



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2022/2023

Campus Universitario di Savona

FATTORI PSICOSOCIALI E ALTERAZIONI FUNZIONALI CEREBRALI: REVISIONE DELLA LETTERATURA DI STUDI DI CORRELAZIONE

Candidato:

Gianluca Ossola

Relatori:

Riccardo Gambugini

Valentina Lazzari

Sommario

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	2
2. MATERIALI E METODI	5
2.1 Strategie di ricerca	5
2.2 Selezione degli studi	5
2.3 Raccolta dati	6
2.4 Risk of bias	7
2.5 Sintesi dei dati.....	7
3. RISULTATI	8
4. DISCUSSIONE	26
5. CONCLUSIONI	28
BIBLIOGRAFIA	29
ALLEGATI.....	32

ABSTRACT

Background: La presenza di dolore cronico ha un impatto negativo sulle persone che ne soffrono, riducendone la qualità della vita. Nella visione biopsicosociale vengono individuate diverse categorie di fattori legati alla patologia che oltre ai cambiamenti biologici possono influenzare la condizione di salute. I fattori psicosociali negativi possono essere riassunti nelle tre categorie di fattori psicologici, fattori sociali/lavorativi e presenza di problematiche riconducibili a disturbi psichiatrici. A livello cerebrale non è ancora chiaro quali aree possano essere coinvolte nel sostentamento di condizioni di dolore cronico, e se alcune di queste possano essere correlate alla presenza di fattori psicosociali negativi.

Obiettivi: Indagare l'esistenza di correlazioni tra network funzionali di aree cerebrali e la presenza di fattori psicosociali negativi in pazienti affetti da dolore cronico muscoloscheletrico.

Metodi: È stata effettuata una revisione sistematica che ha ricercato studi trasversali osservazionali che valutassero la presenza di correlazione tra aree cerebrali e fattori psicosociali negativi in pazienti con dolore cronico utilizzando tecniche di imaging cerebrale funzionale. Sono state indagate le banche dati PubMed, Cochrane, Scopus e Web of Science considerando gli articoli precedenti 11.04.2023. Un revisore ha effettuato lo screening degli abstract, la lettura dei full text, l'estrazione dei dati e la valutazione del risk of bias degli articoli inclusi.

Risultati: Sono stati ottenuti 3151 articoli, dei quali 23 sono stati inclusi nella revisione. Diverse aree cerebrali sono state individuate come correlate alla presenza di fattori psicosociali negativi, tuttavia i risultati dei vari studi non sono stati facilmente comparabili per via dell'eterogeneità dei campioni o dei metodi di valutazione utilizzati. I fattori psicosociali negativi indagati maggiormente sono stati ansia, depressione e catastrofizzazione. Network funzionali comprendenti aree come la corteccia prefrontale o il talamo sono risultati correlati ad ansia e catastrofizzazione in più di uno studio.

Conclusioni: Sembrano esserci numerose aree cerebrali correlate funzionalmente alla presenza di fattori psicosociali negativi in presenza di dolore cronico, ma non sembrano esserci ancora dati a sufficienza per individuarne alcune di maggiormente rappresentative. Inoltre sembrano essere indagati solo una cerchia ristretta di fattori psicosociali negativi quali ansia, depressione e catastrofizzazione. Non sono emersi studi longitudinali che valutassero gli effetti nel tempo dell'esposizione a fattori psicosociali negativi.

1. INTRODUZIONE

La persistenza del dolore sta diventando sempre di più una problematica di salute a livello globale, anche per via del fatto che spesso non viene ancora diagnosticato o trattato adeguatamente. Si stima che si faccia diagnosi di dolore cronico in un adulto su 10 in più ogni anno, e come conseguenza si ha un notevole impatto negativo sulle attività, partecipazione sociale e qualità della vita delle persone che ne soffrono (1,2). Per definire il dolore cronico è stato scelto un criterio temporale: “Il dolore cronico è un dolore che dura o si ripresenta per più di tre mesi” (3). Nonostante possa sembrare semplice utilizzare questo criterio temporale per definire un paziente “cronico”, nella realtà esiste confusione nell’assegnare un’etichetta diagnostica al paziente data dal fatto che spesso si usano in maniera inappropriata termini legati ad un’area del corpo, a un tessuto affetto o a uno stato di malattia associato, certamente più legati ad un modello biomedico che ad una visione basata su un modello biopsicosociale (4,5).

Nella visione biopsicosociale diventa più appropriato vedere il dolore cronico come un disordine o una condizione a lungo termine che sottende una serie di meccanismi patofisiologici che possono essere comuni a diverse problematiche e che possano realmente essere il target del trattamento (4). Infatti il dolore cronico è una condizione nella quale giocano un ruolo importante una serie di fattori soggettivi di natura psicosociale che, strettamente legati anche ai meccanismi biologici, influenzano la percezione del dolore e dello stato di malattia. Non sarebbe corretto, infatti, cercare di comprendere un fenomeno come il dolore senza analizzare quelli che possono essere i cambiamenti biologici, lo stato psicologico e il contesto sociale nel quale il paziente è inserito (5).

Dal punto di vista biologico il dolore può essere analizzato andando a studiare le risposte cerebrali che si hanno in sua presenza. Diversi studi di neuroimaging sembrano confermare che l’attività cerebrale evocata da condizioni dolorose sia localizzata in determinate aree, che tuttavia non sono specifiche per identificarlo in maniera univoca, in quanto queste aree cerebrali svolgono classicamente anche funzioni di altro tipo contenendo neuroni che rispondono a stimoli di altra natura (ad esempio attentiva, sensoriale o emotiva) (6). Per studiare le associazioni tra le diverse aree cerebrali si utilizzano tecniche di neuroimaging definite “funzionali”, ossia tecniche che cercano di misurare l’attività neuronale, sia in maniera diretta valutando i cambiamenti nell’attività elettrica o nel campo magnetico che si modificano in risposta all’attivazione cellulare, sia in maniera indiretta monitorando i cambiamenti metabolici indotti dall’attività dei neuroni che consumano energia quando si attivano. Alcune tra le principali tecniche di neuroimaging funzionale sono le seguenti:

risonanza magnetica funzionale (fMRI), tomografia ad emissione di positroni (PET), elettroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), stimolazione magnetica transcranica (TMS) e spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS) (7).

Dal punto di vista dei fattori psicosociali è presente una classificazione in tre categorie: fattori psicologici, considerati come reazioni maladattative al dolore, fattori sociali e lavorativi, legati alla percezione negativa del lavoro in sé e delle problematiche ad esso collegate e disturbi emotivi, intesi come veri e propri disturbi psicologici o psichiatrici. Queste categorie sono state studiate come possibili fattori di rischio per i pazienti che potevano portare a maggiore disabilità o problematiche lavorative. Sono state descritte in letteratura come “bandiere” a cui sono state assegnati diversi colori per identificarne la categoria: “bandiere gialle” per i fattori di rischio psicologici come paura riguardante il dolore o un danno fisico o credenze errate sullo stato di malattia; “bandiere blu” o “nere” per i fattori di rischio legati alla sfera lavorativa, come la percezione del contesto di lavoro come stressante, non supportivo o troppo esigente o le caratteristiche fisiche e retributive di tale contesto; “bandiere arancioni” per quei fattori di rischio psicologici che possono suggerire la presenza di vere e proprie patologie psicologiche che potrebbero necessitare del supporto di un professionista della salute mentale (8).

La transizione da una condizione di dolore acuto ad una di dolore cronico non è ancora stata del tutto chiarita, ma evidenze confermano che sia associata ad alterazioni del sistema nervoso sia a livello del midollo spinale che cerebrale, che possono portare a percepire il dolore come continuo o accentuato, come in condizioni di iperalgesia o allodinia (9,10). Dal momento che diverse aree e network cerebrali coinvolti nella percezione del dolore cronico sono anche coinvolti in altri compiti cognitivi, emotivi e sensoriali (10,11), diventa interessante indagare eventuali correlazioni presenti tra le alterazioni presenti nei soggetti con dolore cronico e la presenza di stati emotivi o cognitivi negativi o mal-adattativi (12). Malfliet et al. (12) hanno eseguito una revisione che andava ad indagare quali fossero le relazioni tra le alterazioni cerebrali, valutate con diverse metodiche di brain imaging, e fattori cognitivi ed emotivi legati al dolore in soggetti con dolore cronico, prendendo in considerazione i seguenti fattori cognitivi: kinesiophobia, paura del dolore, cognizione del dolore, percezione di malattia, attenzione al dolore, credenze psicologiche, paura del movimento, catastrofizzazione, percezione del dolore, ansia, attitudine psicosociale. La revisione ha trovato una chiara evidenza del fatto che le alterazioni cerebrali siano associate con alcuni di questi processi e che tutti questi fattori cognitivi ed emotivi abbiano mostrato legami con i dati di “resting state fMRI”,

un'analisi che studia le interazioni tra le diverse aree cerebrali mentre il soggetto non è coinvolto in nessuna attività particolare (12).

Essendo state indagate in questa revisione principalmente categorie di fattori psicosociali riconducibili alle “bandiere gialle”, risulta utile indagare quanto siano indagate le altre categorie in letteratura e se siano anch'esse correlate alla presenza di alterazioni cerebrali. Inoltre, indagando i motori di ricerca come PubMed si può notare che dal 2015, data fino alla quale è stata indagata la letteratura nella revisione di Malfliet et al. (12), il numero di articoli inerenti alla tematica in oggetto è cresciuto molto portando quindi alla necessità di valutare possibili nuove evidenze.

Questa revisione, quindi, vuole indagare quelli che possono essere i meccanismi di alterazione a livello corticale e sottocorticale che giustifichino la correlazione tra la presenza delle diverse categorie di fattori psicosociali negativi e il dolore cronico muscoloscheletrico, concentrandosi nello specifico sulle alterazioni di tipo funzionale tra le differenti aree del sistema nervoso centrale coinvolte.

2. MATERIALI E METODI

Per la realizzazione del protocollo è stata seguita la checklist PRISMA 2020 Checklist (13).

2.1 Strategie di ricerca

I principali termini chiave che sono stati utilizzati per la ricerca della letteratura sono relativi al dolore cronico (Chronic Pain), alle tre categorie di fattori psicosociali negativi o bandiere (Psychosocial Factors, Yellow flag, Orange flag, Blue/Black flag) e ad una serie di tecniche di imaging cerebrale utilizzate per la valutazione di connettività funzionale (Brain Imaging, Functional connectivity). Sono stati usati questi termini ed altri attinenti in diverse combinazioni.

Le banche dati che sono state indagate sono le seguenti: Pubmed, Cochrane, Web of science, Scopus. Sono stati inclusi studi di tipo osservazionale.

Si possono consultare le stringhe di ricerca per le varie banche dati nella sezione **ALLEGATO 1**.

2.2 Selezione degli studi

Gli studi ottenuti dalla ricerca effettuata sono stati valutati in base al titolo e all'abstract per individuare quelli potenzialmente da includere, per i quali poi è stato ricavato il full text per una valutazione più accurata dei criteri di inclusione ed esclusione, riportati di seguito.

Criteri di inclusione per gli studi:

- Trasversali;
- Osservazionali;
- Lingua inglese;
- Inclusione del seguente campione:
 - Soggetti con dolore muscoloscheletrico;
 - Presenza di dolore da almeno 3 mesi al momento della valutazione;
 - Valutazione nei partecipanti della presenza di fattori psicosociali negativi, relativamente alle tre categorie di bandiere (reazioni mal adattative al dolore, fattori sociali e lavorativi e disturbi emotivi)
- Valutazione con metodiche di brain imaging per lo studio di alterazioni di tipo funzionale.
- Presenza di almeno un'analisi di correlazione tra le misure di outcome per i fattori psicosociali negativi e la connettività funzionale, effettuata esclusivamente nel campione di soggetti con dolore cronico muscoloscheletrico.

Criteri di esclusione per gli studi:

- Studi che includano esclusivamente o in parte soggetti con:
 - Patologie neurologiche con danno primario a carico del sistema nervoso;
 - Presenza di dolore cronico esclusivamente legato a tumori, a danni del sistema nervoso centrale o periferico o dato da patologie viscerali;
- Studi su caso singolo.

Gli studi sono stati esclusi già dall'abstract qualora la tipologia di studio, il tipo di campione o altre caratteristiche riguardanti i criteri di inclusione/esclusione non fossero rispettati; mentre per quelli dove non fosse chiaro come comportarsi o quelli considerati idonei per l'inclusione è stato ricavato il full text per una valutazione più approfondita e per escludere ulteriori studi non compatibili.

Il tutto è stato effettuato da un solo revisore utilizzando il software Rayyan. È stata poi realizzata la flow chart per esemplificare le varie fasi dello screening, riportando quanti studi sono stati eliminati in ogni step.

2.3 Raccolta dati

Una volta selezionati gli studi da includere nella revisione, si è passati all'estrazione dei dati dai singoli lavori. Oltre alla tipologia di studio, i dati principali che sono stati ricavati sono relativi alla tipologia di pazienti inclusi nei singoli campioni, quindi dati demografici come sesso ed età e informazioni relative alla tipologia di pazienti con dolore inclusi.

Gli outcome indagati ai fini dell'elaborazione dei dati sono relativi all'associazione tra presenza di fattori psicosociali negativi nella popolazione inclusa e alterazioni di tipo funzionale a livello cerebrale. Sono stati ricavati dati sui questionari o scale di valutazione utilizzati per indagare la presenza di fattori psicosociali negativi e i dati specifici ricavati dagli esami strumentali di imaging cerebrale.

Lo scopo del presente studio è quello di rilevare correlazioni tra i due outcome citati (fattori psicosociali negativi e alterazioni di tipo funzionale cerebrale) e la finestra temporale di interesse è di tipo trasversale. Si vuole capire se in un dato momento pazienti con dolore cronico e fattori psicosociali negativi presenti in maniera documentata presentino alterazioni funzionali cerebrali sulla base di diverse tecniche di imaging. Sono quindi stati inclusi solamente studi che presentassero un disegno con finestra temporale trasversale o riconducibile ad essa. Sono stati inclusi solamente studi che esplicitamente dichiarassero di aver eseguito analisi di correlazione tra la presenza dei

fattori psicosociali negativi e le alterazioni funzionali cerebrali all'interno del solo campione comprendente i pazienti con il dolore cronico. Qualora venissero svolte analisi di altro tipo non sono state riportate nelle tabelle sinottiche riassuntive. Sono state riportate come dato aggiuntivo eventuali analisi di correlazione con fattori psicosociali negativi quando venivano eseguite su un gruppo di controllo con soggetti sani.

2.4 Risk of bias

Per la valutazione del risk of bias degli studi che sono stati inclusi si è scelto di utilizzare la Checklist for Analytical Cross Sectional Studies del Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools (JBI) (14), una scala di valutazione per studi trasversali.

2.5 Sintesi dei dati

Per effettuare la sintesi dei dati ottenuti dagli studi inclusi, sono state realizzate delle tabelle sinottiche contenenti le principali informazioni ricavate per poter avere una visione generale dal punto di vista descrittivo (tipologia di studio, caratteristiche del campione, metodi di valutazione fattori psicosociali, tecniche di brain imaging utilizzate, risultati principali, esposizione utilizzata). In più, qualora venisse calcolato dallo studio il coefficiente di correlazione tra le misure per i fattori psicosociali e alterazioni di tipo funzionale tra diverse aree cerebrali è stato riportato. Sono stati ricavati dagli studi inclusi solamente i dati relativi alle analisi di correlazione di nostro interesse, tralasciando altri tipi di analisi o confronti tra diversi gruppi qualora ce ne fossero. Sono stati riportati invece, come dato aggiuntivo, i valori delle analisi di correlazione con fattori psicosociali negativi quando venivano eseguiti anche sul gruppo di controllo con soggetti sani.

3. RISULTATI

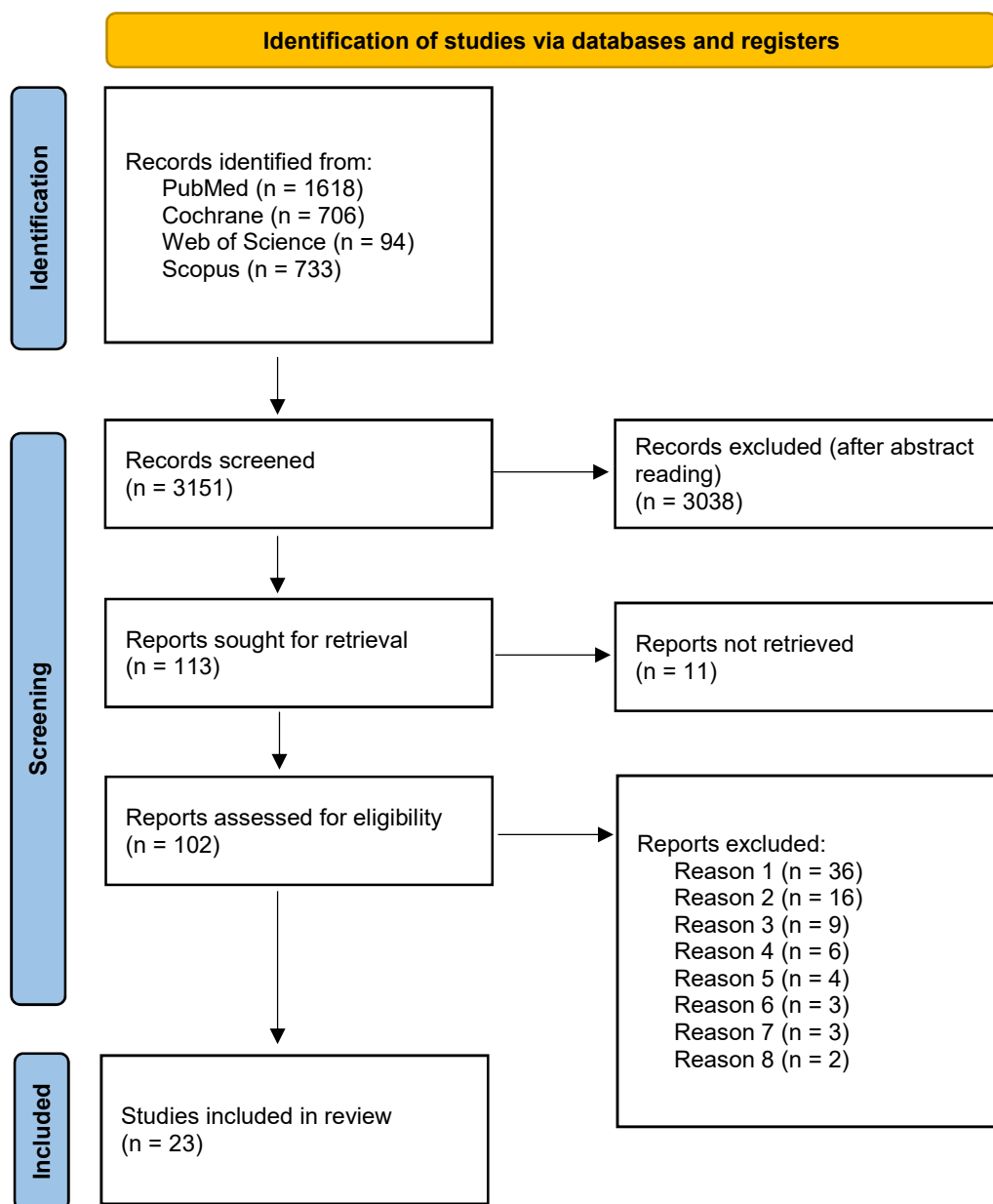


Figura 1. Ragioni esclusione: 1. No correlazione imaging/scale di outcome per fattori PS; 2. Campione non adatto; 3. Mancanza di imaging funzionale; 4. Solo analisi between gruppi; 5. Tipologia di studio non adatta; 6. Duplicato; 7. No scale di outcome per fattori PS; 8. Risultati non riportati in maniera chiara

Sono state indagate con le relative stringhe le banche dati PubMed, Cochrane, Web of Science e Scopus considerando tutti gli articoli precedenti al 11.04.2023 compreso. Sono risultati dalla ricerca un totale di 3151 articoli dei quali 3038 sono stati esclusi alla lettura dell'abstract, dei rimanenti 113 è stato ricercato il full-text. Di questi non è stato possibile reperire il full-text di 11 articoli.

Dei rimanenti 102 è stato letto e analizzato il full-text, portando all'inclusione di 23 articoli nella presente revisione. Si veda la **Figura 1** per i numeri precisi degli articoli e i passaggi del processo di selezione degli studi. Le ragioni di esclusione sono state diverse, la più frequente era la mancanza di analisi statistiche di correlazione tra le misure di outcome per i fattori psicosociali negativi e le analisi di imaging cerebrale effettuate.

Per vedere le caratteristiche principali e gli outcome degli studi inclusi si faccia riferimento alla **Tabella 1**. Tutti i 23 studi inclusi sono risultati di tipo cross-sectional, alcuni studi dichiaravano di prendere il campione da altri studi già effettuati (15–17).

Per quanto riguarda le tipologie di pazienti con dolore cronico inclusi, la maggior parte includeva partecipanti con fibromialgia (15,18–26) o low back pain cronico (16,22,27–31). Le altre popolazioni di pazienti risultate sono state disordini temporomandibolari cronici (32,33), emicrania (17,34), neck pain cronico (35,36), osteoartrosi di ginocchio (16) e sindrome dolorosa regionale cronica (37).

Le misure di outcome dei valori psicosociali negativi utilizzate negli studi inclusi riguardavano maggiormente presenza di sintomi ansiosi (15,19,25,26,28–30,32,36) o depressivi (15–17,19–22,25–27,30–32,36) e la presenza di reazioni maladattative al dolore o al movimento, quali catastrofizzazione (17,18,21,23,24,30,33,34), paura del dolore (37) e chinesiofobia (35).

Le tecniche di imaging funzionale cerebrale utilizzate sono state rappresentate maggiormente dalla risonanza magnetica funzionale (fMRI) (15–18,20–22,24,26,27,37) o resting state-fMRI (25,30–36). Le altre tecniche utilizzate sono state la tomografia ad emissione di positroni (PET) (27), la elettroencefalografia (EEG) (19), la spettroscopia protonica di risonanza magnetica (proton-MRSI) (28,29) e la spettroscopia di risonanza magnetica 3D (3D MRSI) (23).

I risultati statistici di correlazione tra scale di valutazione dei fattori psicosociali e analisi di connettività funzionale ottenuti dagli studi inclusi sono stati divisi principalmente in tre categorie: depressione, ansia e catastrofizzazione. Queste tipologie di outcome sono state indagate da numerosi studi di quelli inclusi. Uno studio ha preso in considerazione la chinesiofobia (35) mentre un altro la paura del dolore (37). Sono state realizzate delle tabelle riassuntive ordinando i risultati statistici in base alle categorie appena elencate (**Tabelle 2-5**).

Ciascuno dei tre gruppi identificati sono risultati correlati con diversi network funzionali cerebrali. Gli studi erano comunque molto eterogenei sia per tipologia di pazienti inclusi che per tipologia di

stimolo a cui questi venivano sottoposti. Di seguito verranno riportate quelle aree che sono risultate correlate significativamente alle misure di outcome psicosociali in più di uno studio:

- le misure di outcome che misuravano sintomi depressivi sono risultate correlate a network funzionali che comprendevano lo striato in due studi (22,32);
- le misure di outcome che misuravano sintomi ansiosi sono risultate correlate a network funzionali che comprendevano la corteccia prefrontale dorsolaterale in due studi (28,29), la corteccia cingolata in due studi (28,29) e il talamo in due studi (28,29);
- le misure di outcome che misuravano la catastrofizzazione sono risultate correlate a network funzionali coinvolgenti la corteccia cingolata posteriore in quattro studi (18,21,23,33), l'insula anteriore in due studi (23,34), la corteccia prefrontale laterale destra in due studi (24,34) e il talamo bilaterale in due studi (33,34).

Tra tutti gli studi inclusi nella revisione soltanto quattro di questi hanno eseguito analisi di correlazione tra network funzionali cerebrali e fattori psicosociali negativi anche sul campione sano (28, 33-35), sono stati riportati i dati nella **Tabella 1**. In tre di questi (28, 33, 34) una o più aree cerebrali che erano emerse come correlate in maniera significativa nei pazienti con dolore cronico sono risultate nel gruppo dei soggetti sani correlate in maniera negativa oppure la forza delle correlazioni risultava significativamente minore, suggerendo quindi la significatività della relazione tra fattori psicosociali negativi e dolore cronico muscoloscheletrico.

Per vedere l'esito della valutazione del rischio di bias dei singoli studi si faccia riferimento alla **Tabella 6**. Per quanto riguarda la valutazione del rischio di bias sono stati considerati sei punti su otto della Analytical Cross Sectional Studies del JBI, in quanto i punti cinque e sei facevano riferimento ai fattori confondenti che potevano influenzare l'outcome nel confronto tra gruppi. Dal momento che il quesito di ricerca non si prefiggeva di indagare differenze tra esposti e non esposti ad una condizione, non sono stati considerati rilevanti.

Una delle principali criticità emerse nella valutazione del rischio di bias è stata riguardo la descrizione dei soggetti inclusi o del setting da cui venivano reclutati (punto 2 della JBI), in quanto 8 studi non riportavano in maniera esaustiva la tabella con le informazioni demografiche (17,22,24,26,28,31,33,37) e altri due non riportavano precisamente la popolazione o la localizzazione della popolazione da cui è stato reclutato il campione (15,29).

L'altra principale criticità è stata riguardo alla misurazione degli outcome, in riferimento alla valutazione con tecniche di neuroimaging. Nonostante venisse descritto il procedimento e le

apparecchiature utilizzate non veniva quasi mai fatto riferimento alla formazione dei valutatori in merito a tali procedure. Soltanto due studi hanno fatto almeno un breve riferimento alla tipologia di professionisti impiegati nella realizzazione delle analisi di imaging (28,29).

Le altre voci analizzate nella valutazione del rischio di bias, tendenzialmente, non hanno fatto emergere altre criticità evidenti.

Studio	Tipologia di studio	Tipologia e n di partecipanti con dolore cronico	Misure di outcome fattori bps negativi	Tecnica di brain imaging funzionale	Risultati principali	Esposizione a task/stimolo durante imaging
Albrecht 2021	Cross sectional	cLBP, 25	BDI-1A	PET/fMRI	- Correlazione significativa positiva tra il segnale PET nella corteccia cingolata anteriore e BDI: $r=0.494$, $p=0.042$	Non presente
Balducci 2023	Cross sectional	Fibromialgia, 30	HAMD, HAMA	fMRI	- Non sono state trovate correlazioni significative tra ansia/depressione e corteccia pre-post centrale dx o opercolo centrale/corteccia pre-post centrale di sx	Reagire emotivamente ad immagini in modalità diverse (Attend, Reappraise, Suppress) annotando poi il dolore percepito
Chen 2022	Cross sectional	Disordini temporomandibolari cronici, 21	HAMD-17, HAMA-14	Rs-fMRI	- Correlazione positiva tra connettività funzionale tra corteccia orbitofrontale sx-striato ventrale sx e sintomi depressivi (HAMD): $r=0.741$, $p>0.001$ - Correlazione positiva tra connettività funzionale tra corteccia orbitofrontale dx-striato ventrale sx e sintomi depressivi (HAMD): $r=0.520$, $p=0.023$	Non presente
Davis 2016	Cross sectional	CLBP e OA di ginocchio, 42	BDI	fMRI	- Correlazione positiva tra CF nella corteccia prefrontale mediale mPFC/corteccia orbitofrontale mediale e BDI: $r=0.55$, $p>0.05$ - Correlazione negativa tra CF nella giunzione parietale	Non presente (Rimanere attenti e con gli occhi aperti per la durata dell'esame)

					temporale bilaterale e BDI: r=0.41, p<0.05	
Ellingsen 2022	Cross sectional	Fibromialgia, 79F	PCS	fMRI	- Correlazione positiva tra CF tra Salience Network e corteccia cingolata posteriore PCC e PCS: r=0.24, p<0.05	Non presente
Fischer- Jbali 2021	Cross sectional	Fibromialgia, 25F	BDI-II, STAI	EEG	- Correlazione significativa negativa tra ampiezza dell'onda P1 (forma d'onda che ha picco in area occipitale) e BDI: r=-0.436, p<0.05	Task di riconoscimento di colori contemporaneo ad esposizione di foto di volti con determinate espressioni emotive
Giesecke 2005	Cross sectional	Fibromialgia, 30 (12M, 18F)	CES-D	fMRI	- Correlazione tra CF nell'insula anteriore controlaterale allo stimolo doloroso applicato e CES-D: r=0.51, p<0.05 - Correlazione tra CF nell'amigdala controlaterale allo stimolo doloroso applicato e CES-D: r=0.40, p<0.001 - Correlazione tra CF nell'amigdala omolaterale allo stimolo doloroso applicato e CES-D: r=0.50, p<0.05	Stimoli pressori dolorosi di varia intensità
Gracely 2004	Cross sectional	Fibromialgia, 29 (10M 19F)	CES-D, CSQ- catastrophizing	fMRI	Correlazione significativa tra CSQ- Catastrophizing e: - Claustro ipsilaterale: r = 0.51, P < 0.01 - Giro frontale mediale ipsilaterale r = 0.47, P < 0.01 - Cervelletto ipsilaterale r = 0.43, P < 0.01	Stimoli pressori dolorosi applicati sul pollice sinistro

					- Giro postcentrale ipsilaterale: $r = 0.41$, $P < 0.01$ - Giro frontale medio ipsilaterale: $r = 0.41$, $P < 0.01$ - Corteccia cingolata anteriore controlaterale: $r = 0.43$, $P < 0.01$ - Corteccia cingolata anteriore mediale/posteriore controlaterale: $r = 0.41$, $P < 0.01$ - Giro frontale medio controlaterale: $r = 0.40$, $P < 0.01$ - Nucleo lenticolare controlaterale: $r = 0.40$, $P < 0.01$ Ipsilaterale/Controlaterale fanno riferimento alla stimolazione dolorosa	
Grachev 2000	Cross sectional	CLBP, 9 (7M 2F)	STAI	Proton Magnetic resonance spectroscopy	- Correlazione tra CF della corteccia prefrontale dorsolaterale e misure di dolore e ansia (McGill e STAI): $r=0.18$, $p<0.00002$ - Correlazione tra CF della corteccia cingolata e misure di dolore e ansia (McGill e STAI): $r=0.02$, $p<0.00002$ - Correlazione tra CF del talamo e misure di dolore e ansia: $r=0.03$, $p<0.0001$	Non presente
Grachev 2002	Cross sectional	cLBP with anxiety symptoms, 12 (9M 3F)	STAI	Proton Magnetic Resonance Spectroscopy	- Correlazione positiva significativa tra metabolismo cerebrale nella corteccia orbitofrontale e STAI: $F=66.7$, $p<0.0000$	Non presente

				- Correlazione positiva significativa tra metabolismo cerebrale nella corteccia prefrontale dorso laterale e STAI: $F=35.5$, $p<0.0000$ - Correlazione positiva significativa tra metabolismo cerebrale nella corteccia cingolata e STAI: $F=18.5$, $p=0.00002$ - Correlazione negativa significativa tra metabolismo cerebrale nel talamo e STAI: $F=43.18$, $p<0.0000$ Correlazioni nei soggetti sani ($n=16$): - Correlazione positiva significativa tra metabolismo cerebrale nella corteccia orbitofrontale e STAI: $F=66.7$, $p<0.0000$ - Correlazione significativa negativa tra metabolismo cerebrale nel talamo e STAI: $F=94.4$, $p<0.0000$	
Hubbard 2014	Cross sectional	Emicrania, 17 (4M 13F)	POMS, PCS	Rs-fMRI Correlazione significativa tra CF tra insula anteriore e altre aree e PCS: - ippocampo sx: $r=0.63$ $p=0.009$ - area motoria supplementare sx: $r=0.67$ $p=0.004$ - talamo sx: $r=0.70$ $p=0.003$ - talamo dx: $r=0.63$ $p=0.008$ Correlazione significativa tra CF tra corteccia parietale posteriore e altre aree e PCS:	Non presente

				- corteccia prefrontale dorso laterale sx: $r=0.76$ $p=0.001$ - corteccia prefrontale dorso laterale dx: $r=0.81$ $p=0.001$ Correlazione significativa tra CF tra corteccia cingolata media anteriore e altre aree e PCS: - Precuneo sx: $r=0.63$ $p=0.008$ - Precuneo dx: $r=0.66$ $p=0.006$ Correlazioni nei soggetti sani (n=18): Correlazione tra CF tra insula anteriore e altre aree e PCS: - ippocampo sx significativa: $r=-0.59$ $p=0.014$ - area motoria supplementare sx non significativa: $r=-0.47$ $p=0.055$ - talamo sx significativa: $r=-0.51$ $p=0.036$ - talamo dx significativa: $r=-0.77$ $p=0.001$ Correlazione tra CF tra corteccia parietale posteriore e altre aree e PCS: - corteccia prefrontale dorso laterale sx non significativa: $r=-0.30$ $p=0.250$ - corteccia prefrontale dorso laterale dx significativa: $r=-0.52$ $p=0.034$	
--	--	--	--	---	--

				Correlazione tra CF tra corteccia cingolata media anteriore e altre aree e PCS: - Precuneo sx non significativa: $r=-0.45$ $p=0.069$ - Precuneo dx non significativa: $r=-0.34$ $p=0.177$	
Ihara 2019	Cross sectional	Neck Pain cronico, 20	TSK-Short version	Rs-fMRI - Correlazione tra CF tra corteccia prefrontale dorso laterale e corteccia insulare anteriore e TSK: $p<0.01$ Correlazioni nei soggetti sani (n=25): - Correlazione tra CF tra corteccia prefrontale dorso laterale e corteccia insulare anteriore e TSK: non significativa	Non presente
Jiang 2016	Cross sectional	CLBP (3M 14F)	STAI-T, BDI-II, BAI, PCS	Rs-fMRI Correlazioni tra aumentata CF tra amigdala e “network esecutivo centrale frontoparietale” e PCS: - Significativa per PCS punteggio totale: $r = 0.622$, $p = 0.008$ - Significativa per Ruminazione: $r = 0.621$, $p = 0.008$ - Significativa per impotenza: $r = 0.612$, $p = 0.009$ - Non significativa per magnificazione: $r = 0.108$, $p = 0.681$ Correlazioni tra aumentata CF tra amigdala e “network esecutivo centrale frontoparietale” e sintomi ansiosi/depressivi: - Non significativa per BDI: $r = -0.310$, $p = 0.243$	Non presente (mantenere occhi chiusi, rimanere fermi e non addormentarsi)

					- Non significativa per BAI: $r = -0.002$, $p = 0.994$	
Kim 2021	Cross sectional	cLBP 15, Fibromialgia 13	BDI	fMRI	- Correlazione negativa tra attivazione dello striato e BDI durante i trial di perdita monetaria: striato dx: $r=-0.42$, $p=0.026$; striato sx: $r=-0.42$, $p=0.027$	Monetary incentive delay task: task funzionale per indagare risposte cerebrali e neuronali a perdite o vincite monetarie
Krimmel, 2022	Cross sectional	Emicrania cronica, 143	PCS, PHQ-9-depression	fMRI	- Correlazione significativa tra la CF funzionale nel Default Mode Network e la dimensione inversa dolore/ansia: $p<0.05$ - Correlazione significativa tra la CF nei network della Salience, sensorimotorio e Default Mode e la dimensione della catastrofizzazione: $p<0.05$	Non presente
Kucyi 2014	Cross sectional	Disordini temporomandibolari idiopatici cronici, 17F	PCS, rumination subscale PCS	Rs-fMRI	Correlazioni tra CF della corteccia prefrontale mediale e altre aree e sottoscala ruminazione della PCS: - Corteccia cingolata posteriore $r=0.70$ $p=0.002$ - Talamo mediale dx $r=0.75$ $p=0.0006$ - Corteccia cingolata posteriore/precuneo $r=0.77$ $p=0.0003$ - Talamo mediale dx (diverse coordinate) $r=0.71$ $p=0.001$ - Mesencefalo $r=0.76$ $p=0.0004$ - Talamo anteriore sx $r=0.75$ $p=0.0005$	Non presente (chiudere gli occhi, rimanere calmo, non addormentarsi e non pensare a niente in particolare)

					- Corteccia cingolata posteriore dx/precuneo $r=0.70$ $p=0.002$ - Corteccia retrospleniale dx $r=0.70$ $p=0.002$ - Grigio periventricolare/grigio periacqueduttale $r=0.61$ $p=0.009$ Correlazione nei soggetti sani (n=17): - Correlazione significativamente maggiore nei pazienti con TMD rispetto ai soggetti sani tra CF della corteccia prefrontale mediale e altre aree e sottoscala ruminazione della PCS: corteccia cingolata posteriore/precuneo, talamo mediale, mesencefalo	
Lee 2021	Cross sectional	Fibromialgia, 87F	PCS	fMRI	- Correlazione significativa positiva tra livelli di Glx/tCr nelle cortecce insulari anteriore e media e PCS: $r=0.33$, $p<0.05$ - Correlazione significativa negativa tra i livelli di Mino/tCr nella corteccia cingolata posteriore e PCS: $r=-0.25$, $p<0.05$ - Correlazione significativa positiva tra i livelli di tNAA/tCr nelle cortecce insulari media e anteriore e PCS: $r=0.41$, $p<0.05$	Non presente
Loggia 2015	Cross sectional	Fibromialgia, 31(4M 27F)	PCS	fMRI	Correlazione negativa tra risposte cerebrali all'anticipazione del dolore e PCS	Stimoli pressori dolorosi di varia intensità

					- Corteccia prefrontale laterale dx: p=0.026 - Lobo superiore parietale/precuneo: p=0.00849	
Mao 2021	Cross sectional	cLBP, 36 (15M 21F)	HAMD	Rs-fMRI	Correlazioni non significative tra CF tra corteccia cingolata media e corteccia parietale superiore sx e HAMD	Multi source interference task: task di riconoscimento di numeri con presenza o meno di distrattori
Ni 2022	Cross sectional	Neck Pain cronico, 89 (23M 66F)	SDS, SAS	Rs-fMRI	- Correlazione significativa positiva tra la variazione della densità dinamica della CF (dFCD) nel giro inferiore temporale dx e la SDS: r=0.224, p=0.035	Non presente (chiudere gli occhi, rimanere rilassati, evitare di dormire ed evitare di muovere la testa)
Park 2022	Cross sectional	Fibromialgia, 32	STAI, BDI	rs-fMRI	- Correlazione significativa positiva tra CF tra Nucleus Accumbens e Corteccia prefrontale mediale e STAI-Trait: r = 0.486, p = 0.005	Non presente
Simons 2016	Cross sectional	CRPS in popolazione pediatrica, 16	FOPQ	fMRI	- Correlazione significativa tra cambiamento percentuale nel segnale nel Caudato dx e FOPQ: $r = -0.50, p = 0.05$ - Correlazione significativa tra cambiamento percentuale nel segnale nel Putamen dx e FOPQ: $r = -0.53, p = 0.04$	Esposizione ad immagini di volti rappresentanti espressioni facciali di felicità, paura o espressioni neutrali
Truini 2016	Cross sectional	Fibromialgia, 20 (1M 19F)	ZSDS, ZSAS	fMRI	- Correlazione significativa tra CF tra Grigio Periacqueduttale e corteccia opercolare, giro frontale superiore e giro sopramarginale e ZSDS: $Z>2.3, p<0.05$	Non presente (tenere gli occhi chiusi, rimanere fermi e non pensare a niente in particolare)

Tabella 1 BAI Beck Anxiety Inventory, BDI: Beck Depression Inventory, BS-POP Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients, CES-D Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CSQ-Catastrophizing subscale: Coping strategies Questionnaire-Catastrophizing, FOPQ Fear of Pain Questionnaire, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA Hamilton Anxiety Scale, HAMD Hamilton Depression Scale, PCS Pain Catastrophizing Scale, PHQ-9 Patient Health Questionnaire 9 (Depression), POMS Profile of Mood States, SAS Self-Rating Anxiety Scale, SDS Self-rating Depression Scale, STAI: state trait anxiety inventory, STAI-T Trait form state trait anxiety inventory, TSK Tampa Scale of Kinesiophobia, ZSAS Zung Self-Rated Anxiety Scale, ZSDS Zung Self-Rating Depression Scale

DEPRESSIONE- Scale di valutazione	RISULTATI di correlazione	Pazienti
BDI	Corteccia cingolata anteriore su segnale PET, corr + (27) CF Corteccia prefrontale mediale-corteccia orbitofrontale mediale, corr + (16) CF giunzione temporale parietale bilaterale, corr – (16) CF amigdala-network esecutivo centrale frontoparietale non significativa, (30) Attivazione dello striato dx/sx durante trial di perdita monetaria, corr- (22) Ampiezza onda P1 su EEG (onda con picco in area occipitale), corr – (19)	cLBP cLBP-OA ginocchio cLBP cLBP-FM FM
HAMD	No correlazioni significative con corteccia pre/post centrale dx e sx e opercolo centrale (15) CF Corteccia orbitofrontale sx-striato ventrale sx, corr + (32) CF corteccia orbitofrontale dx-striato ventrale sx, corr + (32) CF corteccia cingolata media-corteccia parietale superiore sx non significativa (31)	FM TMD TMD cLBP
CES-D	CF insula anteriore controlaterale allo stimolo doloroso (20) CF amigdala controlaterale allo stimolo doloroso (20) CF amigdala omolaterale allo stimolo doloroso (20)	FM FM FM
SDS	Variazione della densità dinamica della CF nel giro inferiore temporale sx (36) CF grigio periacqueduttale-corteccia opercolare, giro frontale superiore e giro sopramarginale (26)	cNP FM

Tabella 2 CF: connettività funzionale, cLBP: low back pain cronico, OA osteoartrosi, FM: fibromialgia, cNP: neck pain cronico, corr: correlazione; i numeri tra parentesi fanno riferimento agli studi numerati in bibliografia

ANSIA	RISULTATI di correlazione	Pazienti
HAMD	No correlazioni significative con corteccia pre/post centrale dx e sx e opercolo centrale (15)	FM
STAI	CF corteccia prefrontale dorsolaterale, corr con dolore/ansia (29) CF corteccia cingolata, corr dolore/ansia (29) CF talamo, corr dolore/ansia (29) Metabolismo cerebrale corteccia orbitofrontale, corr + (28) Metabolismo cerebrale corteccia prefrontale dorso laterale, corr + (28) Metabolismo cerebrale corteccia cingolata, corr + (28) Metabolismo cerebrale talamo, corr – (28) CF nucleus accumbens-corteccia prefrontale m,ediale, STAI T, corr + (25)	cLBP cLBP cLBP cLBP-anx cLBP-anx cLBP-anx cLBP-anx FM
BAI	CF tra amigdala e network esecutivo centrale frontoparietale non significativa (30)	cLBP
PHQ-9- Depression	CF Default Mode Network e dimensione inversa dolore/ansia (17)	Emicrania

Tabella 3

CATASTROFIZZ.	RISULTATI di correlazione	Pazienti
PCS	CF salience network-corteccia cingolata posteriore, corr + (18) Livelli di Glx/tCr nelle corteccie insulari anteriore e media (23) Livelli di Mno/tCr nella corteccia cingolata posteriore (23) Livelli di tNAA/tCr nelle corteccie insulari media e anteriore (23) Risposte cerebrali all'anticipazione del dolore su corteccia prefrontale laterale dx, corr – (24) Risposte cerebrali all'anticipazione del dolore su lobo superiore parietale/precuneo, corr – (24) CF insula anteriore-ippocampo sx (34) CF insula anteriore-area motoria supplementare sx (34) CF insula anteriore-talamo sx (34) CF insula anteriore-talamo dx (34) CF corteccia parietale posteriore-corteccia prefrontale dorso laterale sx (34) CF corteccia parietale posteriore-corteccia prefrontale dorso laterale dx (34) CF corteccia cingolata media anteriore-precuneo sx (34) CF corteccia cingolata media anteriore-precuneo dx (34) CF nei network Salience, sensorimotorio e Default mode (17) CF tra amigdala e network esecutivo centrale frontoparietale, significativa per PCS_tot, PCS_ruminazione, PCS_impotenza (30) CF tra amigdala e network esecutivo centrale frontoparietale, negativa per PCS_magnificazione (30) CF corteccia prefrontale mediale-Corteccia cingolata posteriore con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Talamo mediale dx con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Corteccia cingolata posteriore/precuneo con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Talamo mediale dx (diverse coordinate) con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Mesencefalo con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Talamo anteriore sx con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Corteccia cingolata posteriore dx/precuneo con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Corteccia retrospleniale dx con PCS_ruminazione (33) CF corteccia prefrontale mediale-Grigio periventricolare/grigio periacqueduttale con PCS_ruminazione (33)	FM FM FM Emicrania Emicrania cLBP cLBP TMD
CSQ-Catastrophizing	CF Claustro ipsilaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Giro frontale mediale ipsilaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Cervelletto ipsilaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Giro postcentrale ipsilaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Giro frontale medio ipsilaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Corteccia cingolata anteriore controlaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Corteccia cingolata anteriore mediale/posteriore controlaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Giro frontale medio controlaterale alla stimolazione dolorosa (21) CF Nucleo lenticolare controlaterale alla stimolazione dolorosa (21)	FM

Tabella 4

Altre misure	RISULTATI di correlazione	Pazienti
TSK (Chinesiofobia)	CF corteccia prefrontale dorso laterale-corteccia insulare anteriore (35)	cNP
FOPQ (paura del dolore)	Cambiamento percentuale nel segnale del caudato dx (37) Cambiamento percentuale nel segnale nel putamen dx (37)	CRPS- pediatrica

Tabella 5 CRPS: Chronic regional pain syndrome

	1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	2. Were the study subjects and the setting described in detail?	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	8. Was appropriate statistical analysis used?	Overall appraisal
Albrecht 2021	Yes	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	Include
Balducci 2023	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Chen 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Davis 2016	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Include
Ellingsen 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Fischer-Jbali 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Giesecke 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Gracely 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Grachev 2000	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Include
Grachev 2002	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Include
Hubbard 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Include
Ihara 2019	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Include
Jiang 2016	No	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	Include
Kim 2021	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Krimmel 2022	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Kucyi 2014	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Include
Lee 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Loggia 2015	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Mao 2022	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Ni 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Park 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include
Simons 2016	Yes	No	Yes	No	Unclear	Yes	Include
Truini 2016	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Include

Tabella 6

4. DISCUSSIONE

Obiettivo di questa revisione era individuare quelli che possono essere i meccanismi fisiologici, in termini di alterazioni funzionali cerebrali, che correlano con la presenza di fattori psicosociali negativi in pazienti affetti da dolore cronico muscoloscheletrico.

Dalla ricerca in letteratura è emersa una grande quantità di studi che si ponevano almeno in parte questo obiettivo, individuando diverse aree o network cerebrali con valori di correlazione statisticamente significativi.

I fattori psicosociali indagati più frequentemente sono stati quelli relativi a depressione, ansia e catastrofizzazione. Non sono emersi dati riguardo le categorie di fattori psicosociali inerenti a problematiche sociali e lavorative, e, fra le diverse possibili reazioni maladattative al dolore, sono risultate indagate solamente catastrofizzazione e chinesiofobia (quest'ultima peraltro da un unico studio).

Interessante notare che la tipologia di fattori psicosociali indagati maggiormente sono stati gli stessi individuati dalla revisione di Mafliet et al. (12), effettuata alcuni anni prima, che evidenziava come risultati seppur preliminari il fatto che catastrofizzazione, depressione e ansia fossero emersi come fattori maggiormente legati ad alterazioni funzionali sulla base della rs-fMRI.

Il fatto che vengano spesso usate queste misure di outcome per valutare la componente psicosociale dei partecipanti inclusi in questi studi può far immaginare che spesso manchi una riflessione a priori che consideri nel suo insieme lo spettro dei fattori psicosociali esistenti, scegliendo le misure utilizzate in maniera poco consapevole e lasciando in secondo piano altre categorie di outcome che potrebbero invece essere rilevanti.

Network funzionali comprendenti aree come la corteccia prefrontale o il talamo sono risultati correlati ad ansia e catastrofizzazione in più di uno studio per ciascun fattore ed oltre a questi numerose altre aree sono state individuate, suggerendo la presenza di vari network cerebrali che potrebbero essere correlati alla presenza di fattori psicosociali negativi.

Bisogna però sottolineare che spesso i risultati ottenuti fra i diversi studi non erano comparabili sotto diversi punti di vista. Anche prendendo in considerazione quegli studi che includevano una stessa tipologia di pazienti, come fibromialgia o Low Back Pain che sono risultate più frequenti, le misure di outcome utilizzate non sempre erano le stesse. Altro fattore che aumentava l'eterogeneità era la non standardizzazione delle esposizioni a cui venivano sottoposti i pazienti: alcuni studi non esponevano i pazienti a nessuno stimolo, come nei casi in cui veniva usata la rs-fMRI. Diversamente,

spesso venivano utilizzati altri protocolli che prevedevano la valutazione della risposta dei pazienti all'esposizione di uno stimolo doloroso o di altro tipo.

Tutti questi fattori hanno fatto sì che anche qualora si fossero ottenuti dati considerati utilizzabili ai fini di una possibile sintesi statistica, questa risultasse poco opportuna per via della presunta eterogeneità tra i vari campioni inclusi.

Interessante sottolineare anche i dati di correlazione che sono stati riportati in alcuni studi effettuati nel gruppo di controllo contenente soggetti sani. Nonostante molti studi contenessero un gruppo di controllo con soggetti sani, solamente alcuni li hanno valutati dal punto di vista delle stesse correlazioni sui soggetti con dolore cronico. Questi dati potrebbero essere interessanti per valutare quanto le correlazioni individuate possano essere maggiormente presenti in pazienti con dolore cronico ed eventualmente, attraverso l'utilizzo di disegni di studio appropriati, se possano contribuire al mantenimento del dolore.

Si cita come limite della revisione l'essere stata effettuata da un solo revisore, il che rappresenta una fonte di bias in quanto alcuni articoli potrebbero essere stati erroneamente giudicati inappropriati e alcuni giudizi derivati da una visione troppo soggettiva.

I risultati ottenuti dalla revisione, essendo di correlazione, non permettono di stabilire rapporti di causalità tra la presenza di fattori psicosociali negativi e le alterazioni funzionali cerebrali nei pazienti con dolore cronico.

Potrebbero essere utili in futuro studi che valutino se e come questi fattori psicosociali possano avere un ruolo nella genesi o nel perdurare di stati di dolore cronico, partendo dalla valutazione di quei fattori psicosociali maggiormente emersi, ossia catastrofizzazione, ansia e depressione.

Sarebbe opportuno che venissero indagate le correlazioni con il dolore cronico anche con le categorie di fattori psicosociali che non sono emerse da questa revisione, per ottenere un quadro più completo ai fini della valutazione dei pazienti affetti da dolore cronico. Potrebbe essere utile anche considerare un gruppo di controllo con soggetti sani sui quali eseguire però le stesse analisi effettuate sul gruppo di pazienti con dolore cronico, come è stato fatto in un gruppo ristretto degli studi inclusi.

Infine, potrebbe essere utile eseguire degli studi con un disegno longitudinale dove si riesca a valutare se l'esposizione a fattori psicosociali negativi possa rappresentare un fattore di rischio nel perdurare di una condizione di dolore cronico muscoloscheletrico.

5. CONCLUSIONI

Da questa revisione è emerso che, in presenza di dolore cronico, diverse aree cerebrali sembrerebbero correlate funzionalmente alla presenza di fattori psicosociali negativi. Non si sono evidenziati dati omogenei tra i vari studi lasciando quindi ancora confusione sul peso che possono avere i diversi network funzionali coinvolti.

I risultati ottenuti si possono considerare come una ricerca esplorativa che conferma la presenza di correlazioni tra fattori psicosociali e imaging cerebrale, e che la maggior parte di queste valutano come outcome catastrofizzazione, ansia e depressione.

In futuro sarebbe opportuno che tali ricerche riflettessero a priori sulla presenza di diverse tipologie di fattori psicosociali, indagando in maniera più completa sulle stesse tipologie di pazienti e studiando anche le categorie che non sono emerse dalla revisione. Potrebbe essere il caso di realizzare dei protocolli di studio più standardizzati per rendere i risultati più omogenei e confrontabili tra di loro, soprattutto per quanto riguarda le misure di outcome e gli strumenti di imaging utilizzati, l'esposizione dei pazienti a determinati stimoli e l'esecuzione delle analisi statistiche. Sarebbe inoltre interessante realizzare studi longitudinali per valutare se la presenza di fattori psicosociali negativi possa rappresentare un fattore di rischio per la cronicizzazione del dolore.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 2011;11.
2. International Association for the Study of Pain. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. Available at:
<https://iaspfiles.s3.amazonaws.com/production/public/2021/R2PRfactsheet.pdf>.
3. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Vol. 156, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1003–7.
4. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, et al. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): An evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. Journal of Pain. 2014 Mar;15(3):241–9.
5. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions. Psychol Bull. 2007 Jul;133(4):581–624.
6. Davis KD, Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. Vol. 8, Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2013. p. 518–34.
7. Crosson B, Ford A, McGregor KM, Meinzer M, Cheshkov S, Li X, et al. Functional Imaging and Related Techniques: An Introduction for Rehabilitation Researchers.
8. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ. Early Identification and Management of Psychological Risk Factors (“Yellow Flags”) in Patients With Low Back Pain: A Reappraisal [Internet]. 2011. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/91/5/737/2735759>
9. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. Vol. 87, Progress in Neurobiology. 2009. p. 81–97.
10. Elman I, Borsook D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. Vol. 89, Neuron. Cell Press; 2016. p. 11–36.
11. Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. Vol. 141, Brain. Oxford University Press; 2018. p. 3290–307.
12. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. Vol. 21, European Journal of Pain (United Kingdom). Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 769–86.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.
14. Moola S, Munn Z, Tufanaru C et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
15. Balducci T, Garza-Villarreal EA, Valencia A, Aleman A, van Tol MJ. Abnormal functional neurocircuitry underpinning emotional processing in fibromyalgia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023;
16. Davis DA, Ghantous ME, Farmer MA, Baria AT, Apkarian AV. Identifying brain nociceptive information transmission in patients with chronic somatic pain. Pain Rep. 2016 Oct 1;1(4).
17. Krimmel SR, DeSouza DD, Keaser ML, Sanjanwala BM, Cowan RP, Lindquist MA, et al. Three Dimensions of Association Link Migraine Symptoms and Functional Connectivity. Journal of Neuroscience. 2022 Aug 3;42(31):6156–66.
18. Ellingsen DM, Beissner F, Moher Alsady T, Lazaridou A, Paschali M, Berry M, et al. A picture is worth a thousand words: linking fibromyalgia pain widespreadness from digital pain drawings with pain catastrophizing and brain cross-network connectivity. Pain. 2021 May 1;162(5):1352–63.
19. Fischer-Jbali LR, Montoro CI, Montoya P, Halder W, Duschek S. Central nervous activity during implicit processing of emotional face expressions in fibromyalgia syndrome. Brain Res. 2021 May 1;1758.

20. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1577–84.
21. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain.* 2004;127(4):835–43.
22. Kim M, Mawla I, Albrecht DS, Admon R, Torrado-Carvajal A, Bergan C, et al. Striatal hypofunction as a neural correlate of mood alterations in chronic pain patients. *Neuroimage.* 2020 May 1;211.
23. Lee J, Andronesi OC, Torrado-Carvajal A, Ratai EM, Loggia ML, Weerasekera A, et al. 3D magnetic resonance spectroscopic imaging reveals links between brain metabolites and multidimensional pain features in fibromyalgia. *European Journal of Pain (United Kingdom).* 2021 Oct 1;25(9):2050–64.
24. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Martel MO, Gollub RL, et al. The Lateral Prefrontal Cortex Mediates the Hyperalgesic Effects of Negative Cognitions in Chronic Pain Patients. *Journal of Pain.* 2015 Aug 1;16(8):692–9.
25. Park SH, Baker AK, Krishna V, Mackey SC, Martucci KT. Altered resting-state functional connectivity within corticostriatal and subcortical-striatal circuits in chronic pain. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
26. Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, Calistri V, Iannuccelli C, La Cesa S, Tarsitani L, Mainero C, Sarzi-Puttini P, Cruccu G, Caramia F, Di Franco M. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S129-33.
27. Albrecht DS, Kim M, Akeju O, Torrado-Carvajal A, Edwards RR, Zhang Y, et al. The neuroinflammatory component of negative affect in patients with chronic pain. *Mol Psychiatry.* 2021 Mar 1;26(3):864–74.
28. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian A V. Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *J Neural Transm.* 2002;109(10):1309–34.
29. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study [Internet]. Available from: www.elsevier.nl/locate/pain
30. Jiang Y, Oathes D, Hush J, Darnall B, Charvat M, Mackey S, et al. Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain. *Pain.* 2016 Sep 1;157(9):1970–8.
31. Mao CP, Yang HJ, Zhang QJ, Yang QX, Li XH. Altered effective connectivity within the cingulo-frontal-parietal cognitive attention networks in chronic low back pain: a dynamic causal modeling study. *Brain Imaging Behav.* 2022 Aug 1;16(4):1516–27.
32. Chen XF, He P, Xu KH, Jin YH, Chen Y, Wang B, et al. Disrupted Spontaneous Neural Activity and Its Interaction With Pain and Emotion in Temporomandibular Disorders. *Front Neurosci.* 2022 Aug 25;16.
33. Kucyi A, Moayed M, Weissman-Fogel I, Goldberg MB, Freeman B V., Tenenbaum HC, et al. Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *Journal of Neuroscience.* 2014;34(11):3969–75.
34. Hubbard CS, Khan SA, Keaser ML, Seminowicz DA, Mathur VA, Goyal M. Altered brain structure and function correlate with disease severity and pain catastrophizing in migraine patients. *eNeuro.* 2014 Nov 1;1(1).
35. Ihara N, Wakaizumi K, Nishimura D, Kato J, Yamada T, Suzuki T, et al. Aberrant resting-state functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex to the anterior insula and its association with fear avoidance belief in chronic neck pain patients. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8).
36. Ni X, Zhang J, Sun M, Wang L, Xu T, Zeng Q, et al. Abnormal Dynamics of Functional Connectivity Density Associated With Chronic Neck Pain. *Front Mol Neurosci.* 2022 Jun 29;15.

37. Simons LE, Erpelding N, Hernandez JM, Serrano P, Zhang K, Lebel AA, et al. Fear and reward circuit alterations in pediatric CRPS. *Front Hum Neurosci*. 2016 Jan 19;9(JAN2016).

ALLEGATI

1. PubMed

("Chronic Pain"[Mesh] OR "Chronic Pain" OR "Pain, Intractable"[Mesh])

AND

("Psychosocial factors" OR "Psychosocial Risk Factor" OR Psychosocial OR

"Yellow flag" OR Kinesiophobia OR "fear of movement" OR "fear of pain" OR "fear avoidance" OR "fear avoidance belief" OR "Catastrophization"[Mesh] OR Catastrophization OR Catastrophizing OR "Pain Cognitions" OR "Pain Perception"[Mesh] OR "Pain Perception" OR "illness perception" OR "pain attention" OR "self efficacy" OR "self-efficacy" OR "pain self-efficacy" OR "pain self efficacy" OR "Attitude"[Mesh] OR Attitude OR beliefs OR

"Blue flag" OR "Black flag" OR "Job dissatisfaction" OR "Lack of social support" OR workload OR "excessive workload" OR "occupational health" OR "occupational exposure" OR "work environment" OR "working environment" OR "co-worker support" OR "work support" OR "workplace support" OR "work satisfaction" OR "family support" OR "family conflict" OR "Overprotective family" OR

"Orange flag" OR Mental Disorders [MeSH] OR Mental disorders OR Psychology [MeSH] OR Psychology OR Psychiatric Symptom OR Psychological OR "Anxiety"[Mesh] OR Anxiety OR "Depression"[Mesh] OR Depression)

AND

("Neuroimaging"[Mesh] OR Neuroimaging OR "brain changes" OR "Functional connectivity" OR "Functional Neuroimaging"[Mesh] OR

"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging" OR MRI OR fMRI OR rs-fMRI OR "resting state fMRI" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Diffusion Tensor Imaging"[Mesh] OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh] OR "Magnetic resonance spectroscopy" OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR PET OR "Positron Emission Tomography" OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR TMS OR "Transcranial magnetic stimulation" OR "Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh] OR NIRS OR "Near infrared spectroscopy" OR "Electroencephalography"[Mesh] OR EEG OR Electroencephalography OR MEG OR Magnetoencephalography)

2. Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Chronic Pain] this term only

#2 (chronic pain)

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Catastrophization] 1 tree(s) exploded

- #5 MeSH descriptor: [Pain Perception] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Self Efficacy] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Social Support] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Workload] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Occupational Health] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Job Satisfaction] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Family Conflict] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Mental Disorders] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Psychology] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Anxiety] explode all trees
- #15 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
- #16 (psychosocial factors) OR (psychosocial) OR (yellow flag) OR (kinesiophobia) OR (fear of movement)
- #17 (pain cognitions) OR (pain perception) OR (illness perception) OR (pain attention) OR (self efficacy)
- #18 (self-efficacy) OR (pain self efficacy) OR (pain self-efficacy) OR (attitude) OR (beliefs)
- #19 (blue flag) OR (black flag) OR (job dissatisfaction) OR (lack of social support) OR (workload)
- #20 (excessive workload) OR (occupational health) OR (occupational exposure) OR (work environment) OR (working environment)
- #21 (coworker support) OR (work support) OR (workplace support) OR (work satisfaction) OR (family support)
- #22 (family conflict) OR (overprotective family)
- #23 (orange flag) OR (mental disorders) OR (psychology) OR (psychiatric symptom) OR (psychological)
- #24 (anxiety) OR (depression)
- #25 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24

- #26 MeSH descriptor: [Neuroimaging] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Functional Neuroimaging] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Diffusion Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
- #30 MeSH descriptor: [Diffusion Tensor Imaging] explode all trees
- #31 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees
- #32 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees
- #33 MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees
- #34 MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees
- #35 MeSH descriptor: [Magnetoencephalography] explode all trees
- #36 (neuroimaging) OR (brain changes) OR (functional connectivity) OR (functional neuroimaging) OR (neuroimaging studies)
- #37 (magnetic resonance imaging) OR (MRI) OR (fMRI) OR (rs-fMRI) OR (resting state fMRI)
- #38 (diffusion magnetic resonance imaging) OR (diffusion tensor imaging) OR (magnetic resonance spectroscopy) OR (pet) OR (positron emission tomography)
- #39 (transcranial magnetic stimulation) OR (TMS) OR (near infrared spectroscopy) OR (NIRS) OR (electroencephalography)
- #40 (EEG) OR (Magnetoencephalography) OR (MEG)
- #41 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40

#42 #3 AND #25 AND #41

3. Scopus

(TITLE-ABS-KEY(chronic pain) AND

TITLE-ABS-KEY("Psychosocial factors" OR "Psychosocial Risk Factor" OR Psychosocial) AND

ALL("Psychosocial factors" OR "Psychosocial Risk Factor" OR Psychosocial OR "Yellow flag" OR Kinesiophobia OR "fear of movement" OR "fear of pain" OR "fear avoidance" OR "fear avoidance belief" OR Catastrophization OR Catastrophizing OR "Pain Cognitions" OR "Pain Perception" OR "illness perception" OR "pain attention" OR "self efficacy" OR "self-efficacy" OR "pain self-efficay" OR "pain self efficacy" OR Attitude OR beliefs OR "Blue flag" OR "Black flag" OR "Job dissatisfaction" OR "Lack of social support" OR workload OR "excessive workload" OR "occupational health" OR "occupational exposure" OR "work environment" OR "working environment" OR "co-worker support" OR "work support" OR "workplace support" OR "work satisfaction" OR "family support" OR "family conflict" OR "Overprotective family" OR "Orange flag" OR "Mental disorders" OR Psychology OR "Psychiatric Symptom" OR Psychological OR Anxiety OR Depression)

AND ALL(Neuroimaging OR "brain changes" OR "Functional connectivity" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR MRI OR fMRI OR rs-fmri OR "resting state fmri" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Magnetic resonance spectroscopy" OR PET OR "Positron Emission Tomography"))

4. Web of Science

chronic pain (Topic) and

"Psychosocial factors" OR "Psychosocial Risk Factor" OR Psychosocial (Topic) and

"Psychosocial factors" OR "Psychosocial Risk Factor" OR Psychosocial OR "Yellow flag" OR Kinesiophobia OR "fear of movement" OR "fear of pain" OR "fear avoidance" OR "fear avoidance belief" OR Catastrophization OR Catastrophizing OR "Pain Cognitions" OR "Pain Perception" OR "illness perception" OR "pain attention" OR "self efficacy" OR "self-efficacy" OR "pain self-efficay" OR "pain self efficacy" OR Attitude OR beliefs OR "Blue flag" OR "Black flag" OR "Job dissatisfaction" OR "Lack of social support" OR workload OR "excessive workload" OR "occupational health" OR "occupational exposure" OR "work environment" OR "working environment" OR "co-worker support" OR "work support" OR "workplace support" OR "work satisfaction" OR "family support" OR "family conflict" OR "Overprotective family" OR "Orange flag" OR "Mental disorders" OR Psychology OR "Psychiatric Symptom" OR Psychological OR Anxiety OR Depression (All Fields) and

Neuroimaging OR "brain changes" OR "Functional connectivity" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR MRI OR fMRI OR rs-fmri OR "resting state fmri" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging" OR "Diffusion Tensor Imaging" OR "Magnetic resonance spectroscopy" OR PET OR "Positron Emission Tomography" (All Fields)