Articolo originale

Dolore gastrointestinale: una revisione sistematica dei paradigmi e dei risultati della sommatoria temporale del dolore

Danielle Huisman[1] | Michael Mansfield[2,3,4] | Tatum M. Cummins[5] | Rona Moss-Morris[1] | Stephen B. McMahon[5] | Kirsty Bannister[6]

[1]Health Psychology Section, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

[2]School of Sport, Exercise and Rehabilitation Sciences, College of Life and Environmental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

[3]Centre of Precision Rehabilitation for Spinal Pain, University of Birmingham, Birmingham, UK

[4]Faculty of Medicine and Health Sciences, University of East Anglia, Norwich, UK

[5]Neurorestoration Group, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

[6]Central Modulation of Pain, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Autore corrispondente
Kirsty Bannister, Central Modulation of Pain, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Wolfson CARD, Guy's Campus, King's College London, London SE1 1UL, UK.

Email: kirsty.bannister@kcl.ac.uk

Abstract

Background e Obiettivo: Poiché il trattamento mirato per il dolore gastrointestinale è difficile da individuare, è importante identificare la base meccanica di questo tipo di dolore. La facilitazione delle risposte neuronali spinali è alla base di alcuni tipi di dolore, e il modello della sommatoria temporale del dolore (TSP) fornisce una misura indiretta dei processi di facilitazione spinale. Il nostro obiettivo era esaminare sistematicamente se la TSP facilitata è una caratteristica del dolore gastrointestinale in pazienti con dolore o in persone senza dolore che sperimentano dolore gastrointestinale indotto sperimentalmente.

Database e trattamento dei dati: Sono stati ricercati in modo sistematico i database EMBASE, MEDLINE, PsychInfo, CINAHL e Web of Science, dall'inizio fino a luglio 2023, per studi umani che riportano i risultati del paradigma TSP nel contesto del dolore gastrointestinale. È stato utilizzato lo strumento di valutazione per studi trasversali per la valutazione della qualità, applicato in modo indipendente da due ricercatori.

Risultati: Sono stati inclusi quindici articoli, composti da studi trasversali (n=6), caso-controllo (n=8) e coorte retrospettiva (n=1). Tredici studi hanno indagato la TSP in persone con dolore gastrointestinale con (n=5) o senza (n=8) patologia definita. Due studi hanno evocato la TSP mediante stimolazione ripetitiva dell'intestino in persone sottoposte a procedure mediche addominali. Le evidenze preliminari hanno mostrato che la TSP facilitata correlava con la presenza di dolore gastrointestinale funzionale nelle donne e in quelle con una storia di trauma. Non è stato osservato alcun effetto nelle persone con malattia infiammatoria intestinale, sebbene spesso non fosse chiaro se esse sperimentassero dolore.

Conclusioni: Non è possibile concludere se la TSP facilitata sia una caratteristica del dolore gastrointestinale. Raccomandiamo che i risultati dei sottogruppi siano confermati e che i modelli TSP siano standardizzati in modo da permettere confronti diretti tra gli studi.

Significato: Le evidenze indicano che i processi di facilitazione del dolore, come evidenziato dal risultato TSP facilitato, contribuiscono al dolore gastrointestinale funzionale nelle donne e in quelle con una storia di trauma. Tuttavia, l'eterogeneità delle popolazioni di studio e dei modelli ha impedito la sintesi statistica e i risultati dovrebbero essere confermati. Gli studi che esplorano i processi di facilitazione nelle persone con malattie infiammatorie intestinali non hanno riportato risultati significativi, ma il dolore non è una condizione garantita in queste malattie e, al contrario, potrebbe essere causato dall'infiammazione periferica durante la fase attiva della malattia. Questo dovrebbe essere preso in considerazione

Registrazione della Revisione: PROSPERO CRD42022341845

1 | INTRODUZIONE

Il dolore gastrointestinale è caratteristico di una serie di disturbi cervello-intestino senza una chiara fisiopatologia, in particolare della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), che colpisce circa l'8,8% della popolazione globale (Sperber et al., 2017).
È anche osservato nella malattia infiammatoria intestinale (IBD), che colpisce oltre lo 0,3% della popolazione mondiale (Ng et al., 2017). L'IBD è una condizione che presenta periodi di remissione e riacutizzazione, in cui la gravità del dolore spesso supera le aspettative basate sull'attività della malattia (Targownik et al., 2015). Circa il 60% dei pazienti con IBD riferisce dolore gastrointestinale durante la remissione (Coates et al., 2021), con oltre il trenta percento che soddisfa i criteri per l'IBS (Drossman, 2016; Fairbrass et al., 2020). I meccanismi che portano a un aumento delle segnalazioni di dolore gastrointestinale (sia in presenza che in assenza di malattia) sono poco compresi, ma potrebbero essere coinvolti il potenziamento dell'input nocicettivo da parte del sistema nervoso centrale e la modulazione discendente endogena indirizzata verso la facilitazione (Fitzcharles et al., 2021).
Comprendere il contributo relativo di questi processi potrebbe rivelare opzioni terapeutiche mirate (Bannister & Hughes, 2023; Woolf et al., 1998).
Nel corno dorsale posteriore, i neuroni afferenti primari fanno sinapsi con i cosiddetti neuroni a "range dinamico ampio" (WDR). I neuroni WDR si trovano al centro dei meccanismi che avviano lo sviluppo del dolore persistente, poiché la loro attività è altamente plastica, cioè possono subire un processo di "wind-up", un fenomeno pro-facilitatorio in cui la somministrazione ripetuta di uno stimolo nocivo sopra una velocità critica causa un aumento della frequenza di attivazione (Mendell & Wall, 1965).
L'attività dei neuroni WDR può essere modulata dai sistemi di controllo discendente che originano nei centri cerebrali emotivi e cognitivi superiori (Tracey & Mantyh, 2007).
Negli esseri umani, il modello della sommatoria temporale del dolore (TSP) fornisce una misura dei meccanismi facilitatori del dolore spinale sostenuti dal fenomeno del wind-up. In particolare, il modello di TSP valuta i cambiamenti nella percezione del dolore, generalmente misurati con una scala di valutazione numerica, in risposta a una stimolazione ripetitiva e dipendente dalla frequenza di un sito periferico (Price & Dubner, 1977); la misura è soggettiva e può essere influenzata da fattori psicologici (Price, 1972).
Ci sono alcune evidenze che i pazienti con condizioni dolorose mostrano fenotipi facilitati con TSP maggiore (cosiddetta TSP facilitata) rispetto ai controlli (Arendt-Nielsen et al., 2010).
Indagare la presenza di TSP facilitata in coorti di pazienti con, o in persone senza dolore che sperimentano dolore gastrointestinale indotto sperimentalmente, potrebbe rivelare funzioni fondamentali e segnalare strategie analgesiche mirate. Riguardo a quest'ultimo punto, determinare il contributo relativo degli afferenti viscerali allo stato doloroso è importante, poiché il dolore viscerale non è probabilmente causato solo dagli afferenti ad alta soglia che si presume siano coinvolti nella pro-facilitazione; l'innervazione spinale degli organi viscerali è relativamente scarsa (rispetto ai loro omologhi somatici; Robinson & Gebhart, 2008).
Pertanto, il nostro obiettivo principale era rivedere le evidenze sulla TSP facilitata nel contesto del dolore gastrointestinale. Insieme a questo, descriviamo il/ i paradigma/i TSP utilizzato/i e le differenze tra le coorti reclutate per fornire approfondimenti su eventuali differenze osservate nei risultati. Riassumiamo anche i risultati relativi alle influenze dei fattori psicologici sugli output della TSP.

2 | METODI

Questa revisione sistematica è stata preregistrata l'8 luglio 2022 (numero di registrazione PROSPERO: CRD42022341845). Le modifiche apportate includono (1) una descrizione più dettagliata degli obiettivi, della popolazione di interesse e dei criteri di inclusione, (2) un aggiornamento della procedura di estrazione e della strategia di sintesi dei dati, (3) ricerche aggiuntive, (4) nuovi membri del team e (5) altre modifiche non previste che sono state apportate in base ai risultati. Abbiamo seguito la dichiarazione Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; Page et al., 2021). Vedere l'Appendice S1 per una panoramica.

2.1 | Strategia di ricerca

Abbiamo condotto una ricerca sistematica in EMBASE (OVID), MEDLINE (OVID), PsychInfo (OVID), CINAHL (ESCBO) e Web of Science dall'inizio fino a settembre 2022 per documenti su "sommatoria temporale", "wind-up", "dolore addominale", "sindrome dell'intestino irritabile", "malattia infiammatoria intestinale" e "disturbi gastrointestinali funzionali" (FGID). Quest'ultimo riflette un gruppo di disturbi senza patologia sottesa, caratterizzati da interazioni disfunzionali cervello-intestino, e classificati sulla base di combinazioni diverse di sintomi gastrointestinali, che includono l'ipersensibilità viscerale (Drossman, 2016). Questi disturbi comprendono il dolore addominale funzionale (FAP) e l'IBS, tra gli altri. Il FAP è comunemente osservato nei bambini e può essere definito come un dolore persistente o episodico senza anomalie biochimiche e strutturali oggettivabili, mentre l'IBS – sia nei bambini che negli adulti – è associato anche a cambiamenti nelle abitudini intestinali (Drossman, 2016).
Abbiamo condotto una ricerca sistematica in EMBASE (OVID), MEDLINE (OVID), PsychInfo (OVID), CINAHL (ESCBO) e Web of Science dall'inizio fino a settembre 2022 per documenti su "sommatoria temporale", "wind-up", "dolore addominale", "sindrome dell'intestino irritabile", "malattia infiammatoria intestinale" e "disturbi gastrointestinali funzionali" (FGID). Ulteriori ricerche sono state effettuate nel novembre 2022 per documenti su "test sensoriali quantitativi (QST)", "dolore addominale", "sindrome dell'intestino irritabile", "malattia infiammatoria intestinale" e "disturbi gastrointestinali funzionali" (FGID). Questo è stato fatto per garantire di aver incluso gli studi che applicano la TSP all'interno di una batteria di test QST. La ricerca (inclusa la TSP valutata all'interno di una batteria QST) è stata ripetuta nel luglio 2023 per assicurarsi che i risultati fossero aggiornati. Sia i termini medici che il testo libero sono stati utilizzati per massimizzare il recupero degli studi pertinenti. La terminologia è stata adattata per ciascun database individuale (Appendice S2). Le liste di riferimenti degli articoli inclusi sono state esaminate manualmente dall'autore principale per trovare ulteriori riferimenti.

2.2 | Criteri di eleggibilità

2.2.1 | Popolazione di ricerca

Abbiamo incluso studi che indagano (1) le risposte alla stimolazione ripetuta di strutture somatiche/muscolari/intestinali in popolazioni di pazienti dove il dolore gastrointestinale è un sintomo principale (ad esempio IBS, IBD o FGID) o (2) le risposte alla stimolazione ripetuta dell'intestino in persone che non soffrono di queste condizioni

2.2.2 | Modelli e risultati

Sono stati inclusi studi che utilizzano un protocollo TSP e soddisfano entrambi i seguenti criteri: (1) applicazione di un treno di stimoli nocivi con un intervallo interstimolo (ISI) di ≤3 s e (2) rapporti di dolore confrontando la risposta a uno stimolo nocivo singolo con la risposta a un treno di stimoli nocivi misurata con la scala analogica visiva (VAS), la scala di valutazione numerica (NRS) o in base ai valori di soglia.

2.2.3 | Disegno dello studio

Abbiamo incluso studi caso-controllo che confrontano pazienti con le condizioni sopra menzionate con individui senza dolore, studi di coorte che esplorano la rilevanza della TSP per il mantenimento/sviluppo del dolore gastrointestinale nei pazienti e studi trasversali che esplorano le relazioni tra la TSP e variabili dei pazienti o differenze intra-individuali tra stimolazione singola e ripetuta.

2.2.4 | Stato e lingua

Sono stati inclusi solo articoli pubblicati in inglese.

2.2.5 | Criteri di esclusione

Sono stati esclusi case series, case report, lettere e commenti, nonché studi in cui la frequenza e/o l'intensità della stimolazione erano insufficienti per evocare il fenomeno del wind-up. Inoltre, sono stati esclusi studi che esplorano la TSP in gruppi di

pazienti se non era sufficientemente chiaro che il dolore gastrointestinale fosse unadisturbo primario e/o se venivano confrontati con soggetti che non erano privi di dolore.

2.2.6 | Identificazione dello studio

Abbiamo caricato la strategia di ricerca nel software bibliografico Endnote (The EndNote Team, 2013). Un autore (DH) ha esaminato i titoli e gli abstract, documentando le decisioni sull'eleggibilità dello studio. I documenti completi potenzialmente idonei sono stati rivisti indipendentemente da DH e MM/TC. Un terzo revisore (KB) è stato disponibile per rivedere eventuali disaccordi.

2.3 | Estrazione dei dati

L'estrazione dei dati è stata eseguita da DH, verificata indipendentemente da MM e discussa con KB se non è stato possibile raggiungere un consenso. I parametri seguenti sono stati raccolti in una tabella: riferimento dello studio, criteri di selezione, caratteristiche demografiche, dettagli del paradigma, misure di conclusione rilevanti per la TSP, risultati e valutazione della qualità. Le misure di efficacia sono state presentate come riportato dagli studi individuali.

2.4 | Valutazione della qualità metodologica

La valutazione della qualità degli studi è stata eseguita indipendentemente da DH e MM utilizzando lo strumento di valutazione per studi trasversali (AXIS: Downes et al., 2016). Questo strumento valuta la qualità della relazione (7 voci), la qualità del disegno dello studio (7 voci) e l'introduzione di bias (6 voci), fornendo un punteggio totale che varia da 0 a 20 punti, con punteggi più bassi che indicano una qualità inferiore. Riconoscendo le problematiche legate alla sommatoria per indicare la qualità dello studio, lo strumento non fornisce un punteggio di cut-off standard per classificare il rischio di bias. Seguendo una procedura precedentemente descritta da Bull et al. (2019), gli studi sono stati catalogati in quartili in base al numero di criteri Axis soddisfatti: >15 criteri, 10–15 criteri, 5–9 criteri e <4 criteri. DH e MM hanno discusso eventuali disaccordi nella valutazione e, se non è stato raggiunto un consenso, è stato consultato un terzo revisore (KB).

2.5 | Sintesi

DH e MM hanno valutato indipendentemente tutte le analisi incluse dal punto di vista clinico (ad esempio, diagnosi, variabilità nelle caratteristiche della popolazione) e metodologico per determinare l'idoneità all'analisi statistica. Entrambi i revisori hanno concordato sull'esistenza di una significativa eterogeneità clinica e metodologica, mettendo in dubbio l'appropriatezza della meta-analisi. I dati sono quindi stati analizzati narrativamente.

3 | RISULTATI

3.1 | Ricerche nel database

Le due ricerche in EMBASE, MEDLINE, PsychInfo, CINAHL e Web of Science nell'autunno del 2022 hanno prodotto 2272 risultati e l'ispezione delle referenze ha identificato due articoli aggiuntivi. I duplicati sono stati rimossi e sono stati esaminati i titoli e gli abstract dei 1239 risultati. Sono stati selezionati 30 articoli per una valutazione più approfondita. DH e MM hanno letto e valutato in modo indipendente i testi completi di questi articoli ed escluso ulteriori 15 articoli dalla revisione (KB è stato consultato in un caso in cui le discussioni sono rimaste irrisolte). Abbiamo tentato di acquisire un capitolo di una tesi non pubblicata, ma non siamo riusciti a contattare gli autori, quindi lo studio è stato escluso. Altri due studi sono stati esclusi a causa di problemi metodologici. Il primo studio, che utilizzava un modello di stimolazione meccanica con pin prick, non è stato incluso perché è stato aggiunto un valore di 0.1 alla stimolazione di riferimento quando le persone l'hanno valutato come zero (Chen et al., 2022). Le valutazioni pari a zero indicano che la stimolazione non è percepita come dolorosa, e la stimolazione di riferimento dovrebbe essere noiosa quando si applica un modello TSP. Il secondo studio è stato escluso per due motivi (Greenspan et al., 2020): (1) i ricercatori basavano la loro classificazione di un paziente "IBS" su dolore gastrointestinale non mestruale almeno 1

giorno ogni 3 mesi, il che è troppo inclusivo (Longstreth et al., 2006) e (2) il 38% degli individui nel gruppo di controllo soffriva di altre condizioni dolorose idiopatiche nonostante una presunta sovrapposizione nei meccanismi favorenti il dolore (Greenspan et al., 2020; Ohrbach et al., 2020; Slade et al., 2020). Ulteriori motivazioni per l'esclusione sono fornite nella Figura 1.

Lo screening dei risultati ottenuti dalla ricerca nel database di luglio 2023 ha portato all'inclusione di altri studi. Tutti i 15 studi sono stati inclusi nella sintesi narrativa.

3.2 | Caratteristiche dello studio

I 15 articoli inclusi in questa revisione consistevano in sei studi trasversali (Arendt-Nielsen et al., 1997; Drewes et al., 1999; Falling et al., 2022; Gombert et al., 2019; Morris et al., 2021; Walker et al., 2012), otto studi caso-controllo (Dengler-Crish et al., 2011; Falling et al., 2021; Huehne et al., 2009; Munster et al., 2015; Rossel et al., 1999; Sherman et al., 2015; Zhou et al., 2011; Zohsel et al., 2008), e uno studio retrospettivo di coorte (de la Coba et al., 2018). Tredici studi hanno indagato il TSP in persone con condizioni caratterizzate da dolore gastrointestinale (ma non necessariamente durante il test) con o senza patologia sottostante osservabile: cinque si sono concentrati sull'IBD (Falling et al., 2021, 2022; Gombert et al., 2019; Huehne et al., 2009; Munster et al., 2015), due sull'IBS (Rossel et al., 1999; Zhou et al., 2011), cinque sul FAP (de la Coba et al., 2018; Dengler-Crish et al., 2011; Morris et al., 2021; Sherman et al., 2015; Walker et al., 2012), e uno sul dolore gastrointestinale ricorrente (RAP; Zohsel et al., 2008). Due studi aggiuntivi hanno indagato la stimolazione ripetitiva del tratto gastrointestinale utilizzando persone che si recavano in ospedale per

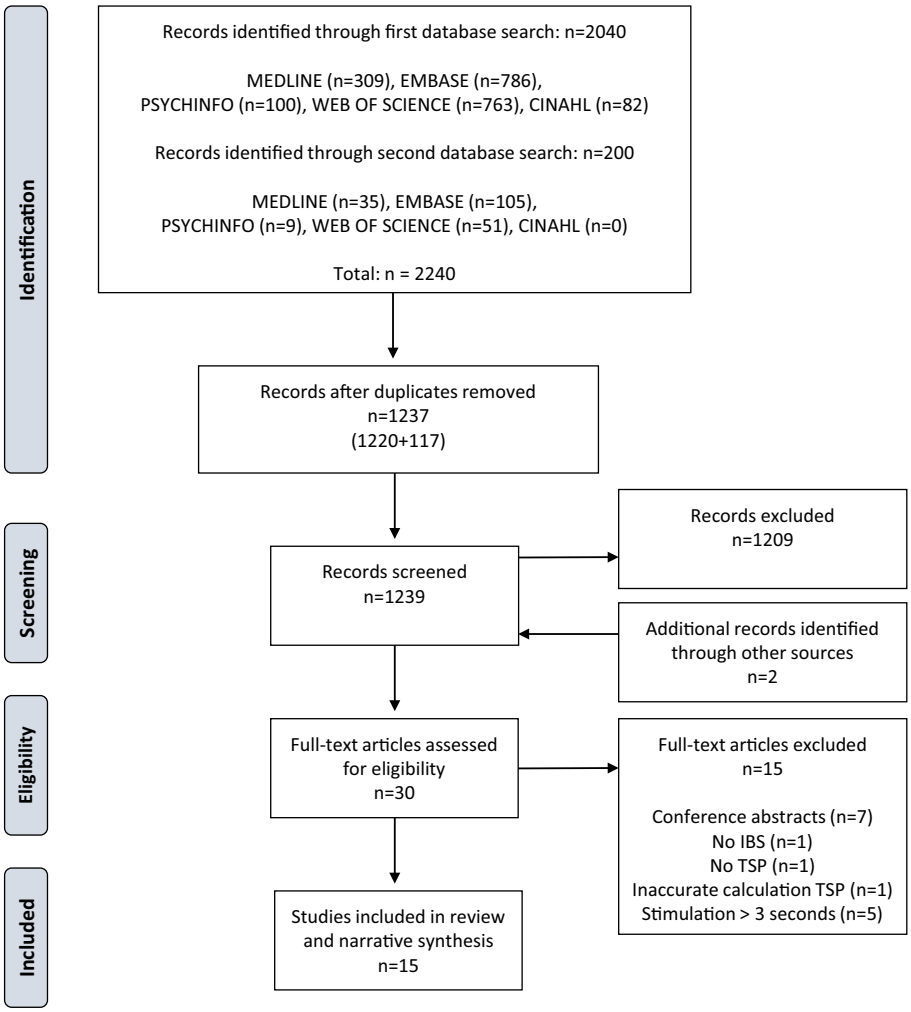


FIGURE 1 Prisma flowchart of citation retrieval and selection process (Page et al., 2021).

sottoporsi a procedure mediche addominali (Arendt-Nielsen et al., 1997; Drewes et al., 1999).
Le caratteristiche dello studio e i risultati per condizione sono riassunti nella Tabella 1.

3.3 | Valutazione della qualità

La valutazione della qualità è stata condotta a livello di studio e ha ottenuto un tasso di accordo del'85% tra i due revisori (Appendice S3). KB è stato consultato in due occasioni in cui non erano chiari i risultati e si è raggiunto un accordo finale su tutti gli elementi dopo discussione. Il disaccordo si è principalmente concentrato sugli articoli 3, 4, 5, 12 e 15 dello strumento Axis, che riguardano le dimensioni, la definizione e la rappresentatività del campione selezionato, così come la descrizione dei dati e la consistenza interna dei risultati.
Sei studi (40%) hanno soddisfatto più di 15 criteri dell'Axis, otto studi (53%) hanno soddisfatto da 10 a 15 criteri e uno studio (7%) ha soddisfatto da 5 a 9 criteri. Nessuno degli studi ha soddisfatto 4 criteri o meno. Vedi la Tabella 1 per una panoramica dei risultati

3.4 | Sintesi basata sulle caratteristiche del modello

Il nostro obiettivo iniziale, condurre una meta-analisi esplorando i contributi dei meccanismi facilitatori alle manifestazioni di dolore gastrointestinale, non è stato possibile poiché gli studi rilevanti non hanno confrontato casi e controlli, e sono risultati eterogenei rispetto alla definizione della popolazione obiettivo/di controllo, all'esecuzione del protocollo/modello e alle analisi dei risultati. Inoltre, due studi hanno utilizzato gli stessi dati TSP per eseguire analisi discrete (Falling et al., 2021, 2022), mentre altri quattro studi hanno prelevato i loro campioni da database sovrapposti, dove non era chiaro se il reclutamento e le misurazioni fossero indipendenti (vedi Appendice S4; de la Coba et al., 2018; Dengler-Crish et al., 2011; Sherman et al., 2015; Walker et al., 2012). Abbiamo eseguito una sintesi narrativa per modello, non per valutare le diverse metodologie di per sé, ma per evidenziare le difficoltà incontrate nel cercare di trarre conclusioni. I modelli inclusi potevano essere suddivisi in quelli che utilizzavano modalità elettriche (3 studi), termiche (6 studi) o meccaniche (6 studi).

3.5 | Modelli elettrici

I tre studi che utilizzavano modelli elettrici (nei quali venivano applicati stimolatori elettrici nell'area addominale) sono stati condotti da ricercatori dell'Università di Aalborg in Danimarca. Due studi utilizzavano pazienti che avevano subito procedure addominali e si recavano in ospedale per il monitoraggio (Arendt-Nielsen et al., 1997; Drewes et al., 1999; 5–9 e 10–15 criteri dell'Axis soddisfatti). Il terzo studio confrontava persone con IBS con un gruppo di controllo (Rossel et al., 1999; 10–15 criteri dell'Axis soddisfatti).
La soglia di rilevamento della sensazione (SDT), la soglia di rilevamento del dolore (PDT) e/o la soglia di tolleranza al dolore (PTT), rispettivamente indicate dalle intensità di corrente a cui la stimolazione diventava percepibile, causava dolore e diventava troppo forte da tollerare, sono state valutate aumentando progressivamente la stimolazione per stimolazioni singole e ripetute. Il TSP facilitato è stato quantificato come abbassamento delle soglie dopo stimolazioni ripetute rispetto alla singola stimolazione. Tutti e tre gli studi hanno mostrato misure significativamente più basse di PDT dopo una serie ripetuta di stimoli rispetto a una singola stimolazione, fornendo prove che l'attività nervosa nell'intestino può contribuire alla facilitazione del dolore.
Rossel et al. (1999) ha inoltre riportato una SDT inferiore per stimoli singoli e una PDT inferiore per stimoli singoli e ripetuti nei pazienti con IBS rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, non è stato riportato se i gruppi differivano rispetto al TSP. Un ulteriore esperimento in cui la pelle del piede è stata stimolata elettricamente come valore di riferimento di controllo non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi.
Arendt-Nielsen et al. (1997) hanno montato tre coppie di elettrodi (1 mm di diametro) su un tubo di gomma inserito 5–10 cm nell'intestino. Le coppie di elettrodi erano distanti 4 mm l'una dall'altra e la coppia chiusa all'estremità veniva normalmente utilizzata per la stimolazione. Gli altri due studi montavano

TABLE 1 Study characteristics per condition.

Study	Population	Selection criteria	Sex/age	Stimulus type, intensity, duration, ISI, location, repetitions, series	Outcome, calculation	Findings	Axis
Abdominal procedure-based samples							
Arendt-Nielsen et al. (1997)	Adult patients with stoma ($n=9$)[a]	Normal stoma function; normal appearing mucosa	Female: 5 (56%) Median age: 61 years (33–83 years)	Electrical stimulus at 200 Hz applied for 1 msec (ISI = 2 Hz) at 5–10 cm into the gut Increase in target intensity of 0.5 mA until SDT, PDT, and PTT are reached (minimum intensity 7 mA, max intensity 90 mA) 10 sec between separate stimulations (either between single burst stimuli or between series of 5 stimuli); two series on separate days	PDT, PTT Mean thresholds for repeated stimuli compared with mean thresholds single stimuli	Median PDT for single stimulation assessed on two separate days: 45 mA (25–80 mA) and 32 mA (15–55 mA), for repeated burst stimulations 25 mA (3–70 mA) and 18 mA (15–87 mA). The PDT for the repeated burst stimuli was lower than the PDT for the single burst stimuli ($p<0.02$) Differences in PTT were not reported	9/20
Drewes et al. (1999)	Adult patients receiving colonoscopy ($n=11$)[b]	Normal colon function; normal appearing mucosa; healthy without visceral complaints or history of pain; no medication use	Female: 5 (45%) Median age: 59 years (46–76 years)	Electrical stimulus at 200 Hz applied for 1 msec (ISI = 2 Hz) at rectosigmoid junction Increase in target intensity in steps of 0.5 mA until SDT threshold is reached, then 0.25 mA to establish PDT (minimum intensity not defined, max intensity 80 mA) 10 s between separate stimulations (either between single burst stimuli or between series of 5 stimuli)	PDT Mean thresholds for repeated stimuli compared with mean thresholds single stimuli	Median PDT for single stimulation 14 mA, for repeated burst stimulations 8 mA. The PDT for the repeated burst stimuli was lower than the PDT for the single burst stimuli ($p=0.015$)	10/20
Irritable bowel syndrome							
Rossel et al. (1999)	Adult outpatients with IBS ($n=12$)	Rome criteria as defined at Rome International Congress in 1988 (Thompson et al., 1989) No organic gastroenterological diseases; no prior abdominal surgeries (excl. herniotomy or appendectomy)	Female: 8 (67%) Mean age: 39.6 years (23–58 years)	Electrical stimulus at 200 Hz applied for 1 msec (ISI = 2 Hz) at rectosigmoid junction and lateral aspect of left foot (non-simultaneously) Increase in target intensity in steps of 1 mA then, dependent on response participant, adjusted to steps of 0.5 mA–0.1 mA (minimum intensity not clearly defined, max intensity 80 mA) 10 s between separate stimulations (either between single burst stimuli or between series of 5 stimuli); 3 min between series conducted at different sites	PDT Mean thresholds for repeated stimuli compared with mean thresholds single stimuli	Left foot: PDT single and repeated burst stimuli: IBS vs controls = ns The PDT for the repeated burst stimuli was lower than the PDT for the single burst stimuli ($p<0.01$) in all subjects Rectosigmoid junction: The PDT for single stimuli was lower for patients with IBS compared to controls – i.e., they showed a median of 3.25 (1.50–12.00) and 6.50 (3.50–13.00) respectively ($p<0.05$) The PDTs for repeated burst stimuli were lower for patients with IBS compared to controls – i.e., they showed a median of 2.33 (0.60–7.00) and 6.00 (3.00–15.00) respectively; ($p<0.02$) The PDT for the repeated burst stimuli was lower than the PDT for the single burst stimuli ($p<0.02$) in all subjects The ratio PDT single stimuli/PDT repeated stimuli was similar for IBS patients and controls	14/20

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Study	Population	Selection criteria	Sex/age	Stimulus type, intensity, duration, ISI, location, repetitions, series	Outcome, calculation	Findings	Axis
	Controls: adult outpatients ($n=9$)	No symptom-giving gastroenterological diseases; no prior abdominal surgeries (excl. herniotomy or appendectomy)	Female: 1 (11%) Mean age: 55.3 years (23–73 years)				
Zhou et al. (2011)	Adult females with IBS ($n=27$)	Rome III criteria for IBS assessed by gastroenterologist (Longstreth et al., 2006) Symptoms ≥5 years; normal biopsies; no organic disease; no FMS; no narcotics use ≤4 weeks; no SSRI, TCA, NSAID, and/or acetaminophen use ≤1 week Tested during follicular phase	Female: 27 (100%) Mean age: 28.6 years (±3.2 years)	Thermal stimuli of 47°C (baseline temp = 39°C) applied for 3 s (ISI = 3 s) at plantar aspect right foot 3 series of 6 stimulations with 10 mins between series *Notably*, 4 heat pulses were delivered (ISI = 80 s) to assess A-delta driven first pain. First pain decreased markedly with consecutive heat pulses in all controls and 17 (63%) of the patients with IBS. Ten (37%) of the patients with IBS did not show this	0–100 verbal NRS with increments of 5 and verbal descriptors at intervals of 10 Mean percent max response for 3rd and 6th pulse rating (with first response as reference)[c]	IBS vs controls = ns Patients with IBS without suppression of first pain showed increased TSP compared to patients with IBS with suppression of first pain and controls, both after the 3rd and the 6th pulse (exact means and standard deviations not reported, but depicted in figure, $p<0.001$)	13/20
	Controls: adult females ($n=15$)	No acute or chronic abdominal/somatic pain; no systemic conditions affecting sensory responses; no narcotics use ≤4 weeks; no SSRI, TCA, NSAID, and/or acetaminophen use ≤1 week. Tested during follicular phase	Female: 15 (100%) Mean age: 27.9 years (±2.7 years)				
Functional and recurrent gastrointestinal pain							
Dengler-Crish et al. (2011)[d]	Adolescents and young adults with a history of FAP (n = 144) *Clusters* (*Abdominal pain*) Resolved ($n=90$) Unresolved ($n=54$)	Recruitment from database of former study participants; presentation of abdominal pain between ages 8 and 16; no organic disease Unresolved abdominal pain: Rome III criteria for pain related FGID (Drossman, 2016)	Female: 79 (55%) Mean age: 20.5 years (±3.8 years)	Thermal stimuli of 47°C and 48°C (baseline temp = 40°C) applied for 0.5 s (ISI = 0.5 Hz) at ventral forearm 2 series of 10 stimulations with 1 min between series; series applied on different sites within same body region	0–100 verbal NRS Linear slope fitted to the 10 pain ratings (regressed on a dummy coded variable with a fixed interval of 1) for both temperatures	Resolved vs unresolved FAP = ns Resolved FAP vs controls = ns Unresolved FAP vs controls = ns No interaction effect for gender- by-resolved/unresolved status of FAP Females with FAP showed greater TSP that males with FAP (47°C: $F_{1,143}=7.70$, $p<0.05$, Cohens $d=0.47$; 48°C: $F_{1,142}=11.29$, $p<0.01$, Cohens $d=0.57$), anxiety was no significant covariate Females with FAP showed greater windup than control females (47°C: $F_{1,113}=4.73$, $p<0.05$, Cohens $d=0.45$; 48°C: $F_{1,113}=7.14$, $p<0.01$, Cohens $d=0.56$). Control males showed greater windup than males with FAP at 47°C ($F_{1,101}=7.17$, $p<0.05$, Cohens $d=0.53$)	13/20
	Control subjects ($n=78$)	Healthy adolescents and young adults without abdominal pain	Female: 41 (53%) Mean age: 17.6 years (±2.6 years)				

TABLE 1 (Continued)

Study	Population	Selection criteria	Sex/age	Stimulus type, intensity, duration, ISI, location, repetitions, series	Outcome, calculation	Findings	Axis
Walker et al. (2012)[d]	Adolescents with FAP (n = 211/379)[e] *Clusters (psychological adjustment)*[f] High pain dysfunctional (*n* = 50) High pain adaptive (*n* = 86) Low pain adaptive (*n* = 75)	Recruitment from database of former study participants; presentation of abdominal pain without organic cause (≥3 months) between ages 8 and 18; ≥4 years since participation in original study; ≥12 years old No chronic disease (self-reported)	Female: 246/379 (65%)[g] Mean age: 12 years (SD = 2.8)	Thermal stimuli of 47°C and 48°C (baseline temp = 40°C) applied for 0.5 s (ISI = 0.5 Hz) at ventral forearm 2 series of 10 stimulations with 1 min between series; series applied on different sites within same body region	0–100 verbal NRS Linear slope fitted to the 10 pain ratings (regressed on a dummy coded variable with a fixed interval of 1) for both temperatures	In trials with 48°C temperature the high pain dysfunctional group (mean = 1.38, SD = 1.74) demonstrated greater TSP compared to the low pain adaptive group (mean = 0.75, SD = 0.99; $t(70.25) = 2.32$, $p < 0.05$), the other comparisons were ns Comparisons at 47°C = ns	17/20
Morris et al. (2021)	Adolescents with FAP (*n* = 183) receiving either CBT (*n* = 90) or online education (*n* = 93) *Clusters (psychological adjustment)*[f] High pain dysfunctional (*n* = 70) High pain adaptive (*n* = 79) Low pain adaptive (*n* = 34)	Between 11 and 17 years old; recurrent abdominal pain (≥2 months) in accordance with Rome IV criteria for paediatric pain related FGID (Hyams et al., 2016); access to internet; read and write English at 6th grade level; no chronic disease; no hospitalization in month preceding enrolment	*High pain dysfunctional* Female: 54 (77%) Mean age: 18.0 years (SD = 1.8) *High pain adaptive* Female: 55 (70%) Mean age: 14.5 years (SD = 1.9) *Low pain adaptive* Female: 10 (29%) Mean age: 14.1 years (SD = 1.8)	Thermal stimuli of 47°C (baseline temp = 40°C) applied for 0.5 s (ISI = 0.4 Hz) at ventral forearm 1 series of 10 stimulations	0–100 verbal NRS Difference score between max pain rating and first pain rating	High pain dysfunctional vs high pain adaptive vs low pain adaptive = ns TSP did not predict changes in pain interference after controlling for treatment condition, patient subgroup, treatment x subgroup interaction, and covariates	16/20
Sherman et al. (2015)[d]	Adolescents and young adults with FGID (*n* = 133) *Clusters (trauma)* No Trauma (*n* = 95) Trauma (*n* = 38)	Rome III criteria for pain related FGID (Drossman, 2016) Recruitment from database of former study participants; presentation of abdominal pain (≥3 months) between ages 8 and 17 years; no significant organic disease; ≥4 years since participation in original study	*Total group* Female: 96 (72%) Mean age: 20.5 years (no SD or range provided) *No Trauma* Female: 65 (68%) Mean age: 19.9 years (±4.0 years) *Trauma* Female: 96 (72%) Mean age: 22.1 years (±4.0 years)	Thermal stimuli of 48°C (baseline temp = 40°C) applied for 0.5 s (ISI = 0.4 Hz) at ventral forearm 1 series of 10 stimulations	0–100 verbal NRS Difference score between max pain rating and first pain rating	Adolescents and young adults with FGID and Trauma (age and gender adjusted mean = 24.09, SE = 3.10) demonstrated greater TSP than both the FGID No Trauma (adjusted mean = 14.82, SE = 1.76; $p = 0.027$) and the control group (adjusted mean = 14.35, SE = 1.41; $p = 0.018$), results remained significant after inclusion of anxiety and mood as covariates	17/20
	Controls: adolescents and young adults without current FGID (*n* = 135)	No current FGID; no chronic disease; no trauma; ≥4 years since participation in original study	Female: 69 (51%) Mean age: 18.4 years (±2.8 years)				
de la Coba et al. (2018)[d]	Adolescents and young adults with childhood history of FAP (*n* = 150) *Clusters (Abdominal pain)* Resolved (*n* = 99) Unresolved (*n* = 51)	Recruitment from database of former study participants; presentation of abdominal pain without organic cause (≥3 months) between ages 8 and 16; no chronic pain conditions ≤last 3 months (aside from FGID in 'unresolved' group); ≥4 years since participation in original study Unresolved abdominal pain: Rome III criteria for FGID (Drossman, 2016)	*Resolved* Female: 58 (59%) Mean age: 20.7 years (±3.5 years) *Unresolved* Female: 33 (65%) Mean age: 18.9 years (±3.2 years)	Thermal stimuli of 48°C (baseline temp = 40°C) applied for 0.5 s (ISI = 0.4 Hz) at ventral forearm 1 series of 10 stimulations	0–100 verbal NRS Linear slope fitted to the 10 pain ratings (regressed on a dummy coded variable with a fixed interval of 1) for both temperatures	Resolved FAP vs unresolved FAP = ns Zero-order correlations indicated that resting SBP was inversely associated with TSP in the resolved group (−0.31, $p = 0.01$) but not the unresolved group (−0.20) Hierarchical multiple regression, controlling for age and sex, showed that higher resting SBP was associated with lower TSP across resolved and unresolved groups ($\beta = -0.19$, $t(145) = -2.07$, $p < 0.05$), no interaction effect was found	17/20

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Study	Population	Selection criteria	Sex/age	Stimulus type, intensity, duration, ISI, location, repetitions, series	Outcome, calculation	Findings	Axis
Zohsel et al. (2008)	Children with RAP between 8 and 14 years ($n=20$)	≥2 pain episodes per month for ≥3 months with minimal intensity of 3 (0–10) or staying home from school, abstaining from hobbies, taking medication as a consequence No pain caused by inflammatory, metabolic, or infectious disease, migraine; no chronic disease or disability, no severe neurological problems, no mental retardation, no attention deficit disorder, no psychotropic medication	Female: 11 (55%) Mean age 11.7 years (±1.7 years, 8–14 years)	Mechanical stimulus (monofilament, force based on individual pain threshold) applied for 1 s (ISI = 1 Hz) at thenar eminence of nondominant hand and at m. abdominus near the umbilicus (non-simultaneously) 3 series wherein a single stimulation is followed by 10 stimulations; series applied on different sites within same body region	0–100 VAS Difference score between mean rating after series and mean rating of single stimulus	Children with RAP showed reduced TSP compared to controls (3.5 ± 3.4 and 5.8 ± 4.3 respectively; $t(40)=1.99$, $p=0.05$) at the thenar only) Comparisons at m. abdominus = ns	14/20
	Controls: children between 8 and 14 years ($n=26$)	No chronic disease/disability, no severe neurological problems, no mental retardation, no attention deficit disorder, no psychotropic medication	Female: 14 (54%) Mean age: 11.0 years (±1.5 years, 9–14 years)				
Inflammatory bowel disease							
Falling et al. (2021)[q]	Adults with IBD ($n=44$) *MSK pain* MSK pain ($n=22$) *No MSK pain* ($n=22$)	≥18 years; IBD confirmed by gastroenterologist; no pregnancy; no history of drug or alcohol abuse, no conditions resulting in altered sensation; no surgery ≤ last 3 months IBD with MSK pain: presence of MSK pain ≥3 months within last year	*MSK pain* Female: 12 (55%) Mean age: 37.6 years (SD = 11.5) *No MSK pain* Female: 12 (55%) Mean age: 38.0 years (SD = 13.0)	Mechanical stimulus (monofilament 6.65, force not specified) applied for 1 s (ISI = 1 s) at ventral forearm 3 series wherein a single stimulation is followed by 10 stimulations; series applied on different sites within same body region	0–10 NRS Percent change score between mean rating series and mean rating single stimulus	IBD MSK pain vs IBD No MSK pain vs controls = ns	17/20
	Adult control subjects ($n=22$)	Healthy based on QST guidelines (Gierthmuhlen et al., 2015), if feasible	Female: 12 (55%) Mean age: 37.7 years (SD = 11.1)				
Falling et al. (2022)[g]	Adults with IBD ($n=51$)	≥18 years; IBD confirmed by gastroenterologist; no pregnancy; no history of drug or alcohol abuse, no conditions resulting in altered sensation; no surgery ≤ last 3 months	Female: 30 (59%) Mean age: 40.2 years (18–76 years, SD = 14.3)	Mechanical stimulus (monofilament 6.65, force not specified) applied for 1 s (ISI = 1 s) at ventral forearm 3 series wherein a single stimulation is followed by 10 stimulations; series applied on different sites within same body region	0–10 NRS Difference score between mean rating after series and mean rating of single stimulus	Correlations of TSP with sex, age, comorbidity, SIBDQ, sleep quality, perceived stress, PANAS, HADS, MSK pain (yes/no), MSK pain interference, MSK pain severity, abdominal pain (yes/no), abdominal pain interference, abdominal pain severity = ns Biologic use was associated with higher TSP scores ($R^2=0.11$, $F(1.49)=6.13$, $p=0.017$)	16/20
Gombert et al. (2019)	Adults with CD ($n=55$)	Histologically confirmed CD; no surgery ≤ last 3 months; no current pain medication	*Female: 29 (53%)* Mean age: 7.1 years (±13.1 years) *Male: 26 (47%)* Mean age: 42.7 years (±13.6 years)	Mechanical stimulus (monofilament) of 256 Mn applied for 1 s (ISI = 1 s) at dorsum of both hands 5 series wherein a single stimulation is followed by 10 stimulations; series applied on different sites within same body region	0–100 verbal NRS Mean rating after series divided by mean rating of single stimulus	CD female vs CD male = ns	14/20

TABLE 1 (Continued)

Study	Population	Selection criteria	Sex/age	Stimulus type, intensity, duration, ISI, location, repetitions, series	Outcome, calculation	Findings	Axis
Munster et al. (2015)	Adults with CD ($n=103$)	Histologically confirmed CD: no surgery ≤3 months; no current pain medication	Female: 54 (52.4%) Median age: 39 years (18–69 years)	Stimulation at dorsum of both hands, no further details provided	No details provided	Left hand dorsum CD vs controls = ns Right hand dorsum CD vs controls = ns	11/20
	Controls: healthy adult volunteers ($n=80$)	No details provided	Female: 44 (55.0%) Median age: 31 years (18–63 years)				
Huehne et al. (2009)	Major abdominal surgery for CD (adults, $n=52$) *Opioid consumption* High ($n=5$) Average (n = 20) Low ($n=5$)	Under care of hospital for CD; ≥3 months after surgery; no regular analgesic use Opioid use after surgery was assessed in 30 participants	*Total group* Female: 32 (62%) Mean age: 38.5 years (±12.0 years) *High consumers* Female: 3 (60%) *Average consumers* Female: 12 (60%) *Low consumers* Female: 2 (40%)	Mechanical stimulus (monofilament) of 256 Mn applied for 1 s (ISI = 1 s) at dorsum of both hands 5 series wherein a single stimulation is followed by 10 stimulations; series applied on different sites within same body region	0–100 verbal NRS Mean rating after series divided by mean rating of single stimulus	CD vs controls = ns High consumers vs average consumers = ns	13/20
	Controls; adult hospital employees and students ($n=31$)	No neurological disease or pain disorder; no regular medication use	Female: 14 (45%) Mean age: 31.0 years (±11.3 years)				

Note: Sensation threshold is the intensity at which a stimulus (series) becomes perceivable, pain detection threshold (PDT) is the intensity at which stimulus results in pain, and pain tolerance threshold (PTT) is when the stimulus intensity becomes too strong to tolerate.

Abbreviations: CBT, cognitive behavioural therapy; CD, Crohns disease; FAP, functional abdominal pain; FGID, functional gastrointestinal disorder; FMS, fibromyalgia syndrome; HADS, hospital anxiety and depression scale; IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; ISI, inter stimulus interval; MSK, musculoskeletal; ns, not significant; NRS, numeric analog scale; PANAS, positive and negative affect schedule; QST, quantitative sensory testing; RAP, recurrent abdominal pain; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; SDT, sensation detection threshold; SE, standard error; SIBDQ, Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; TSP, temporal summation pain; UC, ulcerative colitis; VAS, visual analogue scale.

[a]Only seven individuals were included in the analysis, it is unclear what the gender of the two excluded participants was (both excluded due to misunderstanding instructions).

[b]Twelve individuals started the study, but one woman was excluded from analysis as she misunderstood instructions.

[c]Subjects were specifically instructed to rate sensation 1–2 s after heat pulse. Verbal descriptors were as follows: 10 = 'warm', 20 = 'a barely painful sensation', 30 = 'very weak pain', 40 = 'weak pain', 50 = 'moderate pain', 60 = 'slightly strong pain', 70 = 'strong pain', 80 = 'very strong pain', 90 = 'nearly intolerable pain', 100 = 'intolerable pain'.

[d]Participants were recruited from overlapping databases, it is not clear if samples were independent, and measurements were unique.

[e]Psychological adjustment was based on sensory, cognitive, affective, and behavioural dimensions of pain.

[f]A total of 379 participants were recruited, but only 211 underwent laboratory testing. Age and sex distributions were only available for the entire group and are presented here. Proportions between participants and non-participants in the laboratory tests were reported to be similar.

[g]Study participants here overlap, and measurements are not unique.

una coppia di elettrodi con un diametro di 1 mm su una pinza per biopsia (Drewes et al., 1999; Rossel et al., 1999). La coppia di elettrodi era distante 8 mm durante la stimolazione dell'intestino.

3.6 | Modelli termici

Sei studi hanno utilizzato un modello termico in cui vengono somministrati impulsi di calore con un termode controllato da computer (30 × 30 mm). Cinque di questi studi, condotti presso la Vanderbilt University negli Stati Uniti, hanno indagato i processi di facilitazione mediante l'applicazione di un modello TSP in adolescenti e giovani adulti che stavano vivendo FAP e/o che lo avevano vissuto tra gli 8 e i 18 anni (de la Coba et al., 2018; Dengler-Crish et al., 2011; Morris et al., 2021; Sherman et al., 2015; Walker et al., 2012). Il sesto studio ha utilizzato un modello TSP per investigare i processi di facilitazione negli adulti con IBS (Zhou et al., 2011).

I ricercatori della Vanderbilt University hanno applicato una sequenza di dieci stimolazioni termiche (della durata di 0,5 s) sull'avambraccio ventrale, chiedendo ai partecipanti di valutare il dolore con una NRS verbale (0-100). I modelli differivano leggermente per quanto riguarda la temperatura scelta (47°C, 48°C, o entrambe le temperature), ISI (0,4 Hz o 0,5 Hz) e – cosa più importante – come veniva calcolato il TSP. Alcuni studi hanno calcolato e confrontato le piste che si adattavano all'intera serie di valutazioni del dolore (de la Coba et al., 2018; Dengler-Crish et al., 2011; Walker et al., 2012), mentre altri hanno calcolato la differenza tra la prima valutazione del dolore e l'ultima o la valutazione massima del dolore della serie (Morris et al., 2021; Sherman et al., 2015).

Due studi hanno schedato i partecipanti – ossia, adolescenti/giovani adulti con FAP attuale (Morris et al., 2021; >15 criteri Axis soddisfatti) e adolescenti con una storia di FAP che potrebbe essere ancora in corso o risolta (Walker et al., 2012; >15 criteri Axis soddisfatti). I profili erano basati su dimensioni auto-riferite del dolore sensoriale, cognitivo, affettivo e comportamentale e sono stati usati per suddividere il campione in tre gruppi in base al dolore e all'adattamento. Negli studi sugli adolescenti, il gruppo con dolore elevato e disfunzionale ha mostrato una risposta maggiore al modello TSP (vedi Tabella 1) rispetto al gruppo con basso dolore e adattivo quando veniva applicata una temperatura target di 48°C (Walker et al., 2012).

Altri confronti tra gruppi non sono stati significativi, e curiosamente, non sono state trovate differenze tra i gruppi quando la temperatura target è stata ridotta a 47°C (indipendentemente dalla popolazione di ricerca esatta; Morris et al., 2021; Walker et al., 2012).

Usando il modello TSP come indicatore, Sherman et al. (2015; >15 criteri Axis soddisfatti) hanno inoltre riportato che i partecipanti con FGID e una storia di trauma (ossia, aggressione fisica, aggressione sessuale, abuso fisico o abuso sessuale) mostrano una risposta TSP maggiore rispetto ai partecipanti con FGID senza trauma e a un gruppo di controllo (non sono stati riportati differenze significative a livello principale, vedi Tabella 1). L'effetto del sottogruppo è rimasto significativo dopo che i ricercatori hanno controllato per l'ansia e lo stato d'animo. Infine, Dengler-Crish et al. (2011; 10–15 criteri Axis soddisfatti) hanno riportato anche effetti di sottogruppo. Le donne con una storia di FAP pediatrica hanno mostrato una facilitazione aumentata (dopo stimolazione ripetuta con termode a 47°C e 48°C) rispetto ai loro omologhi maschi e al gruppo di controllo femminile. Curiosamente, questo gruppo era composto da donne sia con dolore risolto che in corso (non è stato osservato un effetto di interazione per genere e stato del dolore). L'ansia era significativamente più alta sia negli individui con FAP che nelle donne (rispetto ai soggetti di controllo e agli uomini rispettivamente), ma questo non spiegava l'effetto osservato (vedi Tabella 1). Inoltre, i controlli maschi hanno mostrato risultati TSP più alti rispetto agli uomini con FAP pediatrica, ma solo nella serie a 47°C.

Un altro studio non ha trovato differenze nei risultati TSP tra le persone che riferivano dolore gastrointestinale in corso e quelle in cui il dolore era risolto (de la Coba et al., 2018; >15 criteri Axis soddisfatti).

Indagando i processi di facilitazione negli individui con IBS, Zhou et al. (2011; 10–15 criteri Axis soddisfatti) hanno applicato quattro o sei impulsi di calore alla parte plantare del piede destro con una frequenza di 0,0125 Hz e 0,333 Hz rispettivamente. I partecipanti sono stati invitati a valutare il dolore di cia-

scuno dei quattro impulsi (primo dolore) e del primo, terzo e sesto impulso nella serie di sei (dove la differenza nei punteggi tra la prima, la terza e la sesta valutazione è stata presa come indicazione della sommatoria del secondo dolore).
Curiosamente, gli stessi dieci (37%) pazienti con IBS che non hanno mostrato una diminuzione del primo dolore nel tempo hanno anche mostrato una significativa sommatoria del secondo dolore. Non è stato trovato un effetto di gruppo principale e non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di IBS e i controlli in termini di depressione e ansia (vedi Tabella 1).

3.7 | Modelli meccanici

Sei studi hanno utilizzato modelli meccanici per esplorare l'impatto di stimolazioni ripetute oltre una frequenza critica per inferire processi di facilitazione tramite i risultati TSP. Cinque di questi studi hanno coinvolto pazienti con IBD (Falling et al., 2021, 2022; Gombert et al., 2019; Huehne et al., 2009; Munster et al., 2015) e uno ha coinvolto pazienti con RAP (Zohsel et al., 2008). Quattro studi hanno utilizzato stimolazione con pin prick facendo riferimento al protocollo per calcolare il rapporto di aumento (WUR) secondo la German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS; Rolke, Baron, et al., 2006; Rolke, Magerl, et al., 2006). Quando viene applicato il protocollo standardizzato, ai partecipanti viene chiesto di valutare un singolo pin prick da 256 mN applicato sulla pelle. Successivamente, viene applicata una serie di 10 pin prick della stessa intensità con una frequenza di 1/s (all'interno di un'area di 1 cm^2 intorno allo stimolo singolo) e ai partecipanti viene chiesto di valutare quanto dolorosa sia la serie. L'intera procedura viene ripetuta cinque volte in diverse aree della stessa regione corporea. Per calcolare il WUR, la valutazione media del dolore della serie viene divisa per la valutazione media del dolore della stimolazione singola.Due studi hanno utilizzato il monofilamento Semmes-Weinstein n. 6.65 per indurre il TSP meccanico (Falling et al., 2021, 2022). I monofilamenti esercitano una forza di flessione e vengono generalmente utilizzati per testare la sensibilità al tatto leggero in persone con problemi ai nervi periferici. Anche se generalmente non inducono risposte dolorose, il monofilamento 6.65 è molto spesso, richiede una forza massima per piegarsi e causa una sensazione di puntura acuta, esercitando una forza di circa 200 g (equivalente a 1962 mN; Dros et al., 2009; Lawson, 2018). Il metodo è stato precedentemente utilizzato per valutare la percezione in seguito all'applicazione del modello TSP in persone con dolore cronico alla schiena (LeResche et al., 2013).
I dati TSP non differivano tra i pazienti con IBD e i gruppi di controllo (Falling et al., 2021; Huehne et al., 2009; Munster et al., 2015; >15, 10–15, e 10–15 criteri Axis soddisfatti) né tra i pazienti con e senza dolore muscoloscheletrico aggiuntivo (Falling et al., 2021), o tra uomini e donne con IBD (Gombert et al., 2019; 10–15 criteri Axis soddisfatti). Inoltre, la risposta TSP non sembrava essere un elemento determinante da parte di alcuni pazienti post-chirurgici con IBD con utilizzo relativamente elevato di oppioidi e non (Huehne et al., 2009) e non è stata trovata alcuna correlazione con una serie di fattori del paziente – ossia, gravità del dolore, interferenza del dolore, demografia, comorbilità, qualità del sonno, fattori psicologici e caratteristiche dell'IBD – tranne che per l'uso di farmaci biologici come l'infliximab (Falling et al., 2022; >15 criteri Axis soddisfatti): i pazienti con IBD che usavano farmaci biologici mostravano processi facilitatori più evidenti nell'applicazione del modello TSP, il che gli autori suggeriscono potrebbe riflettere una differenza tra malattia attiva e inattiva. Tuttavia, i dati sull'attività della malattia non erano disponibili (vedi Tabella 1). Infine, Zohsel et al. (2008; 10–15 criteri Axis soddisfatti) hanno dimostrato che l'applicazione di un modello TSP e l'analisi dei risultati differenziano i bambini con e senza RAP quando applicata nell'area della pelle del tenar (ma non nell'area addominale). I bambini con RAP hanno riferito livelli più alti di affettività negativa e catastrofizzazione, ma hanno mostrato misure TSP ridotte rispetto ai soggetti di controllo (vedi Tabella 1).

3.8 | Problemi metodologici

Come illustrato nella Tabella 1, l'uso di farmaci – ossia analgesici e psicotropi – e altre condizioni che potrebbero influenzare la percezione del dolore non

sono sempre stati esplicitamente menzionati come criterio di esclusione per i gruppi target e di controllo, nonostante la loro probabile influenza sui risultati (Gierthmuhlen et al., 2015). Altri aspetti metodologici che hanno ostacolato i confronti includono l'uso inconsistente di sessioni di test e differenze nelle istruzioni del protocollo. Ad esempio, Zhou et al. (2011) hanno fornito descrittori verbali a intervalli di 10 lungo la NRS 0-100 e hanno chiesto ai partecipanti di valutare il dolore a punti specifici durante la stimolazione, mentre i protocolli meccanici fornivano solo descrittori verbali per 0 e 100 sulla NRS e chiedevano alle persone di valutare l'intera sequenza di stimolazioni (Rolke, Baron, et al., 2006; Rolke, Magerl, et al., 2006). Infine, sembra che alcuni test potrebbero essere stati eseguiti durante o dopo una visita in ospedale (ad esempio, per le procedure addominali), ma ciò non è stato reso esplicito

4 | DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica ha investigato le prove per il TSP facilitato nel contesto del dolore gastrointestinale. I 15 articoli estratti avevano diverse modalità di esecuzione dello studio, e la valutazione della qualità ha rivelato limitazioni riguardo la giustificazione della dimensione del campione, i non-rispondenti e il bias da non-risposta. Questo, insieme a popolazioni target eterogenee e domande di studio, dimensioni del campione ridotte e un reclutamento non mirato delle popolazioni di controllo, ha ostacolato le generalizzazioni. Tuttavia, sembra esserci qualche prova che il TSP facilitato supporti/correlati con il dolore gastrointestinale, in particolare nelle donne e in coloro che hanno una storia di trauma.

Le prove che la facilitazione percettiva del dolore potrebbe essere indotta dalla stimolazione dell'intestino provengono da studi con piccoli campioni e qualità limitata (due studi su tre hanno soddisfatto solo circa la metà dei criteri dell'asse; Arendt-Nielsen et al., 1997; Drewes et al., 1999; Rossel et al., 1999). Ci sono alcune prove di un aumento del TSP facilitato nelle persone con disturbi cervello-intestino, inclusi donne con dolore gastrointestinale funzionale non risolto/risolto (Dengler-Crish et al., 2011; 10–15 criteri dell'asse), individui che hanno vissuto traumi adiacenti a un FGID (Sherman et al., 2015; >15 criteri dell'asse) e pazienti con IBS che valutano costantemente il dolore iniziale come elevato (Zhou et al., 2011; 10–15 criteri dell'asse). Tuttavia, riguardo quest'ultimo studio, Zhou et al. (2011) non hanno specificato se fossero pianificate analisi di sottogruppo, limitando l'interpretazione dei loro risultati (Kasenda et al., 2014). Un altro studio ha osservato una riduzione del TSP facilitato nei bambini con dolore gastrointestinale ricorrente (Zohsel et al., 2008; 10–15 criteri dell'asse). Questo è notevole in quanto i bambini hanno mostrato negatività affettiva e catastrofizzazione, tipicamente associate a soglie del dolore più basse e livelli più elevati di processi facilitatori (Edwards et al., 2006). Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela; Zohsel et al. (2008) hanno applicato i criteri di inclusione di ≥2 episodi di dolore al mese piuttosto che il criterio ufficiale di ≥3 al mese (Apley, 1975) e hanno utilizzato un paradigma diverso in cui la forza della stimolazione veniva adattata alle soglie individuali di rilevamento del dolore.

Infine, gli studi che esplorano i risultati del TSP in IBD, che ha processi patologici chiaramente definiti, non hanno riportato risultati significativi (Falling et al., 2021; Huehne et al., 2009; Munster et al., 2015; >15, 10–15, e 10–15 criteri dell'asse).

Per quanto riguarda i fattori psicologici, Walker et al. (2012) hanno riportato un TSP facilitato maggiore nelle persone classificate come "disfunzionali ad alta intensità dolorosa" rispetto a quelle "adattive a bassa intensità dolorosa" quando veniva applicata una temperatura target di 48°C durante un paradigma di TSP. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze nei report del dolore a 47°C (Morris et al., 2021; Walker et al., 2012; entrambi soddisfacenti i criteri >15 dell'asse). Poiché questi non erano paradigmi di stimolazione compensatoria, questa divergenza imprevista potrebbe riflettere un fallimento nel replicare i risultati. La risposta al TSP non correlava con fattori psicologici nelle persone con IBD (Falling et al., 2022; criteri >15 dell'asse).

Data la relativamente alta prevalenza di donne con dolore gastrointestinale funzionale (Kim & Kim, 2018), è interessante che il TSP facilitato sia stato potenziato nelle donne, ma non negli uomini, con una storia di FAP (Dengler-Crish et al., 2011). In precedenza sono stati riportati differenze nei proces-

si facilitatori tra i sessi (Fillingim et al., 1998; Robinson & Gebhart, 2008), e ciò potrebbe indicare che gli ormoni sessuali interagiscono con i processi del dolore neurale (Keogh, 2008) lungo l'asse cervello-intestino (Fichna & Storr, 2012; Jones et al., 2006). Un altro effetto di sottogruppo è stato osservato da Sherman et al. (2015), che hanno trovato una maggiore facilitazione nelle persone con FGID e trauma adiacente dopo aver controllato per ansia e stato d'animo. Potenzialmente, la disregolazione prolungata dello stress durante la risposta di vita porta a cambiamenti nell'elaborazione sensoriale lungo l'asse cervello-intestino (Fichna & Storr, 2012; Jones et al., 2006), ma questo dovrebbe essere indagato in uno studio prospettico di coorte.

Il potenziamento della facilitazione del dolore nelle donne con FAP infantile, indipendentemente dal fatto che sia risolto o in corso (Dengler-Crish et al., 2011), è coerente con i rapporti di guadagno sensoriale indiscriminato nella neuropatia (Forstenpointner et al., 2021), e potrebbe indicare che il dolore gastrointestinale infantile porta a cambiamenti a lungo termine nella facilitazione del trattamento che non si manifesta come stato doloroso fino a quando il sistema non viene messo alla prova. Rimangono domande se (1) l'elaborazione nocicettiva alterata in persone senza dolore con una storia di FAP rappresenti una vulnerabilità pre-loading e possa causare la riemersione del dolore gastrointestinale successivamente e/o mettere gli individui a rischio maggiore di sviluppare dolore cronico dopo un evento scatenante e (2) i controlli discendenti convergenti nel corno dorsale spinale inibiscano il flusso nocicettivo potenziato e riducano la percezione finale di una "sfida" del dolore gastrointestinale (Albusoda et al., 2018; Lewis et al., 2012; Marcuzzi et al., 2019).

4.1 | Direzioni future

La standardizzazione insufficiente in termini di scelta e esecuzione del modello introduce bias e riduce la generalizzabilità dei risultati. Gli sforzi futuri dovrebbero affrontare queste problematiche. In particolare, le sessioni di familiarizzazione sono state riferite in modo incoerente tra gli studi. Uno studio ha fornito descrittori verbali dei valori lungo la NRS aumentando potenzialmente il grado in cui i fattori cognitivi influenzano le valutazioni del dolore (Zhou et al., 2011). Tre studi hanno implicato che i test sono stati eseguiti durante procedure presso ospedali che potrebbero indurre ansia e influenzare i risultati (Arendt-Nielsen et al., 1997; Drewes et al., 1999; Rossel et al., 1999). Le considerazioni sul calcolo dei risultati del TSP dovrebbero essere affrontate. Recentemente, il gruppo di Bannister ha iniziato a dividere la somma delle valutazioni di intensità del dolore evocate da tutti i dieci stimoli per la risposta teorica non potenziata – cioè, 10 volte la valutazione dell'intensità del dolore del primo stimolo. Questo concorda con i metodi utilizzati negli studi sugli animali e consente confronti traslazionali. Inoltre, evita problemi riguardanti la linearità (quando viene calcolata una pendenza) e garantisce che i calcoli includano tutte le risposte. I protocolli pubblicati devono anche essere completi e inequivocabili, poiché i malintesi possono portare ad errori spiacevoli come illustrato da Chen et al. (2022), che aggiunsero 0,1 alla stimolazione di riferimento quando le persone valutavano il loro dolore come zero. Il protocollo a cui facevano riferimento affermava "per le valutazioni del dolore da pin prick leggera pressione, è stato aggiunto un piccolo valore costante (+0,1) prima della trasformazione logaritmica per evitare la perdita di valori zero", senza chiarire che ciò non si applica alla misura WUR (Rolke, Magerl, et al., 2006, p. 81). Infine, abbiamo riscontrato che i criteri di selezione per i gruppi di controllo a volte erano poco definiti (Munster et al., 2015). I risultati del TSP saranno influenzati da meccanismi altamente variabili, inclusi i processi modulatori discendenti e propriospinali, il che significa che controllare la variabilità in termini di considerazioni sul reclutamento è un aspetto importante della standardizzazione. Una dichiarazione di consenso ha fatto diverse proposte per il reclutamento dei soggetti di controllo per i test sensoriali (Gierthmuhlen et al., 2015).

Per quanto riguarda la questione se i processi facilitatori siano rilevanti per il dolore gastrointestinale, non siamo in grado di fornire una risposta chiara, e la nostra capacità di trarre conclusioni riguardo i fondamenti meccanistici del dolore gastrointestinale è altrettanto limitata. I risultati dei sottogruppi dovrebbero essere avvalorati, e la ricerca futura nelle

popolazioni con IBD dovrebbe investigare se il TSP facilitato è rilevante per coloro che provano dolore gastrointestinale in assenza di fattori patologici. Potenzialmente, dopo che i protocolli saranno standardizzati e i risultati replicati, sarebbe possibile investigare se la facilitazione del dolore nelle persone con dolore gastrointestinale sia influenzata dai processi psicologici. Una discussione approfondita di questo non è stata possibile nei parametri di questo studio.

4.2 | Limiti della revisione

L'estrazione dei dati è stata condotta da una sola persona (DH). Un altro limite riguarda l'entità – o la causa – del dolore che le persone hanno sperimentato al momento del test. Ad esempio, mentre il dolore gastrointestinale è prevalente nei pazienti con IBD, potrebbe manifestarsi solo durante la malattia attiva – quando è probabilmente indotto da mediatori infiammatori – o non essere esperito affatto (Zeitz et al., 2016). Inoltre, i protocolli dilatati mostrano spesso un aumento delle valutazioni del dolore alla stimolazione ripetuta nonostante tassi di impulsi lenti (ad esempio, Munakata et al., 1997). Se ciò rifletta un processo neurale distinto e/o sottenda – o almeno influenzi – i nostri risultati, rimane poco chiaro. Le correlazioni non significative tra il TSP tonico e fasico nei pazienti con fibromialgia indicano processi distinti (Castelo-Branco et al., 2022), tuttavia, per quanto ne sappiamo, ciò non è stato esplorato nelle persone con dolore gastrointestinale. In particolare, i dati non pubblicati di un abstract nell'ambito dinuna conferenza hanno indicato un effetto di tetto nelle valutazioni del dolore in IBS durante l'applicazione del modello TSP a causa di valutazioni iniziali più elevate (Heymen et al., 2011). Infine, l'eterogeneità nell'esecuzione deimodelli, nelle popolazioni target e nelle domande di studio, le dimensioni ridotte del campione e il reclutamento non mirato delle popolazioni di controllo, hanno impedito l'esecuzione di una meta-analisi. Tuttavia, abbiamo fornito una panoramica completa dello stato delle evidenze e fatto raccomandazioni per studi futuri eseguendo una sintesi narrativa sia dell'esecuzione del modello TSP che dei risultati.

5 | CONCLUSIONI

Ci sono prove preliminari che i processi facilitatori del dolore, come evidenziato da un risultato di TSP facilitato, possano contribuire al dolore gastrointestinale funzionale, in particolare nelle donne e in coloro che hanno una storia di trauma, ma non al dolore gastrointestinale nelle persone con IBD. Non è chiaro se le persone con IBD abbiano riferito il dolore come sintomo, il che potrebbe limitare le conclusioni tratte. Per promuovere il confronto e la sintesi dei dati, è fondamentale protocollare i modelli (inclusa la gestione dei dati), garantire che i ricercatori siano espliciti riguardo alle deviazioni dai protocolli con una spiegazione del motivo, e fornire ai revisori e agli editori gli strumenti o le linee guida appropriate per valutare l'esecuzione dei modelli.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori
Tutti gli autori, tranne SM che purtroppo è scomparso durante il processo di revisione, hanno discusso i risultati e commentato il testo. DH: ha concettualizzato e progettato lo studio; estratto, analizzato e interpretato i dati; ha redatto e rivisto l'articolo. MM: ha analizzato e interpretato i dati; ha rivisto l'articolo. TC: ha concettualizzato e progettato lo studio; analizzato e interpretato i dati; ha rivisto l'articolo. SM: concettualizzato e progettato lo studio; ottenuto finanziamenti. RMM: concettualizzato e progettato lo studio; ha acquisito i fondi; interpretato i dati; rivisto l'articolo. KB: ha concettualizzato e progettato lo studio; analizzato e interpretato i dati; redatto e rivisto l'articolo.

Informazioni sui finanziamenti
Questo studio rappresenta una ricerca indipendente finanziata dal National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre a South London e Maudsley NHS Foundation Trust and King's College di Londra, sotto forma di borsa di dottorato per DH. RMM e KB sono anche in parte finanziati dal National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College di Londra. Le opinioni espresse sono quelle dell'autore/degli autori e non necessariamente quelli del NHS, Servizio Sanitario Nazionale, del NIHR o del Department of Health and Social Care.

Dichiarazione di conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse o accordi finanziari in relazione alla ricerca

ORCID
Danielle Huisman https://orcid.org/0000-0001-6226-0834
Michael Mansfield https://orcid.org/0000-0003-4258-8247
Tatum M. Cummins https://orcid.org/0000-0002-3187-9738
Rona Moss- Morris https://orcid.org/0000-0002-2927-3446
Stephen B. McMahon https://orcid.org/0000-0003-4656-5536
Kirsty Bannister https://orcid.org/0000-0002-3043-3574

BIBLIOGRAFIA

Albusoda, A., Ruffle, J. K., Friis, K. A., Gysan, M. R., Drewes, A. M., Aziz, Q., & Farmer, A. D. (2018). Systematic review with meta-analysis: Conditioned pain modulation in patients with the irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology &Therapeutics, 48(8), 797–806. https:// doi. org/ 10. 1111/ apt.14965

Apley, J. (1975). The child with abdominal pains (2nd ed.). Blackwell Scientific Publications.

Arendt-Nielsen, L., Drewes, A. M., Hansen, J. B., & Tage-Jensen, U. (1997). Gut pain reactions in man: An experimental investigation using short and long duration transmucosal electrical stimulation. Pain, 69(3), 255–262. https:// doi. org/ 10. 1016/ S0304 -3959(96) 03244 -7

Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M. B., Laursen, B. S., Madeleine, P., Simonsen, O. H., & Graven-Nielsen, T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. Pain, 149(3), 573–581. https:// doi. org/ 10. 1016/j. pain. 2010. 04. 003

Bannister, K., & Hughes, S. (2023). One size does not fit all: Towards optimising the therapeutic potential of endogenous pain modulatory systems. Pain, 164(1), e5–e9. https:// doi. org/ 10. 1097/j. pain. 00000 00000 002697

Bull, C., Byrnes, J., Hettiarachchi, R., & Downes, M. (2019). A systematic review of the validity and reliability of patient-reported experience measures. Health Services Research, 54(5), 1023–1035. https:// doi. org/ 10. 1111/ 1475-6773.13187

Castelo-Branco, L., Cardenas-Rojas, A., Rebello-Sanchez, I., Pacheco-Barrios, K., de Melo, P. S., Gonzalez-Mego, P., Marduy, A., Vasquez-Avila, K., Costa Cortez, P., Parente, J., Teixeira, P. E. P., Rosa, G., McInnis, K., Caumo, W., & Fregni, F. (2022). Temporal summation in fibromyalgia patients: Comparing phasic and tonic paradigms. Frontiers in Pain Research, 3, 881543. https:// doi. org/ 10. 3389/ fpain. 2022. 881543

Chen, J., Barandouzi, Z. A., Lee, J., Xu, W., Feng, B., Starkweather, A., & Cong, X. (2022). Psychosocial and sensory factors contribute to self-reported pain and quality of life in young adults with irritable bowel syndrome. Pain Management Nursing, 23(5), 646–654. https:// doi. org/ 10. 1016/j. pmn. 2021. 12. 004

Coates, M. D., Johri, A., Gorrepati, V. S., Maheshwari, P., Dalessio, S., Walter, V., Stuart, A., Koltun, W., Bernasko, N., Tinsley, A., Williams, E. D., & Clarke, K. (2021). Abdominal pain in quiescent inflammatory bowel disease. International Journal of Colorectal Disease, 36(1), 93–102. https:// doi. org/ 10. 1007/ s0038 4-020- 03727-3

De la Coba, P., Bruehl, S., Garber, J., Smith, C. A., & Walker, L. S. (2018). Is resolution of chronic pain associated with changes in blood pressure-related hypoalgesia? Annals of Behavioral Medicine, 52(7), 552–559. https:// doi. org/ 10. 1093/ abm/ kax021

Dengler-Crish, C. M., Bruehl, S., & Walker, L. S. (2011). Increased wind-upto heat pain in women with a childhood history of functional abdominal pain. Pain, 152(4), 802–808. https:// doi.org/ 10. 1016/j. pain. 2010. 12. 032

Downes, M. J., Brennan, M. L., Williams, H. C., & Dean, R. S. (2016). Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). BMJ Open, 6(12), e011458. https:// doi. org/ 10. 1136/ bmjop en-2016-011458

Drewes, A. M., Petersen, P., Qvist, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (1999). An experimental pain model based on electric stimulations of the colon mucosa. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 34(8), 765–771. https:// doi. org/ 10. 1080/00365 52997 50025688

Dros, J., Wewerinke, A., Bindels, P. J., & van Weert, H. C. (2009). Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: A systematic review. Annals of Family Medicine, 7(6), 555–558. https:// doi. org/ 10. 1370/ afm. 1016

Drossman, D. A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. https:// doi. org/ 10. 1053/j. gastro. 2016. 02. 032

Edwards, R. R., Smith, M. T., Stonerock, G., & Haythornthwaite, J. A. (2006). Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. The Clinical Journal of Pain, 22(8), 730–737. https:// doi. org/ 10. 1097/ 01. ajp. 00002 10914.72794. bc

Fairbrass, K. M., Costantino, S. J., Gracie, D. J., & Ford, A. C. (2020). Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 5(12), 1053–1062. https:// doi. org/ 10. 1016/ s2468-1253(20) 30300 -9

Falling, C., Stebbings, S., David Baxter, G., Siegel, C. A., Gearry, R. B., Nijs, J., & Mani, R. (2021). Symptoms of central sensitization in patients with inflammatory bowel diseases: A case-control study examining the role of musculoskeletal pain and psychological factors. Scandinavian Journal of Pain, 21(2), 283–295. https:// doi. org/ 10. 1515/ sjpai n-2020-0109

Falling, C. L., Stebbings, S., David Baxter, G., Siegel, C. A., Gearry, R. B., & Mani, R. (2022). Somatosensory assessments in patients with inflammatory bowel disease: A cross-sectional-study examining pain processing pathways and the role of multiple patient factors. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 34(5), 503–511. https:// doi. org/ 10. 1097/ MEG. 00000 00000 002354

Fichna, J., & Storr, M. A. (2012). Brain-gut interactions in IBS.BFrontiers in Pharmacology, 3, 127. https:// doi. org/ 10. 3389/fphar. 2012. 00127

Fillingim, R., Maixner, W., Kincaid, S., & Silva, S. (1998). Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. Pain, 75(1), 121–127. https://doi. org/10.1016/s0304-3959(97)00214-5

Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Hauser, W. (2021). Nociplastic pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. Lancet, 397(10289), 2098–2110. https:// doi. org/ 10. 1016/ S0140 -6736(21) 00392 -5

Forstenpointner, J., Ruscheweyh, R., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K., Finnerup, N. B., Freynhagen, R., Gierthmuhlen, J., Hansson, P., Jensen, T. S., Maier, C., Rice, A. S. C., Segerdahl, M., Tolle, T., Treede, R. D., & Vollert, J. (2021). No pain, still gain (of function): The relation between sensory profiles and the presence or absence of self-reported pain in a large multicenter cohort of patients with neuropathy. Pain, 162(3), 718–727. https:// doi. org/ 10. 1097/j. pain. 00000 00000002058

Gierthmuhlen, J., Enax-Krumova, E. K., Attal, N., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N. B., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Freynhagen, R., Kennedy, J. D., Mainka, T., Rice, A. S. C., Segerdahl, M., Sindrup, S. H., Serra, J., Tolle, T., Treede, R. D., Baron, R., & Maier, C. (2015). Who is healthy? Aspects to consider when including healthy volunteers in QST–based studies- a consensus statement by the EUROPAIN and NEUROPAIN consortia. Pain, 156(11), 2203–2211. https://doi. org/10.1097/j.pain. 00000 00000 000227

Gombert, S., Rhein, M., Winterpacht, A., Munster, T., Hillemacher, T., Leffler, A., & Frieling, H. (2019). Transient receptor potential ankyrin 1 promoter methylation and peripheral pain sensitivity in Crohn's disease. Clinical Epigenetics, 12(1), 1. https:// doi. org/ 10. 1186/ s1314 8-019-0796-9

Greenspan, J. D., Slade, G. D., Rathnayaka, N., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., & Maixner, W. (2020). Experimental pain sensitivity in subjects with temporomandibular disorders and multiple other chronic pain conditions: The OPPERA prospective cohort study. Journal of Oral & Facial Pain and Headache, 34, s43–s56. https:// doi. org/ 10. 11607/ ofph. 2583

Heymen, S., Palsson, O. S., Maixner, W., Gangarosa, L. M., Girdler, S., & Whitehead, W. E. (2011). Temporal summation in patients with irritable bowel syndrome (IBS) compared to healthy controls (HC). Gastroenterology, 140(5), S–539. https:// doi. org/ 10. 1016/ s0016 -5085(11) 62234-8

Huehne, K., Leis, S., Muenster, T., Wehrfritz, A., Winter, S., Maihofner, C., Foertsch, T., Croner, R., Reis, A., Winterpacht, A., & Rautenstrauss, B. (2009). High post surgical opioid requirements in Crohn's disease are not due to a general change in pain sensitivity [research support, non-U.S. Gov't]. EuropeanJournal of Pain, 13(10), 1036–1042. https:// doi. org/ 10. 1016/j.ejpain. 2008. 12. 004

Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & van Tilburg, M. (2016). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology, 150(6), 1456-1468.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015

Jones, M. P., Dilley, J. B., Drossman, D., & Crowell, M. D. (2006). Brain-gut connections in functional GI disorders: Anatomic and physiologic relationships. Neurogastroenterology and Motility, 18(2), 91–103. https:// doi. org/ 10. 1111/j. 1365-2982.2005. 00730. x

Kasenda, B., Schandelmaier, S., Sun, X., von Elm, E., You, J., Blümle, A., Tomonaga, Y., Saccilotto, R., Amstutz, A., Bengough, T., Meerpohl, J. J., Stegert, M., Olu, K. K., Tikkinen, K. A. O., Neumann, I., Carrasco-Labra, A., Faulhaber, M., Mulla, S. M., Mertz, D., … Briel, M. (2014). Subgroup analyses in randomised controlled trials: Cohort study on trial protocols and journal publications. BMJ, 3, 4921. https:// doi. org/ 10. 1136/ bmj. g4921

Keogh, E. (2008). Sex differences in pain. Reviews in Pain, 2(2), 4–7. https:// doi. org/ 10. 1177/ 20494 63708 00200203

Kim, Y. S., & Kim, N. (2018). Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 24(4), 544–558. https:// doi. org/ 10. 5056/ jnm18082

Lawson, I. (2018). Monofilaments. Occupational Medicine, 68(8), 559–561. https:// doi. org/ 10. 1093/ occmed/ kqy116

LeResche, L., Turner, J. A., Saunders, K., Shortreed, S. M., & Von Korff, M. (2013). Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. The Journal of Pain, 14(12), 1663–1670. https:// doi. org/ 10. 1016/j. jpain. 2013. 08. 008

Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. The Journal of Pain, 13(10), 936–944. https:// doi. org/ 10. 1016/j. jpain. 2012. 07. 005

Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. Gastroenterology, 130(5), 1480–1491. https:// doi. org/ 10. 1053/j.gastro. 2005. 11. 061

Marcuzzi, A., Chakiath, R. J., Siddall, P. J., Kellow, J. E., Hush, J. M., Jones, M. P., Costa, D. S. J., & Wrigley, P. J. (2019). Conditioned pain modulation (CPM) is reduced in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of CPM and the role of psychological factors. Journal of Clinical Gastroenterology, 53(6), 399–408. https:// doi. org/ 10. 1097/ MCG. 00000 00000 001181

Mendell, L. M., & Wall, P. D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated Fibres. Nature, 206, 97–99. https:// doi. org/ 10. 1038/ 206097a0

Morris, M. C., Bruehl, S., Stone, A. L., Garber, J., Smith, C., Palermo, T. M., & Walker, L. S. (2021). Does quantitative sensory testing
improve prediction of chronic pain trajectories? A longitudinal study of youth with functional abdominal pain participating in a randomized controlled trial of cognitive behavioral treatment. Clinical Journal of Pain, 37(9), 648–656. https:// doi. org/ 10. 1097/ AJP. 00000 00000 000956

Munakata, J., Naliboff, B., Harraf, F., Kodner, A., Lembo, T., Chang, L., Silverman, D. H., & Mayer, E. A. (1997). Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 112(1), 55–63. https:// doi. org/ 10. 1016/ s0016 -5085(97) 70219 -1

Munster, T., Eckl, S., Leis, S., Gohring-Waldeck, G., Ihmsen, H., & Maihofner, C. (2015). Characterization of somatosensory profiles in patients with Crohn's disease. Pain Practice, 15(3), 265– 271. https:// doi. org/ 10. 1111/ papr. 12182

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. Lancet, 390(10114), 2769–2778. https:// doi. org/ 10. 1016/ S0140 -6736(17) 32448 -0

Ohrbach, R., Sharma, S., Fillingim, R. B., Greenspan, J. D., Rosen, J. D., & Slade, G. D. (2020). Clinical characteristics of pain among five chronic overlapping pain conditions. Journal of Oral & Facial Pain and Headache, 34(Suppl), s29–s42. https:// doi. org/ 10. 11607/ ofph. 2573

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. https:// doi. org/ 10. 1136/ bmj. n71

Price, D. D. (1972). Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. Experimental Neurology, 37(2), 371–387. https:// doi. org/ 10. 1016/ 0014-4886(72) 90081-7

Price, D. D., & Dubner, R. (1977). Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. The Journal of Investigative Dermatology, 69(1), 167–171. https:// doi. org/ 10. 1111/ 1523-1747. ep124 97942

Robinson, D. R., & Gebhart, G. F. (2008). Inside information: Theunique features of visceral sensation. Molecular Interventions,8(5), 242–253. https:// doi. org/ 10. 1124/ mi.8. 5. 9

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, D. R., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., … Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German research network on neuropathic pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain, 123(3), 231–243. https:// doi. org/ 10. 1016/j. pain. 2006. 01. 041

Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. European Journal of Pain, 10(1), 77–88. https:// doi. org/ 10. 1016/j. ejpain. 2005. 02. 003

Rossel, P., Drewes, A. M., Petersen, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (1999). Pain produced by electric stimulation of the rectum in patients with irritable bowel syndrome: Further evidence of visceral hyperalgesia. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 34(10), 1001–1006. https:// doi. org/ 10. 1080/ 00365 52997 50025101

Sherman, A. L., Morris, M. C., Bruehl, S., Westbrook, T. D., & Walker, L. S. (2015). Heightened temporal summation of pain in patients with functional gastrointestinal disorders and history of trauma. Annals of Behavioral Medicine, 49(6), 785–792. https:// doi. org/ 10. 1007/ s1216 0-015-9712-5

Slade, G. D., Greenspan, J. D., Fillingim, R. B., Maixner, W., Sharma, S., & Ohrbach, R. (2020). Overlap of five chronic pain conditions: Temporomandibular disorders, headache, Back pain, irritable bowel syndrome, and fibromyalgia. Journal of Oral & Facial Pain and Headache, 34(Suppl), s15–s28. https:// doi. org/10. 11607/ ofph. 2581

Sperber, A. D., Dumitrascu, D., Fukudo, S., Gerson, C., Ghoshal, U. C., Gwee, K. A., Hungin, A. P. S., Kang, J. Y., Minhu, C., Schmulson, M., Bolotin, A., Friger, M., Freud, T., & Whitehead, W. (2017). The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome foundation working team literature review. Gut, 66(6), 1075–1082. https:// doi. org/ 10. 1136/ gutjn l-2015-311240

Targownik, L. E., Sexton, K. A., Bernstein, M. T., Beatie, B., Sargent, M., Walker, J. R., & Graff, L. A. (2015). The relationship among perceived stress, symptoms, and inflammation in persons with inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology, 110(7), 1001–1012. https:// doi. org/ 10. 1038/ajg. 2015.147

The EndNote Team. (2013). Endnote. In (Version Endnote 20.6) [64 bit]. Clarivate.

Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. Neuron, 55(3), 377–391. https://doi. org/ 10. 1016/j. neuron. 2007. 07. 012

Thompson, W. G., Drossman, D. A., Heaton, K. W., & Kruis, W. (1989). Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. Gastroenterology international, 2(2), 92-95.

Walker, L. S., Sherman, A. L., Bruehl, S., Garber, J., & Smith, C. A. (2012). Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood.
Pain, 153(9), 1798–1806. https:// doi. org/ 10. 1016/j. pain. 2012. 03. 026

Woolf, C. J., Bennett, G. J., Doherty, M., Dubner, R., Kidd, B., Koltzenburg, M., Lipton, R., Loeser, J. D., Payne, R., & Torebjork, E. (1998). Towards a mechanism-based classification of pain? Pain, 77(3), 227–229. https:// doi. org/ 10. 1016/ s0304 -3959(98)00099 -2

Zeitz, J., Ak, M., Muller-Mottet, S., Scharl, S., Biedermann, L., Fournier, N., Frei, P., Pittet, V., Scharl, M., Fried, M., Rogler, G., Vavricka, S., & Swiss, I. B. D. C. S. G. (2016). Pain in IBD patients: Very frequent and frequently insufficiently taken into account. PLoS One, 11(6), e0156666. https:// doi. org/ 10. 1371/ journ al. pone. 0156666

Zhou, Q., Price, D. D., Callam, C. S., Woodruff, M. A., & Verne, G. N. (2011). Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor on temporal summation of second pain (wind-up) in irritable bowel syndrome. The Journal of Pain, 12(2), 297–303. https:// doi. org/10.1016/j. jpain. 2010. 09. 002

Zohsel, K., Hohmeister, J., Flor, H., & Hermann, C. (2008). Somatic pain sensitivity in children with recurrent abdominal pain. The American Journal of Gastroenterology, 103(6).

Come citare l'articolo:
Ulteriori informazioni di supporto possono essere trovate online alla fine dell'articolo originale.

How to cite this article: Huisman, D., Mansfield, M., Cummins, T. M., Moss-Morris, R., McMahon, S.B., & Bannister, K. (2024). Gastrointestinal pain: A systematic review of temporal summation of pain paradigms and outcomes. European Journal of Pain, 28, 1450–1467. https://doi.org/10.1002/ejp.2283