con i partecipanti di lunga data (Wittayer et al., 2018). Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra la concentrazione di osteoprotegerina e i sintomi di CRPS o la sua durata (< 12 mesi vs. 12 settimane) (Kramer et al., 2014). Il terzo problema è la durata delle condizioni patologiche, che dipende dal punto di partenza scelto dall'evento scatenante (Dauty et al., 2001) vs. sintomi della CRPS vs. diagnosi di CRPS. L'ultima limitazione è il processo di estrazione dei dati. Solo un revisore ha estratto i dati, che potrebbero essere fonte di errori o bias. Tuttavia il piccolo numero di studi inclusi limita questo RoB. Inoltre non siamo stati in grado di estrarre la dimensione dell'effetto per la maggior parte dei fattori prognostici. Va anche notato che la letteratura sui fattori prognostici precoci negli individui adulti con CRPS resta limitata. La maggior parte degli studi longitudinali non ha valutato i fattori prognostici (Bean et al., 2014b; Beerhulzen et al., 2012; Bickerstaff & Kanis, 1994; Brunner et al., 2017; Pendon et al., 2017), hanno utilizzato criteri diagnostici non ottimali (Bickerstaff & Kanis, 1994; Dauty et al., 2001; Dumas et al., 2011; Goris et al., 1990; Laulan et al., 1997; von der Laan et al., 1998; Veldman et al., 1993; Zyluk, 1998) oppure hanno studiato popolazioni miste (i.e. inclusi i partecipanti pediatrici, CRPS post-ictus o CRPS persistente) (Bruel et al., 2016; Goris et al., 1990; Reimer et al., 2016; Schwartzman et al., 2009; van Der Laan et al., 1993; Zyluk, 1998).

5 | CONCLUSIONI

Abbiamo trovato prove moderate a sostegno di sei fattori iniziali associati a una prognosi peggiore tipo I di CRPS. Una maggiore intensità del dolore, *disabilità auto-dichiarata, ansia, paura collegata al dolore, il genere femminile, un trauma ad alta energia hanno influito negativamente sul ritorno al lavoro* ($N = 3$), sullo stato della CRPS ($N = 3$), sulla disabilità ($N = 2$) o sul dolore ($N = 1$). La letteratura è scarsa sui fattori prognostici iniziali nella CRPS. Si sente un bisogno cruciale di coorti più grandi, con popolazioni ben definite che utilizzino misure convalidate. Per quanto riguarda le implicazioni cliniche, i fattori psicologici sono le variabili più promettenti. Potrebbero essere valutati in una fase iniziale e, se necessario, potrebbe fornire un trattamento appropriato per modificare potenzialmente il corso della malattia.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributo degli autori

MHL, CM e AB hanno partecipato alla progettazione del protocollo, all'estrazione dei dati, alle analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto. VL ha partecipato alle analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Arnaud Steyaert (Cliniques Universitaires UCL Saint-Luc) per la revisione critica del manoscritto. Gli autori ringraziano Marie Longton (UCLouvain) per l'assistenza metodologica.

Informazioni sul finanziamento

MHL è sostenuto da una sovvenzione della Fondation Saint-Luc [numero di sovvenzione: 326E]. Questa ricerca non ha ricevuto altre sovvenzioni specifiche da agenzie di finanziamento del settore pubblico, commerciale o no-profit. VL è sostenuto dal Fondo per la ricerca scientifica della Comunità francofona del Belgio (F.R.S.-FNRS).

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

ORCID

Marc-Henri Louis <https://orcid.org/0000-0002-5438-4332>

Valéry Legrain <https://orcid.org/0000-0002-4744-8596>

Come citare l'articolo

Louis, M.-H., Meyer, C., Legrain, V., & Berquin, A. (2023). Biological and psychological early prognostic factors in complex regional pain syndrome: A systematic review. *European Journal of Pain*, 27, 338–352. <https://doi.org/10.1002/ejp.2068>

BIBLIOGRAFIA

- Altman, D. G. (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ*, 323, 224–228.
- Baronio, M., Sadiá, H., Paolacci, S., Prestamburgo, D., Miotti, D., Guardamagna, V. A., Natalini, G., Sullivan, S. G. B., & Bertelli, M. (2020). Molecular aspects of regional pain syndrome. *Pain Research & Management*, 10, 7697214.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., & Kydd, R. R. (2016a). Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *European Journal of Pain*, 20, 884–894.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., & Kydd, R. R. (2016b). Factors associated with disability and sick leave in early complex regional pain syndrome Type-1. *The Clinical Journal of Pain*, 32, 130–138.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., Heiss-Dunlop, W., Lee, A. C., & Kydd, R. R. (2015). Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain*, 156, 2310–2318.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., & Kydd, R. R. (2014a). The outcome of complex regional pain syndrome type 1: A systematic review. *The Journal of Pain*, 15, 677–690.
- Bean, D. J., Johnson, M. H., & Kydd, R. R. (2014b). Relationships between psychological factors, pain, and disability in complex regional pain syndrome and low back pain. *The Clinical Journal of Pain*, 30, 647–653.
- Beerhuizen, A., Stronks, D. L., Van't Spijker, A., Yaksh, A., Hanraets, B. M., Klein, J., & Huygen, F. J. P. M. (2012). Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): Prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*, 153, 1187–1192.
- Bickerstaff, D. R., & Kanis, J. A. (1994). Algodystrophy: An under-recognized complication of minor trauma. *British Journal of Rheumatology*, 33, 240–248.
- Birklein, F., Ajit, S. K., Goebel, A., Perez, R. S. G. M., & Sommer, C. (2018). Complex regional pain syndrome—Phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nature Reviews. Neurology*, 14, 272–284.
- Bruehl, S. (2015). Complex regional pain syndrome. *BMJ*, 351, h2730. Bruehl, S., Harden, R. N., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M. K., & Stanton-Hicks, M. (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 81, 147–154.
- Bruehl, S., Iv, F. T. B., Anderson, S., Polkowski, G., Shinar, A., Schildcrout, J., Shi, Y., Milne, G., Dematteo, A., Mishra, P., & Harden, R. N. (2022). Preoperative predictors of complex regional pain syndrome outcomes in the 6 months following Total knee arthroplasty. *The Journal of Pain*, 23, 1712–1723.
- Bruehl, S., Maihöfner, C., Stanton-Hicks, M., Perez, R. S. G. M., Vatine, J.-J., Brunner, F., Birklein, F., Schlereth, T., Mackey, S., Mailis-Gagnon, A., Livshitz, A., & Harden, R. N. (2016). Complex regional pain syndrome: Evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain*, 157, 1674–1681.
- Brunner, F., Bachmann, L. M., Perez, R. S. G. M., Marinus, J., & Wertli, M. M. (2017). Painful swelling after a noxious event and the development of complex regional pain syndrome 1: A one-year prospective study. *European Journal of Pain*, 21, 1611–1617.
- Brunner, F., Nauer, M., & Bachmann, L. M. (2011). Poor prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A Delphi survey. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43, 783–786.
- Cho, C. W., Nahm, F. S., Choi, E., Lee, P. B., Jang, I. K., Lee, C. J., Kim, Y. C., & Lee, S. C. (2016). Multicenter study on the asymmetry of skin temperature in complex regional pain syndrome: An examination of temperature distribution and symptom duration. *Medicine (Baltimore)*, 95, e5548.
- Dauty, M., Renaud, P., Deniaud, C., Tortellier, L., & Dubois, C. (2001). Professional outcome of reflex sympathetic dystrophy. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 44, 89–94.
- de Mos, M., de Bruijn, A. G. J., Huygen, F. J. P. M., Dieleman, J. P., Stricker, B. H. C., & Sturkenboom, M. C. J. M. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain*, 129, 12–20.
- de Mos, M., Huygen, F. J., van der Hoeven-Borgman, M., Dieleman, J. P., Ch Stricker, B. H., & Sturkenboom, M. C. (2009). Outcome of the complex regional pain syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 25, 590–597.
- Dietz, C., Müller, M., Reinhold, A.-K., Karch, L., Schwab, B., Forer, L., Vlckova, E., Brede, E.-M., Jakubietz, R., Üçeyler, N., Meffert, R., Bednarik, J., Kress, M., Sommer, C., Dimova, V., Birklein, F., & Rittner, H. L. (2019). What is normal trauma healing and what is complex regional pain syndrome? An analysis of clinical and experimental biomarkers. *Pain*, 160, 2278–2289.
- Dumas, S., Pichon, B., Dapolito, A.-C., Bensefa-Colas, L., Andujar, P., Villa, A., & Descatha, A. (2011). Work prognosis of complex regional pain syndrome type I: Multicenter retrospective study on the determinants and time to return to work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 1354–1356.
- Dunn, K. M., Campbell, P., Lewis, M., Hill, J. C., van der Windt, D. A., Afolabi, E., Protheroe, J., Wathall, S., Jowett, S., Oppong, R., Mallen, C. D., Hay, E. M., & Foster, N. E. (2021). Refinement and validation of a tool for stratifying patients with musculoskeletal pain. *European Journal of Pain*, 25, 2081–2093.
- Enax-Krumova, E. K., Lenz, M., Frettlöh, J., Höffken, O., Reinersmann, A., Schwarzer, A., Westermann, A., Tegenthoff, M., & Maier, C. (2017). Changes of the sensory abnormalities and cortical excitability in patients with complex regional pain syndrome of the upper extremity after 6 months of multimodal treatment. *Pain Med Malden Mass*, 18, 95–106.
- Farzad, M., Layeghi, F., Hosseini, A., Dianat, A., Ahrari, N., Rassafiani, M., & Mirzaei, H. (2018). Investigate the effect of psychological factors in development of complex regional pain syndrome type I in patients with fracture of the distal radius: A prospective study. *Journal of Hand Surgery Asian-Pacific*, 23, 554–561.
- Farzad, M., MacDermid, J. C., Packham, T., Khodabandeh, B., Vahedi, M., & Shafiee, E. (2021). Factors associated with disability and pain intensity in patients with complex regional pain syndrome. *Disability and Rehabilitation*, 0, 1–9.
- Giethmühlen, J., Maier, C., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.-D., Birbaumer, N., Hüge, V., Koroschetz, J., Krumova, E. K., Lauchart, M., Maihöfner, C., Richter, H., Westermann, A., & German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) study group. (2012). Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain*, 153, 765–774.
- Goebel, A., Birklein, F., Brunner, F., Clark, J. D., Giethmühlen, J., Harden, N., Huygen, F., Knudsen, L., McCabe, C., Lewis, J., Maihöfner, C., Magerl, W., Moseley, G. L., Terkelsen, A., Thomassen, I., & Bruhl, S. (2021). The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. *Pain*, 162, 2346–2348.
- Halicka, M., Vittersø, A. D., Proulx, M. J., & Bultitude, J. H. (2020). Neuropsychological changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Behavioural Neurology*, 2020, 4561831–4561830.
- Harden, R. N., Bruehl, S., Perez, R. S. G. M., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., Lubenow, T., Buvanendran, A., Mackey, S., Graciosa, J., Mogilevski, M., Ramsden, C., Chont, M., & Vatine, J.-J. (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*, 150, 268–274.
- Harden, R. N., Bruehl, S., Perez, R. S. G. M., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., Lubenow, T., Buvanendran, A., Mackey, S., Graciosa, J., Mogilevski, M., Ramsden, C., Schlereth, T., Chont, M., & Vatine, J. J. (2010). Development of a severity score for CRPS. *Pain*, 151, 870–876.
- Harden, R. N., Maihofner, C., Abouasaad, E., Vatine, J.-J., Kirsling, A., Perez, R. S. G. M., Kuroda, M., Brunner, F., Stanton-Hicks, M., Marinus, J., van Hilten, J. J., Mackey, S., Birklein, F., Schlereth, T., Mailis-Gagnon, A., Graciosa, J., Connolly, S. B., Dayanin, D., Massey, M., ... Bruehl, S. (2017). A prospective, multisite, international validation of the complex regional pain syndrome severity score. *Pain*, 158, 1430–1436.
- Hayden, J. A., Tougas, M. E., Riley, R., Iles, R., & Pincus, T. (2014). Individual recovery expectations and prognosis of outcomes in non-specific low back pain: Prognostic factor exemplar review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD011284. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011284>
- Hayden, J. A., van der Windt, D. A., Cartwright, J. L., Côté, P., & Bombardier, C. (2013). Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*, 158, 280–286.
- Hill, J. C., Whitehurst, D. G. T., Lewis, M., Bryan, S., Dunn, K. M., Foster, N. E., Konstantinou, K., Main, C. J., Mason, E., Somerville, S., Sowden, G., Vohora, K., & Hay, E. M. (2011). Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (StarT Back): A randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 378, 1560–1571.
- Hüge, V., Lauchart, M., Magerl, W., Beyer, A., Moehle, P., Kaufhold, W., Schelling, G., & Azad, S. C. (2011). Complex interaction of sensory and motor signs and symptoms in chronic CRPS. *PLoS One*, 6, e18775.
- Kim, H., Lee, C.-H., Kim, S.-H., & Kim, Y.-D. (2018). Epidemiology of complex regional pain syndrome in Korea: An electronic population health data study. *PLoS One*, 13, e0198147.
- Kindl, G., Teichmüller, K., Escolano-Lozano, F., Birklein, F., & Rittner, H. L. (2022). Pain, disability, and lifestyle: Patients with complex regional pain syndrome compared to chronic musculoskeletal pain—A retrospective analysis. *European Journal of Pain*, 26, 719–728.
- Korogod, N., Steyaert, A., Nonclercq, O., Opsommer, E., & Berquin, A. (2022). Can the French version of the short Örebro musculoskeletal pain screening questionnaire or its subsets predict the evolution of patients with acute, (sub) acute and chronic pain? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23, 311.
- Krämer, H. H., Hofbauer, L. C., Szalay, G., Breimhorst, M., Eberle, T., Zieschang, K., Rauner, M., Schlereth, T., Schreckenberger, M., & Birklein, F. (2014). Osteoprotegerin: A new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome? *Pain*, 155, 889–895.
- Laulan, J., Bismuth, J.-P., Sicre, G., & Garaud, P. (1997). The different types of algodystrophy after fracture of the distal radius. Predictive criteria of outcome after 1 year. *Journal of Hand Surgery Global*, 22, 441–447.
- Lee, H.-J., Lee, C.-S., Yoo, Y., Noh, J. M., Yu, J. H., Kim, Y.-C., & Moon, J. Y. (2019). Complex regional pain syndrome in the young male population: A retrospective study of 200 Korean young male patients. *Korean Journal of Pain*, 32, 292–300.
- Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25, 1148–1156.
- Manderlier, A., de Fooz, M., Patris, S., & Berquin, A. (2022). Modifiable lifestyle-related prognostic factors for the onset of chronic spinal pain: A systematic review of longitudinal studies. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 65, 101660.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of chronic pain. IASP Press.
- Mesarioli, G., Hundert, A., Birnie, K. A., Campbell, F., & Stinson, J. (2021). Screening and diagnostic tools for complex regional pain syndrome: A systematic review. *Pain*, 162, 1295–1304.
- Meyer, C., Denis, C. M., & Berquin, A. D. (2018). Secondary prevention of chronic musculoskeletal pain: A systematic review of clinical trials. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, 323–338.
- Meyer-Frießem, C. H., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Giethmühlen, J., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kemp, H., Kennedy, D., Leffler, A.-

Roma Pain Days

[JUNE 15-17, 2023]

HYBRID CONGRESS!

Main Topics

- Acute Pain
- Cannabinoids
- Cancer Pain
- Chronic Pain
- Interventional Management of Pain
- Long-COVID and Pain
- Low Back Pain
- Neuropathic Pain
- Novel Pain Targets
- Pain and Rheumatology
- Pain in Palliative Cares
- Pharmacological Management of Pain
- Postoperative Pain
- Safety and Iatrogenic Side Effects in Pain Management
- Ultrasounds' Support in Interventional Pain Management



CONGRESS CENTER:
ROMA EVENTI - FONTANA DI TREVI



Cosa intendiamo per cura del dolore integrativa?

- **Susanne Becker, PhD**, Department of Experimental Psychology, Heinrich Heine University Düsseldorf, Germania
- **Fiona Blyth, PhD**, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Australia
- **Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC**, Director of Clinical Pain Research, Queen's University, Canada
- **Nantthasorn Zinboonyahgoon, MD**, Department of Anesthesiology Siriraj Hospital, Thailand

Sono state proposte diverse definizioni di cure integrative, che generalmente si riferiscono alla combinazione di due o più strategie sanitarie, ma che incorporano anche elementi di multidisciplinarietà, interdisciplinarietà, collaborazione, consulenza e coordinamento [1-3]: 1) multidisciplinare, 2) interdisciplinare, 3) collaborativa, 4) consultiva e 5) coordinata [1-3].

Le cure integrative possono combinare strategie di trattamento provenienti da diverse aree della medicina complementare/alternativa medicina tradizionale o entrambe. Nell'ambito dell'Anno Mondiale IASP 2023 definiamo la cura del dolore integrativa come l'integrazione attentamente pianificata di più trattamenti basati sull'evidenza che cerca di essere individualizzata (centrata sulla persona), guidata dal meccanismo e coordinata temporalmente. Per introdurre i principi generali ci concentreremo sull'esempio più semplice di integrazione di due soli interventi diversi.

Quali sono i benefici di una cura integrativa del dolore?

Le condizioni di dolore clinico sono associate a varie dimensioni e manifestazioni biologiche, psicologiche e sociali, tra cui, ma non solo, la sensazione di dolore, la paura, l'ansia, i disturbi del sonno, la fatica, la depressione e la compromissione delle funzioni fisiche, sessuali, cognitive, domestiche, lavorative e

sociali. Lo studio preclinico delle neuroscienze del dolore ha rivelato molteplici vie e meccanismi concomitanti di percezione del dolore. Poiché il dolore coinvolge queste complesse interazioni biopsicosociali [4], è improbabile che un singolo intervento possa alleviare completamente il dolore o le manifestazioni avverse ad esso correlate. Ciò fornisce il razionale per una ponderata integrazione di più interventi diversi, mirati alle caratteristiche cliniche più fastidiose e/o modificabili, per ottenere risultati di successo nel trattamento centrato sulla persona.

Due interventi diversi - che agiscono attraverso meccanismi putativi diversi - potrebbero essere integrati simultaneamente, se possibile, con l'aspettativa di un'interazione di trattamento additiva o addirittura sinergica (per esempio, esercizio fisico e terapia cognitivo-comportamentale per l'ansia legata al dolore). In alternativa, può essere preferibile integrare due interventi diversi in modo sequenziale (per esempio, iniezione epidurale di steroidi seguita da esercizi guidati per la schiena) se si prevede che il primo intervento faciliti l'esecuzione e il successo del secondo.

Le evidenze disponibili, anche se limitate, possono guidare la scelta, basata su meccanismi, di quali interventi integrare per quale persona trattata, simultaneamente o in sequenza. Tuttavia, un altro vantaggio delle cure integrative è il riconoscimento alla

persona in cura del fatto che vari possibili trattamenti diversi potrebbero fornire un beneficio significativo. Ciò presenta alla persona in cura la complessità dell'esperienza del dolore e della sua modulazione, ma introduce anche il ruolo potenziale delle preferenze personali e del coinvolgimento della persona in cura nello sviluppo di un piano di trattamento del dolore.

Quali sono alcune delle complessità della terapia del dolore integrativa?

Due o più interventi di trattamento del dolore dovrebbero essere somministrati insieme solo se i loro profili combinati di costo-beneficio e/o rischio-beneficio sono più favorevoli di quelli di uno dei due trattamenti da solo. Pertanto, i costi, i rischi, gli effetti collaterali e i benefici aggiuntivi degli interventi combinati dovrebbero essere valutati rispetto a quelli di ogni singolo intervento.

Rispetto a un singolo intervento di trattamento del dolore fornito da un solo medico, l'integrazione di due o più interventi è potenzialmente associata a: 1) un costo maggiore (per la persona trattata e/o per il sistema sanitario); 2) un utilizzo più elevato del personale sanitario; 3) una pianificazione logistica più complessa (ad esempio, la programmazione e la tempistica specifica di ogni intervento), 4) una mancanza di comprensione condivisa e/o di motivazione a collaborare tra clinici di discipline diverse e inoltre 5) una maggiore richiesta di tempo e risorse da parte della persona trattata.

Qual è il futuro dell'implementazione della terapia del dolore integrativa?

La produzione di prove valide per i trattamenti del dolore è fondamentale, ma impegnativa e richiede molte risorse. Per interventi complessi, la formazione degli operatori e i protocolli di trattamento devono essere standardizzati per garantire la coerenza dei risultati. Studi rigorosi possono richiedere una popolazione di partecipanti consistente, gli operatori più

qualificati per l'intervento interessato e un intervento di controllo adeguato (finto trattamento, o "sham", placebo o altro comparatore attivo). Inoltre, una valutazione rigorosa di due interventi combinati può richiedere il confronto con entrambi gli interventi da soli e possibilmente anche con un finto trattamento per un massimo di 6 confronti all'interno dello studio. Le combinazioni più favorevoli di interventi per il trattamento del dolore saranno quelle che risulteranno altrettanto sicure (o più sicure) e ampiamente più efficaci dal punto di vista dei costi rispetto a ciascun trattamento da solo. Il futuro successo della terapia del dolore integrativa dipenderà da: 1) dall'efficace collaborazione tra clinici e ricercatori provenienti da diversi contesti di trattamento del dolore; 2) dalla standardizzazione dei protocolli di trattamento per interventi complessi; 3) dallo sviluppo di prove valide e di alta qualità (per esempio, si vedano i riferimenti 5 e 6) a sostegno dei meriti dell'integrazione di due o più interventi (così come delle prove a sostegno di ciascun intervento da solo); e 4) dalle prove a sostegno delle preferenze della persona in cura per un approccio integrativo alla gestione del dolore.

Bibliografia

1. Boon H, Verhoef M, O'Hara D, Findlay B. From parallel practice to integrative health care: a conceptual framework. *BMC Health Serv Res.* 2004 Jul 1;4(1):15. doi: 10.1186/1472-6963-4-15. PMID: 15230977; PMCID: PMC459233.
2. Chiamonte D, Morrison B, D'adamo C. The integrative approach to pain management. In: Benzon H, Rathmell J, Wu C, Turk D, Argoff C, Hurley R, editors. *Practical Management of Pain.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p.809-822. (ISBN: 9780323711012)
3. Valentijn PP, Schepman SM, Opheij W, Bruijnzeels MA. Understanding integrated care: a comprehensive conceptual framework based on the integrative functions of primary care. *Int J Integr Care.* 2013 Mar 22;13:e010. doi: 10.5334/ijic.886. PMID: 23687482; PMCID: PMC3653278.
4. Nicholas MK. The biopsychosocial model of pain 40 years on: time for a reappraisal? *Pain.* 2022 Nov 1;163 (Suppl 1):S3-S14. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002654. PMID: 36252231.
5. Bernard P, Romain AJ, Caudroit J, Chevance G, Carayol M, Gouylan M, Needham Dancause K, Moullec G. Cognitive behavior therapy combined with exercise for adults with chronic diseases: Systematic review and meta-analysis. *Health Psychol.* 2018 May;37(5):433-450. doi: 10.1037/hea0000578. PMID: 29698018.
6. Hammerich A, Whitman J, Mintken P, Denninger T, Akuthota V, Sawyer EE, Hofmann M, Childs JD, Cleland J. Effectiveness of Physical Therapy Combined With Epidural Steroid Injection for Individuals With Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Parallel-Group Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019 May;100(5):797-810. doi: 10.1016/j.apmr.2018.12.035. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30703349

Generazione e valutazione dell'evidenza per gli approcci integrativi alla gestione del dolore

- **Anne Soderlund, PhD**, Pain and Rehabilitation Center, and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
- **David Hohenschurz-Schmidt, M.Sc**, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom
- **Laura Stone, PhD**, Department of Anesthesiology, University of Minnesota Minneapolis, Minnesota, United States of America and **Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhty, FACP**, National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Better Health Outcomes for compensable Injury The University of Queensland, Brisbane, Australia

Opportunità e sfide

Gli approcci integrativi alla gestione del dolore includono trattamenti multipli, spesso provenienti da diverse aree della medicina complementare/alternativa, della medicina tradizionale o di entrambe. I singoli trattamenti possono essere l'autogestione del dolore, le terapie psicosociali, fisiche (comprese quelle manuali) e tradizionali (ad esempio, meditazione, yoga, agopuntura, ayurveda), spesso in combinazione con gli approcci medici tradizionali come i farmaci per il dolore [12]. Nonostante l'uso diffuso, esistono prove di alta qualità limitate dell'efficacia di molti interventi individuali non farmacologici e di alcuni farmacologici. Le combinazioni di interventi, come nei modelli di cura integrativi, sono ancora meno studiate.

La ricerca sugli interventi non farmacologici presenta sfide uniche. Come per gli studi farmacologici, il gold-standard della ricerca è lo studio controllato randomizzato in doppio cieco. Questi disegni di studi in cieco sono difficili quando interventi complessi comportano interazioni prolungate con i curanti, e non affrontano l'efficacia clinica del mondo reale o le interazioni nell'ambito delle cure integrative. Lo studio

della terapia del dolore integrativa richiede quindi l'uso di metodi di ricerca diversi da quelli utilizzati per studiare gli interventi farmacologici per rispondere a domande pertinenti. In questa sede, esaminiamo i fattori da considerare quando si progettano e si valutano gli studi di ricerca e sottolineiamo il loro ruolo nella costruzione delle prove di efficacia per gli approcci integrativi alla gestione del dolore [10,1].

Comprendere la validità interna ed esterna

La validità interna riguarda la fiducia che possiamo avere nel fatto che l'intervento studiato sia responsabile dei cambiamenti osservati nei risultati di uno studio di ricerca e non dei fattori confondenti. Le variabili confondenti possono essere le convinzioni personali dello sperimentatore e la selezione dei partecipanti che possono rispondere in modo ottimale al trattamento, il passare del tempo o i cambiamenti naturali nei sintomi dei pazienti.

Molti metodi di ricerca mirano a limitare tali pregiudizi e quindi ad aumentare la validità interna. Ad esempio, la randomizzazione dei pazienti in gruppi diversi (il trattamento sperimentale e un controllo) può bilanciare alcune variabili confondenti.

La validità esterna riguarda la capacità di generalizzare i risultati dello studio a popolazioni, ambienti e contesti non direttamente studiati nella ricerca. Gli studi controllati randomizzati (RCT) sono spesso condotti in contesti di tipo laboratoriale (per esempio, un ospedale universitario ben attrezzato) e riducono i bias limitando rigorosamente i pazienti arruolati e le modalità di trattamento. Pertanto, la generalizzazione dei risultati di questi studi a contesti reali può essere problematica. Gli studi pragmatici cercano di replicare la pratica clinica "reale" e hanno maggiori probabilità di essere generalizzabili, ma possono avere una validità interna inferiore. Replicare gli studi in popolazioni, contesti e circostanze diverse è quindi importante, ma spesso non viene fatto [11].

Quando si decide quali interventi incorporare nella terapia del dolore integrativa, sono necessarie prove di supporto provenienti da diversi tipi di studi: ci dovrebbero essere studi che si concentrano sulla produzione di risultati affidabili (cioè, hanno un'alta validità interna), così come studi che consentono l'implementazione in un determinato contesto clinico (cioè, hanno un'alta validità esterna).

Prospettive dell'utente finale

Molte terapie che fanno parte della cura integrativa del dolore sono incentrate sulla persona, affrontano i fattori biopsicosociali e prevedono la comunicazione e l'educazione per promuovere l'autogestione [9].

I punti di vista e le esperienze delle persone che vivono con il dolore sono fondamentali per informare le agende della ricerca e il processo decisionale clinico. Per questo motivo, il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca sta diventando sempre più comune e va accolto con favore [8].

Le ricerche specifiche possono aumentare la nostra comprensione delle esperienze dei pazienti includendo focus group, interviste e sondaggi prima e dopo lo studio. Sebbene i metodi qualitativi non siano discussi in dettaglio in questa sede, tutti i progetti di ricerca clinica traggono vantaggio dal contributo dei pazienti.

Studi controllati randomizzati

Negli studi farmacologici, a un gruppo di pazienti vengono somministrate pillole "fittizie" per bilanciare l'aspettativa di beneficio del trattamento tra i gruppi di studio. Queste pillole placebo hanno lo stesso aspetto delle pillole che contengono il farmaco vero e proprio e vengono utilizzate per "accecare" i partecipanti allo studio e non far capire loro se fanno parte del gruppo di trattamento o del gruppo di controllo. Poiché l'aspettativa del paziente di stare meglio può influenzare i risultati del trattamento, questo disegno può distinguere tra gli effetti specifici di un farmaco e gli effetti benefici delle aspettative del paziente. Questo disegno di studio altamente controllato garantisce anche che le interazioni con i medici e con il resto del personale siano le stesse in tutti i gruppi di studio. Al contrario, i trattamenti non farmacologici sono complessi e contengono molti più elementi rispetto ai trattamenti farmacologici che potrebbero influenzare i risultati dei pazienti, tra cui interazioni più personali con i fornitori. Applicare l'idea di base del disegno dello studio con farmaco placebo ad alcuni interventi può quindi essere impegnativo. Un dispositivo a ultrasuoni attivo potrebbe essere confrontato con un "trattamento" con un dispositivo a ultrasuoni spento, ma un tale trattamento di controllo "finto" sarà più difficile da progettare e interpretare per un esercizio fisico o un intervento psicologico [5,6]. Anche se controverso, spesso si ritiene importante capire se gli interventi forniscano benefici al di là dell'effetto placebo prima di integrare i singoli interventi in pacchetti di cura più ampi (come avviene nella cura del dolore integrativa), e diversi interventi comunemente utilizzati hanno prove limitate a questo proposito [16].

Si possono quindi utilizzare altri metodi di ricerca per valutare se i trattamenti funzionano nel mondo clinico reale o quanto siano efficaci i pacchetti di trattamenti combinati. Un esempio di questi metodi è la cosiddetta sperimentazione "pragmatica". Si tratta di studi che replicano più fedelmente o sono inseriti nella pratica del mondo reale (ad esempio, può esserci una

maggior flessibilità nelle modalità di somministrazione dei trattamenti). Gli studi pragmatici facilitano quindi il processo decisionale nelle cliniche o rendono i trattamenti accessibili a popolazioni più ampie [12]. Gli studi pragmatici sono spesso anche studi di "efficacia comparativa", che confrontano un intervento di prova non con il placebo, ma con l'assenza di trattamento, con le cure abituali o con un altro trattamento consolidato [7], questioni spesso rilevanti per la terapia del dolore integrativa. Disegni di sperimentazione più creativi possono aiutare a comprendere percorsi di cura personalizzati o combinazioni di interventi [3], come si è visto nella cura del dolore integrativa.

Disegni sperimentali a caso singolo

Gli SCED (un tipo di disegno a soggetto singolo o "N-of-1") mirano a verificare l'effetto di un intervento utilizzando un paziente come proprio controllo [15]. Gli SCED raccolgono prospettivamente i dati di un individuo misurando ripetutamente e sistematicamente gli esiti (ad esempio, gli esiti riferiti dal paziente) in due o più condizioni. La misurazione sistematica e frequente fornisce rigore scientifico. Applicando e/o ritirando in sequenza l'intervento/i in un singolo partecipante, è possibile trarre conclusioni specifiche per quel partecipante. L'utilizzo di una serie di SCED con lo stesso protocollo consente di raggruppare i dati tra i vari partecipanti. Gli SCED stanno ricevendo maggiore attenzione a causa del crescente interesse per l'assistenza centrata sulla persona [14]. I punti di forza degli SCED sono la possibilità di effettuare ricerche di alta qualità con un numero ridotto di partecipanti, l'inclusione di partecipanti eterogenei che spesso sono esclusi dagli RCT e l'esplorazione di problemi clinici in cui gli interventi ottimali sono incerti o quando si prevedono significative differenze individuali nella risposta. Poiché non è richiesto un gruppo di controllo abbinato, questo approccio elimina il dilemma etico di negare gli interventi ai pazienti (come negli studi con placebo). Gli SCED si adattano bene ai contesti clinici e possono consentire ai medici di fornire cure più personalizzate. Le limitazioni

degli SCED includono la difficoltà di identificare misure di outcome appropriate e valide per la somministrazione frequente, l'onere per i partecipanti dovuto all'elevato numero di misure ripetute necessarie per una sufficiente potenza dello studio e la limitata generalizzabilità a popolazioni esterne allo studio, sebbene questo aspetto possa essere mitigato dalla replica utilizzando una serie di SCED [13,15].

Studi preclinici

La rilevanza nel mondo reale della ricerca di base con modelli animali o soggetti umani sani è molto discussa. Sebbene nessuno dei due riproduca appieno la complessità delle condizioni di dolore cronico umano, essi possono fornire prove di efficacia, rivelare i meccanismi sottostanti e supportare l'ottimizzazione terapeutica. L'uso di modelli clinicamente rilevanti che riflettono il decorso naturale della malattia nell'uomo dovrebbe essere prioritario.

Gli studi di ricerca di base negli animali e in altri sistemi modello possono fornire prove di efficacia in assenza di effetti placebo confondenti. Inoltre, l'uso di sistemi modello cellulari consente di studiare effetti molecolari e cellulari che potrebbero non essere possibili nell'uomo, come l'effetto dei trattamenti sulle cellule del sistema nervoso centrale.

La scienza occidentale tradizionale si concentra sui processi biologici. Mentre l'esplorazione di interventi complessi non farmacologici come la meditazione può essere difficile in modelli preclinici, possiamo esplorare i meccanismi alla base dell'apprendimento e della valutazione cognitiva, l'impatto dello stress e l'importanza delle interazioni sociali, ad esempio, sull'esperienza del dolore utilizzando modelli preclinici o volontari umani. Inoltre, gli interventi come l'agopuntura, lo stretching e il massaggio possono essere studiati negli animali [4,2]. Anche se la comprensione dei meccanismi non è un prerequisito per l'uso clinico, gli approcci terapeutici basati su meccanismi noti o associati a cambiamenti biologici possono avere maggiori probabilità di essere accettati da pazienti, operatori sanitari e assicuratori.

Infine, gli studi preclinici che esaminano il trasporto, il metabolismo e la biodisponibilità dei prodotti naturali, ad esempio, possono guidare l'uso ottimale nell'uomo e gli studi di tossicità possono contribuire alle linee guida sulla sicurezza. I modelli preclinici possono anche essere utilizzati per esplorare le interazioni tra i trattamenti integrativi che possono produrre effetti sinergici se utilizzati insieme a livello clinico, ma gli studi preclinici hanno quasi esclusivamente studiato i trattamenti in modo isolato.

Conclusioni

Diversi metodi di ricerca o una loro combinazione contribuiscono a costruire una base di evidenze sfaccettate per la gestione del dolore integrativo, informata e incentrata sulle persone con dolore. La validità interna deve essere presa in considerazione quando si traggono conclusioni sugli effetti degli interventi. Allo stesso tempo, è importante considerare se le condizioni specifiche dello studio possono influire sulla generalizzabilità dei risultati dell'intervento. A complicare la considerazione degli interventi non farmacologici per le raccomandazioni cliniche, le meta-analisi e le revisioni sistematiche spesso ignorano o sottovalutano gli studi che non sono RCT in doppio cieco o non tengono conto delle differenze necessarie rispetto agli studi farmacologici. Sempre più spesso sono i valori e le prospettive dei pazienti a guidare la ricerca clinica, e questi sono fattori importanti per decidere i componenti di una cura del dolore integrativa personalizzata. In generale, quando si progettano studi o si valutano le evidenze esistenti per gli approcci integrativi alla gestione del dolore, le considerazioni importanti includono la validità interna ed esterna, le evidenze della scienza di base e i punti di forza e i limiti dei diversi disegni di studio.

Bibliografia

1. Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11–15.
2. Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022:57.
3. Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91. p. 100.
4. Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
5. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nørgaard Sørensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Skøtt Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. *PAIN* 2023;164:469.
6. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Sørensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhiyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *PAIN* 2023;164:509.
7. Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. *PAIN* 2022;163:21.
8. Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yeager LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutounian S. Partnering with patients in clinical trials of pain treatments: a narrative review. *PAIN* 2022;163:1862–1873.
9. Hutting N, Caneiro JP, Ong'wen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. *Musculoskeletal Science and Practice* 2022;57:102434.
10. Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12:159–167.
11. Kazdin AE. *Research Design in Clinical Psychology*. Cambridge University Press, 2021.
12. Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. *PAIN* 2022;163:1215–1219.
13. Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. *J GEN INTERN MED* 2018;33:1–3.
14. Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.
15. Tate RL, Perdices M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202–206.
16. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149–2153.

Elaborare un piano integrato di cura del dolore

- **Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC**, Director of Clinical Pain Research, Queen's University, Canada
- **Fiona Blyth, PhD**, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Australia
- **Tory Madden, PhD**, Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, University of Cape Town, South Africa
- **Nantthasorn Zinboonyahgoon, MD**, Department of Anesthesiology Siriraj Hospital, Thailand and
Saurab Sharma, PhD, Centre for Pain IMPACT, Faculty of Medicine and Health, University of New South Wales, Neuroscience Research Australia, Sydney

Che cos'è un piano di cura del dolore integrato?

Lo sviluppo di un piano di assistenza al dolore avviene nell'ambito di un modello di assistenza concordato, specifico di un particolare sistema sanitario o servizio sanitario. I piani di assistenza al dolore sono piani di trattamento individualizzati e incentrati sulla persona, basati su di una valutazione bio-psico-sociale del dolore, dell'impatto del dolore e dei fattori che vi contribuiscono, e tengono conto anche delle preferenze e delle risorse dell'individuo. Il piano deve includere gli obiettivi/risultati che la persona da trattare ha identificato come importanti per sé e che ha concordato con il suo medico. I risultati della valutazione clinica devono essere sintetizzati in una formulazione del caso e confermati come accurati dal paziente in cura. Nel piano di cura, il medico curante deve identificare quali aspetti (per esempio, l'esperienza del dolore, l'umore, il livello di attività e il sonno) saranno presi in considerazione dai diversi interventi e pianificare il modo in cui questi saranno sequenziati e forniti. Il medico deve saper spiegare il piano di cura, per assicurarsi che ci sia una comprensione condivisa di ciò che accadrà e dei rispettivi ruoli, del paziente e del curante, nell'attuazione del

piano. I piani di cura del dolore si basano idealmente su di un approccio interdisciplinare allineato alla formulazione del caso specifico. Il fulcro di un trattamento interdisciplinare è costituito da un'équipe multidisciplinare che metta in atto un approccio concordato su diagnosi, obiettivi e piani di trattamento che includono follow-up e revisione. Come descritto nella Scheda informativa 1, la cura integrata del dolore è definita come l'integrazione attentamente pianificata di più trattamenti basati su prove di efficacia, offerti a un individuo che soffre di dolore, cura che cerca di essere individualizzata ("centrata sulla persona"), basata sul meccanismo patogenetico e coordinata nel tempo. Inoltre, le cure integrate possono combinare strategie di trattamento provenienti da diverse aree della medicina complementare/alternativa, della medicina tradizionale o di entrambe. La combinazione di qualsiasi intervento - sia che si tratti di combinare approcci convenzionali con altri approcci o meno - richiede una collaborazione coordinata tra gli operatori e la persona con dolore.

Che cos'è un modello di cura?

Come già sottolineato, lo sviluppo e l'erogazione di

piani di cura integrati del dolore avviene in modo ottimale all'interno di un modello di cura pianificato e inserito in un contesto sanitario. Un modello di cura è stato definito come un quadro di riferimento specifico (setting) basato sull'evidenza, che stabilisce quali cure dovrebbero essere ricevute e come dovrebbero essere erogate all'interno di quella struttura, con localizzazioni e adattamenti basati sulle risorse locali, sulle infrastrutture e sulle esigenze della popolazione (Speerin et al, 2020).

Il modello di cura dovrebbe anche includere delineare e accordarsi sui ruoli e sulle responsabilità del paziente e di chi gli presta assistenza sanitaria.

Nella pratica, sono molti i contesti sanitari in cui l'assistenza integrata viene attualmente erogata in assenza di un modello di cura coerente. Esistono variazioni significative, anche tra i Paesi ad alto reddito, nel livello in cui i modelli di cura interdisciplinari sono resi possibili grazie alla presenza di team multidisciplinari. In altre parole, la sola presenza di un'équipe multidisciplinare non garantisce che l'assistenza venga fornita in modo interdisciplinare. Tale assistenza richiede un'attenta pianificazione e una regolare comunicazione all'interno dell'équipe curante.

Quali sono i vantaggi dell'utilizzo di piani di cura del dolore integrati?

Un modello di cura che integra diversi interventi/approcci aumenta le potenzialità di intervento sulle varie manifestazioni di dolore e sui fattori di mantenimento delle condizioni cliniche. Inoltre, è più probabile che il piano di cura corrisponda alle preferenze e agli obiettivi di ogni persona. Un ulteriore vantaggio è che l'attuazione di interventi mirati e combinati riduce al minimo la ridondanza e massimizza le possibilità di sinergie terapeutiche.

Ciò è particolarmente importante in contesti in cui le risorse sono limitate (ad esempio, nazioni a basso e medio reddito) e in cui i benefici potrebbero essere massimizzati attraverso una combinazione delle risorse disponibili per la gestione del dolore (ad esempio,

farmaci a prezzi accessibili con semplici strategie di educazione e terapia fisica).

Quali sono le sfide per l'inclusione di un approccio integrato in un piano di cura del dolore?

Oltre alle sfide identificate nella scheda 1, possono esserci vincoli legati al sistema sanitario, come le restrizioni sui finanziamenti (per esempio per due o più professionisti sanitari che trattano lo stesso paziente contemporaneamente o come parte di un'équipe consolidata) o la mancanza di accordo sulle relative responsabilità tra i diversi operatori sanitari. Queste sfide sono comuni a livello mondiale, ma più pronunciate nelle zone a basso livello socioeconomico con una forza lavoro sanitaria qualificata limitata (Sharma et al, 2019). Anche le aspettative dei pazienti possono rivelarsi un ostacolo, per esempio quando c'è una discrepanza tra l'aspettativa di cure e le cure ricevute, o quando i pazienti non sono stati coinvolti attivamente e non hanno compreso il modello di cura attuato attraverso il loro piano di cura del dolore.

Gli operatori sanitari esperti nel trattamento del dolore, e in particolare quelli con una duplice esperienza nel campo del dolore e delle cure integrate, potrebbero non essere disponibili in alcuni contesti (ad esempio, nei Paesi a basso e medio reddito e nelle zone rurali e a basso livello socioeconomico dei Paesi ad alto reddito). Saranno necessarie soluzioni innovative per fornire un'assistenza al dolore di alto valore, ad esempio la co-progettazione degli interventi con gli utenti finali (sia medici che pazienti). Quando non sono disponibili medici specialisti in Medicina del Dolore, soprattutto nelle aree rurali, può essere utile la formazione trasversale degli operatori. Per esempio, si potrebbero formare gli operatori sanitari di comunità o gli assistenti sanitari a fornire esercizi o cure che promuovano l'autogestione e formare gli operatori sanitari ausiliari a includere principi di cambiamento del comportamento nel loro trattamento. In molti contesti rurali, dove i medici di base sono

disponibili raramente, questi approcci interprofessionali dovrebbero essere un campo prioritario di ricerca e valutazione.

Sintesi e conclusioni

La cura integrata del dolore è necessaria per affrontare gli ambiti biologici, psicologici e sociali del dolore. Possono essere necessari adattamenti locali per venire incontro alle esigenze dei sistemi sanitari e alle risorse disponibili. I successi ottenuti in un Paese possono essere sperimentati in un altro, dove i siste-

mi sanitari e i valori culturali sono simili (Cardosa et al, 2012).

Bibliografia

1. Cardosa M, Osman ZJ, Nicholas MK, Tonkin L, Williams A, Aziz KA, Ali RM, Dahari NM. Self-management of chronic pain in Malaysian patients: effectiveness trial with 1-year follow-up. *Translational Behavioral Medicine* 2012; 2 (1):30-37
2. Sharma S, Blyth FM, Mishra SR, Briggs AM. Health system strengthening is needed to respond to the burden of pain in low- and middle-income countries and to support healthy ageing. *J Glob health* 2019; (2): 020317.
3. Speerin R, Needs C, Chua J, Woodhouse LJ, Nordin M, McGlasson R, Briggs AM. Implementing models of care for musculoskeletal conditions in health systems to support value-based care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34 (5): 10154.

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

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



www.efic.org



PREMIO CARLO ALBERTO PAGNI 2023

BANDO DI CONCORSO PER L'ASSEGNAZIONE DI N.3 PREMI A TESI SUL DOLORE

Il premio è dedicato alla memoria del prof. Carlo Alberto Pagni, socio fondatore dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



AISD ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



ART. 1 • Oggetto e importo

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD), su iniziativa della Famiglia Pagni Frette, allo scopo di onorare la memoria del Prof. Carlo Alberto Pagni, Socio Fondatore dell'Associazione, istituisce n. 3 premi dell'importo di € 500,00 l'uno, destinati a professionisti sanitari iscritti AISD che abbiano presentato una tesi negli anni 2020-2021-2022 incentrata sulla tematica del dolore per:

- Laurea a ciclo unico
- Laurea di primo o secondo livello
- Master di primo o secondo livello
- Dottorato

Motivazioni del Premio

Il primo motivo per cui si è deciso di assegnare un premio in ricordo del Prof. Carlo Alberto Pagni è per rendere omaggio alla sua dedizione - durata tutta la vita - verso la malattia 'dolore', patologia così diffusa ma ancora poco conosciuta. Il suo vivo interesse e la grande passione erano già cominciate negli anni '60 grazie all'incontro con John Bonica, pioniere della materia e con il quale ha stretto un intenso rapporto professionale e di amicizia. Questo illuminante incontro ha spinto il Prof. Pagni a diventare membro della IASP (International Association for the Study of Pain) e successivamente a dare vita, in qualità di socio fondatore insieme ad altri colleghi, all'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

Il Premio è aperto a tutte le professioni sanitarie per ricordare l'approccio multidisciplinare che il Prof. Pagni ha sempre avuto nell'accostarsi a questa materia, da medico in primis, sempre cercando di coinvolgere altri professionisti sanitari, medici e non.

Attribuire un premio ai neolaureati è infine il miglior modo per ricordare la grande passione che lo ha spinto verso i giovani - studenti, ricercatori o assistenti - ai quali, come docente appassionato, ha sempre riservato la massima attenzione non solo per la loro crescita professionale, ma traendo giovamento dalla loro frequentazione sia in ambito clinico che talvolta per amicizia sincera.

ART. 2 • Destinatari del premio

Possono partecipare al concorso i professionisti sanitari iscritti all'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore in regola con la quota 2023.

ART. 3 • Presentazione delle domande

Le domande dovranno pervenire all'indirizzo di posta elettronica premi@aisd.it entro il 15 giugno 2023.

Non verranno prese in considerazione le domande pervenute con altre modalità.

Trascorsa questa data, nessuna nuova tesi sarà ammessa alla valutazione, né saranno accettati materiali integrativi, se non espressamente richiesti dalla commissione di valutazione delle tesi.

Nella domanda di partecipazione, allegata all'elaborato, dovranno essere indicati:

- i dati anagrafici del/la candidato/a;
- l'indirizzo mail presso il quale a tutti gli effetti possa essere fatta pervenire ogni necessaria comunicazione relativa al concorso e un recapito telefonico.

Documentazione da allegare alla domanda:

- Copia della tesi in formato pdf;
- Breve sintesi strutturata dell'elaborato (abstract);
- Presentazione in powerpoint del progetto di tesi.

Il materiale rimarrà nella banca dati dell'Associazione, non verrà restituito e potrà essere oggetto di pubblicazione e diffusione, previo consenso del/la vincitore/trice.

Gli abstract degli elaborati risultati vincitori saranno pubblicati sulle riviste online Dolore aggiornamenti clinici (notiziario ufficiale AISD) e Pain Nursing Magazine (painnursing.it).

e nei rispettivi siti web di riferimento, con campagna informativa via pagine social. Prevista anche la possibilità di pubblicare le tesi vincitrici sui due periodici citati.

Selezione delle tesi

Le tesi verranno valutate da una commissione composta da componenti del Consiglio Direttivo AISD e dal Gruppo di studio di infermieristica del dolore.

La valutazione verrà effettuata sulla base dei seguenti criteri:

- Pertinenza del tema di tesi alla problematica 'Dolore' (peso relativo pari a 40/100)
- Rigore scientifico e metodologico (peso relativo a 40/100)
- Originalità dell'elaborato (peso relativo pari a 20/100)

In caso di parità di valutazione costituirà titolo preferenziale:

- La votazione di laurea conseguita;
- Minore età anagrafica

ART. 4 • Graduatoria

Entro il 10 settembre 2023, la Commissione con motivata relazione formulerà una graduatoria indicando gli idonei in ordine di merito: la graduatoria verrà pubblicata sul sito dell'AISD.

Il professionista vincitore riceverà un feedback da parte della Commissione.

La premiazione ufficiale avrà luogo durante il 46° Congresso AISD, a Bari, il 28-30 settembre 2023

Nel caso in cui nessuna tesi presentasse i requisiti necessari, il finanziamento non verrà assegnato.

ART. 5 • Accettazione

Nel termine di dieci (10) giorni dalla data di ricevimento della notizia del conferimento del premio, gli assegnatari dovranno far pervenire alla segreteria dell'Associazione, pena la decadenza, dichiarazione di accettare, senza riserve, i premi medesimi, alle condizioni del Bando di concorso e con le modalità indicate.

Il premio sarà erogato con bonifico bancario entro 30 giorni dal ricevimento dei dati utili per l'operazione.

ART. 6 • Rinuncia

In caso di rinuncia da parte del/la vincitore/trice, il premio sarà messo a disposizione dei concorrenti classificati idonei, secondo l'ordine della graduatoria.

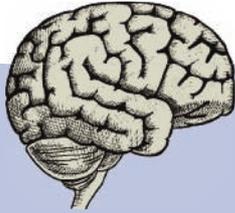
ART. 7 • Trattamento dei dati personali

I dati personali forniti con le domande di partecipazione al bando saranno consultati esclusivamente dalla giuria del Premio, dal personale incaricato per le comunicazioni successive e dal personale amministrativo.



CARLO ALBERTO PAGNI

*Socio fondatore
dell'Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore*



Proseguiamo la pubblicazione di alcuni capitoli del libro "Storia del dolore e terapia moderna" del prof. Carlo Alberto Pagni, neurochirurgo, socio fondatore di AISD e presidente dal 1979 al 1982. Si tratta di un progetto che purtroppo l'autore non ha fatto in tempo a rivedere e a pubblicare.

Come abbiamo già accennato nel numero precedente, dove abbiamo pubblicato il capitolo sull'emicrania, il dattiloscritto è stato ritrovato dopo la scomparsa del prof. Pagni dai familiari che ringraziamo per avercelo affidato.

Abbiamo pensato che possa far piacere ai nostri lettori leggere l'anteprima di alcuni capitoli, nell'attesa, e con l'auspicio, di programmare la versione integrale del libro, con il corredo di note e bibliografie che merita.

Storia del dolore e terapia moderna

Carlo Alberto Pagni



FISIOLOGIA DEL DOLORE

Affinché il lettore che non conosce fisiologia e fisiopatologia, cioè il modo in cui funziona il sistema nervoso in condizioni normali e patologiche, possa penetrare in quello straordinario universo che è il "dolore", è necessario che egli legga pazientemente queste pagine, certo un po' ostiche.

Vi sono riassunte alcune delle nostre conoscenze in tema di meccanismi del dolore: come nasce questa sensazione, con tutte le conseguenze che porta con sé? quali sono gli organi sensibili destinati a percepire gli stimoli dolorosi, sulla superficie del corpo e nei visceri, nei muscoli e nelle ossa? quali le vie e i centri nervosi grazie ai quali noi ne prendiamo coscienza?





Bisogna però che egli sia preavvisato che noi non conosciamo ancora completamente quali sono i meccanismi per i quali noi avvertiamo dolore e ne soffriamo. Questo rimane ancora oggi, come scrivevano nel loro Libro *The challenge of pain* **Ronald Melzack** e **Patrick Wall**, una sfida per l'uomo di scienza. Nel Prologo al *Textbook of Pain*, pubblicato nel 1980, a cura di Wall e Melzack, con la collaborazione dei più qualificati studiosi del problema dolore (libro che possiamo considerare una vera "Bibbia" sul dolore), William Noordenbos scriveva: "Il compito della scienza è spiegare perché il dolore si manifesta in un certo modo, perché solo se noi siamo familiari coi suoi meccanismi possiamo istituire un trattamento razionale, i cui risultati siano prevedibili, duraturi e privi di effetti collaterali indesiderati. Noi siamo molto lontani da tutto questo. Le nostre conoscenze dei suoi meccanismi in condizioni normali e patologiche sono incomplete e talvolta addirittura sbagliate o mancanti".

Il cammino che la scienza ha percorso per avvicinarsi almeno in parte alla conoscenza, anche se incompleta, dei meccanismi che sono alla base del dolore è stato lungo e difficile e si può dire che la nostra marcia di avvicinamento ha cominciato a fare intravedere la meta solo negli ultimi quarant'anni circa. Ma il panorama che noi abbiamo davanti è ancora avvolto nella nebbia, in gran parte in cortine di nubi che non ci permettono ancora di vedere chiaramente i dettagli.

Lo studio, nelle più diverse condizioni funzionali, dell'attività delle fibre che costituiscono nervi periferici, plessi e

radici, dei gruppi di cellule nervose (i cosiddetti nuclei o centri nervosi) su cui esse proiettano e che si trovano nel midollo spinale e nell'encefalo, dei fasci di fibre che entro il sistema nervoso centrale connettono i vari centri; di come certe aree corticali e sottocorticali vengono attivate durante gli stimoli dolorosi ci ha permesso di avere qualche idea su quali sono i meccanismi che sono alla base dell'esperienza dolorosa.

La maggior parte delle informazioni che verranno presentate sono state ottenute nell'animale da esperimento; ma molte sono state ottenute studiando direttamente l'uomo nelle più diverse e svariate condizioni patologiche e non patologiche.

Che cosa accade, dunque, quando ci schiacciamo un dito, tocchiamo incautamente un ferro rovente o quando in laboratorio pungiamo una zampa a un animale o vi applichiamo dei fortissimi shock elettrici? L'animale da esperimento ha una serie di reazioni riflesse, quali la retrazione dell'arto stimolato, l'accelerazione del ritmo cardiaco e respiratorio, la dilatazione pupillare, l'emissione di suoni e la fuga, che vengono considerate la prova che l'animale sente il dolore. L'uomo presenta delle reazioni analoghe, ma in più ci dice di avere sentito un dolore.

In queste condizioni la situazione è relativamente semplice: il dolore viene definito "dolore laboratorio". Si tratta di situazioni che si ripetono spesso senza conseguenze particolari e che possono essere riprodotte facilmente, in laboratorio appunto, a scopo di studio.

Cerchiamo di vedere che cosa accade nell'organismo, nel sistema nervoso.



Una prima tappa è l'attivazione di terminazioni nervose, che si trovano in tutti gli organi (cute, visceri, muscoli, periostio, ecc. e che proprio perché avvertono lo stimolo come doloroso e nocivo vengono definiti *recettori dolorifici o nocicettori*. Il secondo passo è la trasmissione, verso il midollo spinale, delle informazioni raccolte alla periferia dai recettori. Questo avviene lungo le fibre dei nervi periferici, dei plessi e delle radici. In una terza fase le informazioni dolorifiche, dopo aver subito un primo filtraggio, una prima elaborazione a livello del corno posteriore del midollo spinale, vengono trasferite verso i centri e le aree cerebrali superiori dove si svolgono processi che ci permettono di prender coscienza del fatto che accade qualcosa di nocivo e dove l'informazione viene elaborata e, per così dire, colorita di quel carattere sgradevole che accompagna ogni sensazione dolorosa con le conseguenti reazioni emotive. Vediamo dunque nei particolari cosa succede a livello dei recettori periferici, del nervo periferico e a livello spinale.

Cosa succede a livello dei recettori periferici

I recettori periferici per il dolore sono delle sottili fibre, prive di guaine o protezioni, dette per questo terminazioni libere. Ma vi sono vari tipi di nocicettori: su

di essi sono state scritte centinaia di memorie scientifiche.

Ricordo solo che alcuni vengono attivati solo da stimoli meccanici molto intensi, altri da stimoli termici o chimici, altri da più di uno di questi stimoli.

I nocicettori cessano di scaricare, di inviare, cioè, i propri messaggi abbastanza rapidamente se lo stimolo è breve e non danneggia o danneggia poco i tessuti. Ma le cose vanno in modo diverso per stimoli prolungati o ripetuti o se vi è un danno dei tessuti, come nel caso di lesioni traumatiche, processi infiammatori, disturbi circolatori, ustioni e così via. In tutte queste situazioni nella zona danneggiata si ha liberazione di sostanze chimiche, che provengono dalla distruzione delle cellule dei tessuti lesi o dai globuli bianchi del sangue.

Di queste sostanze parleremo spesso. Sono la serotonina, l'istamina, la bradichinina, l'acetilcolina, le prostaglandine (di queste ultime sono stati identificati almeno venti tipi diversi). Assieme ad essi si ha anche la liberazione di elementi molto più semplici, quali gli ioni potassio e gli ioni idrogeno.

Alcuni di questi prodotti chimici, per esempio gli ioni potassio e gli ioni idrogeno, la bradichinina e l'acetilcolina hanno la proprietà di attivare direttamente i nocicettori: la loro presenza nei tessuti provoca di per sé dolore ed è per questo che vengono chiamate sostanze algogene. Inoltre, come d'altra parte fanno le prostaglandine e la serotonina, sensibilizzano i nocicettori agli stimoli meccanici, termici e alle altre sostanze algogene. In altre parole, tutte queste sostanze a bassissima concentrazione,



cioè a concentrazioni alle quali non sono in grado di eccitare i recettori dolorifici, li rendono più sensibili: non sono più necessari stimoli molto intensi per eccitarli, ma stimoli anche lievi e non dolorosi, quali una leggera pressione, il contatto, un lieve stimolo termico ora suscitano dolore; e per stimoli dolorosi, ad esempio un'alta temperatura, la loro scarica viene enormemente aumentata con una esacerbazione drammatica del dolore. È il fenomeno della *iperalgisia*. Questo accade in tutte le forme di infiammazione di origine settica (dalle manifestazioni artritiche agli ascessi), ma anche nelle infiammazioni asettiche, da un focolaio di frattura alle ustioni da sole). Ognuno, certo, ricorda le fitte dolorose provocate dallo sfioramento delle lenzuola su una parte di cute esposta troppo a lungo al sole estivo, il battito doloroso dovuto alla pulsazione arteriosa per un ascesso dentario, le scariche lancinanti alla gamba per le vibrazioni trasmesse dalla vettura dell'amico che ci trasporta in ospedale... Ma la liberazione delle sostanze algogene si ha anche in altre situazioni: nella iperacidità gastrica e nell'emicrania, nel dolore da ischemia cardiaca e da superlavoro nei muscoli scheletrici. Un altro fenomeno può intervenire nel sostenere, prolungare o accrescere la scarica dei nocicettori. Quando una scarica afferente dolorifica, cioè il messaggio che sta accadendo qualche cosa di nocivo giunge, come vedremo più avanti, al midollo spinale, si provocano, in via riflessa, delle scariche efferenti condotte su fibre motorie e simpatiche, dirette dal midollo spinale alla regione dolente. Ne conseguono spasmo muscolare (pensate alla con-

trattura dei muscoli del collo dolenti durante un attacco di artrosi cervicale!), vasocostrizione con fenomeni ischemici locali o vasodilatazione con eritema, vasocostrizione con ischemia, vasodilatazione con edema, provocano a loro volta liberazione dei neurotrasmettitori (fra i quali, oltre a quelli già ricordati, la sostanza P, un complesso di aminoacidi che si trova sia nelle fibre sottili del nervo periferico sia nel sistema nervoso centrale).

Accade dunque esattamente quello che accade in qualunque processo infiammatorio. Ma dato che alla base del processo di liberazione delle sostanze algogene non vi è qui un danno dei tessuti, ma un fenomeno riflesso nervoso, si parla di *infiammazione neurogena*. Ovviamente la conseguenza è sempre la stessa: sensibilizzazione dei nocicettori che vengono eccitati da stimoli non nocivi con fenomeni di iperalgesia.



Cerchiamo di riassumere tutto quello che abbiamo detto in poche parole. Ogni volta che si ha una variazione dell'ambiente che circonda i nocicettori (per contrazione muscolare protratta; vasocostrizione con ischemia; vasodilatazione, infiammazione settica, asettica o neurogena, con edema dei tessuti) si ha la liberazione di sostanze algogene e si creano condizioni che eccitano i recettori dolorifici e ne prolungano, accentuano e rinforzano la scarica. E questo è causa di un autoperpetuarsi ed accrescersi del fenomeno dolore (ecco un esempio



semplice: che spiega almeno in certi suoi aspetti il dolore malattia).

I meccanismi del dolore a livello periferico sono dunque abbastanza complicati e siamo certo ancora lontani dall'aver penetrato del tutto il mistero di come nasce l'informazione dolorosa. Le ricerche sperimentali ci hanno permesso però di comprendere perché certe sostanze, dalla potente azione analgesica e di cui fino a qualche anno addietro non intravedevamo affatto il modo di agire, siano efficaci nel bloccare certi tipi di dolore. Solo da una diecina di anni si è scoperto che il principe degli analgesici, l'aspirina, blocca la catena di eventi che portano alla formazione delle prostaglandine. E il meccanismo di azione di molti altri analgesici antinfiammatori e del cortisone è lo stesso.

Cosa succede a livello del nervo periferico

I nocicettori, una volta eccitati, generano una scarica di impulsi che viene trasmessa verso il midollo spinale lungo le fibre da cui originano. Le fibre sono raccolte nei nervi periferici, nei plessi e nelle radici. Ve ne sono di diverso diametro.

Possiamo distinguerne tre famiglie. Quelle di diametro maggiore, denominate *A alfa ed A beta*, danno origine a recettori che vengono eccitati da stimoli

tattili, dal movimento articolare, dalla deformazione della pelle, dalla leggera pressione o dallo stiramento muscolare. La seconda famiglia è formata dalle fibre *A delta*. Hanno diametro minore delle precedenti e danno origine a terminazioni libere che vengono eccitate sia da stimoli termici non intensi, sia da stimoli meccanici molto intense e da stimoli chimici causa di dolore. Sono circondate, come le A alfa e le A beta, da una sottile guaina isolante formata da una sostanza grassa, la mielina.

La terza famiglia è quella delle *fibre C*, dette amieliniche perché prive della guaina isolante di cui sono fornite le A delta e che danno terminazioni libere che vengono attivate da stimoli nocivi di vario tipo. Vi è poi un'altra differenza fra le fibre A alfa e beta, le fibre A delta e le fibre C. Le fibre A alfa e beta, quelle di diametro maggiore, conducono gli impulsi ad altissima velocità, oltre 50 metri al secondo. Le fibre A delta conducono gli impulsi nervosi alla velocità di circa 15 metri al secondo, mentre le fibre C hanno una velocità di conduzione molto più lenta, circa un metro al secondo.

Sono stati fatti degli esperimenti nell'uomo che hanno permesso di stabilire una stretta relazione fra il tipo di fibre eccitate e le sensazioni percepite dal soggetto. Ecco come questo è stato possibile. Supponiamo di registrare da un nervo del braccio vicino all'ascella mentre si applicano degli stimoli elettrici di brevissima durata a un dito. Dagli elettrodi del braccio si registra un potenziale di azione a tre picchi. La prima fase della risposta corrisponde all'attivazione delle fibre A alfa e beta; il secondo picco, che



segue dopo pochi millesimi di secondo, corrisponde all'attivazione delle fibre A delta, il terzo picco, che compare solo molto più tardivamente, corrisponde all'attivazione delle fibre C, che sono quelle a conduzione più lenta. Se si usano degli stimoli di intensità molto debole si eccitano solo le fibre A alfa e A beta e il soggetto avverte solo una sensazione tattile o vibratoria. Stimoli più intensi attivano anche le fibre A delta e il soggetto avverte una sensazione dolorosa, di breve durata, ben localizzata. Stimoli ancora più intensi attivano anche le fibre C, con comparsa di un dolore più intenso, meno localizzato e di durata considerevole. In base a queste ricerche si è giunti alla conclusione che il dolore acuto, ben localizzato, di breve durata è dovuto all'attivazione delle fibre A delta e il dolore sordo, di tipo urente, diffuso e di lunga durata è dovuto all'attivazione delle fibre C.

Dunque, tutte le volte che si suscita un dolore un flusso di impulsi nervosi scorre dalla periferia verso il midollo spinale, condotto dalle fibre A delta e C raccolte da prima nei nervi periferici, poi nei plessi e nelle radici, che infine penetrano nel midollo spinale. La cascata di impulsi che vengono suscitati dagli stimoli nocivi è formata da impulsi di varia frequenza e varia durata e a causa della diversa velocità di conduzione delle fibre arriva in ondate successive.

Cosa succede a livello del midollo spinale



Le fibre nocicettive afferenti sono dunque penetrate nel midollo spinale ove prendono contatto con cellule che si trovano localizzate nelle corna posteriori della sostanza grigia spinale. Già più di mezzo secolo or sono ci si era reso conto che questa formazione dall'architettura complicatissima doveva avere un ruolo fondamentale nell'elaborazione dei messaggi sensitivi afferenti. Ma solo in questi ultimi venti anni, grazie agli sforzi di moltissimi studiosi di tutto il mondo, si è cominciato a vedere cosa accade nel corno posteriore. Questo è stato possibile grazie a una serie di straordinarie ricerche. Elettrodi sottilissimi, di pochi millesimi di millimetro, introdotti



ti nel corno posteriore hanno permesso di registrare la attività anche di singole cellule del corno posteriore durante e dopo stimolazioni periferiche dolorose nelle più diverse condizioni sperimentali. Si è visto così che vi sono almeno due tipi di neuroni nocicettivi nel midollo spinale. Un tipo è quello dei cosiddetti *neuroni non specifici* o *polimodali*. Sono cellule che rispondono sia a stimoli non nocivi, ad esempio la pressione, che a stimoli nocivi meccanici, termici e chimici. Il loro campo recettivo cutaneo, cioè la zona di cute la cui stimolazione li attiva, è abbastanza ampia, ad esempio un vasto tratto di cute di un arto. Le loro risposte agli impulsi afferenti condotti sulle fibre A delta e C consistono in scariche abbastanza prolungate. Ma la cosa forse più interessante è che la ripetizione dello stimolo nocivo provoca nei neuroni polimodali una risposta progressivamente più ampia e prolungata man mano che gli stimoli si ripetono: esistono quindi dei fenomeni di sensibilizzazione anche nel sistema nervoso centrale! Al secondo gruppo appartengono invece neuroni attivati soltanto da stimolazione nocicettiva. Sono questi i così detti *neuroni nocicettivi specifici*. Il loro campo recettoriale è più ristretto rispetto a quello dei neuroni non specifici. Ma essi pure presentano fenomeni di sensibilizzazione per stimoli ripetitivi. Questi neuroni sono, per così dire, in grado di dare una misura della intensità dello stimolo doloroso: infatti scaricano tanto più intensamente quanto più intensa è la stimolazione periferica, sia essa meccanica, termica o chimica. Ma vi è ancora di più. È stato dimostrato che

i neuroni del corno posteriore, quando si è creato uno stato di dolore cronico, ad esempio un'artrite sperimentale o una lesione del nervo periferico analoga a quella che provoca il dolore cosiddetto neuropatico dell'uomo, si mettono a scaricare in maniera per così dire esagerata, sia spontaneamente, cioè anche in assenza di stimoli periferici, sia a seguito di stimoli lievi e non dolorosi. Per esempio, dei deboli stimoli meccanici lasciano la loro attività in un parossistico ripetersi di scariche prolungate e intense! Questo, accanto a quello che abbiamo visto in tema di sostanze algogene nell'infiammazione, spiega perché chi soffre di artrite o di gotta ha delle violente accentuazioni dei dolori non appena mette il piede in terra, manovra di per sé non dolorosa che ripetiamo continuamente nel nostro vivere quotidiano. Ma torniamo a studiare la trasmissione degli impulsi dolorifici nel sistema nervoso centrale. Cosa succede ora che i neuroni nocicettivi del corno posteriore sono stati attivati, hanno ricevuto l'informazione che qualche cosa di nocivo accade alla periferia? Queste cellule cominciano a scaricare, cioè a generare degli impulsi nervosi che vengono trasmessi alle strutture ad esse collegate. L'informazione viene trasmessa ad altre cellule vicine: alcune di esse intervengono nel provocare fenomeni riflessi di tipo motorio, ad esempio la retrazione dell'arto cui è stato applicato lo stimolo nocivo, altre trasmettono l'informazione alle strutture superiori del cervello. Ma perché questo avvenga si deve superare una barriera. Nel corno posteriore vi sono infatti dei circuiti nervosi



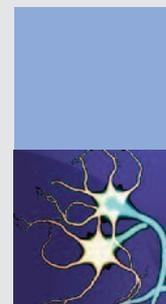
che controllano la trasmissione dei messaggi afferenti. Questi circuiti che, come si dice in gergo tecnico, hanno un'azione inibitoria, che formano come una barriera che filtra o blocca i messaggi afferenti dolorifici, vengono attivati dagli impulsi condotti dalle fibre a grande diametro, A alfa e A beta (quelle attivate dagli stimoli tattili, vibratori e meccanici non dolorosi) e vengono invece disattivati dalle fibre sottili A delta e C. In altre parole, l'attività delle fibre A alfa e A beta tende a creare uno sbarramento che impedisce, o almeno tenta di impedire, agli stimoli dolorosi di attivare le cellule che trasmetteranno l'informazione ai centri superiori; l'attività delle fibre A delta e C, quanto più è intensa, tende a forzare lo sbarramento e ad aprire il cancello, facendo dilagare i messaggi portatori della informazione dolorosa verso il sistema nervoso centrale.

A dimostrare questo meccanismo furono i dottori Patrick Wall e Ronald Melzack. La loro ipotesi fu detta appunto la *teoria del controllo di ingresso o del cancello* e spiega facilmente perché quando ci schiacciamo un dito la prima cosa che facciamo è di sfregare, massaggiare, succhiare la parte dolente, manovre tutte che attivano le fibre A alfa e beta la cui attività, come abbiamo visto, tende a chiudere il cancello. Ma non illudiamoci, non tutto è così semplice nel corno posteriore. Molto ci resta ancora da scoprire sulla elaborazione dei messaggi dolorifici a questo livello. Come vedremo più avanti, al corno posteriore arrivano molte vie discendenti dalle strutture cerebrali superiori che intervengono nei processi di elabo-

razione dei messaggi afferenti dolorifici. In termine tecnico tutto questo viene definito *modulazione dei messaggi afferenti* e, lo ripetiamo, questi processi di modulazione servono soprattutto a esercitare un freno, ostacolando il passaggio degli impulsi dolorifici. Se riuscissimo a far entrare prepotentemente in funzione al momento giusto questi sistemi, potremmo sfruttarli a scopo terapeutico allo scopo di ridurre il dolore. Ma cosa può accadere se questi sistemi di controllo perdono la loro efficacia? La risposta è purtroppo semplice: i sistemi afferenti dolorifici, liberati da questi freni, divengono iperattivi con aumento dei dolori e probabilmente è proprio a questo che, come vedremo, sono dovuti certi tipi di dolore cronico.

Dal corno posteriore ai centri superiori

Una volta che il cancello si è aperto vengono attivate le cellule che trasmettono le informazioni alle strutture sovrastanti. Da queste cellule originano infatti delle fibre che dopo essersi incrociate sulla linea mediana risalgono, raccolte in fasci, nella parte anterolaterale del midollo spinale del lato opposto (ed è per questo che la sezione del quadrante anterolaterale del lato destro provoca analgesia nell'emicorpo di sinistra). Da questi fasci le informazioni vengono



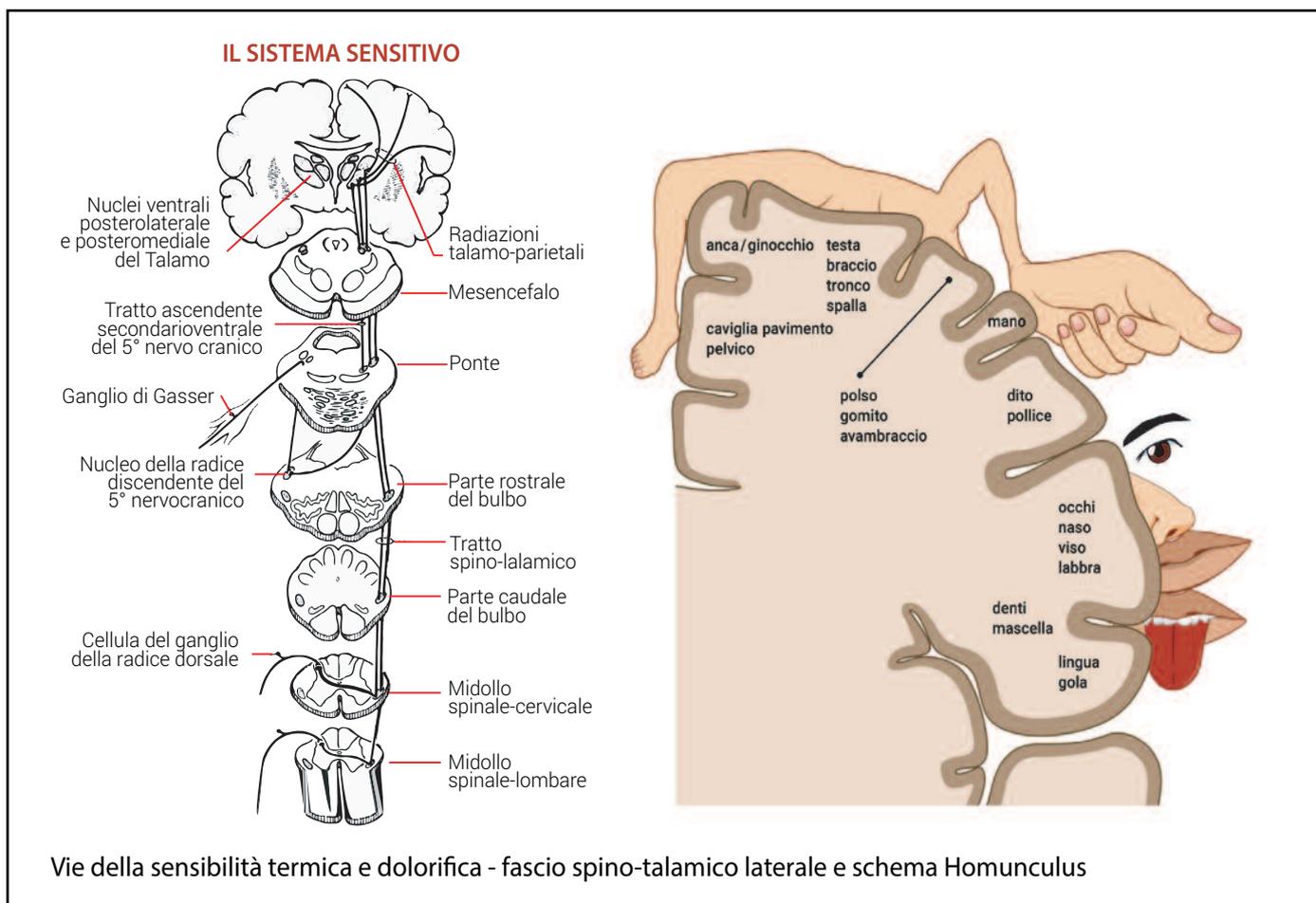


distribuite a molte strutture del tronco dell'encefalo, dell'ipotalamo e del talamo, da dove vengono ulteriormente trasmesse ad aree corticali sensitive e ad altre aree corticali quali la regione frontale, il rinencefalo. Una certa parte di queste fibre raggiunge una regione del talamo ottico detta regione ventrobasale, la quale a sua volta trasmette le informazioni alla corteccia sensitiva della regione parietale. A questa stessa regione del talamo giungono anche le fibre che portano le informazioni della sensibilità tattile e vibratoria.

Questo sistema, formato dalle vie lunghe dei cordoni anterolaterali dalla regione ventrobasale del talamo e dalla corteccia sensitiva, costituisce il sistema spino-talamo-corticale cui è deputa-

ta una funzione discriminativa e "localizzatoria" del dolore. Infatti, gruppi diversi di fibre portano le informazioni dolorifiche provenienti da determinate regioni corporee, le trasmettono a determinate parti del nucleo ventrobasale dalle quali vengono poi trasmesse a zone ben precise della corteccia cerebrale somestesica.

Nel fascio spinotalamico, nel talamo e nella corteccia è rappresentato un "omuncolo" (Figura 1) Questo sistema permette di localizzare esattamente la zona, per quanto piccola sia, su cui è applicato lo stimolo doloroso: grazie a questo sistema noi riusciamo a capire che un ago ci sta pungendo il polpastrello di quel determinato dito. Esso per-





mette anche di valutare l'intensità, la durata dello stimolo e spesso di riconoscere il tipo di stimolo che provoca il dolore. Anche il dolore della faccia che viene condotto alla periferia sul nervo trigemino ha una organizzazione sovrapponibile.

È anche interessante ricordare che la stimolazione elettrica di questo sistema (cordoni del midollo spinale, nucleo ventrobasale del talamo e corteccia sensitiva) eseguita nell'uomo sveglio e cosciente, durante interventi neurochirurgici ha permesso di confermare il ruolo discriminativo di questi sistemi: la loro stimolazione provoca sensazioni riferite alle varie regioni del corpo (ad esempio un dito, una zona di un arto o la faccia) a seconda della parte stimolata.

Prima di procedere a illustrare l'organizzazione dei sistemi dolorifici nel sistema nervoso centrale facciamo una pausa "storica". La nozione per cui le vie che conducono ai centri superiori le informazioni dolorifiche sono raccolte nei quadranti anterolaterali del midollo spinale poggia oggi su solide basi sperimentali. Ma essa era entrata a far parte in modo incontrovertibile del bagaglio delle nostre conoscenze fin dall'inizio del secolo, quando la moderna ricerca anatomo-fisiologica era ancora di là da venire

Vediamo come sono andate le cose. All'inizio del secolo, nel 1905, il neurologo americano *W.G. Spiller* ebbe in cura un paziente che aveva perduto del tutto la sensibilità termo-dolorifica nella parte inferiore del corpo, alla metà inferiore del tronco e agli arti inferiori. Il paziente fu seguito fino alla morte e sottoposto a

controllo autoptico. Vi erano due piccole lesioni di origine tubercolare, grandi come un pisello, che avevano distrutto la metà anteriore del midollo spinale. Da questa osservazione nacque l'idea che gli impulsi nervosi suscitati da stimoli dolorosi, una volta raggiunto il midollo spinale, venissero trasmessi all'encefalo su vie nervose raccolte proprio nei quadranti anteriori del midollo spinale. E da qui nacque l'idea che la sezione chirurgica dei quadranti anterolaterali del midollo spinale potesse, interrompendo queste vie e il flusso di impulsi ascendente in esse, abolire i dolori nelle parti inferiori del corpo rese in questo modo analgesiche. E fu il neurochirurgo americano *E. Martin* il primo ad eseguire, nel giugno 1911, proprio su suggerimento di Spiller, questo intervento chiamato "cordotomia anterolaterale" (in inglese infatti il midollo spinale si chiama "spinal cord", da cui la parola "cordotomy", cordotomia. Il risultato non fu inferiore alle aspettative: l'intervento eseguito in un paziente affetto da dolori da cancro, incoercibili, alla parte inferiore del corpo lo rese analgesico e fece scomparire i dolori, mentre le altre forme di sensibilità condotte su altri fasci di fibre del midollo spinale erano perfettamente risparmiate. Dopo di allora l'intervento fu applicato estesamente da tutti i neurochirurghi e divenne una delle armi più potenti per il dolore da cancro. Attorno al 1960 fu poi elaborata una tecnica che permette di eseguire la cordotomia senza bisogno di un vero intervento chirurgico, ma semplicemente introducendo un elettrodo sottile come un ago nel midollo spinale con grande vantaggio. Torniamo ora a studiare a quali strutture



encefaliche vengono distribuiti gli impulsi che conducono le informazioni dolorifiche nei quadranti anterolaterali del midollo spinale. Accanto a quella via di trasmissione molto semplice che abbiamo illustrato (la via spino-talamo-corticale a funzione discriminativa) vi sono molte altre vie e zone cerebrali dove si distribuiscono le informazioni nocicettive: abbiamo già detto che queste sono il tronco cerebrale, altre regioni talamiche, l'ipotalamo, il rinencefalo, aree corticali frontali e parietali.

Tutte queste altre strutture encefaliche non intervengono nella funzione discriminativa, ma in esse si svolgono i processi cui si deve lo stato di sofferenza che consegue alla percezione del dolore con tutte le sue componenti affettive ed emotive; le reazioni vegetative; il comportamento che ne consegue; lo stato di ansia e di apprensione che il ricordo di altri precedenti dolori suscita. L'esperienza dolorosa è dunque elaborata su sistemi anatomici distribuiti a molte regioni encefaliche, molti dei quali non hanno alcun ruolo nella percezione del dolore, cioè nella localizzazione della sede cui è applicato lo stimolo doloroso, la valutazione della sua intensità ecc., ma normalmente intervengono nella regolazione degli stati emotivi, affettivi, del tono dell'umore.

Ma accanto ai fasci di fibre dei cordoni anterolaterali del midollo spinale (che hanno per così dire un ruolo critico nel trasmettere ai centri superiori le informazioni nocicettive) esiste nel midollo spinale una "rete mirabile" che, una volta sezionati i quadranti laterali, permette alle informazioni dolorose di raggiungere ancora i centri superiori nei quali si

elabora l'esperienza dolorosa, cioè la sofferenza. Questo è dimostrato da osservazioni cliniche e sperimentali. Sul piano sperimentale si è osservato che la emisezione, delle due metà del midollo a vari livelli, non impedisce a un animale di percepire il dolore: un gatto che abbia subito queste interruzioni multiple del midollo continua a presentare le reazioni al dolore che presentava a sistema nervoso integro: reazioni di fuga e di difesa, miagolii, tachicardia, dilatazione pupillare, erezione del pelo. Furono due studiosi viennesi a dimostrare tutto questo nel 1924. Vi è dunque una vera e propria rete nel midollo spinale che continua a condurre anche quando certi fasci di fibre sono stati interrotti.

Nell'uomo si è osservato che un po' di tempo dopo una cordotomia anterolaterale che abbia soppresso la sensibilità dolorifica nell'emicorpo controlaterale si assiste in parecchi casi alla ripresa del dolore: ma il malato non ha più la capacità di localizzare esattamente il punto in cui viene applicato uno stimolo doloroso, di percepirne le qualità e distinguerne le caratteristiche; qualunque sia lo stimolo applicato - una puntura ripetuta, lo schiacciamento di un muscolo o di una plica cutanea - si ha una sensazione dolorosa poco localizzata, che persiste a lungo, diffonde lentamente e si accompagna a una violenta sofferenza e a una violenta reazione emotiva. La ripresa della sensibilità dolorifica, anche se con caratteri particolari è dovuta alla conduzione dei messaggi nocicettivi su questa rete di cellule nervose diffusa nel midollo e che costituisce per così dire una via secondaria per la conduzione del dolore. Questo accade in caso di lesioni

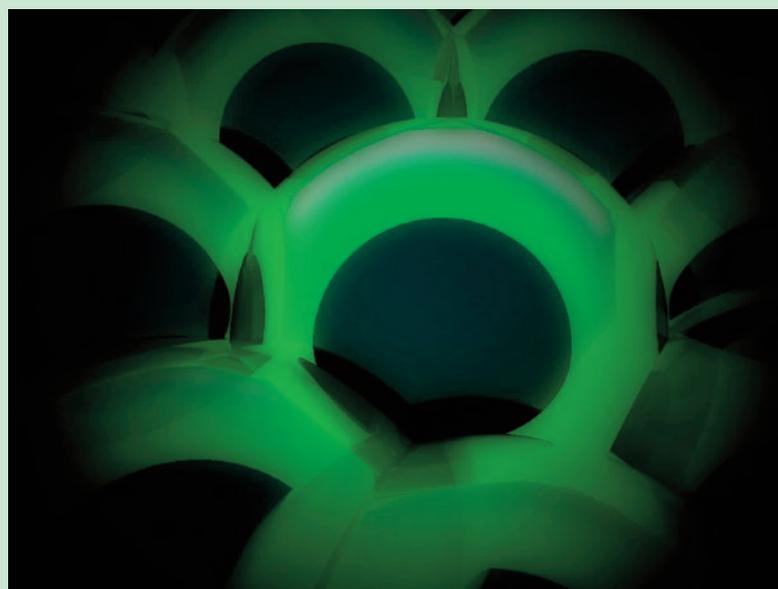


incomplete del midollo spinale, ad esempio, a causa di una frattura vertebrale il malato percepisce stimoli dolorosi e non dolorosi in modo anomalo e questo è causa di sofferenza. Come vedremo, qualche cosa di simile accade se una lesione, per esempio una ischemia, danneggia la via spino-talamo-corticale e questo è causa dei dolori che certi pazienti emiplegici accusano negli arti del lato paralizzato ed apparentemente anestetici.

Ma la ricerca, clinica e sperimentale, ci ha insegnato anche un'altra cosa. Queste vie secondarie proiettano i loro impulsi in modo particolare sulle strutture dell'encefalo che sono implicate in modo particolare proprio nella elaborazione delle risposte affettive ed emotive provocate dal dolore. Non esiste quindi nel cervello un "centro del dolore"! L'esperienza dolorosa, dalla localizzazione del dolore, che è un fenomeno relativamente semplice, alle reazioni emotive che conseguono, è il risultato dell'attivazione, da parte degli stimoli nocicettivi, di un gran numero di strutture fra di esse collegate, la maggior parte delle quali interviene nella elaborazione e regolazione delle risposte emotive e del comportamento affettivo. Per questo "il dolore" non è una forma semplice di sensazione, ma una esperienza che investe tutta la personalità. La stimolazione nell'uomo sveglio e cosciente di alcune di queste formazioni in cui si elabora la componente affettiva dell'esperienza dolorosa suscita molte risposte emotive ma non provoca sofferenza. Questo è dovuto al fatto che i tipi di stimolazioni elettriche che noi possiamo usare sono del tutto inadeguate ad atti-

vare nella maniera dovuta dei circuiti così complessi.

Ma la conferma del ruolo di queste aree nella elaborazione della esperienza dolorosa viene dalle osservazioni fatte proprio negli anni Novanta, con la Tomografia a Emissione di Positroni. La Tomografia a Emissione di Positroni è La tomografia a emissione di positroni



(o PET) è una tecnica diagnostica medica di medicina nucleare utilizzata per la produzione di immagini del corpo.

La PET ci dimostra le variazioni di flusso sanguigno di metabolismo delle varie regioni cerebrali a seconda delle loro attività funzionali: il flusso e il metabolismo aumentano in caso di attivazione diminuiscono se l'attività funzionale si riduce.

Questi metodi, per così dire, ci permettono di vedere le varie strutture cerebrali al lavoro.

Ci permettono di vedere come entrano in giuoco le diverse aree cortico-sotto-



corticali, mentre il soggetto viene sottoposto a stimoli dolorosi. Così, ad esempio, gli stimoli dolorosi attivano certo la corteccia sensitiva S1, cioè la stazione di arrivo della via che serve per la localizzazione dello stimolo doloroso, ma molto più intensamente certe parti del lobo frontale che fanno parte di circuiti che intervengono nella regolazione del tono affettivo e dell'emozione e che sono implicate nella elaborazione dell'esperienza dolorosa.

Il controllo centrale delle afferenze dolorifiche

Si era sempre sospettato che esistesse nel cervello dei potenti meccanismi capaci di bloccare la sofferenza. Solo in epoche molto recenti si è potuto dimostrare almeno in parte che questo era un sospetto molto fondato. Si è scoperto infatti che vi sono delle aree corticali e delle strutture del tronco cerebrale che esercitano un controllo sui messaggi dolorifici, fin dal momento in cui essi raggiungono le corna posteriori del midollo spinale. Questo controllo viene esercitato anche su tutte le formazioni spinali ed encefaliche che intervengono nella trasmissione delle informazioni dolorifiche. In fisiologia questo si chiama "controllo discendente della informazione nocicettiva" o, più genericamente,

"inibizione discendente del messaggio afferente". Che in certe situazioni qualche meccanismo particolare entrasse in giuoco, trasformando il soggetto in un essere insensibile, o poco sensibile al dolore, lo si era sempre sospettato. Ma tutto veniva spiegato con motivi psicologici, o con fenomeni di distrazione. Certo si sospettavano anche dei meccanismi fisiologici: nessuno poteva negare che le funzioni psichiche superiori possono influire sul nostro modo di percepire ciò che ci circonda.

Ma quali meccanismi? È noto a tutti che in certe circostanze lesioni che di solito causano dolori violentissimi provocano poca sofferenza o sembrano quasi suscitare gioia se non scatenare un'orgia di piacere. Sono esempi di questo lo stoicismo dei soldati feriti in guerra. Specialmente in epoche passate essi si sottoponevano sul campo a interventi di amputazione o al trattamento di ferite senza emettere un lamento. Si è osservato di recente che molti soldati americani apparivano insensibili alle loro ferite





mentre erano sensibili e si lamentavano per la introduzione di un ago! Si era cercato di spiegare questo con la gioia provocata dalla certezza che il loro servizio di guerra era finito...

Vi sono delle feste popolari in cui possono ancora oggi vedere penitenti che si percuotono violentemente con mazze chiodate; adoratori di divinità di esistenza molto dubbia che si feriscono selvaggiamente l'un l'altro; credenti vestiti di sgargianti colori che percorrono con noncuranza lunghi sentieri di carboni ardenti; soggetti che con aria estatica camminano su acuminata lame o si fanno mutilare. E nessuno di questi emette un lamento, una imprecazione, nessuno ha un gesto di difesa o un atteggiamento di fuga. Che cosa accade, dunque, che cosa rende insensibili al dolore questi soggetti? In certi Paesi del mondo l'assunzione di pozioni contenenti droghe giuoca certo un ruolo importante. Ma molti di questi soggetti non si drogano affatto.

Devono dunque esistere nel sistema nervoso dei meccanismi che attivati al momento giusto possono ostacolare o bloccare l'arrivo delle afferenze dolorifiche ai centri superiori, a quei centri che ci fanno sentire il dolore e la sofferenza, trasformando il soggetto in un essere insensibile agli stimoli dolorosi e alle sue conseguenze.

L'esistenza, il modo di funzionamento di questi meccanismi sono stati ben dimostrati nell'animale da esperimento. La stimolazione elettrica di certe strutture del tronco dell'encefalo mediante sottilissimi elettrodi introdotti in esse (ne cito una per tutte la sostanza grigia, periacqueduttale del mesencefalo)

blocca tutte le reazioni che un animale avrebbe di fronte a stimoli dolorosi. L'animale, ad esempio un gatto, cui si applichi uno stimolo termico dolorosissimo a una zampa, non tenta di fuggire e non ritrae la zampa stimolata, non si agita, non rizza il pelo, non ha tachicardia, non miagola e non graffia chi gli si avvicina. Rimane del tutto tranquillo, è in uno stato di analgesia che dura fino a che dura la stimolazione perché il messaggio afferente dolorifico è bloccato fin dal suo ingresso nelle corna posteriori del midollo spinale.

Oggi sappiamo che nel sistema nervoso centrale sistemi inibitori delle afferenze nocicettive ve ne sono diversi e che essi utilizzano diversi tipi di mediatori chimici. La loro attivazione artificiale mediante stimolazione elettrica dimostra solo che esistono. Ma ancora poco sappiamo sul loro funzionamento e sui meccanismi che attivandoli permettono loro di entrare in azione. E molti dei dati delle ricerche al proposito sono a volte contraddittori. Sappiamo che sia stimolazioni periferiche intense (il dolore violentissimo per schiacciamento di un arto, ad esempio), sia gli stati di stress, provocati da eventi dannosi che mettono a rischio la sopravvivenza (l'incontro con un animale di specie diversa e più forte che in caso di lotta avrebbe il sopravvento) ne provocano l'attivazione. E questo può spiegare l'analgesia in alcune delle situazioni che abbiamo descritto poco prima. Ma viene spontaneo chiedersi: è possibile che essi intervengano anche in altre situazioni in cui si induce analgesia in un soggetto sofferente ad esempio con dei farmaci?



Per rispondere a questa domanda bisogna prendere le mosse da molto lontano. La storia, lunghissima, inizia almeno quattromila anni or sono. Già a quei tempi l'*oppio* era usato dai popoli orientali, e fra questi dai Sumeri, quale analgesico. E se ne è tramandata notizia nei papiri Egiziani e nelle tavolette Assire. Se ne parla negli scritti di Ippocrate, Plinio e Galeno. E vi è chi ha suggerito che il "phàrmakon" usato dalla bellissima Elena per lenire i dolori fosse una miscela contenente anche dell'oppio. Fu però **Albucasi**, un medico arabo nato in Spagna, morto forse nel 1013 d.C., a descrivere i metodi di estrazione dell'oppio dai papaveri. Non va dimenticato che se gli arabi avevano assorbito le loro conoscenze mediche e chirurgiche dai Greci e dai Romani il loro contributo alla farmacologia fu del tutto originale. Impiegarono a scopo terapeutico molti nuovi prodotti, alcool, cassia senna, manna, canfora, borace e introdussero l'uso di estratti di radici, piante e semi dei più lontani Paesi del mondo. Si disse infatti che la Persia poteva offrire più farmaci efficaci di tutte le altre parti del mondo. Fu con gli Arabi che si stabilì una netta distinzione fra medico e farmacista, cui fu demandata la preparazione dei farmaci. E si può dire che di qui tragga le sue radici la farmacologia. Il farmacista non è solo un bottegaio, ma a lui sono affidate tutte le manovre per rendere più gradevoli al palato pozioni o farmaci altrimenti amarissimi: si mescolavano assieme ad acqua di rose e pro-

fumi, si confezionavano saporiti sciroppi e tinture; si preparavano confetti ricoperti di zucchero candito e pillole fasciate in foglietti di argento. Detto per inciso, Albucasi ebbe anche altri grandissimi meriti nella medicina del tempo. Fino ad allora il ruolo del medico in materia di ginecologia e di parti era stato solo del tutto teorico. Quando il medico assisteva una donna, anche una partoriente, uno spesso tendaggio li separava onde impedire ogni contatto. Tuttavia Albucasi ebbe dei buoni suggerimenti per le partorienti, suggerendo quella che si chiama ancora oggi la posizione di Walcher: durante il travaglio la donna sta con le anche sul bordo di un tavolo a gambe penzoloni.

E a lui si devono certi strumenti chirurgici descritti nel suo famoso trattato di ostetrici, quali ad esempio degli speciali forcipi.

Ma torniamo alla storia, appena cominciata, a proposito dell'oppio. Nel 1500 lo spagnolo **Cristoforo Acosta** descrisse, accanto agli effetti sedativi e analgesici degli estratti di oppio, anche i suoi effetti collaterali, gli stati di intossicazione cronica, la "dipendenza" e le crisi di "astinenza" dovute alla brusca interruzione della somministrazione della droga. E nel 1500 **Paracelso**, che oltre a prescriverlo ai suoi ammalati pare ne facesse ampio uso personale, lo aveva definito "chiave dell'immortalità". L'oppio era dunque ben noto sia come analgesico sia come chiavistello per accedere ai paradisi artificiali da secoli. Sono ben noti a tutti i racconti relativi all'uso dell'oppio quale viatico per sprofondare e perdersi, in quella atmosfera di felicità,



eccitazione intellettuale ed oblio dei problemi della vita che offre il "paradiso artificiale": un'abitudine diffusa da secoli fra gli orientali e che si diffuse nel 1700-1800 anche fra artisti, esteti e intellettuali occidentali. Ogni mezzo, ogni via, era lecita per raggiungere lo scopo: mangiare le capsule o le foglie del papavero; berne gli estratti, aspirarne voluttuosamente il fumo con appositi narghilé. Chi volesse visitare il "paradiso artificiale", visitandolo per così dire dall'interno, ma senza correre i rischi della dipendenza può leggere le "Confessioni di un mangiatore di oppio" di *Thomas de Quincey* (1785-1859).

Naturalmente, col perfezionarsi delle tecniche farmaceutiche si tentò di ottenerne degli estratti sempre più purificati ed efficaci fino a ottenere nel secolo scorso gli estratti dei

suoi principi attivi iniettabili.

Thomas Sydenham (1624-1689) fu lo scopritore di quella preparazione che va sotto il nome di *tintura di laudano*, una soluzione alcoolica di oppio che si trova ancora oggi nelle nostre farmacie. E il suo discepolo Dower (I, che è passato alla storia anche e soprattutto per le sue attività piratesche e di saccheggiatore I inventò la così detta polvere di "Dover" (1660-1742), una mistura formata di "oppio once 1; salnitro e tartaro stibiato once 4", dalla indubbia efficacia analgesica.





Ma chi fu questo signor Sydenham? Certo il maestro è passato alla storia per motivi molto più nobili di quelli dell'allievo Dover. Si deve a Sydenham una vera e propria rivoluzione dell'arte medica. Egli era un "clinico", come si direbbe oggi, poco incline a seguire le speculazioni della chimica e all'uso dei dati di laboratorio a disposizione ai suoi tempi. E non certo perché gli mancassero intuito e cultura per capire che la scienza avrebbe progredito e contribuito certo a comprendere le cause delle malattie e a curarle, ma perché si rendeva conto che per il momento i suoi progressi si erano dimostrati del tutto inutili nella cura degli ammalati. A un giovane medico che gli chiese su quali libri approfondire le sue conoscenze di anatomia e botanica pare abbia risposto che anatomia e botanica non erano di alcuna utilità, aggiungendo "Lei deve andare al letto del malato, solo là potrà imparare a conoscere le malattie; quanto a leggere si legga Don Chisciotte". Egli credeva che l'osservazione del decorso della malattia poteva farcene scoprire i momenti critici e i motivi salienti e riteneva che la terapia, anziché su farmaci di dubbia efficacia, se non dannosi, dovesse basarsi su una dieta adeguata, il riposo e sull'impiego di rimedi semplicissimi. Ma il suo spirito di osservazione lo portava a scoprire subito cosa fosse realmente utile ed efficace per la cura dei sofferenti. Come altri medici del suo tempo egli rimase in un primo momento sconcertato dalla notizia che la polvere della corteccia dell'"albero peruviano della febbre", detta al tempo "chincona", fosse in grado di curare la febbre mala-

rica con velocità stupefacente. Per spiegare lo scetticismo e lo stupore suo e dei medici del tempo basta ricordare che la malaria aveva eluso per secoli ogni sforzo terapeutico. La *polvere della corteccia di china* fu importata in Europa attorno al 1640, secondo quanto una leggenda racconta, dalla Contessa di Chincon che, durante un soggiorno a Lima, pare fosse stata colpita dalla malaria.

Si dice anche che un indiano fosse arrivato appena in tempo con un po' di "corteccia dell'albero della febbre" salvandola in extremis. E Linneo, il padre della moderna botanica, proprio in onore della Contessa chiamò la pianta "Chincona". Ma la storia ci fa sapere che la contessa non andò mai in Perù. Comunque siano andate le cose in un primo momento Sydenham si disinteressò della nuova cura a proposito della quale era scettico, come d'altra parte la maggior parte dei medici del tempo. E non è escluso che alla base di questo atteggiamento generale nell'Inghilterra del tempo vi fossero anche, o soprattutto, motivi religiosi. Era stato infatti sotto l'impulso del Cardinale de Lugo che i Gesuiti avevano cercato di distribuire la polvere di corteccia di china in tutto il mondo e là dove la malaria era una malattia endemica il successo fu enorme. Ma nei Paesi protestanti l'antagonismo religioso a volte prevalse. Allorché Cromwell contrasse la malaria egli rifiutò di prendere la "corteccia dei Gesuiti" e morì tranquillamente. Ma Sydenham, da quel grande clinico che era si rese perfettamente conto che effettivamente essa era efficace nel dominare la febbre



malarica e allora si impegnò a favorirne l'uso, cercando anche di stabilire delle norme farmacologiche per la sua assunzione.

Ma il nome di Sydenham splende nella storia della medicina per altri motivi ancora. Proprio grazie al suo grande spirito di osservazione egli ci ha lasciato una descrizione della Corea Infettiva dei bambini, e che ancora oggi per questo viene chiamata Corea di Sydenham, del tutto insuperata.

Fu solo all'inizio del XIX secolo che si riuscì a ottenere degli estratti purificati dell'oppio e che fu identificata la morfina. E la morfina iniettabile divenne uno dei farmaci principe della farmacopea ufficiale per la lotta contro il dolore, oltre che un'ottima scorciatoia, assieme all'eroina, isolata anni dopo, per il paradiso artificiale.

Naturalmente, da sempre, gli studiosi hanno cercato di dare una risposta a varie domande. Qual è il meccanismo di azione della morfina, cioè come e dove agisce? Come esercita la sua azione analgesica? Come mai provoca tanti effetti collaterali? Già Thomas Willis aveva sostenuto che l'oppio esercita la sua azione analgesica e stupefacente agendo non alla periferia sui nervi e sugli organi, ma a livello del sistema nervoso centrale.

La questione fu a lungo dibattuta e il dibattito è continuato fino ai giorni nostri. Studi sperimentali eseguiti con la morfina, con i suoi derivati e con morfine sintetiche, sostanze che hanno struttura molecolare di base uguale a quella della morfina ma con piccole differenze strutturali, hanno permesso di dimo-

strare, attorno agli anni '70, che molte cellule del sistema nervoso centrale hanno sulla loro superficie dei punti su cui possono fissarsi le molecole di morfina e i suoi derivati. In termini scientifici si dice che vi sono su certe cellule dei "recettori specifici" per la morfina. E sia detto per inciso tutte le sostanze, i prodotti chimici e i così detti neurotrasmettitori per stimolare ed eccitare le cellule devono fissarsi sui rispettivi recettori che si trovano sul corpo cellulare. La morfina quindi è in grado di stimolare provocandone la scarica le cellule che hanno i recettori per la morfina o come si dice per gli oppiacei. E si è scoperto che vi sono "recettori morfiniti" sulle cellule della sostanza grigia periacqueduttale la cui stimolazione provoca analgesia e da cui origina una delle vie discendenti inibitorie della trasmissione ai centri superiori degli impulsi nocicettivi, ma anche sulle cellule inibitorie del corno posteriore del midollo spinale che contribuiscono a regolare la trasmissione degli impulsi nocicettivi.

Ma molte altre strutture, che intervengono nel controllo delle emozioni, nei processi psichici superiori nei meccanismi della memoria (certe parti del talamo ottico; la sostanza reticolare del tronco; la circonvoluzione dell'ippocampo la corteccia del giro cingolare e orbitario) sono ricche in recettori per la morfina. E questo spiega molti degli effetti psichici della morfina. E vi sono molti recettori morfiniti nelle cellule delle pareti intestinali, la cui motilità viene bloccata dalla morfina. E questo spiega perché la morfina blocca le coliche addominali e provoca stitichezza.



Fu quindi avanzata l'ipotesi che la morfina esercitasse la sua azione analgesica bloccando la trasmissione degli impulsi dolorifici a livello spinale sia attivando direttamente i neuroni inibitori delle corna posteriori sia attivando i neuroni della sostanza grigia periacqueduttale da cui origina la via discendente che inibisce la trasmissione della informazione nocicettiva ai centri superiori. Questa ipotesi ha trovato la sua dimostrazione in un esperimento molto raffinato. La microiniezione di alcuni millesimi di milligrammo di morfina nella sostanza grigia periacqueduttale blocca l'attività dei neuroni nocicettivi delle corna posteriori spinali e provoca analgesia! Questo esperimento dunque riproduce quello che accade con la stimolazione elettrica

della stessa regione encefalica.

Credo che qualcuno dei lettori si stia chiedendo se la presenza dei recettori per la morfina in certe strutture nervose sia una pura coincidenza, o se essi non vi siano stati posti appositamente dalla natura per permettere all'uomo di alleviare i suoi dolori con la morfina. La stessa domanda, in termini un poco differenti se la sono posta anche gli scienziati. Uno studioso scozzese, il Dott. *Hans Koesterlitz*, si è chiesto se la esistenza di recettori per la morfina non volesse semplicemente dire che vi sono nell'organismo dei mediatori chimici, cioè delle molecole naturali simili alla morfina capaci di fissarsi su questi recettori e di attivare così i sistemi antidolorifici. Molecole la cui formula di struttura deve





essere identica o molto simile a quella della morfina: in altre parole la morfina potrebbe essere un sosia, una controparte di una sostanza presente nell'organismo e che ne imita così alla perfezione l'effetto da riuscire nello scopo di mettere in moto i meccanismi inibitori del dolore. Partendo da questa idea contagiosa negli anni '70 si scatenò una gara, cui parteciparono i più illustri studiosi di neurochimica del mondo (fra i quali merita di essere ricordato lo svedese *Lars Terenius*), alla ricerca di una sostanza contenuta nel cervello dotata di effetti simili a quelli della morfina.

I risultati non si fecero attendere e nel 1974 fu isolata una sostanza, battezzata "enkefalina", che aveva le proprietà della morfina; Non solo la sua azione veniva bloccata dagli antagonisti della morfina in modo particolare dal naloxone.

Con questa scoperta si è entrati in quella che possiamo definire l'era degli "oppioidi endogeni" o "morfine endogene".

Ben presto furono isolate altre molecole contenute nell'encefalo, molto più potenti e di azione più prolungata dell'enkefalina. La prima fu la "beta endorfina". Poi nei 15 anni successivi furono isolate un'altra ventina di "morfine endogene". E naturalmente si è subito visto che vi sono recettori particolari per le varie molecole e che le varie molecole, talora differenti fra di loro solo per minimi particolari strutturali, hanno una speciale affinità per i vari tipi di recettori E soprattutto che i recettori per le endorfine si trovano oltre che nelle strutture ad azione inibitoria sul dolore, anche in parti dell'encefalo che non

hanno, probabilmente, un ruolo particolare nei meccanismi di controllo dei fenomeni dolorosi. E anche altri organi ed apparati ne sono ricchi. Poco ancora sappiamo sul ruolo che questi peptidi endogeni giocano nel panorama delle funzioni cerebrali. Oggi, alle soglie del 2000, si è certo aperta una nuova finestra sul mondo delle funzioni nervose e psichiche, ma quello che noi vediamo è ancora un panorama confuso la cui definizione richiede un'approfondita esplorazione.



In tema di dolore possiamo dunque riassumere così le nostre poche conoscenze. Le morfine endogene hanno una sicura efficacia nel ridurre la attività dei neuroni nocicettivi e la conduzione degli impulsi dolorifici dalla periferia ai centri superiori. Questo avviene soprattutto grazie all'attivazione di vie inibitorie discendenti che originano nel tronco cerebrale e che esercitano la loro azione liberando serotonina che è il mediatore finale che inibisce, cioè blocca l'attività dei neuroni nocicettivi delle corna posteriori: l'informazione nocicettiva non viene più trasmessa ai centri superiori o viene fortemente ridotta. Ma anche altri circuiti nervosi, che hanno il loro punto di partenza in varie aree corticali e in altre strutture sottocorticali e che sono attivate dagli oppioidi endogeni, modulano la attività delle strutture encefaliche in cui si elabora l'esperienza dolorosa.



12 maggio

Open Day Fibromialgia all'Ospedale di Sestri Levante

In occasione della Giornata dedicata alla Fibromialgia la Struttura semplice di medicina del dolore dell'Ospedale di Sestri Levante ha promosso un Open Day per visite e informazioni. L'iniziativa ha visto l'adesione di 55 pazienti che si sono presentate anche con parenti e amiche, una decina erano già seguite dalla nostra Struttura. Oltre alle visite, per chi ne ha fatto richiesta specifica, sono stati organizzati degli incontri informativi distribuiti su 12 gruppi (circa 6-7 persone) coordinati da medico, psicologo e infermiere. Lo staff della Struttura era rappresentato da tre medici, tre infermieri, due psicologhe, un amministrativo che si sono messi a disposizione del pubblico.





Hanno partecipato alla Giornata anche un rappresentante di AISF (Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica) e un rappresentante di Ama.Li (Associazione Auto Mutuo Aiuto Liguria), gruppo di condivisione e sostegno per persone affette da fibromialgia.

Ad ogni paziente o accompagnatore è stata consegnata una brochure informativa sulla sindrome fibromialgica, preparata dalla Struttura, alcune indicazioni dietetiche (stilate in collaborazione con i colleghi nutrizionisti), sull'esercizio fisico (attività fisica adattata) e un percorso (PDTA) preparato con i reumatologi.

L'iniziativa Open Day per la fibromialgia era stata

presentata alla cittadinanza domenica 7 maggio, in occasione dell'inaugurazione della panchina viola a Moneglia, primo comune a est dell'ASL4.

La fibromialgia, o sindrome fibromialgica, è una malattia cronica che si caratterizza per dolori muscolari diffusi in assenza di segni di infiammazione e spesso in associazione ad altri sintomi quali affaticamento, disturbi del sonno, deficit di memoria e concentrazione.

Colpisce oltre 2 milioni di persone in Italia, più spesso donne in età adulta. I sintomi possono comparire in modo graduale e aggravarsi con il passare del tempo, oppure esordire improvvisamente dopo un evento scatenante, come un

trauma fisico, un'infezione o uno stress psicologico. L'idea di un Open Day nasce dal fatto che l'educazione e la conoscenza della malattia sono alla base della strategia terapeutica. L'aver incontrato pazienti e i loro familiari ha permesso di fornire loro informazioni sui percorsi diagnostici terapeutici possibili e sulle modalità per accedervi, oltre a chiarire dubbi e spiegare interventi sullo stile di vita che può aiutare a gestire questa patologia cronica nel tempo, tra questi il miglioramento della qualità del sonno, il controllo del peso corporeo e il mantenimento di un'attività fisica regolare, con percorsi di fisiochinesiterapia o attività motoria mirata e adattata al singolo paziente. La fibromialgia, patologia ancora misconosciuta e sottodiagnosticata, non è di per sé degenerativa o fatale, ma il dolore cronico ad essa associato è persistente e debilitante. È importante che chi è affetto da fibromialgia non si senta abbandonato e sappia che i criteri diagnostici e le opzioni terapeutiche per la gestione del dolore cronico continuano ad essere sviluppati dai clinici e supportati e dalle istituzioni.

Per esempio nel nostro Centro di medicina del dolore si possono ricevere, oltre alle terapie farmacologiche in commercio, quando indicato, anche terapie galeniche a base di cannabis a carico del SSR. La Regione Liguria, una tra le poche Regioni in Italia, ha infatti garantito per le pazienti affette da dolore cronico di poter essere inserite nel protocollo con la cannabis terapeutica (Deliberazione del 10.03.2016)

"Raccomandazioni per la prescrizione e gestione delle preparazioni galeniche magistrali a base di cannabinoidi a carico del SSR ligure".

Recentemente abbiamo anche partecipato a un webinar con l'Istituto Superiore di Sanità (Dott.ssa Ippolito) che ha chiesto al nostro Centro di partecipare a uno studio di coorte longitudinale prospettico sulla tossicità a lungo termine dei preparati a base di cannabis terapeutica.

Lo studio italiano si basa sui criteri dello studio Compass pubblicato in Canada nel 2015. Inoltre, poiché i fattori psicologici e psicosociali rivestono un ruolo cardine in diversi momenti e livelli

dell'esperienza dolorosa, è in fase di implementazione un nostro progetto di studio con approccio biopsicosociale. Con professionisti sanitari sempre più competenti e pazienti fibromialgici motivati a seguire un miglior stile

di vita e informati su come accedere alle cure offerte dal servizio sanitario si può raggiungere un significativo miglioramento nella gestione dei sintomi e della qualità della vita di questi pazienti.

Enrico Cinque

*Algologo, Centro Spoke di Medicina del dolore,
ASL 4 Chiavarese, Ospedale di Sestri Levante
Rappresentante regionale AISD Liguria*

CONTATTI

S.C. Anestesiologia e Rianimazione
Ambulatorio Medicina del Dolore
Direttore: Dott. Monica Bonfiglio
Responsabile: Dott. Enrico Cinque
Coordinatore: Dott. Kathia Licciardi

Ospedale di Sestri Levante
3° piano

Dal lunedì al venerdì, dalle 8 alle 14
tel. 0185-329842
Indirizzo email:
medicinadeldolore@asl4.liguria.it



FIBROMIALGIA
Brochure
Informativa



MILANO 20 OTTOBRE 2023

FIBROMIALGIA: UNA MALATTIA DI GENERE

Università degli Studi di Milano - LA STATALE



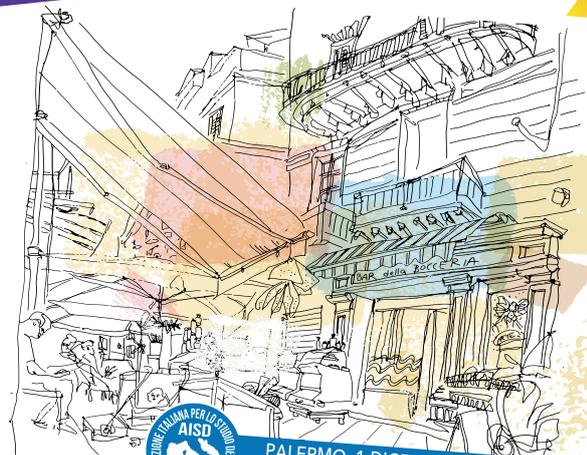
MILANO, 20 OTTOBRE 2023

Organizzato da:
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,
Università degli Studi di Milano
AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
(Italian Chapter dell'International Association for the Study of Pain-IASP)

PALERMO 1 DICEMBRE 2023

UPDATE SUL DOLORE NEUROPATICO

Prima Riunione AISD Sicilia



PALERMO, 1 DICEMBRE 2023 | NH HOTEL

Giornata NAZIONALE del Sollievo 2023



testo

È stata presentata il 26 maggio dalla Fondazione nazionale Gigi Ghirotti la 22ma Giornata Nazionale del Sollievo. L'appuntamento di quest'anno è infatti stato fissato per il 28 maggio.

Come richiamato dalla direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 24 maggio 2001, l'istituzione della Giornata è nata per "promuovere e testimoniare, attraverso idonea informazione e tramite iniziative di sensibilizzazione e solidarietà, la cultura del sollievo dalla sofferenza fisica e morale in favore di tutti coloro che stanno ultimando il loro percorso vitale, non potendo più giovare di cure destinate alla guarigione".

La Fondazione Nazionale Gigi Ghirotti è uno dei tre enti promotori della Giornata, insieme al Ministero della Salute e alla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome.

Queste le parole del Ministro Orazio Schillaci, intervenuto alla conferenza di presentazione: "La Costituzione tutela la salute come diritto fondamentale: rafforzare le cure palliative significa garantire

questo diritto alle persone e alle famiglie nel momento in cui sono veramente più fragili. L'impegno è implementare e rafforzare ulteriormente i servizi di cure palliative e terapia del dolore, in una prospettiva di integrazione e complementarità alle terapie attive. Esigenza che la pandemia ha reso ancora più urgente dimostrando la necessità di rafforzare l'assistenza territoriale e di prossimità anche per chi ha bisogno di cure palliative e di terapia del dolore. L'Italia, con la Legge 38 del 2010, è stata tra le prime nazioni in Europa a dotarsi di una legge innovativa per garantire un'assistenza qualificata e ad umanizzare la cura in ambito palliativo e della terapia del dolore. Sancendo di fatto che il diritto alla tutela della salute guarda alla globalità della persona, con un approccio universalistico ed egualitario."

"A oltre 10 anni dalla Legge tanto è stato fatto per l'attuazione delle reti di cure palliative e di terapia del dolore per l'adulto e in ambito pediatrico, ma è necessario continuare a lavorare per garantire un accesso alle cure equo e uniforme sul territorio

OPEN DAY

in occasione della XXII Edizione
della **Giornata Nazionale del Sollievo**
il nostro ambulatorio di Terapia Antalgica
apre le porte

26 Maggio 2023
dalle ore 9.00 alle 14.00

Piazza Miraglia, 2, Napoli
(2° piano, Padiglione 3 lato Ovest)

Per maggiori informazioni
antalgicavanvitelli@gmail.com

AOV: AZIENDA
OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA
Luigi Vanvitelli



nazionale. Questo significa consolidare le cure palliative domiciliari e le cure palliative residenziali; garantire le cure palliative in sede ospedaliera; consolidare e sviluppare i Centri specialistici della rete ospedaliera di Terapia del Dolore per la prevenzione, l'identificazione precoce, la diagnosi e il trattamento delle sindromi dolorose e per la diagnosi del dolore malattia; implementare il coordinamento delle reti locali e regionali previste dalla Legge 38.

Obiettivi che ci vedono tutti impegnati."

"Il proposito di costruire una "medicina dal volto umano", citando Gigi Ghirotti, è il faro che deve guidare le nostre azioni e iniziative, nella consapevolezza che è nel senso della cura, soprattutto verso le persone più vulnerabili, che si riconosce il valore di una Nazione."

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, società scientifica che dal 1976 si occupa di ricerca e cura sul dolore, ha

sempre cercato di portare l'attenzione anche sui pazienti non in fine vita, ma che vivono in costante stato di sofferenza, con un drastico peggioramento della qualità di vita, problemi di lavoro e sul lavoro, con grave rischio di sviluppare depressione e disturbi dell'umore, costretti spesso a rinunciare alle normali attività sociali, coinvolgendo chi vive al loro fianco.

Anche se il focus della Giornata è sempre stato più concentrato sulle cure palliative che sul dolore cronico, l'adesione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore è sempre molto fattiva, con iniziative di apertura degli ambulatori presso cui lavorano soci AISD.

Celebrare la Giornata del Sollievo significa anche creare le condizioni per una cultura del sollievo dal dolore sempre più capilla-

re e concretamente realizzata da servizi qualificati che possano rispondere alle esigenze dei pazienti. L'impatto del dolore cronico riguarda infatti, a livello europeo, un paziente su quattro. Senza una "cultura" che sia consapevole dell'importanza di curare il dolore cronico avremo, purtroppo, ancora, pazienti che in fase pre e post operatoria non ricevono sempre cure e attenzioni adeguate, pazienti non verbalizzanti il cui livello di dolore non viene competentemente valutato, pazienti che hanno fatto via crucis da un ambulatorio all'altro, da uno specialista all'altro senza aver ottenuto un minimo sollievo. La "cultura" per dare sollievo al dolore ed evitare dolore inutile, unita a una formazione continua qualificata, possono garantire le cure migliori per il paziente che soffre.



Nel sito aisd.it, [sezione Video] (accessibile dal menu Documenti)

i soci possono rivedere le registrazioni dei Congressi dal 2018 al 2022 e tutti i Meet the Expert.

Occorre effettuare il login per accedere.



Mira, 26-27 maggio

Convegno APEX 2023

Un confronto tra esperti per comprendere meglio gli spunti che ci vengono forniti dalla scienza, un confronto per incoraggiare tra i giovani medici la conoscenza della terapia del dolore

L'annuale Convegno APEX si è svolto quest'anno nell'ultimo weekend di maggio, ospitato nella Riviera Palladiana in un'antica villa veneta. Un'occasione importante per confrontarci sugli aspetti del dolore sia "tecnici", diciamo così, che meno tecnici. Proponendo quindi un messaggio che possa essere compreso anche dai pazienti, considerato che è

ormai fondamentale che i pazienti, o i potenziali pazienti, abbiano una conoscenza della terapia del dolore per quanto riguarda il loro diritto alla non sofferenza, quindi siano consapevoli della possibilità di veder curata la propria sintomatologia dolorosa, sia che si tratti di un problema collegato a una patologia infiammatoria persistente o acuta, sia che si tratti di

gestire patologie più complesse e croniche, quindi più severe.

Nella prima parte del Convegno i vari esperti hanno parlato di inquadramento del dolore, non solo da un punto di vista terapeutico diagnostico, ma anche da un punto di vista psicologico comunicativo. Nella sessione invece più tecnica si è parlato degli aspetti di





diagnostica integrata e di trattamenti antalgici di secondo terzo livello, quindi di neuromodulazione spinale, di tecniche di trattamento del dolore spinale complesso, soprattutto utilizzando la spinal cord stimulation.

APEX nasce come confronto, con l'obiettivo di metterci tutti sullo stesso piano, prevalentemente esperti del dolore, ma anche persone che sono in contatto con esperienze legate al mondo della terapia antalgica. Un confronto che si arricchisce anno dopo anno di nuove informazioni, correlate alla crescita scientifica e a nuove interpretazioni, alla capacità

di comprendere meglio gli spunti che ci vengono forniti dalla scienza. Pensiamo per esempio ai notevoli passi avanti che sono stati fatti nel campo della neuromodulazione spinale per la gestione del dolore cronico, ma pensiamo anche alla possibilità di essere creativi nel riuscire a coniugare la stessa tecnica, con piccole modifiche, in maniera tale da poter gestire forme di dolore diverso e quindi pazienti diversi.

Il confronto serve a suscitare curiosità generalmente in chi ascolta e come l'anno scorso abbiamo avuto una platea estremamente eterogenea, soprattutto di giovani che sono come sempre estrema-

mente curiosi ed estremamente attenti, hanno notevoli conoscenze scientifiche che però devono essere tradotte in aspetti pratici e quindi APEX, grazie proprio alle competenze dei singoli relatori, si pone come obiettivo anche quello di tradurre praticamente degli articoli o delle cure, a volte anche d'oltreoceano, in maniera sintetica semplice ma educativa, per i giovani che si avvicinano al mondo della terapia del dolore.

Va sicuramente incoraggiata la conoscenza della terapia del dolore e va resa attrattiva per i giovani. In tal senso l'università gioca un ruolo fondamentale, perché è la sede di appropriazione della

conoscenza e di formazione. Attualmente in Italia sono presenti numerosi Master universitari di perfezionamento post laurea. L'ideale sarebbe quello di verificare già i talenti presenti nel corso universitario, talenti che possano essere in grado di recepire in maniera attiva e propositiva le informazioni dei vari livelli di insegnamento. Sono numerose, ormai, le Università che si occupano di formazione attiva, non esclusivamente teorica. La teoria è fondamentale, senza le conoscenze teoriche non si può fare la pratica, però non tutte le Università fanno questo passaggio, cioè determinano delle variazioni costruttive su aspetti teorici, trasformandole poi in pratica. In Veneto siamo decisamente fortunati e anche "interessanti", se vogliamo, per il pubblico giovane perché per esempio l'Università di Verona, nella persona del professor Enrico Polati, da qualche anno si occupa di trasferire in pratica delle informazioni tecnico-scientifico-teoriche presenti nel corso di studi, quindi siamo in grado di "scovare" dei talenti e permetter loro di applicare in sicurezza procedure pratiche, a volte anche

di alto livello.

L'Italia è sicuramente leader nella terapia antalgica, sia sul fronte diagnostico sia da un punto di vista terapeutico. Pensiamo a progetti di registrazione di tecniche di terapia antalgica specifiche, come l'endoscopia spinale operativa, o periduroscopia. che è nata, si può dire, in Italia e si è sviluppata moltissimo in questi ultimi anni, a tal punto da permettere di costruire a breve proprio in questi giorni una scuola di formazione, quindi un indirizzo specifico per una tecnica che è nata moltissimi anni fa e che è stata poi nel tempo

sviluppata anche grazie alle aziende che hanno messo a disposizione degli esperti strumentazioni sempre più piccole, sempre meno potenzialmente dannose.

Va sottolineata, infine, l'importanza di percorsi tecnico-diagnostici ad hoc che rappresentino al meglio la funzionalità di questa tecnica antalgica, tecnica non solo volta a ridurre il dolore, ma anche a migliorare la funzionalità in un paziente che è severamente compromesso nelle sue attività quotidiane a causa di dolori invalidanti e complessi.

Pierluigi Manchiari

Responsabile scientifico APEX 2023



www.aisd.it

Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

