




**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Medicina**

**Programa de doctorat en Medicina**

**Tesi doctoral**

**Aspectes cognitius, emocionals i neurobiològics en la  
percepció del dolor crònic**

**Autora: Selma Delgado Gallén**

Directors de tesi:

Ma Dolors Soler Fernández i Gabriele Cattaneo

Tutor de la tesi:

Jaume Alijotas Reig



## Agraïments

Sent aquestes les primeres línies que seran llegides, són ben bé les últimes que escric, i les més difícils. M'agradaria agrair a tantes persones el seu suport i *carinyo* que de ben segur que m'oblido d'algú. No obstant, m'agradaria remarcar la presència de certes persones durant aquests últims cinc anys.

Primer de tot, als meus directors de tesi, Dolors i Gabriele. Davant del privilegi d'haver-vos tingut com a mentors, no puc evitar pensar a estones que, com sol dir-se, m'ho heu posat ben fàcil. M'heu donat empena, suport, energia per seguir i aprendre i, a més a més, us les heu enginyat per treballar conjuntament, adaptant-vos i sincronitzant-vos per a obtenir els millors resultats. Per tot això, haig d'agrair especialment poder haver treballat en la tesi a gust, cosa que havia arribat a pensar que em seria gairebé impossible. Això m'ha fet estar més convençuda encara que, a més d'excel·lents professionals, sou magnífiques persones.

Al Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, en especial al Dr. Jaume Alijotas i l'Eva González.

A tots els i les pacients i els companys/es de l'Institut Guttmann, per donar-me l'oportunitat d'evolucionar com a persona i com a professional. En concret, tots els participants del Barcelona Brain Health Initiative, amb els que aquesta tesi no hagués estat possible. Als treballadors/es d'aquest projecte, amb els que he tingut la sort de formar part del millor equip que es pot tenir: Goretti, María, Catherine, Vanessa, Alba, Ruben, Pilar, Javier, Júlia, Edgar i Sergiu. Als investigadors principals del projecte, David, Xema i Álvaro, per encoratjar-me i guiar-me en el meu projecte. A les persones encarregades de neuroimatge de la Universitat de Barcelona, en especial, María i Kilian, amb els qui he après infinitat de coses. Per últim, als meus coordinadors de departament, Eloy i Manel, que m'han facilitat la gran tasca de compaginar clínica i recerca, i a la gent del gimnàs de Guttmann Barcelona amb la que no deixo de sorprendre'm de la gran qualitat professional i humana a *casa nostra*.

A tots els meus amics i amigues, que sempre em recolzen i em posen de bon humor, menys quan em feien la quasi inevitable pregunta “com va la tesi?”.

Als meus pares, Manel i Carlota, i les meves germanes, Ariana i Cora, per haver-me educat amb respecte i amor incondicional, i ensenyar-me que és veritat que no s'està enlloc com a casa. Als meus nebots, Luca i Simona, per deixar-me ara a mi educar-los de la mateixa manera.

A la meva parella, Héctor, que ha viscut en primera fila la “pel·lícula” de la meva tesi, amb escenes de tragèdia i comèdia per iguals. Gràcies pels consells, els consols i les abraçades, per recordar-me qui soc, i qui vull ser, en els moments més foscos i, sobretot, per *ser-hi*.

I, ara si, per últim, a la meva estimada iaia, Emilia, potser l'única persona que m'hagués il·lusionat que em pogués dir “doctora”, i a qui dedico en especial aquesta tesi.



## Llistat d'abreviacions

IASP: *Internacional Association for the Study of Pain*

DC: Dolor Crònic

CSS: Còrtex Somàtic-Sensorial

ACC: Còrtex Cingulat Anterior

PFC: Còrtex Prefrontal

PAG: Gris Periaqüeductal

lPFC: Còrtex Prefrontal Lateral

OFC: Còrtex Orbitofrontal

mPFC: Còrtex Prefrontal Medial

RM: Ressonància Magnètica

fMRI: *functional Magnetic Resonance Imaging*

BOLD: *Blood Oxygenation Level Dependent*

DMN: *Default Mode Network*

DAN: *Dorsal Attentional Network*

SN: *Salience Network*

SyS: *System Segregation*

IGT: *Iowa Gambling Task*

DE: Desviació Estandard

CI: *Confidence Error*

BBHI: *Barcelona Brain Health Initiative*



## Llistat de figures

Figura 1. Esquema del sistema nociceptiu i de les principals àrees de processament del dolor .....	22
Figura 2. Model de decisió per motivació.....	36
Figura 3. Aspectes moduladors del dolor crònic.....	41
Figura 4. Factors protectors del dolor crònic.....	45
Figura 5. Tipus de biomarcadors segons estadi del dolor .....	51





# Índex

<b>Resum</b> .....	<b>11</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Introducció</b> .....	<b>15</b>
1.1. El dolor crònic .....	17
1.1.1. Conseqüències econòmiques del dolor crònic .....	17
1.1.2. Conceptes bàsics del dolor .....	18
1.1.3. Nocicepció: de la transducció a la percepció del dolor .....	19
1.1.4. Neurobiologia del dolor i funcionament cerebral .....	21
1.1.4.1. Àrees cerebrals relacionades amb el processament del dolor .....	23
1.1.4.2. Ressonància magnètica estructural i funcional en l'estudi del dolor crònic .....	24
1.1.4.3. Resting-state i task-related networks.....	26
1.1.4.4. Cronificació del dolor i xarxes funcionals.....	27
1.2. Sistemes moduladors descendents: factors moduladors i protectors del dolor .....	29
1.2.1. Aspectes moduladors cognitius.....	30
1.2.1.1. Atenció i presa de decisió.....	30
1.2.1.2. Avaluació cognitiva de l'estímul i estratègies d'afrontament .....	32
1.2.1.3. Expectatives, control i recompensa .....	34
1.2.2. Aspectes moduladors emocionals .....	37
1.2.2.1. Emocions negatives i estat d'ànim.....	37
1.2.2.2. Ansietat i estrès.....	38
1.2.2.3. Depressió.....	39
1.2.3. Aspectes moduladors relacionats amb el dolor i variables sociodemogràfiques.....	40
1.2.4. Factors protectors del dolor crònic.....	42
1.2.4.1. Resiliència.....	43
1.2.4.2. Reserva cognitiva.....	44
1.3. Avaluació de l'impacte biopsicosocial del dolor .....	45
1.3.1. Alteracions cognitives i emocionals .....	46
1.3.1.1. Alteracions neuropsicològiques.....	47
1.3.1.2. Alteracions emocionals .....	49
1.3.2. Biomarcadors neurofisiològics.....	50

2. Hipòtesis.....	53
3. Objectius.....	57
4. Compendi de publicacions .....	61
4.1. Article 1.....	63
4.2. Article 2.....	79
5. Resum global dels resultats .....	97
6. Resum global de la discussió .....	101
7. Conclusions .....	107
8. Línies de futur.....	111
9. Bibliografia.....	115

## Resum

Com un individu percep el dolor és altament variable i està influenciat en gran mesura per factors sensorials, emocionals i cognitius, que alhora poden modular l'impacte i severitat del dolor, participant en la seva cronificació. Els mecanismes neurobiològics subjacents podrien explicar el cercle viciós del dolor i la pobra resposta als tractaments analgèsics convencionals. En aquesta tesi primer detallarem com funciona el dolor, especialment com es percep, processa i modula a nivell cerebral i el paper que tenen els aspectes emocionals i cognitius en aquestes etapes.

Factors com la resiliència o la reserva cognitiva, que promouen un funcionament cerebral més efectiu davant de moments de dificultat, com el dolor crònic, podrien tenir un paper clau per col·laborar en el trencament del cercle viciós del dolor. Fomentar activitats cognitivament estimulants, exercici físic o la involucració en esdeveniments socials provoquen una sèrie de canvis a nivell de la connectivitat funcional del cervell, que podrien millorar la qualitat de vida i disminuir aspectes com el catastrofisme en pacients amb dolor crònic. Finalment, a través d'un funcionament òptim del cervell i d'una disminució de factors que afavoreixen i faciliten el processament del dolor, com el ja esmentat catastrofisme o la por al moviment, la pròpia percepció de intensitat o d'interferència del dolor disminueix.

Aquesta tesi, per tant, s'uneix al muntant d'evidència sobre l'abordatge biopsicosocial del dolor, però amb una aportació innovadora sobre el funcionament cerebral, cognitiu i emocional en pacients amb dolor crònic de mitjana edat (40-65 anys), centrada en factors protectors del dolor.



## Abstract

How an individual perceives pain is highly variable and largely influenced by sensory, emotional, and cognitive factors, which can in turn modulate the impact and severity of pain, contributing to its chronicity. The underlying neurobiological mechanisms could explain the vicious cycle of pain and the low likelihood of success of most treatments. In this thesis, we will first detail how pain works, particularly how it is perceived, processed, and modulated at the cerebral level, as well as the role of emotional and cognitive aspects in these stages.

Factors such as resilience or cognitive reserve, which promote more effective brain functioning to face difficulties, like chronic pain, could play a key role in breaking the cycle of pain. Encouraging cognitively stimulating activities, physical exercise, or engagement in social events induce a series of changes in the functional connectivity of the brain, which could improve quality of life and reduce aspects such as catastrophizing in patients with chronic pain. Finally, through optimal brain functioning and a decreasing in factors that facilitate and promote pain processing, such as the catastrophizing or fear of movement, the perception of pain intensity or interference could decrease.

Therefore, this thesis adds to the body of evidence on the biopsychosocial approach to pain, but with an innovative contribution regarding brain, cognitive, and emotional functioning in middle-aged patients (aged 40-65) with chronic pain, focusing on protective factors against the worsening of pain.



# 1. Introducció





## 1.1. El dolor crònic

### 1.1.1. Conseqüències econòmiques del dolor crònic

El dolor que persisteix amb el temps, encara que la lesió hagi remés, porta a la persona a una sèrie de conseqüències a diferents nivells vitals (1). Com bé s'indica a la definició de la IASP (Internacional Association for the Study of Pain), el dolor és “una experiència sensorial i emocional desagradable associada amb, o aparentment associat a, un dany tissular actual o potencial” (2). És un procés complex i altament subjectiu on no només estan implicats factors sensorials, els quals comprenen fenòmens de transmissió bioquímica, sinó que també hi col·laboren, modulant la percepció del dolor, factors cognitius i emocionals.

Els factors emocionals, cognitius, conductuals, així com les experiències prèvies, influiran considerablement en la manera d'enfrontar-se al dolor, tant si es tracta d'un dolor agut com crònic. Però en el **dolor crònic (DC)**, on aquest persisteix en el temps i no cedeix encara que la lesió tissular s'hagi guarit, s'associen importants símptomes psicològics, fonamentalment en forma de por, ansietat i depressió, que influiran de forma significativa en la percepció del dolor, en les activitats de la vida diària i en la qualitat de vida de l'individu.

Un total de 8 milions de persones a Espanya, el 18% de la població, tenen un diagnòstic relacionat amb dolor. Al 2010, en un estudi sociodemogràfic sobre el dolor a Espanya, d'un total de 6,10 milions d'adults espanyols que patien dolor, el 11,69% era greu, un 64,17% moderat i un 24,14% lleu (3). Del total, un 50% tenia entre 40 i 59 anys, sent més comú en dones. A Catalunya, els motius de consulta són sobretot per dolors d'origen osteo-musculars (70%) o d'origen neurològic o neuropàtic (10-20%) (4). En global, la prevalença i el cost econòmic de DC és un problema de salut, tant física com mental (5). Diversos estudis han mostrat que el dolor sever té un impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients (6,7), la seva activitat laboral i d'oci (8,9), la qualitat del son (8-10) o la sexualitat (11). En conseqüència, els costos derivats de DC són molt elevats, més de 16.000 milions d'euros (8), derivats sobretot per l'augment de petició de proves diagnòstiques i la prescripció de fàrmacs, o els costos indirectes provinents de les baixes laborals a càrrec de la Seguretat Social dels treballadors (amb una mitjana d'entre 7,8 i 8,7 dies, a nivell europeu) (3).

A més a més, l'edat també hi juga un paper important, ja que a partir dels 50 anys es dobla la probabilitat de patir DC (12). Les malalties múscul-esquelètiques són la causa més comuna de dolor sever a llarg termini i discapacitat física (1), especialment en la població industrialitzada, on representa un 25% d'aquesta (13).

Per aquests motius, és d'especial interès investigar sobre el DC, buscant un millor abordatge terapèutic, així com estratègies de prevenció, i evitar que aquestes xifres es multipliquin.

### 1.1.2. Conceptes bàsics del dolor

La funció fisiològica del dolor és assenyalar al sistema nerviós que una zona de l'organisme està exposada a una situació que pot provocar una lesió. Aquest senyal d'alarma desencadena un seguit de mecanismes l'objectiu dels quals és evitar o limitar els danys i fer front a l'estrès. Per a això, l'organisme disposa d'elements com els mecanismes ultra ràpids de protecció (reflexos) o els mecanismes d'alerta general (estrès), per tal d'evitar el dany i augmentar la vigilància i les respostes autonòmiques per fer front a l'amenaça.

Si un dolor persisteix o és recurrent més enllà del temps de curació normal, establert per la IASP en tres mesos (14), o bé que manca de la funció d'advertència de la nocicepció fisiològica (15), és determinat com a **DC**. Inversament, es consideraria que aquell dolor que persisteix menys de tres mesos és **dolor agut**.

El DC és, doncs, un dolor persistent que pot perpetuar-se fins un temps perllongat després d'una lesió, fins i tot en absència d'ella, i que, per tant, perd la funció protectora associada al dolor agut. La majoria de DC s'inicien en una lesió aguda tissular, tant somàtica perifèrica com en el sistema nerviós central, que condueix a canvis en el sistema nerviós, perpetuant la sensació dolorosa més enllà de la durada de l'estímul perifèric. Aquests canvis, que tenen lloc en la medul·la espinal i en el cervell, poden ser estructurals i funcionals, i constitueixen la base patològica del DC.

Malgrat la funció inicial del dolor és evitar o limitar els danys i fer front a l'estrès, és a dir, una funció fisiològica i adaptativa, la seva presència mantinguda pot tenir efectes adversos en la funcionalitat i el benestar social i emocional.

En funció dels mecanismes fisiopatològics, es poden diferenciar dos tipus fonamentals de dolor: dolor **nociceptiu** i **neuropàtic**. Representen els dos extrems d'una successió d'esdeveniments que s'integren a nivell del sistema nerviós. Quan l'estímul nociu actua sobre un teixit normal, es desencadenarà un dolor agut fisiològic, que té una funció protectora, a l'avisar que "s'ha produït un dany". Però quan l'estímul nociu actua sobre un teixit ja inflammat o danyat, es produeix un dolor patològic, que cursa amb dolor espontani (dolor sense estimulació prèvia), hiperalgèsia (increment de la intensitat del dolor davant un estímul nociu) i al·lodínia (dolor desencadenat per estímuls habitualment no dolorosos). Si l'estímul nociceptiu actua sobre els terminals sensorials es desencadenarà un dolor nociceptiu, si ho fa sobre teixit nerviós, conduirà a un dolor neuropàtic.

El **dolor nociceptiu** és aquell que sorgeix d'un dany tissular no neural, ja sigui real o l'amenaça d'aquest, i és donat per l'activació de nociceptors (16). Els nociceptors són receptors sensorials amb un alt llindar que formen part del sistema nerviós somàtic-sensorial perifèric, i són capaços de transduir i codificar un estímul nociu. Aquesta informació, codificada com a "missatge potencialment dolorós", viatja cap a centres superiors a través de neurones nociceptives, fins a centres supraespinals, on finalment es podrà generar o no la percepció de la sensació dolorosa. Els dos tipus principals de

nociceptors descrits són les fibres C, amielíniques i de conducció lenta, i les fibres A $\delta$  (tipus I i II), mielíniques i de conducció ràpida. També són de tipus polimodals i, doncs, responen a estímuls tèrmics, mecànics i químics (17). Els nociceptors es poden dividir també segons l'objectiu d'actuació (visceral, cutani, muscular...) o les propietats histològiques i bioquímiques.

El **dolor neuropàtic**, per definició, requereix d'un diagnòstic demostrable de lesió o disfunció neurològica, bé sigui d'un traumatisme o patologia neurològica (p.e., ictus, lesió medul·lar, diabetis mellitus), o bé en diagnòstics basats en la imatge o la neurofisiologia del sistema nerviós central o perifèric (18). Atès que el sistema somàtic-sensorial, encarregat de la informació sobre el propi cos i les vísceres, estigui afectat, pot produir alteracions de la sensibilitat. Per una part, amb signes positius, com hiperalgèsia i al·lodínia, o signes negatius, com una manca de sensibilitat. Donada la seva causa i complexitat, el dolor neuropàtic rep un tractament diferent que els altres tipus de dolor.

El **dolor nociplàstic** és aquell que sorgeix d'un processament del dolor alterat. En aquest cas, no existeix una clara evidència de dany real, ni cap amenaça d'aquest que causi l'activació de nociceptors perifèrics, ni l'evidència de cap malaltia o lesió del sistema somàtic-sensorial causant del dolor. Malgrat els mecanismes fisiològics d'aquest dolor encara no estan clars, es considera que guarda relació amb una sensibilització exagerada del dolor i del processament sensorial, combinat amb una modulació alterada del dolor (19). El dolor multifocal i generalitzat i/o més intens, així com símptomes derivats de la sensibilització central (p.e., fatiga, alteració de la son, problemes cognitius...) són els principals símptomes del dolor nociplàstic. Aquest dolor pot experimentar-se per si sol, o bé presentar-se conjuntament amb dolor nociceptiu o dolor neuropàtic, tal i com succeeix en casos com el dolor lumbar crònic o el síndrome del túnel carpià.

### 1.1.3. Nocicepció: de la transducció a la percepció del dolor

El dolor és un procés complex que involucra un ampli sistema neural nociceptiu i antinociceptiu. Essencialment, quatre esdeveniments formen part dels mecanismes bàsics del dolor davant d'un estímul nociceptiu: la **transducció**, la **transmissió**, la **modulació** i la **percepció**.

La **transducció** és la transformació de l'energia de l'estímul nociu perifèric en energia elèctrica (potencial d'acció). Té lloc en les terminals lliures de les fibres sensorials aferents primàries que constitueixen els nociceptors, receptors sensorials capaços de diferenciar estímuls innocus i nocius.

La **transmissió**, la propagació de l'impuls nerviós des de la perifèria fins a les diferents estructures del sistema nerviós central, on posteriorment s'integra i es processa el dolor. Intervenien diversos tipus de neurones disposades en sèrie (20).

La **modulació** engloba els processos en els quals els estímuls nociceptius activen al mateix temps els mecanismes ascendents de transmissió del senyal, i també mecanismes encarregats de la modulació de la magnitud d'aquest senyal nociceptiu. És el denominat **sistema modulador descendent**, un grup de sistemes neuroquímics i neurològics ben caracteritzats, que ens permet regular el processament nociceptiu a diferents nivells i de forma bidireccional, des de la perifèria a les estructures cerebrals. Fonamentalment es dona a la banya dorsal de la medul·la espinal, podent facilitar (pro-nocicepció) o inhibir (anti-nocicepció) l'estímul nociceptiu.

Les **vies descendents reguladores del dolor** estan sotmeses a un doble control, ascendent i el descendent. El **control ascendent** o "**bottom-up control**" és un control de retroacció (*feedback*) negativa, on la modulació de l'estímul nociceptiu esdevé influenciada per les característiques d'aquest (més que no pas per processos corticals superiors). És a dir, si un estímul dolorós activa els nuclis del tronc de l'encèfal involucrats en el control descendent anti-nociceptiu, atenuarà les successives senyals doloroses i reduirà la intensitat final del dolor percebut. El **control descendent** o "**top-down control**" és dona quan l'activitat dels centres superiors que controlen la conducta, poden activar les vies moduladores descendents. Així, processos cognitius superiors, com l'atenció, i factors emocionals, regularan la informació nociceptiva que es rep en un context determinat.

La intensitat de l'estímul i la magnitud del dolor poden deixar de ser proporcionals si aquesta situació s'allarga més enllà del temps normal de la reparació tissular, fenomen anomenat **sensibilització perifèrica** (21). La sensibilització dependrà de diversos factors, com l'edat del pacient i del temps de la lesió, però el manteniment de la inflamació crònica ja no dependrà únicament de la conducció nerviosa (22).

Si la situació anteriorment descrita es manté, es desencadena una fase en la qual s'envia un bombardeig d'informació nociceptiva, donant pas a una **sensibilització central** (23). Per tant, aquestes disfuncions del processament del dolor, es caracteritzen per una pèrdua de la relació lesió-dolor o per alteracions sensitives, com sentir dolor amb estímuls innocus (al·lodínia) o dolors intensos amb estímuls nocius de baixa intensitat (hiperalgèsia) (24–27). Les conseqüències de la sensibilització central estan relacionades amb l'alteració de la modulació descendent, la desafereñació a les vies descendents i els canvis neuroplàstics (28).

La **percepció** es dona quan el senyal nociceptiu arriba a les diferents àrees de l'escorça cerebral i és, per tant, quan tenim consciència del dolor. Estudis anatòmics i electrofisiològics han descrit múltiples vies ascendents que transmeten la informació nociceptiva des de la medul·la espinal als centres supraespinals, i també han permès identificar les estructures que intervenen en el processament de les diferents dimensions del dolor. Diferents components del dolor es processen en paral·lel per diferents vies del sistema nociceptiu i el processament central del dolor varia en el DC respecte al dolor agut. El **tàlem** és la principal estació de relleu i de processament del senyal nociceptiu abans d'arribar a les estructures subcorticals i corticals: és la porta d'entrada

a l'escorça cerebral de tots els estímuls somàtic-sensorials. No obstant, el tàlem no es comporta simplement com un lloc de pas del senyal nociceptiu des de la perifèria fins el còrtex, sinó que també forma part de la xarxa que modula la informació nociceptiva ascendent. Un dels aspectes més importants del tàlem és la seva connectivitat recíproca amb l'escorça cerebral. Els diferents nuclis del tàlem projecten a diferents àrees de l'escorça cerebral, de manera que els nuclis laterals del tàlem connecten amb l'escorça somàtica-sensorial primària i secundària, de forma recíproca i topogràfica; mentre que els nuclis talàmics medials ho fan amb l'escorça del cíngol anterior, ínsula i escorça prefrontal. Per altra banda, les neurones corticals també projecten cap el tàlem, exercint una influència excitadora o inhibidora sobre les neurones de relleu d'aquest (29) (veure **Figura 1**).

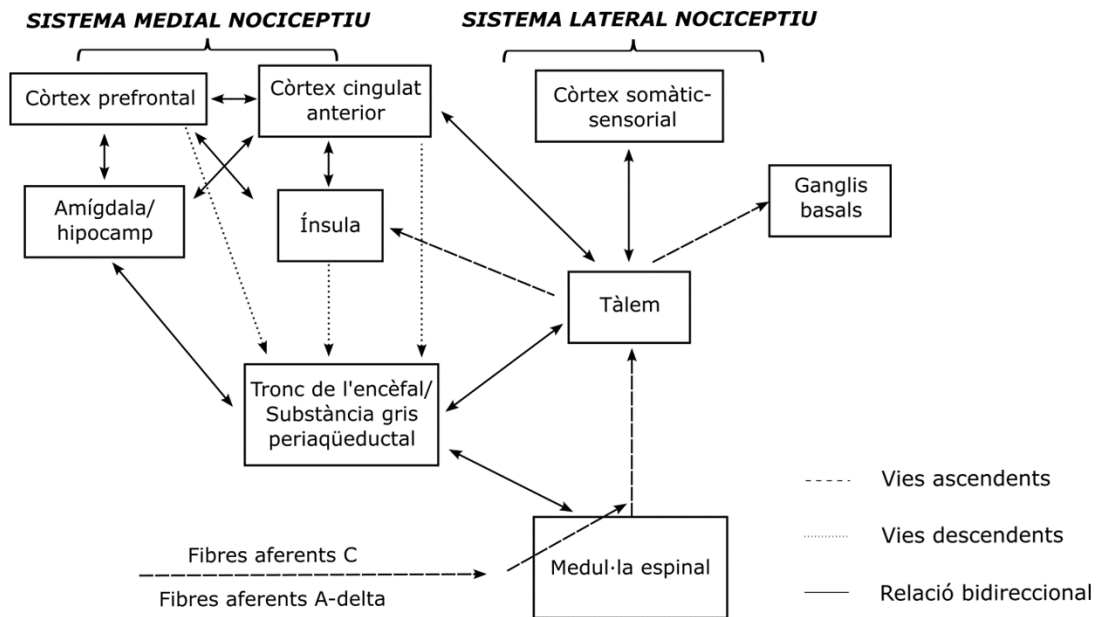
Durant els següents apartats d'aquesta tesi, desenvoluparem com la percepció i la modulació del dolor estan alterades en la presència del DC, i com la seva alteració està estretament lligada amb aspectes cognitius i emocionals.

#### 1.1.4. Neurobiologia del dolor i funcionament cerebral

L'avenç en les tècniques de neuroimatge ens ha permès estudiar la percepció i el processament del dolor a nivell cerebral, a través del pas del temps i en els diferents tipus de dolor. Fins no fa gaires anys, es considerava que el DC era conduït per l'estímul primari aferent, sostingut pels circuits locals reverberants de la medul·la espinal i facilitat pel sistema modulador descendent. D'aquesta forma s'assumia que el cervell reflectia passivament els canvis que tenien lloc en la medul·la espinal. En canvi, actualment se sap que el cervell forja i esculpeix activament les propietats del dolor a mesura que evoluciona des de la fase aguda a la de DC.

Gràcies a tècniques no invasives de neuroimatge funcional, s'ha pogut mostrar l'activitat neural desencadenada per diferents estímuls dolorosos. Aquests estudis han demostrat que són moltes les àrees cerebrals implicades en l'experiència del dolor i en la seva conducta, i inclouen àrees somàtiques-sensorials, límbiques, visuals i vestibulars i cognitives (30–32). Al conjunt d'aquestes regions cerebrals que apareixen de forma més consistent en els diferents estudis com implicades en l'experiència del dolor en els humans se l'ha denominat xarxa neural del dolor o "*pain matrix*" (33), de manera que l'activitat d'aquesta xarxa constituiria una representació o signatura del dolor en el cervell. Segons Melzack, en aquesta xarxa neural la informació sensorial es projectaria cap a les àrees sensorials cerebrals, mentre que les dimensions afectives es projectarien cap a les àrees del sistema límbic i del tronc de encèfal (34). Com s'ha descrit anteriorment, la xarxa del dolor estaria constituïda per dos components neuroanatòmics, lateral i medial, en funció de les projeccions que rebria procedents dels nuclis talàmics laterals i medials, respectivament (veure **Figura 1**). La informació neuronal de les diferents dimensions del dolor pot arribar a les estructures corticals corresponents en paral·lel, en sèrie o en combinació. És a dir, la informació relacionada amb el component afectiu del dolor arribaria a les estructures corticals corresponents

en paral·lel i simultàniament que la informació de la localització espacial i temporal de l'estímul nociu (35).



**Figura 1. Esquema del sistema nociceptiu i de les principals àrees de processament del dolor**

El sistema lateral (constituït fonamentalment per l'escorça somàtica-sensorial primària i secundària, i els nuclis laterals del tàlem) estaria implicat en l'aspecte discriminatiu del dolor, mentre que el sistema medial (escorça del cíngol anterior, escorça prefrontal i nuclis medials del tàlem) interviendria en el processament del component afectiu-cognitiu-avaluatiu del dolor. L'ínsula, en canvi, interviendria tant en el processament discriminatiu (ínsula posterior) com afectiu (ínsula anterior) i, probablement, facilitaria la integració de la informació entre el sistema lateral i medial (36). Adaptat de: Jones AKP, Kulkarni B, Derbyshire SWG. Pain mechanisms and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. British Medical Bulletin. 1 març 2003;65(1):83-93.

A més a més, els estudis més recents en neuroimatge cerebral han demostrat que en l'experiència del dolor intervien altres estructures cerebrals com els ganglis basals, el cerebel, l'amígdala, l'hipocamp i àrees de l'escorça parietal i temporal. Aquestes àrees cerebrals intervien en altres funcions no relacionades directament amb el dolor, com la percepció, la motricitat, les funcions cognitives o les emocionals. La seva activació dependria del conjunt de circumstàncies particulars de cada individu, com els mecanismes d'afrontament, cognicions, l'estat d'ànim, el tipus de lesió i el context, influint en la percepció del dolor (37,38). Per exemple, un estímul intens, però no dolorós, ja sigui visual, auditiu o somàtic-sensorial, condueix a respostes corticals extremadament similars a les respostes desencadenades per un estímul nociu a la denominada *pain matrix* (33). Aquests avenços en l'estudi del dolor han permès canviar el concepte actual d'aquesta matriu del dolor, respecte al descrit inicialment per Melzack (39,40). Actualment, es considera que existeix un patró d'activació en les diferents estructures de la xarxa neural del dolor que constitueix, a mode de conjunt, el substrat neural de la percepció del dolor. És a dir, la sensació de dolor percebuda no sorgiria de l'activació d'una o més àrees cerebrals específiques del dolor, sinó del flux i integració de la informació entre totes aquestes àrees (41).

Cal esmentar que alguns autors han proposat una visió alternativa del significat funcional d'aquesta xarxa cortical que, clàssicament, s'ha relacionat amb la resposta a l'estímul nociceptiu, on la xarxa reflectiria un sistema que estaria implicat en la detecció, orientació de l'atenció i reacció cap a estímuls sensorials rellevants per la integritat de l'organisme. La principal funció d'aquest sistema, denominat "*Saliience Detection System*", és facilitar el processament de la informació sensorial rellevant des del punt de vista conductual, i seleccionar la resposta més adequada, independentment de si aquest estímul arriba a través de la via nociceptiva o no (33).

#### *1.1.4.1. Àrees cerebrals relacionades amb el processament del dolor*

Tal i com podem veure resumit en la Figura 1, la percepció i modulació del dolor és un procés que involucra diferents zones cerebrals, algunes de les quals ja hem citat, on en podem destacar les següents (42): (1) el **còrtex somàtic-sensorial (CSS)**, que s'encarrega de la discriminació i de la integració sensorial; (2) l'**ínsula**, que té un component d'integració social i d'emoció; (3) **còrtex cingulat anterior (ACC**, per les seves sigles en anglès) que té una part cognitiva avaluadora i s'encarrega de seleccionar una resposta i centrar l'atenció; (4) el **còrtex prefrontal (PFC**, per les seves sigles en anglès) està relacionat l'afectivitat, l'emoció i la memòria; (5) l'hipotàlem i el tàlem generen les respostes de l'estrès, la regulació autonòmica i la motivació, són també el centre de distribució.

El CSS és conegut per rebre abundants impulsos de neurones mielinitzades aferents, provinents de les projeccions de la medul·la espinal i el tronc de l'encèfal. En el cas de les terminacions mielinitzades A $\delta$ , malgrat no es ramifiquen gaire, quan reben un estímul nociceptiu, transmeten un dolor de tipus agut o esmolat i ben localitzat, per tant, transmeten un primer dolor, ràpid i discriminatiu (43). La CSS primària s'ha implicat en el processament de la localització i en la discriminació de les diferents propietats sensorials de l'estímul (entre les que s'inclou la intensitat del dolor), tant d'estímuls nociceptius com no nociceptius. Els estudis suggereixen que la informació nociceptiva i no nociceptiva, així com els diferents aspectes sensorials-discriminatius del dolor (detecció, localització, intensitat, qualitat de l'estímul), es processarien en paral·lel, a través de diferents vies, en la CSS primària i secundària, on el sistema nociceptiu interaccionaria amb altres modalitats somàtica-sensorials (visuals, auditives i tàctils), doncs l'experiència del dolor és molt dependent d'altres estímuls aferents multisensorials (44). Estudis electrofisiològics han mostrat que la CSS primària també participa en la direcció de l'atenció cap a l'estímul dolorós (45), incrementant, doncs, la capacitat de detectar-lo.

L'ACC, com s'ha esmentat prèviament, té un rol destacable en la modulació descendent del dolor, ja que té connexions amb la **gris periaqüeductal (PAG**, per les seves sigles en anglès), estructura clau en la modulació descendent, que regula la funció autonòmica, la motivació i les respostes conductuals a estímuls amenaçants. És la responsable de l'expressió d'emocions (com la por), de l'estat d'ànim (ansietat, depressió), de la generació de respostes autonòmiques (augment de la freqüència cardíaca i respiratòria, sudoració...), i codifica el component subjectiu i desagradable del dolor, intervenint en



la regulació de la resposta emocional i conductual al dolor. Per aquest motiu, l'ACC i la força de les seves connexions amb estructures subcorticals, com el nucli acúmbens, és crucial en aspectes que explicarem més endavant, com l'analgèsia per placebo, el condicionament après i, en general, la inhibició descendent de la nocicepció (46). El PFC, implicat en la percepció del dolor, es pot classificar segons la divisió establerta per Brodmann en tres parts: la part lateral (LPFC), la part orbitofrontal (OFC) i la part medial (formada per l'ACC i el còrtex prefrontal medial (mPFC)) (47). L'OFC està involucrat en diferents processos cognitius i sensorials, com la predicció d'errors, la recompensa, les respostes d'inhibició i els aspectes aversius de les experiències sensorials, com el gust o l'olor (47). Per exemple, els estudis de ressonància magnètica funcional han demostrat que els estímuls tàctils dolorosos provoquen una major activació de l'OFC que altres estímuls afectius neutrals (48,49). Això suggereix que l'OFC juga un paper important en la percepció del dolor i que la seva activació pot estar relacionada amb la valoració afectiva del dolor.

En el cas de l'**hipotàlem**, centre clau en el sistema límbic, l'evidència suggereix que subregions d'aquesta estructura estan anatòmicament relacionades amb l'hipocamp, el lòbul frontal i el tàlem, i juga un paper molt important en la integració de la informació sensorial i afectiva. A més a més, l'hipotàlem enllaça els sistemes endocrí i nerviós, mantenint la homeòstasi, és a dir, el balanç intern del cos. És responsable de regular les funcions vitals de l'estrès, la resposta immunitària o les funcions autonòmiques i endocrines. L'hipotàlem pot estar especialment relacionat en dolors com la fibromiàlgia (50), ja que forma part en l'activació de l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal, col·laborant doncs en processos inflamatoris o de respostes d'estrès (51).

Malgrat la relació demostrada d'aquestes estructures amb el processament del dolor, no està clar el rol concret d'algunes, com és el cas de l'OFC, en els diferents estats de dolor o en el desenvolupament del dolor persistent. Clarament existeix un component aversiu en el procés dolorós, on sí que s'ha vist una relació directa amb l'ACC en casos de cingulectomia (52). Un altre cas és la involucració del mPFC tant en el procés de nocicepció aguda com en la inhibició del dolor a través de les projeccions de sortida vista en estudis en roents (47).

#### *1.1.4.2. Ressonància magnètica estructural i funcional en l'estudi del dolor crònic*

L'escorça cerebral, per tant, es comporta com una gran xarxa, on les diferents regions cerebrals, cadascuna amb la seva pròpia funció, estan connectades estructural i funcionalment i compartint contínuament informació entre elles (53). No només és important conèixer les diferents estructures cerebrals implicades en el processament del dolor, sinó també conèixer la connectivitat anatòmica i funcional entre elles (37).

S'entén com a **connectivitat estructural** les connexions topogràfiques i espacials entre els elements neuronals. Aquestes connexions anatòmiques poden estudiar-se a través de la **ressonància magnètica (RM) estructural** a nivell microscòpic, el qual englobaria la xarxa de connexions entre neurones, a través dels axons simples o les sinapsis, o bé a nivell macroscòpic, on s'estudiarien les connexions anatòmiques a través dels tractes

de la substància blanca que uneixen diferents regions cerebrals. Aquestes connexions estructurals macroscòpiques són les que es poden estudiar mitjançant les tècniques de neuroimatge, concretament amb les tècniques de tensor de difusió (DTI) i la tractografia (54).

La **connectivitat funcional** d'una neurona o regió cerebral, fa referència a la dependència temporal de l'activitat neuronal entre regions cerebrals anatòmicament separades. En atenció a això, malgrat la comunicació funcional entre diferents regions cerebrals és fonamental per portar a terme processos cognitius que integren la informació procedent de diferents regions cerebrals (integració funcional), és important destacar que la connectivitat funcional no es refereix al conjunt de funcions psicològiques o conductuals (com per exemple l'atenció o la memòria) facilitades per un determinat circuit neural (54). Tot i que aquesta dependència temporal acostuma a estar relacionada amb la connectivitat estructural (amb les connexions fasciculars directes), també pot existir connectivitat funcional entre regions cerebrals que no estan directament enllaçades per feixos axonals (55). L'estudi de la connectivitat funcional ens permet mesurar l'extensió de la informació compartida entre vòxels o regions, i es pot realitzar mitjançant tècniques de neuroimatge, com la **RM funcional** (fMRI per les seves sigles en anglès), o neurofisiològiques, com l'electroencefalografia. Un dels principals reptes de la neurociència és el coneixement d'aquesta relació entre l'estructura i la funció dels sistemes cerebrals a gran escala; és a dir, conèixer l'estructura de la xarxa de connexions neuronals subjacent en les diferents funcions cognitives. La majoria dels estudis suggereixen que quan existeixen connexions estructurals, és altament predictable la presència de fortes connexions funcionals (53,56).

Per estudiar les xarxes funcionals cerebrals, la fMRI explora la resposta de l'hemoglobina en el flux sanguini a les variacions en l'activitat neuronal. Es considera que quan una determinada regió del cervell està activa, hi ha un augment en el flux sanguini cap a aquesta àrea que provoca canvis en la senyal de la RM. Durant una exploració de fMRI, es prenen imatges seqüencials del cervell amb intervals de temps molt curts. Aquestes imatges es processen i es comparen per determinar els canvis en la intensitat de la senyal, que indiquen les zones del cervell que són més actives durant una determinada tasca o estímul. A través, doncs, de l'anàlisi de les fluctuacions en els patrons de freqüència dependents dels nivells d'oxigen sanguini regional (senyal BOLD), es pot caracteritzar la relació temporal i espacial entre diverses regions cerebrals. De manera que s'assumeix que les àrees cerebrals que mostren fluctuacions en el senyal BOLD correlacionades en el temps estan connectades funcionalment.

Aquest diàleg continu d'informació té lloc en qüestió de mil·lèsimes de segons, i depèn de les connexions excitadores o inhibidores amb la resta del cervell (37). Les connexions estructurals entre diverses àrees o regions cerebrals estan organitzades de manera que asseguri un processament i una transferència eficient de la informació, proporcioni capacitat d'adaptació i de resistència, i doni suport a complexes funcions cerebrals.

Malgrat la RM estructural pot aportar-nos informació anatòmica, la fMRI pot reflectir les alteracions en el funcionament cerebral del dolor. Tot i que els estudis suggereixen que els patrons de connectivitat estructural i funcional estan correlacionats, aquesta relació no és constant, sinó que canvia durant el desenvolupament normal del cervell (p.e., amb l'edat) i també en diversos trastorns i malalties, entre elles el DC (57,58). La connectivitat observada específicament per a cada condició de DC (p.e., dolor lumbar, fibromiàlgia, migranya...) implica adaptacions úniques del comportament i de la cognició, així com estratègies per afrontar la situació que dicten aquestes reorganitzacions regionals (59).

#### 1.1.4.3. *Resting-state i task-related networks*

El cervell té una organització específica, depenent de la freqüència, que combina interaccions transitòries o mantingudes entre diferents regions cerebrals per tal d'optimitzar el relleu d'informació. Les denominades xarxes funcionals consisteixen en regions cerebrals que comparteixen, temporal i espacialment, patrons específics de fluctuacions del senyal BOLD comuns entre els subjectes sans. Una de les principals aplicacions de l'estudi amb fMRI és l'exploració de la connectivitat funcional tant durant l'execució de tasques cognitives o motores específiques ("*task-related*") com durant l'estat de repòs ("*resting-state*"), en el qual el subjecte no realitza cap activitat intel·lectual, sensitiva o motora.

En estat de repòs, el cervell genera activitat espontània, un patró d'oscil·lacions en el senyal BOLD de baixa freqüència, i limitada anatòmicament, que no és atribuïble a l'acció d'estímuls o a la generació de respostes específiques, sinó que és inherent al funcionament metabòlic i neuroelèctric del cervell. L'estudi d'aquesta activitat cerebral intrínseca permet analitzar l'organització funcional del cervell i comprendre com múltiples regions cerebrals interaccionen entre elles, el que es tradueix en comportaments observables (60). En el context actual, es considera que l'estudi de les xarxes neurals en estat *resting-state* són una eina efectiva per mesurar la connectivitat intrínseca cerebral, doncs en aquesta situació és quan la relació entre connectivitat funcional i estructural és més forta i fiable. L'estudi de la connectivitat funcional en *resting-state* ens aporta informació de l'activitat neural subjacent en el procés d'integració de la informació procedent tant de fenòmens interns com externs. Per tant, la fMRI en repòs permet estudiar la connectivitat funcional intrínseca, proporcionant informació sobre l'activitat neural de regions que estan funcionalment connectades, encara que estiguin anatòmicament distants. Tot i així, la connectivitat funcional de les "**Resting-State Networks**" tendeixen a estar fortament relacionades amb les connexions estructurals de la substància blanca, suggerint l'existència d'un nucli estructural subjacent a les xarxes de connectivitat funcional (60).

La xarxa per defecte o "**Default Mode Network**" (DMN) reflecteix un conjunt de regions cerebrals que s'activen quan el subjecte no realitza cap tasca, sinó que està en un estat de repòs o de pensament introspectiu. L'activitat d'aquestes àrees es suspèn o es desactiva durant la realització de diverses tasques transitòries dirigides a un objectiu

o demandants d'atenció. La DMN inclou l'escorça del cíngol posterior i precúneus, escorça parietal inferior i lateral i elements del mPFC, lòbuls temporals medials i l'escorça frontal superior, essent els nuclis principals o “*hubs*,” el mPFC i la del cíngol posterior. La DMN manté interaccions molt fortes amb estructures com la PAG, una àrea que com hem vist, està relacionada amb la supressió del dolor. Aquesta xarxa es caracteritza per una activitat neuronal coherent i sincronitzada entre les diferents regions que la formen, i es relaciona amb processos cognitius com l'auto-referència, la simulació mental, la imaginació i la planificació. L'activitat de la DMN representa la suma total d'activitat quan els individus es dediquen a la interocepció, el que implica que és una xarxa de vital importància en la consciència humana, i s'ha proposat com a substrat neural de l'estat de consciència. No obstant, la DMN també participa en la realització de tasques cognitives, com la memòria de treball o l'episòdica, pel que es creu que la DMN podria facilitar o supervisar la realització d'aquestes tasques.

Aquesta relació entre la DMN i sistema de modulació descendent, serà clau en la capacitat de l'individu de gestionar el DC i explicaria en part la influència de processos cognitius i emocionals en la percepció i modulació del dolor (59), que més endavant explorarem amb més detall.

Les xarxes atencionals (“**dorsal attentional network**” o DAN), de control executiu (“**executive control network**”) i la xarxa de rellevància (“**salience network**”, SN), xarxes relacionades amb una tasca, són les encarregades, entre d'altres, de la codificació, percepció i resposta del dolor. Més endavant veurem que la sincronització de les xarxes de repòs i orientades a una tasca és essencial per entendre la cronificació del dolor i el seu impacte, així com s'ha vist també en altres malalties neuropsiquiàtriques (61–63).

#### 1.1.4.4. *Cronificació del dolor i xarxes funcionals*

La manera en què el cervell processa el dolor de manera inadequada és considerada com un factor primari o facilitador en molts tipus de DC, i es pot concloure que és una circuitpatia de les xarxes cerebrals. En el cas del DC lumbar, per exemple, es creu que els canvis múscul-esquelètics degeneratius no expliquen completament el dolor persistent en la majoria dels pacients, i que els processos centrals són crucials per a la cronicitat i el manteniment del dolor (64).

S'han identificat diferències estructurals i funcionals en el cervell dels pacients amb DC, però encara no existeix una caracterització fiable i consistent d'aquests canvis (65,66). L'ús de mètodes d'aprenentatge automàtic (p.e., “*Machine Learning*”) pot ajudar a abordar aquesta dificultat, sent necessària una validació dels resultats en conjunts de dades independents.

Una manera de descriure i comprendre les xarxes és avaluar la seva **topologia**, entenent que les diferències inter-individuals poden veure's reflexades en les diversitats en el número de característiques de les xarxes. Aquest abordatge ha ofert una manera de

definir aspectes específics de l'arquitectura de la xarxa que es modifiquen amb la presència d'una malaltia neurològica o psiquiàtrica (67–69).

Segons la classificació basada en xarxes fiables, hi ha indicis que la topologia de la xarxa cerebral està alterada en el cas del DC. Una possible manera de continuar investigant aquesta qüestió és aplicar mesures teòriques de gràfics, les quals permeten caracteritzar la topologia bàsica de la xarxa cerebral (70). A través de la descripció de les xarxes cerebrals com a gràfics, formats per conjunts de **nodes** (elements neuronals/regions cerebrals) i **vores** (les seves interconnexions), podem estudiar les característiques organitzatives clau de l'arquitectura de la xarxa cerebral. Per una part, de forma local, a nivell de cada node; per altra, globalment, tant considerant les propietats mitjanes nodals de tot el cervell, com calculant els índexs de pertorbació del gràfic (mètriques globals sensibles a la reorganització dels nodes dins de la xarxa) (71). Entre les mesures, destaca la "**pèrdua del nucli**", que fa referència a un canvi en la topologia de la xarxa nodal per a qualsevol mètrica individual en tot el cervell (72). Anteriorment s'ha demostrat que les xarxes cerebrals experimenten pèrdua del nucli per grau (el nombre de connexions per a cada node) en el cas del DC, amb evidència tant en pacients humans amb dolor lumbar crònic com en rosegadors (71). De fet, Mansour et al. (2016) van descriure com a "segell identificatiu" a la disrupció global d'aquests graus en pacients amb DC, tot i que no va examinar els *hubs* o nodes específicament. En lloc d'això, es va avaluar la variabilitat en la pertinença a la comunitat. Els pacients amb dolor lumbar crònic van mostrar una connectivitat funcional augmentada entre els *hubs* en la DMN i l'ínsula en relació amb els subjectes sans. De manera similar, es va trobar una comunicació creuada entre la DMN i la SN en pacients amb espondilitis anquilosant, que també es va correlacionar amb el nivell de dolor clínic. L'ínsula era membre de la xarxa sensorial-motora en la majoria dels subjectes sans; no obstant, en les condicions de DC, la seva pertinença era dividida entre les xarxes sensorial-motora, la DMN i les subcorticals.

Un altre exemple d'aquest tipus d'estudis podria ser el realitzat per Kaplan et al (2019), on van examinar l'organització de la xarxa en altres condicions de DC (73). Un atribut clau de les xarxes cerebrals és l'organització del "**rich club**", en què els *hubs* de grau elevat formen un nucli densament interconnectat. En l'estudi de Kaplan, van trobar que les xarxes en pacients amb fibromiàlgia i controls sans posseeixen un nivell similar d'organització del *rich club*. No obstant, la pertinença específica al *rich club* variava entre grups, suggerint que el flux d'informació en les xarxes cerebrals de pacients amb fibromiàlgia és qualitativament, i no quantitativament, diferent. Particularment, la SN (totalment absent en subjectes sans), estava representada en el grup amb fibromiàlgia, i incloïa les ínsules anteriors bilaterals, i el còrtex mitjà i anterior del cíngol. A més a més, els nodes visuals en els subjectes sans formaven una xarxa independent, coherent amb estudis anteriors que mostren un baix nivell d'integració en el *rich club* funcional dels adults sans. En canvi, en fibromiàlgia, els nodes visuals sí que hi estaven integrats. Similarment, Balenzuela i col·laboradors (74) van informar d'una alteració en la pertinença a la comunitat en pacients amb dolor lumbar crònic tal que l'ínsula estava anormalment integrada en el sistema auditiu i dorsal de la corrent visual.

Dins la tècnica de sistemes de segregació de xarxes neuronals (**System Segregation, SyS**, per les seves sigles en anglès), també basada en el model de gràfics, els nodes estan agrupats en subconjunts o mòduls separats amb poc o cap solapament entre ells (75). Això implica que les connexions entre nodes dins del mateix mòdul són més fortes que les connexions entre nodes de diferents mòduls. Aquest esdeveniment pot ser el resultat d'una organització evolutiva o desenvolupamental, on grups de nodes són especialitzats en funcions específiques i, per tant, tenen una estructura de connexió diferent de la resta de la xarxa. Aplicar aquesta teoria al cervell humà, on s'han identificat diversos mòduls o xarxes funcionals que corresponen a diferents regions anatòmiques o a funcions cognitives específiques, implica que existeixen subconjunts de regions que estan més connectades entre si que amb altres regions. Aquesta organització de la xarxa cerebral en mòduls segregats és important per a la funció cerebral normal, ja que permet la cooperació entre regions especialitzades en diferents tasques, i s'ha vist relacionada amb l'envelliment i en diferents patologies (76–78). També ha sigut investigat en dolor (79,80), concretament amb el processament d'estímuls tèrmics nocius, observant-se una major segregació de les xarxes proporcional a la intensitat del dolor.

En virtut d'això, els processos associats amb la persistència del dolor són factors determinants, o limitants, en la transformació del cervell saludable a un estat crònic. Les reorganitzacions anatòmiques i funcionals que es descriuen en la transició a la cronicitat han de propagar-se a altres parts del cervell i, finalment, per tota la xarxa creant una disrupció de tot l'ordre de rang del cervell.

## 1.2. Sistemes moduladors descendents: factors moduladors i protectors del dolor

La manera com experimentem o vivim els diferents esdeveniments als que ens enfrontem, depèn del concepte que en tenim d'ells; i el dolor no n'és una excepció. Habitualment no hi ha una relació lineal entre l'estímul nociu i el dolor percebut. Diversos processos cognitius poden influir en la percepció del dolor i alterar el processament de l'estímul nociu. La intensitat percebuda del dolor serà modificada per les nostres expectatives, creences, el nivell d'atenció que li conferim i el context social en el que té lloc (42). Aquesta influència de la cognició en la percepció del dolor reflecteix l'existència d'un mecanisme supraespinal que exerceix un control modulador descendent sobre la nocicepció.

El sistema modulador descendent, explicat anteriorment, pot facilitar o inhibir la nocicepció (81,82) a través d'influències cognitives i emocionals que s'originen a nivell de diferents estructures cerebrals del diencèfal i del sistema límbic, essent les més importants les l'hipotàlem, l'amígdala, l'ACC, la ínsula i l'OFC. A nivell de la PAG, les vies nociceptives ascendents s'integrarien amb aquestes influències descendents que modularien els estímuls nocius, per tal d'assegurar que l'experiència del dolor resultant sigui apropiada a cada circumstància en particular. Probablement en

situacions de DC, aquesta integració entre la informació ascendent i la descendent estaria alterada, contribuint a la generació i manteniment de l'experiència del dolor.

L'experiència dolorosa sorgeix, per una part, de tots els esdeveniments nociceptius que hem comentat prèviament, però també de diferents factors emocionals i cognitius, tant conscients com inconscients (83), que a la vegada modulen la percepció del dolor. La modulació descendent pot ser una de les principals explicacions de les diferències interindividuals davant d'un mateix estímul dolorós, o de perquè la activació de neurones del dolor i l'experiència sensorial no sempre són proporcionals. La modulació pot ser una gran eina terapèutica en quant efecte analgèsic, o per el contrari, provocar hiperalgèsia quan està alterada (84).

### 1.2.1. Aspectes moduladors cognitius

#### 1.2.1.1. Atenció i presa de decisió

L'**atenció**, que forma part del procés discriminatiu i cognitiu del dolor, és fonamental pel coneixement de les característiques de l'estímul sensorial. Els processos atencional en el dolor han estat objecte d'estudi en els últims anys, no només per la seva participació en el component discriminatiu del dolor, essencial pel coneixement de les característiques de l'estímul sensorial, sinó també com principal alteració present en persones amb dolor persistent. La sensació del dolor percebuda pot ser modificada per l'atenció a través de vies *top-down*; fins i tot s'ha hipotetitzat que l'atenció podria estar implicada en la persistència dels símptomes dolorosos (85).

El principal efecte de la distracció durant el dolor sembla incrementar l'activitat en el sistema medial i reduir l'activació en el sistema lateral del dolor, descrit a la Figura 1. El PFC i l'ACC exercirien influències *top-down* sobre la PAG i el tàlem posterior, modulant la percepció del dolor durant la distracció. Diversos estudis han posat de relleu la distracció, o la focalització de l'atenció en tasques cognitivament demandants com a eines terapèutiques per abordar el dolor (86–90). En aquest sentit, s'ha suggerit que les queixes cognitives en persones amb dolor poden resultar de la interferència entre el propi dolor i les tasques cognitives, ja que comparteixen recursos comuns, però també limitats (91). Estudis han demostrat que estímuls intensos, nous o d'amenaça relacionats amb el dolor podrien captar la nostra atenció inintencionadament (92). Malgrat l'atenció captada *bottom-up* sigui inintencionada, no és purament automàtica ja que estarà influenciada per processos *top-down*, entre els quals estan la carrega i el conjunt atencional ("attentional load" i "attentional set") (93). L'atenció dirigida des del còrtex fins a la perifèria afectarà el processament d'estímuls nociceptius en estadis prematurs del dolor, esbiaixant la activitat de la CSS (94).

La redirecció dels processos d'atenció a estímuls dolorosos també pot crear una distorsió temporal (95), provocant una mena de sensació de “detenció del temps”. La percepció del temps subjectiva es veu afectada per l'orientació de l'atenció cap a esdeveniments o cognicions externes o internes que cridin l'atenció, mentre que es distreu quan hi ha desviacions homeostàtiques que promouen l'atenció cap al propi

cos, com és el cas del dolor o la gana. La percepció del temps també implica l'orientació de l'atenció cap a un mateix, per aquest motiu s'ha estudiat àmpliament la relació entre percepció del temps i la DMN (96,97).

A més a més, certs individus presenten més **hipervigilància al dolor**, resultat d'una tendència a atendre estímuls dolorosos (o potencialment dolorosos). Pel contrari, altres individus tindran més capacitat per “desconnectar” dels estímuls dolorós. Kucyi et al. (2015) van descriure a través del concepte de “**connectoma dinàmic del dolor**” (98) com quan el dolor no és present, és a dir, quan divaguem mentalment, la DMN té interaccions més fortes amb la PAG, col·laborant amb la supressió del dolor, i s'inverteix quan tenim dificultats per desconnectar mentalment. A més, aquestes zones són especialment importants en el processament d'altres funcions com la cognitiva o l'emocional (59).

La **presa de decisió**, englobada dins de les **funcions executives**, té un paper clau en la deliberació de processos d'avaluació en quant a alternatives i eleccions del dia a dia, amb l'objectiu d'aconseguir, a través de la opció més adaptativa, un o varis propòsits basats en les habilitats, valors, preferències i creences de l'individu. Aquesta aptitud compromet múltiples processos, tant psicològics com neurals, com per exemple, la competició entre circuits automàtics i els controlats o entre estats cognitius i emocionals (99).

Un dels estudis que va obrir pas a la investigació entre dolor i presa de decisions va ser el realitzat per Antonio Damasio i els seus col·laboradors a finals dels anys 90 (100,101). Per estudiar la presa de decisions, van idear el *Iowa Gambling Task* (IGT), una tasca psicològica que es fa servir per avaluar el comportament en situacions d'incertesa, i estudiar com el raonament guiat per les emocions facilita els processos de presa de decisions (102). L'IGT s'ha utilitzat en molts estudis per avaluar la capacitat dels participants adaptar el seu comportament a situacions d'incertesa en diferents patologies (lesions cerebrals, trastorns psiquiàtrics i altres afeccions) (103), així com en DC. Específicament, s'ha demostrat que les persones amb DC poden tenir dificultats per triar les opcions que comporten menys pèrdues a llarg termini. L'anhel per alleujar el dolor immediat pot portar a un comportament impulsivament desavantatjós, una incapacitat per aprendre de les conseqüències negatives de les seves accions i una tendència a la perseverança en comportaments no beneficiosos (104,105).

Per una part, l'alteració en els processos atencionals poden explicar en part aquesta disfunció en la presa de decisions. Les funcions executives compten amb un component atencional, que ha de ser a la força activat durant situacions que involucrin la organització o el manteniment de les prioritats dirigides a un objectiu.

Per altra banda, està descrit que la tria de decisions està constituïda per processos cognitius, com les experiències prèvies, i emocionals, com la valoració de les emocions de pèrdues i guanys (106). En aquest sentit, alguns models han postulat que la presa de decisions es basa en la interacció de processos psicològics i/o en diferents característiques comportamentals individuals. Hess et al (2014) van concloure en el



seu estudi que les deficiències en la presa de decisions associades al DC poden resultar de combinacions diferents de trets predisposants i endofenotips neurocognitius, similarmet als trastorns psiquiàtrics i neurològics, i que, possiblement, certes funcions neuropsicològiques en la presa de decisions podrien ser un factor de risc per al desenvolupament de DC (106).

#### 1.2.1.2. *Avaluació cognitiva de l'estímul i estratègies d'afrontament*

El dolor habitualment és percebut com una amenaça, ja que suposa una alarma d'un dany potencial sobre la integritat de l'organisme. Aquest grau d'amenaça dependrà de la capacitat d'afrontament dels individus, de forma que si la persona creu que té suficient capacitat per afrontar-se al dolor, percebrà el dolor com a controlable. Existeixen certs pensaments i creences que ajuden a que el dolor es mantingui. Els més coneguts solen ser els pensaments catastrofistes, por al moviment, locus de control, hipervigilància, percepció de la malaltia, autoeficàcia, estratègies d'afrontament, predisposició al canvi i acceptació (107). Aquestes cognicions no només es relacionen amb l'empitjorament del dolor, sinó també en la relació entre aquests i la poca probabilitat d'èxit i adherència al tractament (108).

L'**afrontament** es defineix com l'ús de tècniques, cognitives i conductuals, que es solen agrupar en tres categories. La primera és la divisió entre estratègies cognitives (distraccions, catastrofisme o afirmacions d'afrontament d'un mateix, com "si no em deixo vèncer pel dolor, el dolor no empitjorarà"). Les conductuals es basen en incrementar aquest tipus d'actituds (realitzar alguna activitat, per exemple, esportiva). A més, les estratègies d'afrontament poden ser comportaments actius per obtenir informació i resoldre així problemes relacionats amb el dolor, o bé poden ser passives, incloent la cerca d'ajuda d'altres persones. Finalment, les estratègies d'afrontament es poden classificar com a estratègies centrades en l'emoció o en el problema. Si la persona es centra en el problema es dirigeix a les causes del dolor i implica intents directes; contràriament, l'afrontament centrat en l'emoció implica controlar les reaccions emocionals associades amb el dolor (107).

Certes teories, com les de l'evitació del dolor per por ("*fear-avoidance model*") determinen que certes idees són les precursoras de les emocions. Per tant, si una persona amb dolor lumbar creu que el seu dolor és símptoma d'una lesió o patologia greu, el més segur és que acabi desenvolupant una por a certs moviments, com per exemple el d'ajupir-se (109). Diversos estudis qualitius han investigat les creences de les persones amb dolor lumbar (109). Per exemple, es van estudiar les creences en relació a l'activitat física (incloent exercici i l'activitat laboral) en participants amb dolor agut i crònic cervical i lumbar, on el tema més rellevant que s'hi van identificar una "por de fer mal al cos fràgil", així com una disminució del dolor ens els pacients que realitzaven més activitat (110). Similarmet, es va explorar els factors involucrats en el desenvolupament de les creences sobre el dolor lumbar en participants amb dolor lumbar agut i crònic i van trobar una forta influència social, especialment la dels professionals sanitaris, en l'origen de les creences positives i negatives sobre el dolor lumbar (111).

La **por al moviment** pot despertar el que s'anomena "*arousal* autonòmic", que és una resposta del sistema nerviós autònom que s'activa davant situacions de perill o estrès. Aquesta resposta involucra la secreció d'hormones com l'adrenalina i la noradrenalina, que provoquen una sèrie de canvis fisiològics en el cos com ara la sudoració, les palpitations del cor, la dilatació de les pupil·les i la resposta de lluita o fugida (112). Aquesta resposta pot ser útil en situacions que requereixen una acció ràpida i eficaç, però també pot tenir efectes negatius si s'activa de forma crònica, com ara en casos de trastorns d'ansietat o estrès crònic, o DC. La relació entre l'*arousal* i el dolor és bidireccional: la resposta del cos al dolor està en part definida pels canvis en el sistema nerviós, però les alteracions en el *arousal* autonòmic també poden influenciar l'experiència del dolor (113).

Una de les idees que podria explicar les creences del dolor són, a més a més dels processos fòbics i la reacció autonòmica, la "**creació de sentit**". La incapacitat de comprendre els símptomes del dolor, la situació desconcertant que provoca una sensació de "vida en suspensió" (terme similar a la "detenció del temps" explicada anteriorment), afectant a la pròpia percepció de temps biogràfic en persones que pateixen d'aquest dolor. Finalment, aquesta incapacitat de donar sentit al que està vivint una persona està estretament lligada a una tendència a generar pensaments catastrofistes sobre la situació (114).

Els **pensaments catastrofistes** es defineixen com la tendència a magnificar i rumiar sobre el dolor o la situació desagradable, i a centrar-se en els aspectes amenaçadors d'aquesta experiència (115). Això pot conduir a una espiral de pensaments negatius que exacerben la percepció del dolor i augmenten la intensitat i la durada del patiment emocional (116). El catastrofisme es pot subdividir en **magnificació** (una exageració del valor d'amenaça del dolor), **ruminació** (excessiu focus en estímuls relacionats amb dolor) i impotència o **indefensió** en vers al dolor. Sullivan (1995) va descriure com les dues primeres es relacionen amb l'avaluació primària del dolor, mentre que la impotència es relaciona amb l'avaluació secundària (sensació de pèrdua de control, expectatives negatives i ruminació) (117).

Els pensaments catastrofistes poden incloure idees com "això no ho podré suportar", "això em destruirà" o "no tinc cap control sobre la meva situació". Aquestes idees poden crear una sensació d'imminència de catàstrofe, potenciant el sentiment d'angoixa i la percepció d'incapacitat per fer front a la situació. Petrini i Arendt-Nielsen (2020) comparen el catastrofisme en el dolor amb la interpretació d'una catàstrofe. S'utilitza aquest mot en serveis d'emergència quan en un desastre, els recursos necessaris excedeixen als requerits per la mitigació d'aquest. En el cas de pacients amb dolor, aquest excedeix la capacitat mental del pacient per gestionar-lo (118).

A diferència de la por al moviment, que sol orientar-se a estímuls d'amenaça orientats al present, els pensaments catastrofistes es tradueixen com a una experiència d'amenaça orientada al futur, el qual es pot descriure millor sota el terme de resposta

d'ansietat emocional (119). Les noves conceptualitzacions del catastrofisme davant del dolor apunten cap a un model de **preocupació cap al dolor**, amb una vigilància constant i inquietud per la amenaça del dolor, que porta a intents perseverants per solucionar el problema i escapar del dolor (118). Aquesta experiència prolongada de dolor inescapable esdevé un factor de risc pel manteniment del dolor, i genera a la llarga una gran consciència corporal, dificultat per desconnectar del dolor i alta taxa de símptomes reportats, com la intensitat o la interferència del dolor, així com una pitjor resposta al tractament (120,121).

A més, aquesta preocupació pot activar una espiral de solucions fallides i pensaments negatius repetitius. Malgrat que la preocupació catastròfica es pot veure com una forma de regulació emocional, en realitat té l'efecte contrari, magnificant la resposta emocional davant el dolor i reforçant el cicle de preocupació catastròfica. En aquest sentit, l'ajust emocional, que fa referència al procés pel qual les persones poden influir en el curs i l'expressió de les seves emocions, és essencial per mantenir una vida saludable.

La preocupació catastròfica és una forma de pensament negatiu repetitiu que busca reduir les emocions negatives davant d'una situació estressant com el dolor persistent o la angoixa. Les estratègies de regulació emocional i de dolor són, curiosament, molt similars i inclouen la distracció, la reavaluació, la retirada/evitació, l'autorecompensa i la supressió (118). El procés de preocupació catastrofista es reforça a través d'un procés de ruminació centrat en si mateix, resultant en una magnificació del problema i proporcionant més combustible a un cicle etern. Les troballes recents suggereixen que la reducció del dolor podria reflectir l'habilitat de l'individu per a l'**autoregulació** tant dels components sensorials com emocionals del dolor (122).

En resum, el catastrofisme es pot veure com una estratègia per regular les emocions, una preocupació catastròfica, i constitueix una interacció entre processos ruminatius i trets de la personalitat, característics de sistemes de inhibició conductual (118). A més, el catastrofisme té relació amb àrees associades amb el dolor, especialment els relacionats amb la inhibició *top-down*, i altres àrees involucrades amb les emocions, les activitats motrius o processos atencionalen en vers el dolor (123).

### 1.2.1.3. *Expectatives, control i recompensa*

La percepció del dolor, per tant, és un procés complex i dinàmic, que està construït a través d'experiències que són determinades per l'aprenentatge i les expectatives. Aquestes dues variables modularen, a través de vies *top-down* (124,125), la captura d'atenció d'estímuls perifèrics a través de vies *bottom-up*.

Les **expectatives** sobre els esdeveniments propers, possibiliten a l'organisme ajustar tots els sistemes per adequar les respostes neurals i conductuals. Donat que el dolor és un dels estímuls biològics més rellevants, indicant un dany potencial sobre l'organisme, sembla raonable assumir que un subjecte pugui ajustar el sistema nociceptiu quan pot preveure que tindrà lloc un estímul nociu. Com i sota quines circumstàncies aquesta

anticipació permet incrementar o disminuir la sensibilitat al dolor encara no són ben conegudes, però els estudis demostren un efecte modulador de l'anticipació sobre els sistemes nociceptius (126).

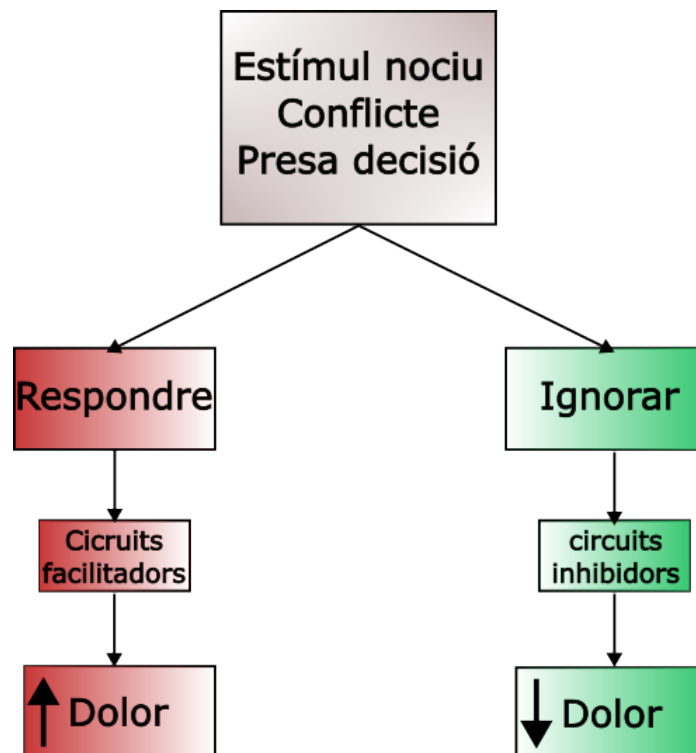
Quan un estímul nociu està senyalat com una “entrada”, existeix un període, entre l'entrada i el propi estímul, caracteritzat per un augment de la senyal ja sigui en àrees dintre o adjacents del dolor per se (àrees somàtiques, l'ACC, el PAG, cerebel o putamen). Críticament, l'expectativa d'alts nivells d'intensitat del dolor provoquen un augment de l'activitat anticipatòria i resulten en un augment de la intensitat del dolor (127). Aquests esdeveniments expliquen parcialment els **efectes nocebo** i placebo, i estudis han comprovat que una expectativa d'un estímul més dolorós, provocarà més dolor, i una expectativa de que un estímul sigui menys dolorós provocarà, per tant, menys dolor (128).

Les expectatives poden influir també bé sobre els resultats dels tractaments. L'**efecte placebo** és el perfecte exemple de modulació cognitiva del dolor, ja que no només disminueix la intensitat del dolor, sinó també les respostes cerebral d'àrees com l'ACC, l'ínsula o el tàlem (129). Davant d'un tractament, per exemple, un medicament, l'efecte placebo es veurà en part induït per expectatives i experiències prèvies amb aquella medicació, o altres característiques com l'aspecte físic del medicament o la informació prèvia que es tingui sobre ell. Estudis de neuroimatge confirmen una involucració especialment del PFC, relacionada amb la reducció del dolor abans i durant el placebo, evidenciant la interacció entre les expectatives i la revaloració del efecte placebo (127). Aquesta revaloració dependrà de l'amenaça percebuda, i de la confiança que una persona tingui en les seves pròpies estratègies d'aprenentatge. Si un individu considera que els recursos per gestionar el dolor són suficients, percebrà aquell dolor com quelcom controlable, i durà a terme les accions necessàries per gestionar-lo, amb millor regulació emocional i menys estrès (130).

Varis models s'han proposat per explicar l'**aprenentatge** en l'experiència de dolor. Clàssicament, en el model de Pavlov i de l'aprenentatge instrumental, un sistema d'aprenentatge cognitiu assigna valors amb la finalitat de crear un model intern que pugui predir esdeveniments que causin dolor, el qual activarà funcions d'ordres superiors i resultaran en accions i preses de decisions (131). Aquest model d'aprenentatge cognitiu anirà variant constantment, actualitzant segons “errors de predicció” percebuts a través d'experiències més o menys doloroses del que s'espera (132). Per tant, en el cas del DC, existeix un biaix en contra la reducció de les expectatives de dolor, ja que a nivell evolutiu és més efectiu predir dolor per tal d'evitar la lesió (132). Un altre paradigma per entendre el DC, anomenat **model d'aprenentatge per reforç**, ha estudiat com les conductes de desig de recompensa i/o càstig estan relacionades amb el dolor (132).

En aquest sentit, el **sistema de decisió segons la motivació**, desenvolupada per Fields (veure **Figura 2**), proposava que el dolor podia ser inhibit quan era eclipsat per objectius més importants relacionats amb obtenir una recompensa, o fugir d'un càstig,

gestionat per el control descendent mediat per les vies opiàcies de la PAG i la medul·la ventral rostral (133). Aquestes troballes també han estat comprovades per varis estudis on es relacionava el dolor amb la recompensa i el càstig (48,134,135). La perspectiva motivacional explica perquè el DC va més enllà d'una resposta immediata per evitar el dany del teixit, sinó també la minimització del dany a llarg termini a través de estratègies apreses de evitació i fugida (136). Paral·lelament, basant-nos en aquest model, una alternativa salient, suficientment motivacional per un individu, podria canviar les decisions d'aquest per comprometre's en conductes diferents, promovent l'activació del sistema de modulació descendent, reduint el dolor i la probabilitat de reduir el risc de DC (137).



**Figura 2. Model de decisió per motivació**

En presència d'un estímul nociceptiu en una situació de conflicte motivacional (depredador o cerca de menjar), l'individu ha de decidir si respondre o no a les senyals de possible dany tissular. Per fer-ho, es realitza una computació de cost/benefici i la resposta preferida és escollida. En el cas que s'esculli respondre al dolor, els circuits *top-down* facilitadors del dolor s'activaran, reforçant la transmissió nociceptiva i accelerant la resposta. Contràriament, si la decisió és ignorar el dolor, el circuits *top-down* inhibidors s'activaran, inhibint doncs la transmissió nociceptiva i generant un efecte analgèsic (133). Adaptat de: Fields HL. How expectations influence pain. Pain. septiembre de 2018;159 Suppl 1:S3-10.

És important esmentar altres models d'aprenentatge, com el **model d'indefensió apresca** (138), on l'individu aprèn que els estímuls aversius estan fora del seu control i per tant, no intenta escapar ni esquivar-los, o el model d'aprenentatge social (o d'observació dels demés al dolor) (151). En aquest últim, la presència de reaccions al dolor i la corresponent resposta de persones properes i estimades serà clau a l'hora de desenvolupar un mateix les conductes del dolor, actuant com factors predisposant a l'hora de desenvolupar DC.

### 1.2.2. Aspectes moduladors emocionals

Per procedir en aquest capítol, serà essencial fer una petita esmena per diferenciar els factors emocionals dels cognitius. Mentre els primers comprenen estats d'ànim de curt termini, com l'ansietat o la ira en un context determinat, o de llarg termini, com són les diferents formes clíniques d'ansietat i depressió, els processos cognitius com l'atenció, l'expectativa o el catastrofisme, són moduladors cognitius del dolor. No obstant, els dos components estan molt interrelacionats i, en ocasions, és difícil separar-los. Així doncs, en una depressió el tret més important és un estat d'ànim negatiu, però inevitablement s'acompanya de pensaments automàtics, de distorsions cognitives i d'un processament alterat de la informació. Per altra banda, un procés cognitiu també té un fort component emocional (per exemple, si creiem que un tractament no serà efectiu, no canviaran les expectatives i es desencadenarà ansietat anticipatòria). Per tant, la modulació cognitiva del dolor comprèn, inevitablement, una resposta emocional, i la influència de les emocions en el dolor també inclou processos cognitius (139).

#### 1.2.2.1. *Emocions negatives i estat d'ànim*

Ja al 1968 Melzack i Casey van dividir en tres dimensions l'experiència del dolor: la sensorial-discriminativa, on s'identifica la localització o altres característiques físiques de l'estímul nociu, la afectiva-motivacional, relacionada amb les emocions i la sensació desagradable associada al dolor i a l'activació de conductes defensives per gestionar-lo, i finalment la cognitiva-avaluativa que valora el significat i conseqüències del dolor (140). Les dos primeres dimensions estan estretament interrelacionades però actuen en sistemes neurals paral·lels. Com hem descrit anteriorment (Figura 1), la via emocional o medial, interactua amb estructures com l'ACC o el sistema límbic, proveint l'estímul dolorós d'una "coloració emocional" (141).

L'ansietat, la depressió, el catastrofisme o l'anticipació del dolor són estats que s'associen amb un increment de l'activitat en aquestes àrees cerebrals, i aquesta activitat serà, en bona part, la que determinarà la magnitud percebuda del dolor. Per exemple, la PAG, l'amígdala i la ínsula, són estructures que estan governades per regions del PFC (139). Si hi ha una pèrdua de la implicació de l'PFC, relacionada per emocions negatives, es produeix un increment en la intensitat del dolor.

Quan existeix dolor persistent, mediat per la plasticitat neuronal o la sensibilització central, aquesta via medial del dolor pren un rol més rellevant. Principalment la part medial del talem, ja que serà la principal àrea de relleu dels estímuls cap l'ACC, el qual està associat a canvis a llarg termini en la seva morfologia, química i expressió gènica, que finalment contribuirà al manteniment i exacerbació del dolor (142).

Altres estructures subcorticals, com l'amígdala, l'hipotàlem o la PAG estan relacionades amb el dolor persistent i les respostes emocionals (141). Aquests circuits subcorticals són els encarregats de les respostes defensives, la majoria inconscients, subjacents als estats emocionals associats al DC, interactuant amb parts del cervell

corticals i, per tant, col·laborant en la producció d'experiències conscients de por, ansietat, ruminació o altres aspectes comentats anteriorment (143). L'activació constant d'aquests circuits finalment desenllaçarà reaccions emocionals secundàries del dolor, que contribuiran a un augment de la sensació del propi dolor i de discapacitat.

#### 1.2.2.2. *Ansietat i estrès*

Una de les principals teories relacionades amb l'afectació emocional en DC és la de l'**estrès**, que sosté que els factors psicològics, socials i emocionals poden tenir un paper important en l'aparició i la perpetuació d'aquest. Segons aquesta teoria, el DC pot ser causat o exacerbat per l'estrès, la depressió, l'ansietat i altres factors psicològics que afecten la percepció del dolor i la capacitat de l'individu per afrontar-lo. El DC pot ser una font de gran estrès per a les persones que el pateixen, i això pot causar un cercle viciós on l'estrès i l'ansietat augmenten el dolor, el qual, al seu torn, augmenta l'estrès i l'ansietat. A més, l'estrès també pot afectar la resposta del cos al dolor, ja que el sistema nerviós simpàtic (responsable de la resposta de lluita o fugida) pot augmentar la sensació de dolor. El dolor i l'estrès tenen en comú que són processos en un principi adaptatius a l'hora de protegir l'organisme de possibles danys. Malgrat això, si aquests processos esdevenen crònics, poden dur a canvis a llarg termini mal adaptatius, tant a nivell fisiològic com conductual, compromentent el benestar de la persona.

Dos models, que no són excloents l'un de l'altre, poden relacionar el DC amb l'estrès (144). El primer model interpretaria el dolor com un estressor constant que consumeix esforços de l'organisme, sobrecarregant-lo i, per tant, portant a l'individu a un estat de vulnerable, amb més risc per trastorns com la depressió. Aquest desgast de l'organisme, anomenat **sobrecàrrega al·lostàtica**, pot resultar en totes les alteracions comentades prèviament en relació als dèficits en la presa de decisió, la por al moviment i el subseqüent estil de vida sedentari per evitar el dolor (144). El segon model es refereix a la situació de estrès crònic que precipita en DC. Els pacients en aquest model es troben amb un dolor impredecible, com per exemple un atac de migranya, el qual desencadena un cercle viciós anticipatiu i respostes fisiològiques maladaptatives, també relacionat amb el rol de les expectatives i de la predicció explicat anteriorment. Aquests esdeveniments provoquen una vulnerabilitat en el pacient de patir dolor persistent (145).

Tradicionalment, s'ha hipotetitzat que el dolor causa **ansietat**, i viceversa (146). L'amígdala hi juga un paper clau en l'ansietat fisiològica, mentre que l'ACC està associat amb l'ansietat patològica relacionada amb el DC, ja que aquest d'alguna forma potencia les transmissions presinàptiques en l'ACC a llarg termini (147). Similarment als models d'aprenentatge i recompensa explicats anteriorment, existeix el "**Model de combinació de deficiència de recompensa amb anti-recompensa**" (148), que explica com el dolor activa un sistema de recompensa per alleujar el dolor però la incapacitat de realitzar-ho inhibeix els centre de recompensa i motivació, portant a un estat de deficiència de recompensa. En resposta a aquest estat, el sistema d'anti-recompensa allibera substàncies químiques relacionades amb l'estrès, que du a una reducció dels neurotransmissors dopaminèrgics. Finalment, aquests esdeveniments

provoquen un augment en la percepció del dolor i dels canvis associats, com la depressió o l'ansietat.

Contràriament als estats d'ansietat que augmenten el dolor, aquells **estats emocionals positius** per la seva part redueixen el dolor. El substrat neural subjacent la recompensa contribueix a la supressió del dolor, com hem explicat anteriorment, i segurament reduint el distress que acompanya el dolor, fenomen conegut com **analgèsia afectiva** (149). Per exemple, la reducció del dolor associada a l'estat emocional positiu creat per escoltar música, en part gestionat pels circuits de recompensa, a través de mecanismes que involucren inhibició de l'amígdala (150).

### 1.2.2.3. *Depressió*

El DC està associat a un impacte en la qualitat de vida i les seves conseqüències, com els **síntomes depressius** (151). Igualment a altres respostes afectives adaptatives com l'ansietat o la por, alguns individus pateixen una facilitació emocional del dolor que pot ser maladaptativa, portant a un patiment a llarg termini (152). Aquest patiment a llarg termini provoca com a conseqüències factors relacionats amb un risc més alt de depressió, com rigidesa física, pitjor qualitat de vida, major irritabilitat o menor duració de la son (153,154). A més a més, la presència i la severitat del dolor actua com a mediador en la relació de malalties cròniques que cursen amb dolor (com l'artritis reumatoide) i el risc de depressió (155).

Per tant, el DC i la depressió estan estretament correlacionats, tant en termes d'aparició com de desenvolupament, sent capaços de promoure's mútuament de cara a la severitat del seu progrés (156). Resultats d'un estudi longitudinal van indicar que la depressió i ansietat prediuen el dolor i la discapacitat relacionada amb aquest, però, en canvi, el dolor i la discapacitat no prediuen la depressió i l'ansietat (157). Per la seva banda, el **distress emocional** s'associa a un increment de la probabilitat de transicionar de dolor agut a DC múscul-esquelètic (158,159). D'igual forma que l'afecte negatiu està associat amb més dolor i discapacitat, l'afecte positiu i l'**optimisme** està associat a l'efecte invers (160), i actua com a mediador de la resiliència en el despertar del DC (161,162).

S'han demostrat diversos solapaments en els canvis neuroplàstics de les dues alteracions, alguns ja esmentats, en àrees com l'ACC, el PFC, l'ínsula, el tàlem, l'hipocamp o l'amígdala (163). A més a més, els volums d'algunes estructures com el PFC o l'hipocamp són més petits en persones amb depressió, i s'ha hipotetitzat que la relació entre el nucli acúmbens i el PFC podria ser clau en la generació de DC a través del sistema de motivació i recompensa (164). Finalment, les àrees que regulen les emocions i les funcions cognitives es solapen, i, llavors, una disminució d'aquestes estructures corticals pot derivar no només amb més símptomes depressius, sinó amb menys recursos mentals per controlar els estats emocionals negatius (165).

En resum, la combinació de DC i depressió està relacionada amb un empitjorament de les funcions física, mental i social, comparat amb persones amb només depressió o només dolor.



### 1.2.3. Aspectes moduladors relacionats amb el dolor i variables sociodemogràfiques

Per acabar aquesta secció, és important esmentar que les pròpies característiques del dolor i els factors associats com la son o l'ús de medicació, així com els factors sociodemogràfics, també col·laboren en els processos cognitius i emocionals. Malgrat hem esmentat alguns exemples durant els paràgrafs anteriors, creiem important dedicar-li un espai.

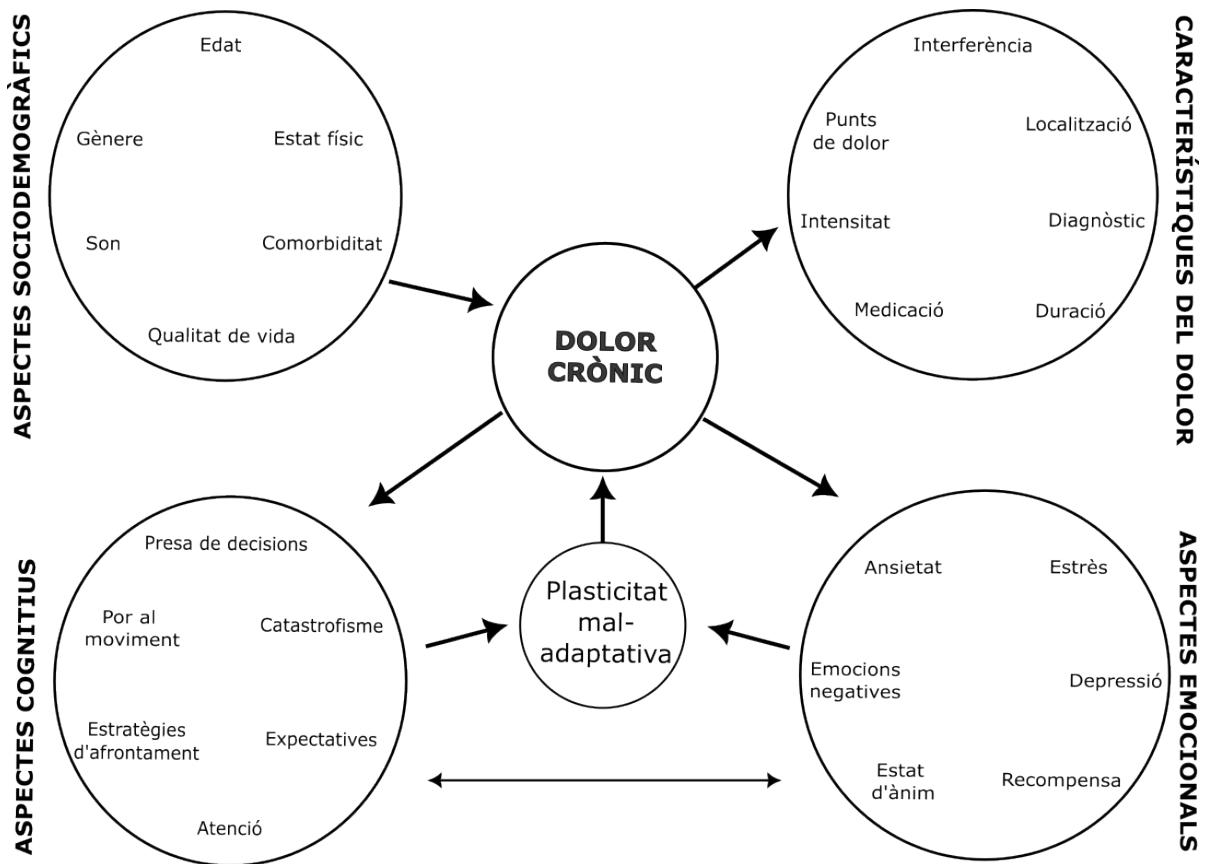
La **intensitat**, la **interferència** i els **punts de dolor** s'han vist com a moderadors o mediadors sobre la interacció entre variables cognitives-afectives en diversos estudis (121,166–168). En un estudi elaborat per Suso-Ribera i col·legues (2017), van investigar sobre l'efecte moderador de la intensitat en les relacions entre el catastrofisme i la funció física i el catastrofisme i la salut mental (121). Primer, van trobar un fort efecte moderador de la intensitat amb el catastrofisme i la funció física, el qual és consistent amb models explicats prèviament com el de la por al moviment. A més a més, teràpies centrades en millorar la interferència del dolor i la discapacitat física a través de la reducció del catastrofisme, funcionaran millor si prèviament hi ha hagut una disminució de la intensitat del dolor, especialment si el pacient experimenta dolor sever. En canvi, la intensitat del dolor va tenir un efecte menor en la interacció entre catastrofisme i salut mental, suggerint que la intensitat del dolor per si sola no és tan important de tenir-la en compte si el que es prioritza és la milloria de la salut mental. Respecte la interferència, una possible explicació d'aquest efecte moderador és que diferents nivells de interferència requereixen més o menys atenció de diferents professionals, i per tant, persones amb més interferència del dolor haurien de necessitar un equip multidisciplinari més ampli (169). Per exemple, molts tractaments del dolor no tracten les alteracions de la son directament, mentre que la qualitat d'aquesta modera la relació entre el dolor i la depressió (170). Donat que molts pacients no deuen rebre un tractament que cobreixi totes les mancances d'aquella persona, tindran més números de sentir-se més desesperançats respecte la seva situació. Aquest raonament concordaria també en el cas de varis punts o tipus de dolor.

L'**edat** i el **gènere** també poden ser mediadors en els processos cognitiu-afectius del dolor. En el cas de l'edat, la càrrega del dolor no es reparteix equitativament a través de les etapes de la vida, amb una major prevalença de diversos tipus de DC amb l'avanç de l'edat (171). L'evidència disponible sobre els patrons relacionats amb l'edat en els processos cognitius-afectius suggereix que, en comparació amb la mitjana d'edat (de 40 a 64 anys) i els adults joves (18–39), els adults grans (65 a 75 anys) amb DC informen de nivells més baixos de distress afectiu i un major "control sobre el dolor". Els adults grans solen experimentar una major afectivitat positiva, menys afectivitat negativa i una regulació emocional més forta en comparació amb els seus homòlegs joves i de mitjana edat. Cook i els seus col·legues van trobar que en adults grans, comparat amb els de mitjana edat, l'associació entre la catastrofització i la depressió era relativament més dèbil (172). Es podria concloure que amb l'edat avançada, altres factors biològics i psicosocials, com la soledat o l'augment de dependència (173),

poden esdevenir més importants per explicar la discapacitat física, les alteracions cognitives i la depressió.

Respecte el gènere, varis estudis han conclòs que la forma en com les dones processen a nivell cognitiu i afectiu el dolor (p.e., més ansietat) podria explicar en part la major prevalença del DC en comparació amb homes (174). Les dones han demostrat activacions més fortes de les àrees medials del PFC, implicades en la introspecció i el processament de la informació centrada en un mateix, és a dir, que les dones mostren més atenció cap a estímuls interns, durant l'anticipació del dolor com en la resposta d'altres intensitats d'aquest (175). Aquests estudis justifiquen, una vegada més, la importància de la personalització del tractament segons variables sociodemogràfiques (176).

Per tal de facilitar la comprensió d'aquest capítol, hem sintetitzat tots els factors que juguen un paper important en aquest procés a la **Figura 3**.



**Figura 3. Aspectes moduladors del dolor crònic**

En aquest esquema sintetitzem com els factors cognitiu, emocional i sociodemogràfic associats al DC interactuen liderant un empitjorament o manteniment de l'experiència del dolor.

#### 1.2.4. Factors protectors del dolor crònic

La **salut cerebral** es refereix a la integritat i el bon funcionament del cervell, i depèn d'una sèrie de factors fisiològics, neuroquímics i genètics. Com hem explicat anteriorment, el cervell està format per moltes cèl·lules especialitzades, incloent-ne les neurones i les cèl·lules gials, que col·laboren en la transmissió de senyals elèctrics i químics per a la comunicació entre les diferents regions cerebrals. El cervell també depèn de la circulació sanguínia per proporcionar oxigen i nutrients als teixits cerebrals, i la seva funció pot ser afectada per factors externs, com ara traumes, malalties o substàncies tòxiques.

La salut cerebral es pot veure afectada per diversos factors, com ara els desequilibris en els neurotransmissors, les alteracions en la funció mitocondrial, la neuroinflamació i la pèrdua neuronal. Aquests factors poden ser causats per diverses condicions, com ara el deteriorament cognitiu relacionat amb l'edat, les malalties neurodegeneratives (com l'Alzheimer), els trastorns de l'estat d'ànim i l'estrès crònic. Per mantenir una salut cerebral òptima, és important seguir un estil de vida saludable, que inclou una dieta equilibrada i rica en nutrients, l'exercici físic regular, la gestió de l'estrès i la participació en activitats que desafien el cervell, com ara la lectura, l'aprenentatge de noves habilitats (177).

La son, l'estat anímic, l'afectació cognitiva, diferents comorbitats o una pobre nutrició són aspectes i esdeveniments del curs de la vida que comunament estan afectades tant en pacients amb patologies neurològiques o psiquiàtriques com amb DC. Així, com els factors modificables i no modificables poden interactuar i, en última instància, augmentar o disminuir el risc individual de desenvolupar certes malalties com la demència (178), també ho podrien fer amb el DC. Recents estudis d'intervenció recolzen aquesta visió i suggereixen que les intervencions de múltiples dominis dels estils de vida poden millorar la funció mental i cognitiva en malalties com l'Alzheimer (179), i ser particularment efectives en persones amb DC (180,181).

Després d'haver descrit els diferents mecanismes amb els que el DC pot ser modulats per processos cognitiu-afectius i el funcionament cerebral, diversos paradigmes relacionats amb la salut cerebral, com la resiliència o la reserva cognitiva, s'han obert pas en els últims anys obrint una finestra no només a la prevenció de factors de risc, sinó a la promoció de factors protectors del DC.

Malgrat ja s'han determinat factors protectors del DC, com nivells lleus de dolor clínic i major funcionament físic (182,183), molts d'aquests són de caràcter no modificable i, per tant, poc útil pel tractament d'alguns pacients. En aquest apartat ens centrarem en dos aspectes que tenen un caràcter fortament modificable i per tant són eines prometedores per la comprensió i l'abordatge del DC.

#### 1.2.4.1. Resiliència

La **resiliència en el dolor** es refereix a la habilitat de mantenir nivells de funcionament psicològics relativament estables i saludables quan es fa front a un esdeveniment dolorós. Varis factors que hem esmentat s'han relacionat amb la resiliència i el dolor persistent: aspectes sociodemogràfics, els símptomes clínics del dolor, emocions negatives, catastrofisme o els resultats de RM (184–188).

Una de les possibles avantatges d'observar el dolor des de la visió de la resiliència és la classificació dels pacients per tal d'enfocar el tractament. Malgrat hem comentat que el dolor afecta la cognició i les emocions, la capacitat de suportar aquestes afectacions i adaptar-s'hi variarà molt depenen tant de la genètica com de les vivències d'una persona. Alts nivells de catastrofisme prediuen pitjors resultats de tractament mentre que alts nivells de resiliència amb millors resultats (189,190).

En el DC, factors de resiliència psicològica, conductual i biològica poden ser interessants per comprendre el seu funcionament. Els factors de resiliència psicològica, com l'afecte positiu, l'enfrontament actiu, l'acceptació del dolor i els propòsits de vida són inversament proporcionals amb les conseqüències del DC múscul-esquelètic (160,191–195). Factors de resiliència conductuals i socials, relacionats amb els estils de vida, com ara l'activitat física, no fumar, consumir una dieta nutritiva, mantenir un pes saludable i rebre suport social positiu, s'han relacionat amb millors resultats en el DC (183,196–201).

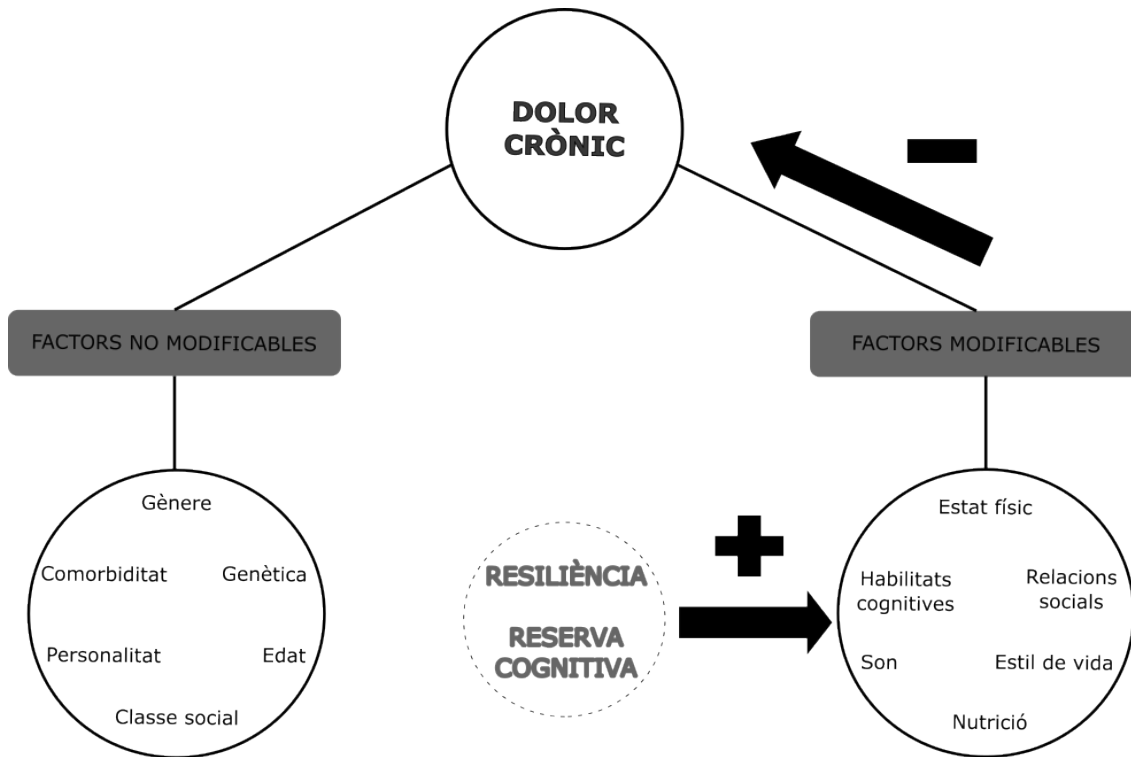
El punt que considerem més interessant dels factors de resiliència és que l'evidència suggereix que poden protegir també contra les conseqüències biològiques adverses del DC. Per exemple, s'ha demostrat que factors relacionats amb l'estrès i la severitat del DC estan inversament relacionats amb la longitud dels telòmers (202–204). Aquesta mesura és especialment interessant, ja que és un biomarcador tant de l'envelliment cel·lular i del funcionament del sistema d'estrès (204–206). Així, els factors de resiliència podrien amortir les conseqüències biològiques del DC i coincidir amb estudis epidemiològics que indiquen uns millors resultats de salut, és a dir, un menor risc de morbiditat i mortalitat, en les persones amb DC que informen de comportaments saludables protectors (183).

La neurobiologia de la resiliència implica nombrosos sistemes del cos que estan influenciats per factors predisposants (p.e., la genètica i el temperament). Aquests són exacerbats o mitigats per experiències ambientals, com l'estrès, i canvis epigenètics (207–209). Els models de resiliència en el cervell es relacionen sovint amb el concepte d'al·lostasi, però la interacció amb factors biopsicosocials, conductuals i ambientals facilitarà l'adaptació o la desregulació i marcaran les diferències en els sistemes individuals (208,210). La complexitat d'aquests factors ofereix moltes dianes potencials per comprendre millor la neurobiologia de la resiliència.

#### 1.2.4.2. *Reserva cognitiva*

La **reserva cognitiva** fa referència a l'adaptabilitat dels processos cognitius que expliquen la susceptibilitat diferencial al deteriorament, a la patologia o a les lesions cerebrals (211). Es pot calcular a través d'indicadors clàssics de reserva cognitiva, com ara el nivell d'educació assolit, l'ocupació, la formació musical, les habilitats lingüístiques, l'activitat de lectura i els jocs intel·lectuals.

Les persones amb una reserva cognitiva més elevada tenen xarxes cerebrals més eficients que els permeten fer front a la patologia de manera activa, utilitzant mecanismes de compensació (212–214). Estudis anteriors han suggerit el paper de la reserva cognitiva com a factor protector en la demència i les lesions cerebrals traumàtiques (215) o el seu efecte moderador en malalties psiquiàtriques (216,217), però només uns pocs estudis han explorat les associacions de la reserva cognitiva amb el DC i els factors emocionals. L'estudi de Gómez-Beldarrain et al. va trobar que alts nivells de reserva cognitiva en pacients amb migranya podrien facilitar el control del dolor i reduir la tendència a la cronificació d'aquest dolor (218). D'altra banda, una estimació de la reserva cognitiva baixa disminueix la qualitat de vida, augmenta l'ansietat i la depressió, i augmenta el risc de dependència de drogues i abús de medicaments (219). Existeix la possibilitat que els efectes moduladors descendents orquestrats per estructures prefrontals relacionades amb la reserva cognitiva puguin ser un bon predictor de la resposta al tractament, a causa de la seva relació amb la flexibilitat cognitiva. En línia amb altres estudis, podria ser que l'activitat incrementada en la còrtex orbitofrontal lateral (relacionada amb la reserva cognitiva), induïda per emocions negatives, facilités les vies descendents mitjançant l'augment dels senyals nociceptius transmesos de la medul·la espinal al cervell i, per tant, un augment de la reserva cognitiva podria protegir d'aquests esdeveniments.



**Figura 4. Factors protectors del dolor crònic**

Breu esquema de com els conceptes de resiliència i reserva cognitiva podrien jugar un rol en la modulació del dolor a través dels factors modificables del DC.

### 1.3. Avaluació de l'impacte biopsicosocial del dolor

Històricament, el concepte de dolor ha estat estretament relacionat amb la suposada linearitat entre la lesió o la patologia orgànica. Per tant, se suposava que la quantitat de dolor estava relacionada i era proporcional a la natura i la quantitat de danys als teixits. En el cas que la presència i l'abast del dolor que relatava el pacient no fos coherent amb la patologia determinada, aquell dolor era considerat com d'origen psicogènic. Les afectacions emocionals o cognitives relacionades amb el dolor eren considerades com conseqüències del dolor, i en gran mesura irrelevantes per al dolor “real” o “orgànic”. No obstant, en les últimes dècades, la recerca ha demostrat repetidament i de manera consistent que tots els tipus de dolor representen un **fenomen biopsicosocial complex**. Les construccions i processos cognitius, conductuals i afectius, així com els factors biològics i biomèdics, són essencials per entendre l'experiència del dolor i les seves conseqüències. El model biopsicosocial centra la malaltia subjectiva com una complexa interacció de factors biològics, psicològics, socials i contextuals (220). La interacció entre aquests factors contribuiran a la variació en la discapacitat i les respostes al tractament al llarg del temps.

La presència dels símptomes en el DC no comencen mai de forma individual ni com una simple sensació de malestar en un lloc concret del cos, sinó que el dolor succeeix en una persona amb unes característiques fenotípiques concretes i una història apresada específica, amb els corresponents recursos adaptatius. A més a més, les persones vivim

en un context social que contribueix constantment en les nostres interpretacions del dolor o de les adaptacions que es necessiten per fer-li front.

Els factors psicosocials més estudiats en DC són les alteracions de la **son**, la **qualitat de vida**, l'**estat emocional** (especialment de depressió i ansietat) i les **creences i pensaments** relacionats amb el dolor com el **catastrofisme**, la presència d'**hipervigilància** o de **por al moviment**. Aquestes variables no només es veuen afectades en persones amb DC, sinó que contribueixen a l'experiència del dolor i al manteniment d'aquesta, com hem detallat en l'apartat anterior. Per una banda, poden ser processos pre-existents al dolor que actuen com factors de vulnerabilitat, o bé poden emergir com a resposta del propi dolor (221). A més a més, aquests factors seran importants a tenir en compte de cara el tractament, perquè han demostrat també una influència en les millories relacionades amb el tractament (222).

Per acabar aquesta introducció, creiem important esmentar les principals variables en les que hem centrat aquesta tesi per valorar l'impacte del biopsicosocial del dolor i calcular una possible trajectòria cap a la milloria o l'empitjorament d'aquest.

### 1.3.1. Alteracions cognitives i emocionals

Molts estudis s'han endinsat en l'estudi de problemes cognitius en persones en DC, i en les dificultats que aquests provoquen en el seu dia a dia. El deteriorament cognitiu representa una disminució cognitiva en una o diverses àrees, com l'aprenentatge i la memòria, la funció executiva, el funcionament cognitiu general, l'atenció i la cognició social (223). Probablement la fibromiàlgia és el tipus de DC que més s'ha estudiat en aquest sentit. Aquesta, caracteritzada per una alt nivell de sensibilització central, inclou símptomes com el dolor, la fatiga, la rigidesa muscular o els mal de caps. A més, més del 75% de persones amb fibromiàlgia reporten problemes en la concentració, la memòria, el "*multi-tasking*", símptomes englobats en el terme "*FibroFog*" (boira mental) (224).

En relació al rendiment cognitiu, estudis amb mostres de persones amb DC han demostrat una afectació en diversos dominis neurocognitius com l'atenció, la memòria, la memòria de treball, la velocitat de processament i les funcions executives (103,225–228). La relació entre el dolor i el deteriorament o l'afectació cognitiva és complexa, i el dolor pot afectar la cognició a través de diferents mecanismes. Moriarty, McGuire i Finn (2011) resumeixen tres teories principals sobre l'efecte del DC en la cognició: (1) recursos limitats, (2) plasticitat maladaptativa i (3) desregulació química (229). Argumenten que el dolor consumeix recursos cognitius (com l'atenció), modifica la plasticitat neural de les àrees relacionades amb el dolor i afecta l'expressió i l'activitat de neuromediadors químics i cel·lulars. Aquests esdeveniments a la llarga provoquen disfuncions en les xarxes cerebrals relacionades amb la cognició. En aquest sentit, varis estudis de RM recolzen aquesta proposta, ja que les estructures cerebrals implicades en les funcions cognitives, com ara l'ínsula i l'hipocamp (relacionades amb l'aprenentatge i la memòria) i regions dins del PFC (relacionades amb l'atenció i la presa de decisions) i les estructures cerebrals implicades en la regulació emocional (la

por i les respostes emocionals) (230), com ara l'amígdala, també estan implicades en el processament relacionat amb el dolor (231). La majoria d'estudis han relacionat l'afectació cognitiva a la interacció del dolor amb d'altres aspectes, a més dels que acabem de mencionar, com l'edat o la medicació, però també amb característiques del dolor, com per exemple, el número de punts de dolor o la intensitat d'aquest.

Pel que fa a variables del dolor, el diagnòstic, la severitat del dolor (intensitat i la interferència), els punts de dolor i la duració del dolor són els més estudiats. Per exemple, Higgins et al. (2018) han proposat un cert nombre de factors que poden influir i/o explicar l'associació entre el rendiment en tasques que mesuren la neurocognició i el DC, incloent la càrrega cognitiva, l'edat, la presència de fibromiàlgia, el gènere, la gravetat del dolor, els símptomes d'estat d'ànim i l'ús d'opioides (232).

### *1.3.1.1. Alteracions neuropsicològiques*

Com hem esmentat anteriorment, les persones amb DC mostren deficiències en processos atencionals, com en l'atenció selectiva o dividida, però també en mostren en processos d'atenció complexa, també anomenades **funcions executives**. Les funcions executives comprenen la memòria de treball (la capacitat de mantenir i manipular informació en ment), la inhibició de resposta (la capacitat de respondre d'una manera determinada mentre es reté o es substitueix una resposta prepotent), la planificació mental (organitzar elements en una seqüència lògica), la flexibilitat mental (canviar d'un conjunt de mentalitats o objectius a un altre i adaptar-se als canvis) i la capacitat de regular i monitoritzar les emocions i el comportament propi (presa de decisions emocional) (165,233). Per tant, dèficits en aquests aspectes, que difícilment poden ser avaluats a través de proves de paper i llapis en valoracions neuropsicològiques, podrien explicar la sensació subjectiva de dèficits neurocognitius i de la qualitat de vida en pacients amb DC.

Aquestes funcions s'han estudiat en pacients amb dolor persistent (99,104,105,234). Anatòmicament, les funcions executives estan regulades per els lòbuls frontals, incloent el LPFC, ACC, l'OFC, per tant, hi ha una superposició funcional en les vies cerebrals responsables de la funció executiva i la percepció del dolor. En un estudi realitzat per Baker et al. (2015), es va estudiar quins eren els factors més relacionats amb l'afectació cognitiva (165). Pel que fa a la medicació, van concloure que tot tipus de medicació, i no pas la opiàcia específicament, tenien una relació significativa amb el dèficit en les funcions cognitives. No obstant, la medicació va tenir una relació predictiva menor que els estats emocionals negatius, particularment la depressió, l'ansietat i el control emocional. El predictor més fort de les dificultats en les funcions executives va ser la interferència del dolor en diversos dominis de la vida diària (activitat física, treball, estat d'ànim, son i relacions socials). Per una part, es podria argumentar que quantes més queixes d'interferència mostra un pacient amb dolor, més es queixaria del seu funcionament cognitiu. Però, per altra banda, l'estudi va mostrar que els pacients no sempre puntuaven altes queixes cognitives, suggerint que no es tractava d'un patró de "negativitat generalitzada".



El tipus de DC defineix l'impacte en les funcions executives. Mentre que es veu afectada en fibromiàlgia, dolor lumbar crònic i síndrome de dolor regional complexa, no es nota cap correlació en neuropaties i dolor múscul-esquelètic crònic (104,105,235).

Els estudis en individus amb fibromiàlgia, lesionats per accident cervical, dolor lumbar, osteoartritis o migranyes han demostrat dèficits en diversos aspectes de l'**aprenentatge** i la **memòria** (232). Tot i així, no s'ha conclòs en quin és l'aspecte de la memòria que està realment alterat, si el registre inicial de la informació o la recuperació d'aquesta informació. Les troballes més destacables podrien ser l'associació entre dolor persistent i disminució de la memòria en persones grans (236) o la relació entre la presència de mal de cap i un risc més elevat de demència (237). No obstant, altres estudis han demostrat que, contràriament al que acabem de comentar, el dolor persistent no estava associat amb la incidència de deteriorament cognitiu (238).

En relació al deteriorament cognitiu, Oostermann i Veldhuijzen (2016) van descriure tres trajectòries principals per explicar l'impacte del DC i l'edat en la integritat neurocognitiva (239): (1) dependent de l'edat; (2) envelliment precoç; o (3) accelerador d'edat. Paral·lelament, Whitlock et al. (2017) van investigar la relació entre el dolor persistent i la deterioració cognitiva en la població gran (majors de 62 anys). La recerca demostrà que els participants amb dolor persistent van experimentar una disminució més ràpida del 9,2% en la puntuació de memòria, la qual cosa es tradueix en un augment del risc de no poder gestionar la medicació o les finances de manera independent en comparació amb els companys ajustats per edat. L'estudi també va trobar que la probabilitat de demència a nivell de població va augmentar un 7,7% més ràpidament en aquells amb dolor persistent en comparació amb aquells sense dolor (236). Els autors van considerar tres possibilitats no mútuament exclusives de l'associació entre dolor i deterioració cognitiva. Primer, que l'associació sigui mediada per un altre factor (de salut, emocional o social); segon, que el dolor comprometi directament el funcionament cognitiu; i, tercer, que l'associació sigui un artefacte de confusió residual.

Més recentment, de Aguiar et al. (2020) van realitzar una revisió sistemàtica sobre declivi de memòria i dolor persistent utilitzant informació de estudis longitudinals prospectius (238). Els resultats de l'estudi mostren que el dolor persistent no és un factor de risc per al declivi cognitiu, però sí que existeix una associació positiva entre el dolor i el declivi cognitiu a curt termini. Això podria ser degut al fet que els individus amb malalties neurodegeneratives preclíniques podrien presentar símptomes neuropsiquiàtrics associats amb queixes de dolor, com és el cas de la malaltia de Parkinson (240).

La falta de consens en l'afectació del dolor en el declivi cognitiu podria raure en la pròpia naturalesa multifactorial del dolor o falles metodològiques com la falta d'estandardització en l'avaluació del dolor i la cognició en els estudis inclosos. Per tant, l'afectació en la memòria en persones en dolor pot involucrar molts possibles

mediadors i confusors que no s'han mesurat en la majoria dels estudis (presència de depressió, medicació del dolor...).

L'**habilitat psicomotora**, és a dir, la capacitat d'una persona per coordinar el moviment del seu cos amb les seves funcions mentals i emocionals, s'ha vist disminuïda en pacients amb dolor persistent (241). Altres estudis indiquen que els canvis funcionals i estructurals a nivell cerebral, esmentats anteriorment, dolor, com ara una disminució de la matèria gris i un canvi en el patró i nombre de connexions entre diferents regions cerebrals, pot explicar la disminució de l'eficiència en la funció cerebral. Això pot explicar el rendiment més lent en tasques psicomotores en pacients amb dolor persistent de llarga durada en comparació amb els controls sans. Miendlarzewska et al (2017) va concloure que en pacients amb DC, la velocitat de processament es veia reduïda per conservar la memòria de treball, és a dir, la capacitat per mantenir informació temporalment activa per dur a terme tasques cognitives complexes. Això es va observar quan els pacients van realitzar tasques que implicaven processament de dolor i memòria de treball simultàniament (242).

### 1.3.1.2. *Alteracions emocionals*

Respecte la **depressió i l'ansietat**, així com altres processos de distress emocional, es poden englobar en un clúster de pensaments emocions i comportaments, anomenat **afecte negatiu**.

Una alteració molt comú en persones amb DC, l'**alexitimia**, en part podria explicar la tendència a una pitjor salut mental en persones amb DC. Engloba processos tant cognitius com afectius, i es caracteritza per una dificultat en el reconeixement o la descripció de les emocions d'un mateix i en els demés. Aquesta disfunció està relacionada amb patologies concretes, com la fibromiàlgia, i associada a majors intensitat i interferència del dolor (243), però a més a més, també està considerada com un factor de risc per desenvolupar DC (244,245). Aquesta incapacitat per expressar sentiments o emocions pot relacionar-se amb una sensació de desesperança i de catastrofisme (246).

Estudis clínics han revelat que el dolor, en tant que estat d'estrès, sovint indueix depressió, i que fins un 85% dels pacients amb DC estan afectats de depressió severa (247). El fet que es manifesti una depressió induïda pel dolor també està relacionat amb un pitjor pronòstic comparat amb aquells que només presenten dolor.

Tal i com s'ha explicat anteriorment, tant el dolor com la depressió activen mecanismes neurals per valorar i gestionar l'amenaça. El processament del dolor i l'estat anímic són ambdós controlats amb neurotransmissors comuns com la serotonina, norepinefrina o el glutamat. Conseqüentment, és lògic pensar que tractaments farmacològics similars podrien disminuir els símptomes d'ambdós. Per exemple, el dolor pot ser inhibit per antidepressius a través de les vies descendents del cervell mig al tronc de l'encèfal (PAG, nucli del rafe o locus coeruleus) (248). L'efecte dels antidepressius en el dolor varia depèn del tipus del dolor, sent més efectiu en el

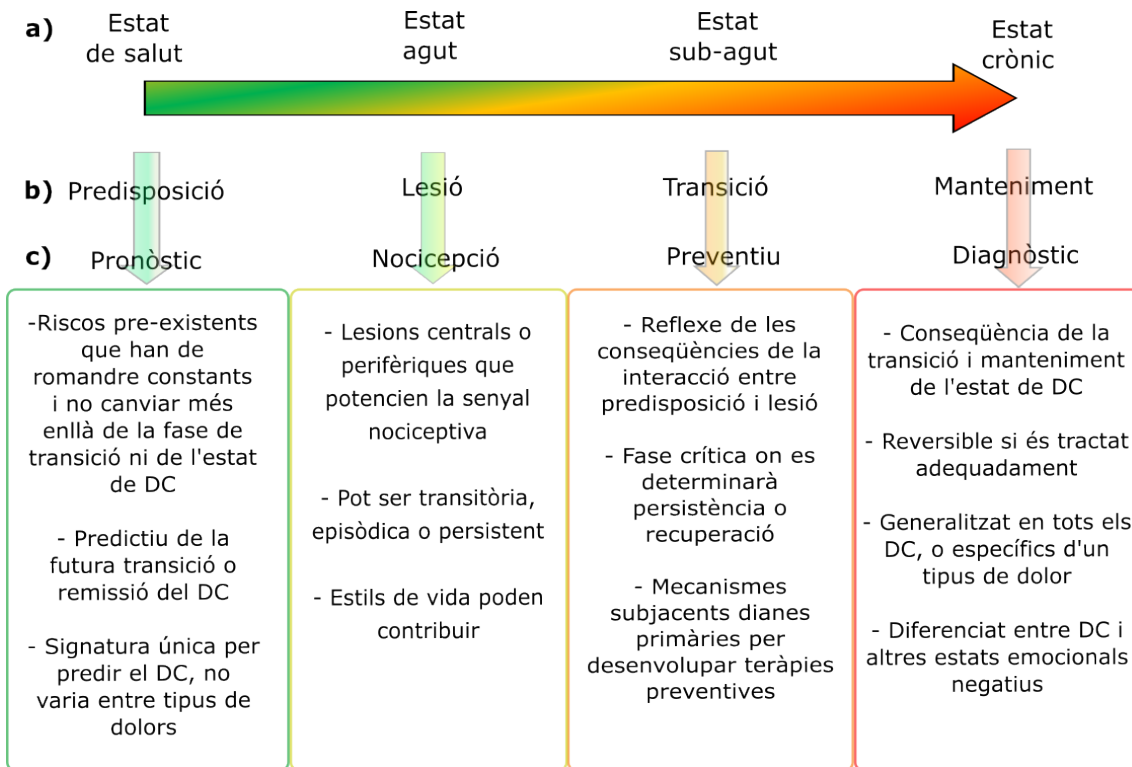
tractament del dolor neuropàtic, mal de cap o fibromiàlgia, però no en dolor lumbar crònic (249).

El major problema amb la co-ocurrència de depressió i DC recau en què normalment aquest últim s'atribueix a la malaltia primària, i la depressió sol ser menystinguda i infratractada, i viceversa. Aquells pacients amb dolor, però que no reben tractament per la depressió, reben més medicació i menys tractament psicossocial, derivant en pitjors resultats (248).

### 1.3.2. Biomarcadors neurofisiològics

L'estat del coneixement sobre biomarcadors per al dolor s'ha examinat específicament en varis àmbits, entre d'elles la prova sensorial quantitativa, la biòpsia de pell, l'electroencefalografia i la imatge cerebral (250–252), sent aquesta última la més validada (253). En aquesta tesi ens centrarem en els biomarcadors que poden capturar estats subjectius conscients de dolor que varien en el temps, el context i es modulen contínuament en funció d'experiències recents i memòries adquirides. Per exemple, tant la prova sensorial quantitativa com la biòpsia de pell busquen en les propietats aferents nociceptives i la seva influència en el circuit espinal assumeixen que la hipòtesi subjacent és que estructures perifèriques poden identificar els estats de DC. Aquestes teories poden portar a confusions i conclusions incorrectes, ja que no poden capturar l'essència subjectiva conscient del dolor que pot variar en temps, context i que modulen, i són modulades contínuament en funció de factors com l'experiència i la memòria, que explicarem amb més detall més endavant. Contràriament a aquest marc més clàssic i biomèdic, la imatge per ressonància magnètica o l'electroencefalograma poden ser una eina molt útil en aquest sentit.

Es poden diferenciar quatre etapes per estudiar el DC, similarment a altres patologies cròniques, a través de l'estudi del cervell, que podrien aplicar-se tant a la RM o a l'electroencefalograma (254) (veure **Figura 5**): (1) predisposició, (2) lesió o esdeveniment desencadenant, (3) fase de transició cap a una persistència del dolor, o pel contrari, una recuperació d'aquest i (4) fase de manteniment. Les troballes en ressonància magnètica resumeixen que (86): 1) el circuit límbic-emocional sol relacionar-se amb les predisposicions; 2) la fase de transició sol ser subjacent als mecanismes d'aprenentatge emocional, 3) aquesta fase de transició serà conseqüència de la interacció entre les predisposicions i les entrades nociceptives relacionades amb la lesió. A més, el manteniment o DC (4) és un nou estat cerebral, amb propietats anatòmiques i funcionals diferenciades, ja descrites per Baliki i Apkarian (2015) (88).



**Figura 5. Tipus de biomarcadors segons estadi del dolor**

a) En el primer nivell, s'exposen els diferents estats de salut en el que podem estudiar els biomarcadors; b) en el segon nivell, es relaciona un estat de salut amb l'estadi del DC; c) en el tercer nivell, descrivim els tipus de biomarcadors segons l'estadi de salut i de lesió i les principals característiques d'aquests (253). Adaptat de: Reckziegel D, Vachon-Presseau E, Petre B, Schnitzer TJ, Baliki M, Apkarian AV. Deconstructing biomarkers for chronic pain: context and hypothesis dependent biomarker types in relation to chronic pain. Pain. mayo de 2019;160(Suppl 1):S37-48.



## **2. Hipòtesis**



Les hipòtesis en aquesta tesi són:

- 1** El dolor crònic afecta els aspectes cognitius i emocionals, comparat en persones que no en pateixen.
- 2** Els processos cognitiu-afectius impactaran en l'experiència del dolor segons la capacitat dels individus amb dolor crònic per gestionar els recursos cerebrals.
- 3** Els aspectes cognitiu-afectius, com el catastrofisme, i la connectivitat funcional del cervell interactuen entre si i pronostiquen l'impacte del dolor al llarg del temps.





## 3. Objectius



Per tant, l'objectiu principal d'aquesta tesi és:

- 1** Investigar com influencien els factors cognitiu-afectius i la connectivitat funcional cerebral en l'evolució del dolor crònic al llarg d'un període de temps.

Els objectius secundaris són:

- 2** Distingir l'impacte que exerceixen factors sociodemogràfics, els emocionals i cognitius en el dolor crònic.
- 3** Identificar biomarcadors cerebrals en la connectivitat funcional relacionats amb l'impacte del dolor i la seva relació amb la salut mental i la cognició.



## **4. Compendi de publicacions**



#### 4.1. Article 1

Referència bibliogràfica:

Cognitive Reserve as a Protective Factor of Mental Health in Middle-Aged Adults Affected by Chronic Pain. Selma Delgado-Gallén, M. Dolors Soler, Sergiu Albu, Catherine Pachón-García, Vanessa Alviárez-Schulze, Javier Solana-Sánchez, David Bartrés-Faz, Josep M. Tormos, Álvaro Pascual-Leone and Gabriele Cattaneo. *Front. Psychol.* 12:752623.







# Cognitive Reserve as a Protective Factor of Mental Health in Middle-Aged Adults Affected by Chronic Pain

Selma Delgado-Gallén<sup>1,2,3\*</sup>, M. Dolores Soler<sup>1,3,4</sup>, Sergiu Albu<sup>1,3,4</sup>, Catherine Pachón-García<sup>1,2,3</sup>, Vanessa Alviárez-Schulze<sup>1,2,3</sup>, Javier Solana-Sánchez<sup>1,3,4</sup>, David Bartrés-Faz<sup>1,5,6</sup>, Josep M. Tormos<sup>1,3,4</sup>, Alvaro Pascual-Leone<sup>1,7,8</sup> and Gabriele Cattaneo<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Badalona, Spain, <sup>2</sup>Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, <sup>3</sup>Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, <sup>5</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain, <sup>6</sup>Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>7</sup>Hinda and Arthur Marcus Institute for Aging Research and Center for Memory Health, Hebrew SeniorLife, Boston, MA, United States, <sup>8</sup>Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Barbara Colombo,  
Champlain College Neuroscience Lab,  
United States

### Reviewed by:

Dorina Cadar,  
University College London,  
United Kingdom  
Panayiotis Patrikelis,  
National and Kapodistrian University  
of Athens, Greece

### \*Correspondence:

Selma Delgado-Gallén  
selmadelgado@guttmann.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Psychology for Clinical Settings,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychology

**Received:** 10 August 2021

**Accepted:** 16 September 2021

**Published:** 25 October 2021

### Citation:

Delgado-Gallén S, Soler MD, Albu S, Pachón-García C, Alviárez-Schulze V, Solana-Sánchez J, Bartrés-Faz D, Tormos JM, Pascual-Leone A and Cattaneo G (2021) Cognitive Reserve as a Protective Factor of Mental Health in Middle-Aged Adults Affected by Chronic Pain. *Front. Psychol.* 12:752623. doi: 10.3389/fpsyg.2021.752623

Chronic pain is associated with worse mental health and cognitive impairment, which can be a cause or a consequence of brain structure and function alterations, e.g., maladaptive plasticity, antinociceptive system dysregulation. Cognitive reserve reflects the effectiveness of the internal connections of the brain and it has been shown to be a protective factor in brain damage, slowing cognitive aging or reducing the risk of mental health disorders. The current study explored the impact of chronic pain on psychosocial factors, mental health, and cognition. Furthermore, we aimed to examine the role of cognitive reserve in the relationship between mental health and chronic pain clinical characteristics in middle-aged adults. The study group consisted of 477 volunteers from the Barcelona Brain Health Initiative who completed online surveys on pain, mental health, cognitive reserve, and psychosocial factors (sleep and quality of life). We described the differences in sociodemographic data, psychosocial factors, mental health, and self-perceived cognitive impairment, and neuropsychological assessment, between participants reporting pain compared with those without pain, as well as the main characteristics of the chronic pain group. Finally, to study the role of cognitive reserve in the modulation of the relationship between chronic pain and mental health, we compared variables between subgroups of participants with high/low pain intensity and cognitive reserve. The results showed that chronic pain was reported by 45.5% of middle-aged adults. Our results revealed that participants with chronic pain were older and had worse health status than people without pain. The presence of chronic pain affected working memory, mental health, and daily life activities. Moreover, cognitive reserve moderated the influence of pain intensity on mental health, resulting in less mental health affection in people suffering from high pain intensity with high cognitive reserve. In

conclusion, the construct of the cognitive reserve could explain differential susceptibility between chronic pain and its mental health association and be a powerful tool in chronic pain assessment and treatment, principally due to its modifiable nature.

**Keywords:** cognition, disease susceptibility, middle-aged, healthy lifestyle, brain reserve, psychological distress

## INTRODUCTION

Chronic pain, a pain persisting beyond 3 months, has been linked with altered mood and mental health disorders (Baliki and Apkarian, 2015; Baker et al., 2016; Kawai et al., 2017), cognitive impairments (refer to Moriarty et al., 2011 for a review), sleep disturbances (Karaman et al., 2014; Generala et al., 2017), and decreased quality of life (Leadley et al., 2014; Kawai et al., 2017; Senba and Kami, 2017).

These factors can influence the experience of pain and help the transition from acute to chronic pain (CP) (Apkarian et al., 2013). Furthermore, pain is strongly influenced by the cognitive context (Kucyi and Davis, 2015), altering the response to subsequent noxious stimuli, which potentially contribute to CP development.

A complete model for understanding pain must include not only risk factors, which have been widely studied but also protective ones. In this regard, Cognitive Reserve (CR) could potentially play a role. CR is intended as the adaptability of cognitive processes that explain differential susceptibility to brain aging, pathology, or insult (Stern et al., 2020). People with higher CR have more efficient brain networks that allow them to actively cope with pathology using compensatory mechanisms (Stern, 2002, 2009; Barulli et al., 2013). Previous studies suggested the role of CR as a protective factor in dementia and traumatic brain injury (Reynoso-Alcántara et al., 2018) or its moderator effect in psychiatric diseases (Pertl et al., 2017; Opdebeeck et al., 2018), but only a few studies explored CR associations with CP and emotional factors. The study of Gómez-Beldarrain et al. found that high levels of CR in migraine patients, could facilitate pain control and reduce the tendency to migraine chronification (Gomez-Beldarrain et al., 2016). On the other hand, low CR estimates decreased quality of life, increased anxiety and depression, and increased risk for drug dependence and medication overuse (Gómez-Beldarrain et al., 2015).

Given these results and considering the importance of cognitive processes in pain chronification reported in previous literature (Bushnell et al., 2013; Landrø et al., 2013; Attal et al., 2014; Moriarty and Finn, 2014; Brucki and Brucki, 2016), we hypothesized that CR could modulate cognitive processes which can vary its impact on mental health (MH) in the presence of CP.

The aims of the current study were: (1) to investigate the presence of CP, its clinical characteristics, and their impact on measured and self-perceived cognition and general psychological aspects (sleep and quality of life), (2) to explore its putative interference with specific psychological aspects related with MH, and (3) to examine the hypothesized CR protective role, expected to weaken the relation between pain and MH in a healthy middle-aged sample.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants and Study Design

This study involved 477 healthy volunteers from the Barcelona Brain Health Initiative (BBHI) (Cattaneo et al., 2018, 2020), who answered online questionnaires (Phase I) and performed an in-person neuropsychological assessment (Phase II). BBHI is an ongoing prospective longitudinal study that started in 2017 to identify lifestyle factors and biological mechanisms underlying good brain health in healthy middle-aged adults (between 40 and 65). The main BBHI aim was to study healthy participants in a pre-clinical stage of possible age-related pathologies, like dementia or Parkinson's disease. Due to this, the inclusion criterion was to be aged between 40 and 65 years (middle-aged adults) and to recruit only healthy participants. Exclusion criteria were if they had a history or current diagnosis of neurological disease, traumatic brain injury associated with post-traumatic sequelae, or current or recent diagnosis (<2 years) of psychiatric conditions, e.g., major depression, post-traumatic stress disorders, substance abuse/dependence.

Participants were divided into two groups based on CP presence/absence (as shown in Figure 1), i.e., if they had been having pain for the last 3 months.

The protocol was approved by the "Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals" and was carried out following the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). Written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

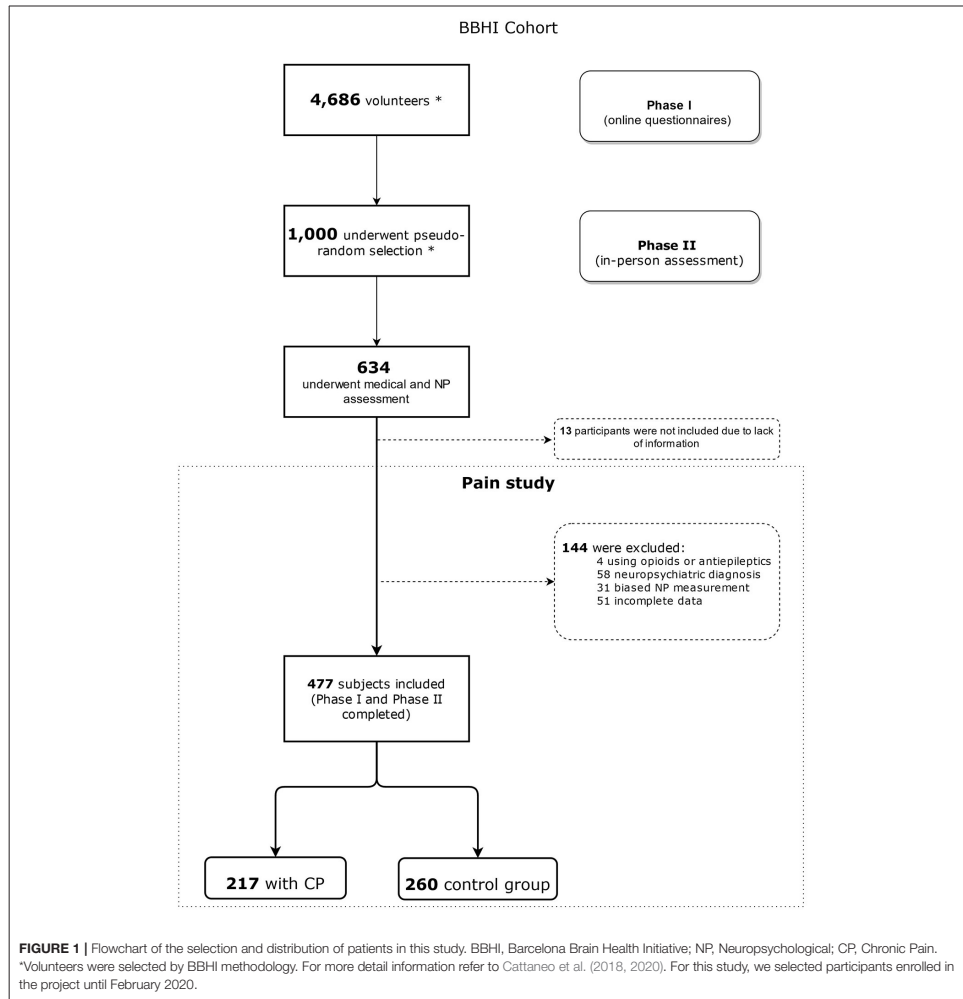
### Online Assessment

In Phase I, 4,686 participants underwent an online self-assessment between July and December 2017 through the BBHI web-based platform about sociodemographic characteristics, MH, CR, and psychosocial factors (sleep, quality of life, and self-perceived cognitive impairment), as well as a detailed screening for CP or other chronic conditions.

### In-person Assessment

In Phase II, from May 2018 to February 2020, 634 participants selected from 1,000 performed an in-person assessment, including a medical and physical exam and a cognitive assessment.

The same evaluation protocol was applied to all participants. First, participants underwent a medical visit with a physician (SA), which included a clinical interview to assess previous and present medical conditions, body mass index (BMI), presence of CP and medication intake, tobacco, alcohol (Alcohol Use Disorder Identification Test; AUDIT) (Carretero et al., 2016), and use of other substances. A neuropsychological assessment session was conducted by two expert clinical neuropsychologists (CPG



and VAS). The neuropsychological tests (as shown below) were administered in the same order for all participants.

**Inclusion and Exclusion Criteria**

At the time of this analysis, between the 4,686 participants who completed the baseline set of Phase I questionnaires (sociodemographic, psychological aspects, psychosocial factors, pain-related questionnaires, etc.), we selected 477 subjects who also participated and completed Phase II (neuropsychological

and medical in-person assessment). Thus, our sample underwent completely both the online (surveys) and the in-person assessments (neuropsychological testing).

The main exclusion criteria, as explained above, was to have a diagnosis of neurological disease, traumatic brain injury associated with post-traumatic sequelae, or current or recent diagnosis (<2 years) of psychiatric conditions, e.g., major depression, post-traumatic stress disorders, substance abuse/dependence. Moreover, participants currently

consuming opioids or anti-epileptics drugs, which can affect cognitive performance, and participants with incomplete or neuropsychological assessment biases, e.g., interruption during the assessment, previous knowledge about tests, or cultural background, were excluded from the analyses.

## Assessments

### Online Surveys

#### Pain

Participants were screened online for CP, which was considered the pain that persists or recurs for >3 months according to the International Association for the Study of Pain (IASP) criteria (Treede et al., 2015). Only those participants who answered to have recurring or persisting pain underwent the posterior pain assessment explained below.

The Brief Pain Inventory-Short form (BPI-SF) (Keller et al., 2004) was used to assess the intensity and severity of pain and pain onset. Validation studies among CP patients, and the published Spanish translation demonstrated good psychometric properties (Badia et al., 2003).

Individuals referring presence of CP were asked to indicate the location of pain on the body map that was modified to adapt to online administration. To answer pain-related questionnaires, participants were asked to identify the most prevalent/disturbing pain, i.e., participants with more than one pain site selected the main pain location. In addition, they were told to answer how many sites or kind of pain/location they had (one or more than one site). The pain location categories included: headache, facial pain, neck, low back, visceral or pelvic pain, joint pain, e.g., knees, shoulders, and chronic widespread pain.

#### Depression and Anxiety (MH)

We employed the ultra-brief self-reported Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4). It is a screener for anxiety and depression, which combines the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) and the Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2). The PHQ-4 had four items asking mood disorder symptoms (two items for depression and the other two items for anxiety) in the past 2 weeks. All items were rated on a 4-point scale ranging from 0 (not at all) to 3 (nearly every day). Given that the depressive and anxiety symptoms were highly correlated ( $r = 0.71$ ), a sum score of all four items was used to represent psychological distress. In addition, we divided responses into four psychological distress levels, i.e., normal (0–2), mild (3–5), moderate (6–8), and severe (9–12) according to the diagnosis guideline suggested by Kroenke et al. (2009). The published Spanish translation also demonstrated good psychometric properties in a validation study (Kocalevent et al., 2014).

#### Cognitive Reserve

Cognitive reserve was assessed using a short questionnaire (Cognitive Reserve Questionnaire; Rami et al., 2011) evaluating classical proxies of CR like the attained level of education, occupation, musical formation, language skills, reading activity, and intellectual games. Two last questions explored if these activities were being carried at present. The total score (from 0 to 34) was obtained by directly adding the single response scores

(Bartrés-Faz et al., 2018). This questionnaire has been previously validated in the Spanish population (Rami et al., 2011). The complete questionnaire can be seen in **Supplementary Material**.

#### Psychosocial Factors

Sleep quality was assessed with The Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) (Jenkins et al., 1988). Each item was rated on a 6-point Likert scale, where 1 indicated no sleep problems and 6 indicated frequent sleep problems. This questionnaire scored from 4 to 24, where higher scores reflect low sleep quality. The published Spanish translation has also shown good psychometric properties in a validation study (Pallarés-Sanmartín et al., 2019).

To assess the quality of life, we used WHO-QoL-AGE, a 13-item questionnaire scored on a 5-point Likert scale. This questionnaire attempts to assess satisfaction with one's life, living place, general health, i.e., hearing, vision, daily activities, personal relationships, goal achievements, or economic status (The Whoqol Group, 1998). The published Spanish translation has good psychometric data in a validation study (Lucas-Carrasco, 2012).

We used PROMIS® Cognitive Abilities and Cognitive Concerns (Fieo et al., 2016) scales to assess self-perceived cognitive impairment. This scale consisted of 12-item, extracted from the PROMIS® item bank, measuring self-reported cognitive deficits in memory (e.g., my memory is as good as usual), working memory (WM, e.g., I had trouble remembering what I was doing if I was interrupted), attention (e.g., I have had to work hard to pay attention and not make mistakes), processing speed (e.g., my thinking has been slower), or cognitive flexibility. Each item asked participants to answer “within the last 7 days” using five response options: never, rarely (once), sometimes (two or three times), often (about once a day), very often (several times a day).

#### In-person Neuropsychological Assessment

Neuropsychological in-person testing was administered in a single session. Cognitive tests were administered to all subjects in the following fixed order: direct and inverse digit span (Peña-Casanova et al., 2012), Trail Making Test part A and B (TMT-A and TMT-B, respectively; Peña-Casanova et al., 2012), Reasoning Matrix subtest from Wechsler Adult Intelligence Scale- Fourth Edition (WAIS-IV; Wechsler, 2012), Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT; Bowler, 2013); Block Design subtest from WAIS-IV (Wechsler, 2012). Letter-Number Sequencing (Peña-Casanova et al., 2012), Digit-Symbol Substitution Test and Cancellation subtests from WAIS-IV, and Corsi block-tapping test (Peña-Casanova et al., 2012). The cognitive assessment session was conducted by two expert neuropsychologists (CPG and VAS) and lasted ~90 min (for details refer to Cattaneo et al., 2018).

#### Data and Statistical Analysis

Differences in sociodemographic status, drug use, and pain-related comorbidities characteristics between participants affected by CP and pain-free participants were explored using one-way ANOVAs and chi-square statistics.

Within people affected by CP we used descriptive statistics to characterize pain location, the number of pain sites, and average intensity over the last week, and pain onset.

Then, we explored group differences between people affected by CP and healthy controls in psychosocial factors, which were sleep and quality of life (The Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire and the WHO-QoL-AGE), self-perceived cognitive impairment (PROMIS Cognitive abilities and cognitive concerns scale), CR (CR questionnaire), MH (PHQ-4), and cognitive performance (measured by in-person neuropsychological assessment) running one-way ANOVAs, correcting for age, educational level, and BMI. In these analyses, the variable "Group" (CP, no pain) was used as between the factor of subjects, while psychosocial aspects, such as self-perceived cognitive impairment, CR, MH, and cognitive performance, were used as dependent variables.

In the analyses, to compare CP with healthy controls in cognitive performance, we used scores normalized for age and educational level where possible (Peña-Casanova et al., 2012; Wechsler, 2012), and raw scores when normative data were not available. Statistical tests were performed separately for each test and, to explore the possible influence of MH affliction in group differences in cognition we re-ran significant tests using MH as a covariate.

Within the CP group, the relationship between MH and pain was assessed with multiple regression models. We used MH as a dependent variable, demographic data (age and gender), and CP characteristics (pain intensity in the last week, duration, and the number of pain sites).

In a second step, we added CR to explore its contribution to CP and MH relationship, correcting for possible confounders like sleep quality and BMI.

Finally, to study the role of CR in modulating the relation between pain and MH, we divided CP participants into two pain intensity (higher pain intensity/lower pain intensity) and two CR groups (higher CR/lower CR), based on a percentile 50 of the distribution. Finally, we ran an ANOVA using the variable MH as the dependent variable, and the created groups as between-subject factors, correcting for possible sociodemographic confounders (age, gender, and BMI) and sleep quality.

Statistical analyses were performed using SPSS version 20 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

## RESULTS

### Differences Between CP and No Pain Groups

#### Sociodemographic Characteristics of the Participants

Sociodemographic data of participants are reported in Table 1.

Among the 477 individuals included in this study (47.60% women; mean age  $53.5 \pm 6.7$  years), 217 individuals referred pain for more than 3 months (51.6% women, mean age  $53.7 \pm 6.7$  years) and 260 individuals reported no pain (44.2% women, mean age  $52.5 \pm 6.8$  years). There was a significant difference in age between groups.

TABLE 1 | Sociodemographic data of participants.

	No pain N = 260 Mean (SD)	CP N = 217 Mean (SD)	p-value
	Age (Years)	52.5 (6.8)	53.7 (6.7)
Education (Years)	17.3 (3.5)	16.8 (3.9)	0.145
	Frequency (%)	Frequency (%)	p-value
Gender (Women)	44.2	51.6	0.108
Professional status			0.304
Unemployed	3.8	6.0	
Retired	5.4	6.9	
Part-time contract	8.8	6.9	
Full-time contract	81.9	80.2	
Professional category			0.059
Unskilled manual labor	3.8	3.7	
Qualified manual labor	26.2	32.3	
Professional (with university studies)	27.3	31.3	
Manager or director (with university studies)	42.7	32.7	
Civil status			0.209
Single	60.0	17.5	
Separated/Divorced	15.4	15.7	
Married	22.7	65.4	
Widower	1.9	1.4	
Monthly incomes			0.613
<1,000€	3.5	3.7	
Between 1,000 and 2,000 €	18.1	15.2	
Between 2,000 and 5,000 €	54.2	62.7	
More than 5,000 €	24.2	18.4	
Medication			<0.001**
None	65.0	47.5	
Analgesics (NSAIDs, aspirine...)	2.3	6.5	
Antimigraine	0.4	1.4	
Other drugs (no pain-related)	31.2	34.6	
Mixed medications (no pain and pain)	1.2	10.1	
BMI			<0.001**
Underweight	1.5	0.5	
Normal	60.8	46.1	
Overweight	29.6	39.2	
Obese	8.1	14.3	
	Mean (SD)	Mean (SD)	p-value
Audit	2.6 (1.5)	2.9 (2.4)	0.103
	Frequency (%)	Frequency (%)	p-value
Cannabis			0.221
No	98.5	96.8	
Yes	1.5	3.2	

(Continued)

TABLE 1 | Continued

	Frequency (%)	Frequency (%)	p-value
Nicotine			0.968
No	85.4	85.3	
Yes	14.6	14.7	
Comorbidities	12.3	16.1	0.237
Hypertension			
Cardiovascular diseases	5.8	5.5	0.911
Cholesterol	20.4	25.3	0.201
Diabetes	4.2	4.6	0.842
Arthritis	2.3	3.2	0.541
Thyroid disease	8.5	12.4	0.161
Prosthesis	1.5	2.3	0.541
Gastric ulcer	2.3	4.6	0.178

Post-hoc comparisons revealed that differences were statistically significant between participants without pain and those with CP ( $p = 0.02$ ); \*\* $p < 0.05$ ; \* $p < 0.01$ . SD, standard deviation; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; BMI, body mass index; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test.

Professional category, professional status and marital status, monthly incomes, and educational level were not different between groups.

Participants with CP had significantly higher BMI compared with people without pain. Moreover, there was a high use of drugs not related to pain in participants with CP. No differences were found between groups on alcohol, nicotine, cannabis use, or other comorbidities.

#### Online Questionnaires: Mental Health, Cognitive Reserve, and Psychosocial Factors

People affected by CP presented a higher number of emotional complaints (PHQ-4) ( $M = 2.3$ ,  $SD = 2.2$ ;  $p < 0.001$ ) compared with the no pain group ( $M = 1.4$ ,  $SD = 1.7$ ). Using the psychological distress level diagnosis guideline suggested by Kroenke et al. (2009), 65.9% of CP participants experienced a normal level of distress, 26.3% reported mild distress, 6.9% had moderate distress, and severe distress was present in 0.9% of our pain sample (Table 2; Figure 2).

The cognitive reserve score was not significantly different between pain groups ( $p = 0.121$ ). However, an increased level of subjective cognitive impairment in the PROMIS® Cognitive Abilities and Cognitive Concerns survey was observed in the CP group ( $p < 0.001$ ).

People affected by CP reported poorer sleep quality than the no pain group ( $p < 0.001$ ) and lower quality of life ( $p < 0.001$ ).

#### In-person Assessment: Cognitive Performance

Results of cognitive tests are summarized in Table 3. All tests were interpreted as mean values in normalized scores, except for the results of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Trail Making Test B-A that did not have Spanish normative values. There were no statistical differences between groups, except for

TABLE 2 | Mental health, cognitive reserve and psychosocial factors in no pain and chronic pain group.

	No pain	Chronic pain	p-value
	Freq. (%)	Freq. (%)	
Mental health (PHQ-4) (levels)			0.004*
Low	77.7	65.9	
Mild	20.4	26.3	
Moderate	1.5	6.9	
Severe	0.4	0.9	
	Mean (SD)	Mean (SD)	p-value
Mental health (PHQ-4) (mean)	1.4 (1.7)	2.3 (2.2)	<0.001**
Cognitive reserve	24.8 (4.8)	24.1 (4.9)	0.121
Psychosocial factors			<0.001**
Self-perceived cognitive impairment (PROMIS)	52.9 (7)	49.1 (9.5)	
Sleep (JSEQ)	7.1 (3.1)	9 (4.2)	<0.001**
Quality of Life (WHQoL-AGE)	31.5 (6.5)	28.7 (6.4)	<0.001**

Post-hoc comparisons revealed that differences were statistically significant between participants without pain and those with CP ( $p = 0.02$ ); \*\* $p < 0.05$ ; \* $p < 0.01$ . SD, standard deviation; PHQ-4, Patient Health questionnaire; JSEQ, Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire.

the digit span backward ( $p = 0.032$ ), a WM test, which was worst performed by participants with CP.

To explore the possible influence of MH in cognitive functioning differences between groups, we ran a one-way ANOVA using the result of the digit span backward as the dependent variable and the variable "group" (pain, no pain) as between-subject factors. The difference between groups was still significant, and the marginal significant effect of MH on cognition ( $F = 3.085$ ,  $p = 0.080$ ), suggests an independent role of pain in WM ( $F = 6.142$ ,  $p = 0.014$ ).

#### Differences Within CP Group

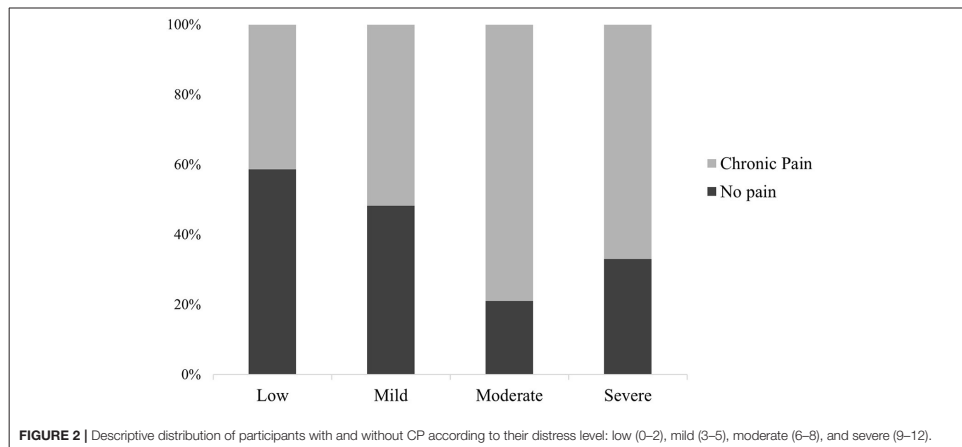
Chronic pain was more frequently located at the back (36.9%), followed by the lower limbs (29.5%) and upper limbs (19.8%), head/face (6.5%), widespread (4.6%), and visceral/pelvic (2.8%) (Figure 2).

The average pain intensity was 3.75 ( $SD = 1.8$ ) on a scale from 0 to 10. From all the subjects who reported having CP pain, only one person rated 0/10 of pain intensity during the last week.

From our sample, 37.8% had a single site pain, while 62.2% reported two or more pain sites. A relatively small proportion of participants experienced pain for the last 3–6 (12.9%) and 6–12 months (18.4%), while most participants suffered from CP for more than 12 months (68.7%) (Figure 3).

#### Pain Intensity, Cognitive Reserve Interaction, and Mental Health in CP

Multiple regression in CP sample analysis revealed that age ( $\beta = -0.212$ ;  $p = 0.001$ ) and pain intensity ( $\beta = 0.167$ ,  $p = 0.016$ ) were significantly associated with MH. No significant

**TABLE 3 |** Mean normalized and raw scores in neuropsychological assessment.

Cognitive test	Score	No CP (mean)	CP (mean)	p-value
WAIS-IV Matrices	Normalized	13.2 (2.6)	13.2 (2.5)	0.981
Block design	Normalized	12.2 (2.9)	11.9 (3.1)	0.414
Trail making Test A	Normalized	11.5 (2.6)	11.3 (2.8)	0.580
Trail making Test B	Normalized	8.9 (2.1)	8.6 (2.1)	0.083
Trail making test B-A	Raw	48.9 (22.4)	51.2 (23.7)	0.698
Digit symbol substitution	Normalized	14 (2.6)	14.7 (2.4)	0.873
Cancellation WAIS-IV	Normalized	11.3 (2.7)	11.6 (2.8)	0.241
Letter-number sequencing	Normalized	14.5 (2.4)	13.9 (2.5)	0.320
Digit span backward	Normalized	11.1 (2.6)	11.6 (2.7)	0.032*
Corsi cubes	Normalized	14 (2.5)	14.2 (2.5)	0.269
Digit span forward	Normalized	10.9 (2.5)	11.1 (2.7)	0.529
RAVLT immediat recall	Raw	51.9 (8.8)	52.3 (8.4)	0.117
RAVLT delayed recall	Raw	11.4 (2.8)	11.4 (2.5)	0.324

Mean normalized scores corrected for age and education, except for RAVLT and Trail Making test B-A (raw scores). \* $p < 0.05$ .

associations were found for gender ( $\beta = 0.008$ ;  $p = 0.907$ ), pain duration ( $\beta = 0.079$ ,  $p = 0.238$ ), or the number of pain sites ( $\beta = 0.102$ ,  $p = 0.138$ ).

When we included into the regression model CR and psychosocial variables, we found that MH was still significantly associated with age ( $\beta = -0.173$ ,  $p = 0.005$ ) and pain intensity ( $\beta = 0.131$ ,  $p = 0.048$ ), but in addition, it resulted related to sleep quality ( $\beta = 0.332$ ,  $p < 0.001$ ) and CR ( $\beta = -0.260$ ,  $p < 0.001$ ) (as shown in Table 4).

The evaluation of the interaction between CR and pain intensity using pain intensity groups (higher, lower) and CR groups (higher, lower) as between-subject factors, revealed an intensity main effect ( $F = 8.639$ ;  $p = 0.004$ ), indicating worse MH in people with higher pain intensity. The CR main effect

( $F = 5.767$ ;  $p = 0.017$ ) indicated that people with high CR showed lower MH affliction. Crucially, we found a significant pain intensity and reserve interaction ( $F = 6.956$ ;  $p = 0.009$ ; Figure 4).

## DISCUSSION

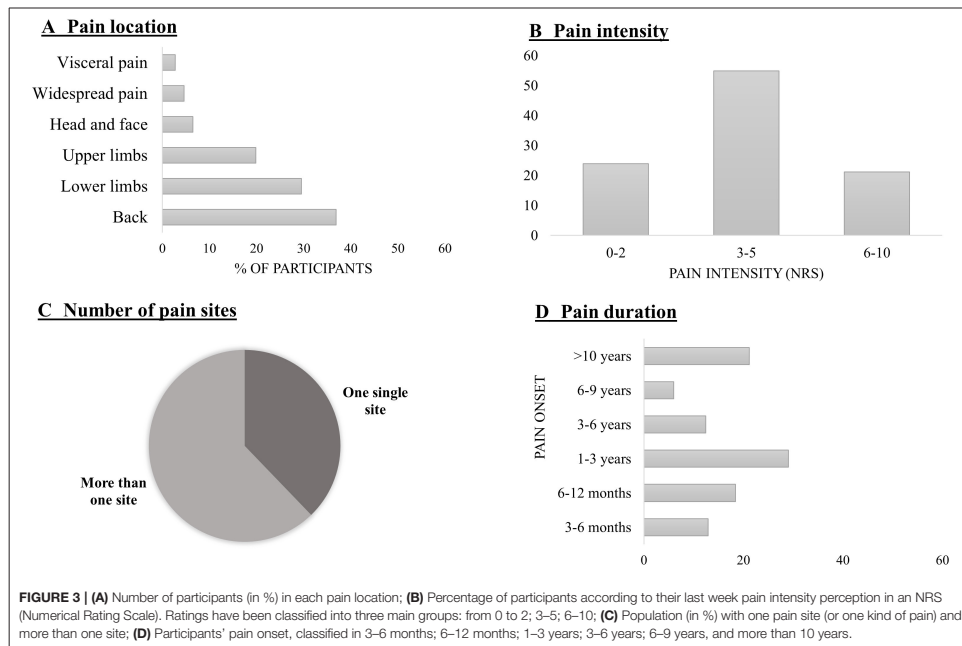
The current study explored the impact of CP on psychosocial factors, MH, and cognition. Furthermore, we aimed to examine the role of CR in the relationship between MH and CP clinical characteristics in middle-aged adults.

Our main results suggested that: (1) CP participants showed worst levels of WM and MH, and (2) the presence of high/low CR modifies the interaction between pain intensity and MH.

We found a high prevalence of CP (45.5%, 217 participants) in our cohort, in line with previous reports of a peak prevalence in late middle-aged adults (50–65 years), affecting up to 20–80% of people (Gibson and Lussier, 2012). CP at multiple pain sites was the most prevalent pain condition (62.2%; Brady et al., 2015; Suvinen et al., 2016; Finney et al., 2017), CP in the back and joints in the lower limbs were the most prevalent pain sites (Ligthart et al., 2014; Maixner et al., 2016), and 40% of people affected by CP referred the presence of pain for more than 3 years.

Our CP group showed a higher presence of overweight compared with people without pain. There may be a bidirectional causality, wherein CP may result in weight gain by reducing physical activity (Verbunt et al., 2003), and individuals could have structural body changes causing pain (Lake et al., 2000). The fact that the CP group consumed significantly more medication, which is associated with higher BMI, suggested that this group has worse general health. Finally, overweight has been related previously with other domains referred to in our study, as well as sleep quality (Hargens et al., 2013) or cognitive impairment (Nilsson and Nilsson, 2009).





**TABLE 4 |** Multiple regressions: the influence of chronic pain and psychosocial factors on mental health.

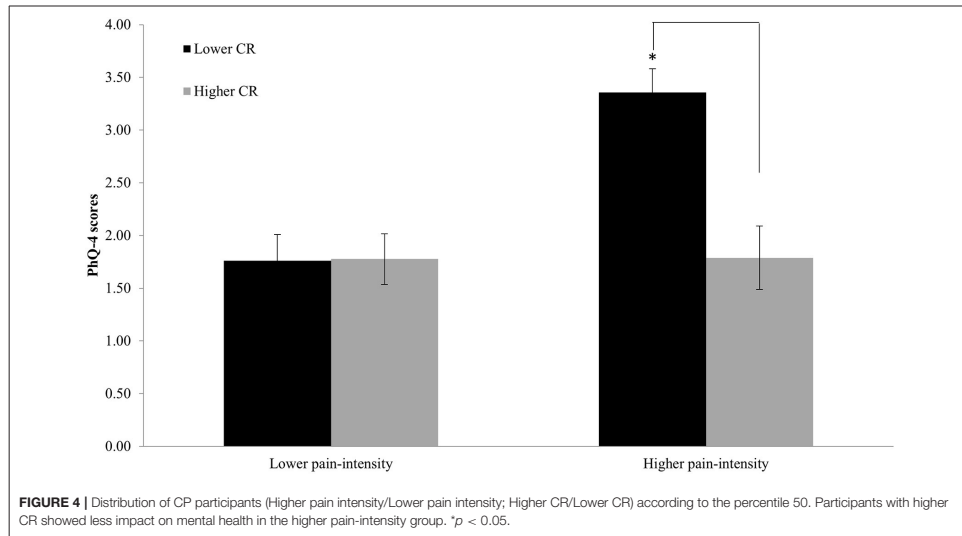
Domain	$\beta$	<i>p</i> -value
Age	-0.173	0.005**
Gender	0.008	0.895
Pain duration	0.062	0.308
Pain intensity	0.131	0.048*
Multisite pain	0.041	0.525
BMI	-0.041	0.523
Sleep	0.332	< 0.001**
CR	-0.260	< 0.001**

\*\**p* < 0.05; \**p* < 0.01. Table reports  $\beta$ -standardized scores and *p*-values. BMI, body mass index; CR, Cognitive Reserve.

Our findings were consistent with previous research, reporting an association between CP with sleep, mood, and psychosocial alterations (Edwards et al., 2016). Pain and sleep have a reciprocal, interdependent relationship, wherein poor sleep can predict pain in certain conditions and compounds the pain experience (Turk et al., 2016). Furthermore, sleep deprivation can lower the pain threshold, affecting the cognitive ability to cope with pain, increasing ratings of pain intensity, which in turn exacerbates poor sleep (Okifuji and Hare, 2011).

A further finding of our study prolonged experience of pain was associated with significantly lower quality of life, cognitive and mood consequences, such as mild depressive symptoms (PHQ-4), and self-perceived cognitive impairment (PROMIS). Unquestionably, feeling pain may evolve from typical reactive emotional symptoms related to stress (Hammen, 2005) to clinically relevant depression (DeVeugh-Geiss et al., 2010). This close relationship between emotions and pain is a complex experience that is perceived differently across people and varies even within individuals depending on context (Bushnell et al., 2013). As for other adaptive affective responses, such as fear and anxiety, the level of emotional facilitation of pain when it comes to some individuals can be maladaptive, leading to long-term suffering (Gandhi et al., 2020). Additionally, people with CP reported more subjective cognitive complaints. On one hand, pain acts through the consumption of attentional resources, and, on the other, through psychological and emotional aspects. This can give rise to feelings of discomfort, leading some individuals to overestimate their difficulties, including subjective emotional and cognitive impairment, which can be ultimately transferred in everyday behavior.

Concerning the cognitive performance in our sample, almost all domains were not affected when we compared CP with no pain group. This is coherent with the fact that we are describing a healthy and young sample, and exclusion criteria were specially



chosen to avoid other variables that could affect cognition (use of psychiatric or neurologic disorders or opioids). In addition, we also analyzed possible cofounders as age, educational level, or BMI. Notwithstanding, our results indicated that people with CP showed lower WM performance, in the digit span backward test, and this was consistent with several previous studies (Sjogren et al., 2005; Veldhuijzen et al., 2006; Buhle and Wager, 2010). WM has been related to a better capacity to choose cognitive strategies when facing a situation or task (Hilbert et al., 2015), and it is considered as one of several functions within the executive control domain strongly related to attentional processes (McCabe et al., 2010). Indeed, evidence suggested that selective attention facilitates working memory processing, by preventing inference from unrelated distractions, while maintaining attention to the relevant targets (Legrain et al., 2011). Thus, painful stimuli or emotional discomfort could act as distractors in our pain participants, causing an abnormal allocation of attentional resources to pain stimuli and consequently impact WM capacity.

At a neurobiological level, two main regions in the frontal cortex, related with both WM and pain processing, could represent the substrate of this relation. The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and orbitofrontal cortex were evidently both involved in the ability to cope with pain and to inhibit pain, respectively (Bunk et al., 2019). Several studies not only have shown decreased gray matter in left DLPFC and orbitofrontal cortex in CP patient but also how these abnormalities can be reversed with CP resolution (Davis and Moayedi, 2013; Seminowicz and Moayedi, 2017; Ong et al., 2019). Furthermore, an association between these areas and attentional

processing and WM has been demonstrated (Davis et al., 2008). For instance, patients with back pain, fibromyalgia, or CRPS have shown deficits in emotional decision-making when they were tested with the Iowa gambling task (Apkarian et al., 2004; Tamburin et al., 2014). Thus, the anatomical changes observed in patients with CP may well be an underlying factor in their altered performance in cognitive tasks. It is important to point out that when we explored if the cognitive function was primarily due to pain or to MH results showed that, although MH had a partial contribution, the pain has an independent effect in WM, as previously seen by Bunk et al. in their review (Bunk et al., 2019).

In this sense, it has been also demonstrated that persistent and CP is associated with alteration in the activity of the Default Mode Network (DMN) and the connectivity between its nodes (medial prefrontal cortex, lateral parietal cortex/angular gyrus, and posterior cingulate cortex/precuneus) (Baliki et al., 2008; Tessitore et al., 2013), consistently related with WM dysfunctions (Mazoyer et al., 2001; Sambataro et al., 2010), coping strategies (Santarnecchi et al., 2018) and several MH pathological conditions (refer to Broyd et al., 2009 for a review) (Broyd et al., 2009). Recent evidence from non-invasive brain stimulation (NIBS) indicates that stimulation of nodes of the DMN is associated with WM performance in healthy adults (Pupiková et al., 2021) or could be a promising therapeutic approach to reduce cognitive and mood disorders in different pathologies (Alexoudi et al., 2019, 2020; Chou et al., 2020). Finally, it has been recently shown that transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates pain perception, but depending on the age, the brain target should be M1 (for older adults) or

DLPFC (for younger adults), although both sides increased WM ability (Saldanha et al., 2020). These gains are related to different connections of these structures with pain processing, but it has also an impact on cognitive and emotional features related to pain perception.

What we considered as one of the most relevant findings was that the relationship between MH and pain intensity was modulated by CR, wherein only in the high pain intensity group, participants with higher CR showed less MH affliction, compared with lower CR participants. Under certain assumptions, this could be interpreted as individuals with higher levels of CR can handle and manage pain and attentional resources more efficiently (with lower suffering) than people with low CR.

In this line previous studies have seen a CR moderator effect between mood and cognition (Pertl et al., 2017; Opdebeeck et al., 2018; Huang et al., 2019), wherein higher CR may increase the ability to manage difficulties, employing the best strategy for performing a task and better allocating cognitive resources (Barulli et al., 2013). This then allows some individuals to be less prone to attend to pain or depressive symptoms and more capable to easily “tune out” it.

Cognitive reserve did not prevent the pre-determinate biological factors from spurring the pathology, as it acted as a complementary mechanism, which modified how the brain responds to that factors once they were present (Barulli and Stern, 2013, 2018). In this sense, it is important to note that the CR levels of our sample were similar in both groups. Once pathology was present, as said before, CR could be associated with the ability of an individual to resolve difficulties and use optimally cognitive resources and alternative processes and strategies (Barulli et al., 2013).

This role of CR in modulating the relation between CP and MH, *via* better allocation of cognitive and attentional resources, could potentially be extended to other consequences of CP. In this line, one can speculate a more general model of the moderator role of CR in CP, considering that CR could exert, through the same mechanisms, a similar protective effect also for the development of pain-related comorbidities or cognitive dysfunctions like the WM impairment we found in our sample.

In this sense, since pain is also actively determined by expectations and learned experiences, more general-domain functional descending top-down modulatory effects orchestrated by prefrontal structures linked with CR may buff the ability to manage the bottom-up and involuntary capture of attention by pain (Legrain et al., 2009a,b; Wiech, 2016), affecting the processing of nociceptive stimuli at early levels by biasing somatosensory brain activity (Legrain et al., 2002). From a pathophysiological point of view, the study of Villemure and Schweinhardt (2010) suggested that supraspinal pain processing, and specifically, increased activity in the lateral orbitofrontal cortex [closely related to CR; refer to Gomez-Beldarrain et al. (2016)] induced by negative emotions, could lead to descending facilitatory pathways by increasing nociceptive signals transmitted from the spinal cord to the brain.

Regarding descending modulation networks in fMRI studies (also known as antinociceptive system) in fMRI studies, Kucyi et al. (2013) and Kucyi and Davis (2015) introduced the

concept of a dynamic “pain connectome,” in which differences in mind wandering from pain and attention to pain stimuli are associated with cognitive performance and brain functioning. Increased activations of the above-mentioned DMN, were seen when the minds of people wander away from pain. Moreover, strong interactions between the DMN and periaqueductal gray, an opiate-rich region mediating pain suppression (Pessoa, 2008), resulting in weaker anatomical connections and the antinociceptive system were found in subjects with difficulty tuning out pain.

This tuning out pain difficulty is often explained in terms of the specific construct of a “hyper-vigilance” to pain, i.e., a tendency to increase attentional allocation to pain-related information, related to habits to attend to bodily sensations or the persistent search for pain relief in patients (Crombez et al., 2005). Individuals who expect somatosensory stimuli to be painful (fear and catastrophic thoughts) show more attentional interruption by non-painful somatosensory stimuli that are delivered at the same location (Crombez et al., 2005) and this is associated with greater activity in operculo-insular and mid-cingulate cortex (Seminowicz and Davis, 2006). Further, individuals with constitutively limited attentional resources or cognitive flexibility are at greater risk of more difficulties to cope with pain, partly due to a decision-making ability or may be linked to the mechanisms of pain chronicity (Attal et al., 2014).

From this perspective, the construct of CR could be used in the prevention or treatment of CP, as it has already been seen in Alzheimer’s disease (Scarmeas and Stern, 2003; Arenaza-Urquijo et al., 2015). CP approaches based on cognition have been showing to be effective. As Kucyi et al. (2016) stated in their study, CP treatment should be addressed to change the cognitive context in which pain occurs, maladaptive neuroplastic changes occurring in response to spontaneous neuronal pain-related activity should be modified. In their study about cognitive-behavioral therapy, they found changes in fMRI, like increased intrinsic connectivity between the ventrolateral prefrontal cortex and DMN (Kucyi et al., 2016). Cognitive training has also been shown to be effective in improving cognitive skills and decrease pain intensity (Baker et al., 2018). In the absence of an effective pharmacological treatment for CP, we can consider that the potential role of lifestyles factors (for example, training cognitive skills in daily life), understanding the neural mechanisms underlying expectations, emotional state, or focus attention on pain, seems crucial.

## Limitations

The main limitation of this study was that our sample was non-homogenous, with a high prevalence of individuals with high education, which may lead to results that may not be representative of the general population. Moreover, the sample of the study is relatively small, and most measures are self-reported. Another limitation was that our participants were healthy, that is, not patients in a pain unit, and they did not have high levels of pain in intensity or pain-related impairments (cognition, pain interference, or affective disorders). Future research should consider the potential effects of cognition and emotion in pain modulation more carefully, for example focusing on pain

catastrophizing and coping strategies, their relationship with CR, and their influence on pain.

Finally, this study has some disadvantages derived from the cross-sectional design, where the principal flaw is that we cannot determine if the relationship explained above between pain and mental health is cause or effect.

## CONCLUSIONS

In summary, CR may play a determinant protective role in CP, reducing its impact on psychological and MH well-being, and buff endogenous control mechanisms. Persistent pain can be detrimental to the brain, decreasing the ability of an individual to endogenously control it and lead to many comorbidities, concluding with the idea that “no pain, healthy brain.”

Understanding the dynamic relationship between CP, MH, and CR, and that higher CR in healthy adults was associated with better emotional decision-making and strategies selection to cope with pain and MH, resulting in relevant implications for developing new spots on CP and treatment approaches.

This provided a good starting point for further research. Longitudinal assessments with appropriate control conditions are needed to determine how CR and changes in pain connectome dynamics mediate the effects in middle-aged adults with CP.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MDS, GC, SA, VA-S, CP-G, JS-S, AP-L, DB-E, JT, and SD-G had made substantial contributions to conception, design, and interpretation of data. AP-L, DB-F, JT, SA, VA-S, CP-G, and

JS-S contributed to revising it critically for important intellectual content. MDS, GC, and SD-G participated in drafting the manuscript, made substantial contributions to analysis, and interpretation of data. SA, VA-S, CP-G, JS-S, and SD-G had made substantial contribution to acquisition of data. All authors have given final approval of the version to be submitted.

## FUNDING

MDS was supported by ERANET fund from the Instituto de Salud Carlos III of Spain. AP-L is a co-founder of Linus Health and TI Solutions AG, serves on the scientific advisory boards for Starlab Neuroscience, Neuroelectronics, Magstim Inc., and MedRhythms, and is listed as an inventor on several issued and pending patents on the real-time integration of non-invasive brain stimulation with electroencephalography and magnetic resonance imaging. DB-F was funded by a Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (MICIU/FEDER; RTI2018-095181-B-C21) and an ICREA Academia 2019 research grants, and also supported by an ICREA Academia 2019 grand award. JT was partly supported Fundació Joan Ribas (Araquistain\_FJRA), AGAUR, Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca. Convocatòria 2018 d'Indústria del Coneixement (modalitat PRODUCTE) and FEDER, Fons Europeu de Desenvolupament Regional (2018 PROD 00172), Fundació La Marató De TV3 (201735.10), and European Commission - H2020/Call H2020-SC1-2016-2017 (RIA) (Grant Agreement No. 777107).

## ACKNOWLEDGMENTS

A special thanks is extended to all participants, the project team and research assistants, and other partners (Ad-Salutem Institute, Sodexo, I.C.A. Informàtica y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectronics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolita, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS) for their invaluable collaboration.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.752623/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Alexoudi, A., Patrikelis, P., Deftereos, S., Fasilis, T., Karakalos, D., Verentzioti, A., et al. (2019). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on cognitive dysfunction in patients with progressive supranuclear palsy. *Psychiatriki* 30, 320–328. doi: 10.22365/jpsych.2019.304.320
- Alexoudi, A., Patrikelis, P., Fasilis, T., Deftereos, S., Sakas, D., and Gatzonis, S. (2020). Effects of anodal tDCS on motor and cognitive function in a patient with multiple system atrophy. *Disabil. Rehabil.* 42, 887–891. doi: 10.1080/09638288.2018.1510043
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., and Farmer, M. A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Curr. Opin. Neurol.* 26, 360–367. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836336ad
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., Thomas, P. S., Fredrickson, B. E., Levy, R. E., et al. (2004). Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 108, 129–136. doi: 10.1016/j.pain.2003.12.015
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., and Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 7:134. doi: 10.3389/fnagi.2015.00134
- Attal, N., Masselin-Dubois, A., Martinez, V., Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., et al. (2014). Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain* 137, 904–917. doi: 10.1093/brain/awt354
- Badía, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., et al. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med. Clin.* 120, 52–59. doi: 10.1016/S0025-7753(03)73601-X

- Baker, K. S., Georgiou-Karistianis, N., Lampit, A., Valenzuela, M., Gibson, S. J., and Giummarra, M. J. (2018). Computerised training improves cognitive performance in chronic pain: a participant-blinded randomised active-controlled trial with remote supervision. *Pain* 159, 644–655. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001150
- Baker, T. A., Krok-Schoen, J. L., O'Connor, M. L., and Brooks, A. K. (2016). The influence of pain severity and interference on satisfaction with pain management among middle-aged and older adults. *Pain Res. Manag.* 2016:9561024. doi: 10.1155/2016/9561024
- Baliki, M. N., and Apkarian, A. V. (2015). Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron* 87, 474–491. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Apkarian, A. V., and Chialvo, D. R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci.* 28, 1398–1403. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008
- Bartrés-Faz, D., Cattaneo, G., Solana, J., Tormos, J. M., and Pascual-Leone, A. (2018). Meaning in life: resilience beyond reserve. *Alzheimers Res. Ther.* 10:47. doi: 10.1186/s13195-018-0381-z
- Barulli, D., and Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn. Sci.* 17, 502–509. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.012
- Barulli, D., and Stern, Y. (2018). "Cognitive reserve: theory, measurement, and evidence," in *APA Handbook of Dementia APA Handbooks in Psychology*<sup>®</sup>, eds G. E. Smith and S. T. Farias (Washington, DC: American Psychological Association), 357–368.
- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P., and Stern, Y. (2013). The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 19, 841–844. doi: 10.1017/S155617713000593
- Bowler, D. (2013). "Rey auditory verbal learning test (rey AVLT)," in *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*, ed. F. R. Volkmar (New York, NY: Springer), 2591–2595.
- Brady, S. R. E., Mamuya, B. B., Cicuttini, F., Wluka, A. E., Wang, Y., Hussain, S. M., et al. (2015). Body composition is associated with multisite lower body musculoskeletal pain in a community-based study. *J. Pain* 16, 700–706. doi: 10.1016/j.jpain.2015.04.006
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., and Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 279–296. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.09.002
- Brucki, S. M., and Brucki, S. M. (2016). Chronic pain and cognition. *Arquivos Neuro-Psiquiatr.* 74, 359–360. doi: 10.1590/0004-282X20160062
- Buhle, J., and Wager, T. D. (2010). Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain* 149, 19–26. doi: 10.1016/j.pain.2009.10.027
- Bunk, S., Preis, L., Zuidema, S., Lautenbacher, S., and Kunz, M. (2019). Executive functions and pain A systematic review. *Zeitschrift Neuropsychol.* 30, 169–196. doi: 10.1024/1016-264X/a000264
- Bushnell, M. C., Ceko, M., and Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 502–511. doi: 10.1038/nrn3516
- Carretero, M. Á. G., Ruiz, J. P. N., Delgado, J. M. M., and González, C. O. (2016). Validación del test para la identificación de trastornos por uso de alcohol en población universitaria: AUDIT y AUDIT-C. *Adicciones* 28, 194–204. doi: 10.20882/adicciones.775
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T. P., Sánchez, J. S., Macià, D., Terrero, C., et al. (2018). The barcelona brain health initiative: a cohort study to define and promote determinants of brain health. *Front. Aging Neurosci.* 10:321. doi: 10.3389/fnagi.2018.00321
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T. P., Sánchez, J. S., Macià, D., Tormos, J. M., et al. (2020). The barcelona brain health initiative: cohort description and first follow-up. *PLoS ONE* 15:e0228754. doi: 10.1371/journal.pone.0228754
- Chou, T., Hooley, J. M., and Camprodon, J. A. (2020). Transcranial direct current stimulation of default mode network parietal nodes decreases negative mind-wandering about the past. *Cogn. Ther. Res.* 44, 10–20. doi: 10.1007/s10608-019-10044-9
- Crombez, G., Van Damme, S., and Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain* 116, 4–7. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.035
- Davis, K. D., and Moayed, M. (2013). Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J. Neuroimm. Pharmacol.* 8, 518–534. doi: 10.1007/s11481-012-9386-8
- Davis, K. D., Pope, G., Chen, J., Kwan, C. L., Crawley, A. P., and Diamant, N. E. (2008). Cortical thinning in ibs: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology* 70, 153–154. doi: 10.1212/01.wnl.0000295509.30630.10
- DeVaugh-Geiss, A. M., West, S. L., Miller, W. C., Sleath, B., Gaynes, B. N., and Kroenke, K. (2010). The adverse effects of comorbid pain on depression outcomes in primary care patients: results from the ARTIST trial. *Pain Med.* 11, 732–741. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00830.x
- Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Sullivan, M. D., Turk, D. C., and Wasan, A. D. (2016). The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J. Pain* 17, T70–92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001
- Fieo, R., Ocepek-Welikson, K., Kleinman, M., Eimicke, J. P., Crane, P. K., Cella, D., et al. (2016). Measurement equivalence of the patient reported outcomes measurement information system<sup>®</sup> (PROMIS<sup>®</sup>) applied cognition - general concerns, short forms in ethnically diverse groups. *Psychol. Test Assess. Model.* 58, 255–307. Available online at: <https://psycnet.apa.org/record/2016-42060-002>
- Finney, A., Dziedzic, K. S., Lewis, M., and Healey, E. (2017). Multisite peripheral joint pain: a cross-sectional study of prevalence and impact on general health, quality of life, pain intensity and consultation behaviour. *BMC Musculoskelet Disord.* 18:535. doi: 10.1186/s12891-017-1896-3
- Gandhi, W., Rosenek, N. R., Harrison, R., and Salomons, T. V. (2020). Functional connectivity of the amygdala is linked to individual differences in emotional pain facilitation. *Pain* 161, 300–307. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001714
- Generaal, E., Vogelzangs, N., Penninx, B. W. J. H., and Dekker, J. (2017). Insomnia, sleep duration, depressive symptoms, and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain. *Sleep* 40. doi: 10.1093/sleep/zsw030
- Gibson, S. J., and Lussier, D. (2012). Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med.* 13, S23–S26. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x
- Gómez-Beldarrain, M., Anton-Ladislao, A., Aguirre-Larracochea, U., Oroz, I., and García-Moncó, J. C. (2015). Low cognitive reserve is associated with chronic migraine with medication overuse and poor quality of life. *Cephalalgia* 35, 683–691. doi: 10.1177/0333102414553822
- Gomez-Beldarrain, M., Oroz, I., Zapirain, B. G., Ruanova, B. F., Fernandez, Y. G., Cabrera, A., et al. (2016). Right fronto-insular white matter tracts link cognitive reserve and pain in migraine patients. *J. Head. Pain* 17:4. doi: 10.1186/s10194-016-0593-1
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 293–319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
- Hargens, T. A., Kaleth, A. S., Edwards, E. S., and Butner, K. L. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat. Sci. Sleep* 5, 27–35. doi: 10.2147/NSS.S34838
- Hilbert, S., Nakagawa, T. T., Puci, P., Zech, A., and Böhner, M. (2015). The digit span backwards task: verbal and visual cognitive strategies in working memory assessment. *Eur. J. Psychol. Assess.* 31, 174–180. doi: 10.1027/1015-5759/a000223
- Huang, C.-M., Fan, Y.-T., Lee, S.-H., Liu, H.-L., Chen, Y.-L., Lin, C., et al. (2019). Cognitive reserve-mediated neural modulation of emotional control and regulation in people with late-life depression. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 14, 849–860. doi: 10.1093/scan/nsz054
- Jenkins, C. D., Stanton, B. A., Niemcryk, S. J., and Rose, R. M. (1988). A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J. Clin. Epidemiol.* 41, 313–321. doi: 10.1016/0895-4356(88)90138-2
- Karaman, S., Karaman, T., Dogru, S., Onder, Y., Citil, R., Bulut, Y. E., et al. (2014). Prevalence of sleep disturbance in chronic pain. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 2475–2481. Available online at: <https://www.europeancrui.org/article/7760>
- Kawai, K., Kawai, A. T., Wollan, P., and Yawn, B. P. (2017). Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. *Fam. Pract.* 34, 656–661. doi: 10.1093/fampra/cmx034
- Keller, S., Bann, C. M., Dodd, S. L., Schein, J., Mendoza, T. R., and Cleeland, C. S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin. J. Pain* 20, 309–318. doi: 10.1097/00002508-200409000-00005

- Kocalevent, R.-D., Finck, C., Jimenez-Leal, W., Sautier, L., and Hinze, A. (2014). Standardization of the Colombian version of the PHQ-4 in the general population. *BMC Psychiatry* 14:205. doi: 10.1186/1471-244X-14-205
- Kronke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., and Löwe, B. (2009). An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 50, 613–621. doi: 10.1016/S0033-3182(09)70864-3
- Kucyi, A., and Davis, K. D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci.* 38, 86–95. doi: 10.1016/j.tins.2014.11.006
- Kucyi, A., Salomons, T. V., and Davis, K. D. (2013). Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 18692–18697. doi: 10.1073/pnas.1312902110
- Kucyi, A., Salomons, T. V., and Davis, K. D. (2016). Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity. *Pain* 157, 1895–1904. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000592
- Lake, J. K., Power, C., and Cole, T. J. (2000). Back pain and obesity in the 1958 British birth cohort cause or effect? *J. Clin. Epidemiol.* 53, 245–250. doi: 10.1016/S0895-4356(99)00155-9
- Landro, N. I., Fors, E. A., Våpenstad, L. L., Holthe, O., Stiles, T. C., and Borchgrevink, P. C. (2013). The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain* 154, 972–977. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.013
- Leadley, R. M., Armstrong, N., Reid, K. J., Allen, A., Misso, K. V., and Kleijnen, J. (2014). Healthy aging in relation to chronic pain and quality of life in Europe. *Pain Pract.* 14, 547–558. doi: 10.1111/papr.12125
- Legrain, V., Crombez, G., Verhoeven, K., and Mouraux, A. (2011). The role of working memory in the attentional control of pain. *Pain* 152, 453–459. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.024
- Legrain, V., Damme, S. V., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., and Crombez, G. (2009a). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 144, 230–232. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.020
- Legrain, V., Guérit, J.-M., Bruyer, R., and Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* 99, 21–39. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00051-9
- Legrain, V., Perchet, C., and Garcia-Larrea, L. (2009b). Involuntary orienting of attention to nociceptive events: neural and behavioral signatures. *J. Neurophysiol.* 102, 2423–2434. doi: 10.1152/jn.00372.2009
- Ligthart, L., Visscher, C. M., van Houtem, C. M. H. H., Geels, L. M., Vink, J. M., de Jongh, A., et al. (2014). Comorbidity among multiple pain symptoms and anxious depression in a Dutch population sample. *J. Pain* 15, 945–955. doi: 10.1016/j.jpain.2014.06.007
- Lucas-Carrasco, R. (2012). The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual. Life Res.* 21, 161–165. doi: 10.1007/s11136-011-9926-3
- Maixner, W., Fillingim, R. B., Williams, D. A., Smith, S. B., and Slade, G. D. (2016). Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification. *J. Pain* 17, T93–T107. doi: 10.1016/j.jpain.2016.06.002
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., et al. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.* 54, 287–298. doi: 10.1016/S0304-7239(00)00437-8
- McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A., and Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive construct. *Neuropsychology* 24, 222–243. doi: 10.1037/a0017619
- Moriarty, O., and Finn, D. P. (2014). Cognition and pain. *Curr. Opin. Suppl. Palliat. Care* 8, 130–136. doi: 10.1097/SPC.0000000000000054
- Moriarty, O., McGuire, B. E., and Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog. Neurobiol.* 93, 385–404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002
- Nilsson, L.-G., and Nilsson, E. (2009). Overweight and cognition. *Scand. J. Psychol.* 50, 660–667. doi: 10.1111/j.1467-9450.2009.00777.x
- Okifuji, A., and Hare, B. D. (2011). Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? *Curr. Rheumatol. Rep.* 13, 528–534. doi: 10.1007/s11926-011-0204-8
- Ong, W.-Y., Stohler, C. S., and Herr, D. R. (2019). Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol. Neurobiol.* 56, 1137–1166. doi: 10.1007/s12035-018-1130-9
- Opdebeeck, C., Matthews, F. E., Wu, Y.-T., Woods, R. T., Brayne, C., and Clare, L. (2018). Cognitive reserve as a moderator of the negative association between mood and cognition: evidence from a population-representative cohort. *Psychol. Med.* 48, 61–71. doi: 10.1017/S003329171700126X
- Pallarés-Sanmartín, A., Gonzalez, F. J. C., Fiorentino, F., and Crespo, M. G. (2019). Validation of the sleep Jenkins questionnaire (SJQ) into Spanish: assessment of quality of sleep in patients with asthma. *Chest* 156:A1715. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.1501
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): methods and characteristics of the sample. *Neurologia (Eng. Ed.)* 27, 253–260. doi: 10.1016/j.nrleng.2011.12.008
- Pertl, M. M., Hannigan, C., Brennan, S., Robertson, I. H., and Lawlor, B. A. (2017). Cognitive reserve and self-efficacy as moderators of the relationship between stress exposure and executive functioning among spousal dementia caregivers. *Int. Psychogeriatr.* 29, 615–625. doi: 10.1017/S1041610216002337
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 148–158. doi: 10.1038/nrn2317
- Pupiková, M., Šimko, P., Gajdoš, M., and Rektorová, I. (2021). Modulation of working memory and resting-state fMRI by tDCS of the right frontoparietal network. *Neural Plast.* 2021:5594305. doi: 10.1155/2021/5594305
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellvi, M., et al. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev. Neurol.* 52, 195–201. doi: 10.33588/rn.5204.2010478
- Reynoso-Alcántara, V., Silva-Pereyra, J., Fernández-Harmony, T., and Mondragón-Maya, A. (2018). Principales efectos de la reserva cognitiva sobre diversas enfermedades: una revisión sistemática. *Psiquiatr. Biol.* 25, 53–67. doi: 10.1016/j.psiq.2018.02.005
- Saldanha, J. S., Zortea, M., Deliberali, C. B., Nitsche, M. A., Kuo, M.-F., Torres, I. L., et al. (2020). Impact of age on tDCS effects on pain threshold and working memory: results of a proof of concept cross-over randomized controlled study. *Front. Aging Neurosci.* 12:189. doi: 10.3389/fnagi.2020.00189
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R., et al. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol. Aging* 31, 839–852. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022
- Santaracchi, E., Sprugnoli, G., Tatti, E., Mencarelli, L., Neri, F., Momi, D., et al. (2018). Brain functional connectivity correlates of coping styles. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 18, 495–508. doi: 10.3758/s13415-018-0583-7
- Scarmeas, N., and Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 625–633. doi: 10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Seminowicz, D. A., and Davis, K. D. (2006). Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 120, 297–306. doi: 10.1016/j.pain.2005.11.008
- Seminowicz, D. A., and Moayedi, M. (2017). The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J. Pain* 18, 1027–1035. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.008
- Senba, E., and Kami, K. (2017). A new aspect of chronic pain as a lifestyle-related disease. *Neurobiol. Pain* 1, 6–15. doi: 10.1016/j.ynpai.2017.04.003
- Sjogren, P., Christrup, L. L., Petersen, M. A., and Hojsted, J. (2005). Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur. J. Pain* 9, 453–462. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.10.005
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–460. doi: 10.1017/S1355617702813248
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantillon, M., Chetelat, G., et al. (2020). Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 16, 1305–1311. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219
- Suvinen, T. I., Kempainen, P., Le Bell, Y., Kauko, T., and Forsell, H. (2016). Assessment of pain drawings and self-reported comorbid pains as part of the

- biopsychosocial profiling of temporomandibular disorder pain patients. *J. Oral Facial Pain Head.* 30, 287–295. doi: 10.11607/ofph.1589
- Tamburin, S., Maier, A., Schiff, S., Lauriola, M. F., Di Rosa, E., Zanette, G., et al. (2014). Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task. *Front. Psychol.* 5:e01350. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01350
- Tessitore, A., Russo, A., Giordano, A., Conte, F., Corbo, D., De Stefano, M., et al. (2013). Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *J. Head. Pain* 14:89. doi: 10.1186/1129-2377-14-89
- The Whoqol Group (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc. Sci. Med.* 46, 1569–1585. doi: 10.1016/S0277-9536(98)00009-4
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., et al. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Turk, D. C., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., and Patel, K. V. (2016). Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain. *J. Pain* 17, T21–49. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.006
- Veldhuijzen, D. S., Kenemans, J. L., van Wijck, A. J. M., Olivier, B., Kalkman, C. J., and Volkerts, E. R. (2006). Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. *Pain* 121, 60–68. doi: 10.1016/j.pain.2005.12.004
- Verbunt, J. A., Seelen, H. A., Vlaeyen, J. W., van de Heijden, G. J., Heuts, P. H., Pons, K., et al. (2003). Disuse and deconditioning in chronic low back pain: concepts and hypotheses on contributing mechanisms. *Eur. J. Pain* 7, 9–21. doi: 10.1016/S1090-3801(02)00071-X
- Villemure, C., and Schweinhardt, P. (2010). Supraspinal pain processing: distinct roles of emotion and attention. *Neuroscientist* 16, 276–284. doi: 10.1177/1073858409359200
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección.* Madrid: NCS Pearson, Inc.
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: the influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354, 584–587. doi: 10.1126/science.aaf8934
- World Medical Association (2013). World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

**Conflict of Interest:** AP-L received funding from MagStim Inc. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Delgado-Gallén, Soler, Albu, Pachón-García, Alviárez-Schulze, Solana-Sánchez, Bartrés-Faz, Tormos, Pascual-Leone and Cattaneo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 4.2. Article 2

Referència bibliogràfica:

Brain system segregation and pain catastrophizing in chronic pain progression. Selma Delgado-Gallén, MD Soler, María Cabello-Toscano, Kilian Abellana-Pérez, Javier Solana-Sánchez, Goretti España-Irla, Alba Roca-Ventura, David Bartrés-Faz, Josep M. Tormos, Álvaro Pascual-Leone and Gabriele Cattaneo. *Front. Neurosci.* 17:1148176.





## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Hongxing Zhang,  
Xuzhou Medical University, ChinaREVIEWED BY  
Junqin Ma,  
Southern Medical University, China  
Hongrui Zhan,  
The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen  
University, China\*CORRESPONDENCE  
Selma Delgado-Gallén  
✉ selmadelgado@guttmann.comSPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Perception Science,  
a section of the journal  
Frontiers in NeuroscienceRECEIVED 19 January 2023  
ACCEPTED 28 February 2023  
PUBLISHED 16 March 2023CITATION  
Delgado-Gallén S, Soler MD,  
Cabello-Toscano M, Abellaneda-Pérez K,  
Solana-Sánchez J, España-Irla G,  
Roca-Ventura A, Bartrés-Faz D, Tormos JM,  
Pascual-Leone A and Cattaneo G (2023) Brain  
system segregation and pain catastrophizing  
in chronic pain progression.  
*Front. Neurosci.* 17:1148176.  
doi: 10.3389/fnins.2023.1148176COPYRIGHT  
© 2023 Delgado-Gallén, Soler,  
Cabello-Toscano, Abellaneda-Pérez,  
Solana-Sánchez, España-Irla, Roca-Ventura,  
Bartrés-Faz, Tormos, Pascual-Leone and  
Cattaneo. This is an open-access article  
distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in this  
journal is cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does not  
comply with these terms.

# Brain system segregation and pain catastrophizing in chronic pain progression

Selma Delgado-Gallén<sup>1,2,3\*</sup>, MD Soler<sup>1,2,3</sup>,  
María Cabello-Toscano<sup>1,4,5</sup>, Kilian Abellaneda-Pérez<sup>1,2,3</sup>,  
Javier Solana-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, Goretti España-Irla<sup>1,2,3</sup>,  
Alba Roca-Ventura<sup>1,4,5</sup>, David Bartrés-Faz<sup>1,4,5</sup>,  
Josep M. Tormos<sup>1,6</sup>, Alvaro Pascual-Leone<sup>1,7,8</sup> and  
Gabriele Cattaneo<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, <sup>3</sup>Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, <sup>5</sup>Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>6</sup>Centro de Investigación Traslacional San Alberto Magno, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, Spain, <sup>7</sup>Hinda and Arthur Marcus Institute for Aging Research and Center for Memory Health, Hebrew SeniorLife, Boston, MA, United States, <sup>8</sup>Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

Pain processing involves emotional and cognitive factors that can modify pain perception. Increasing evidence suggests that pain catastrophizing (PC) is implicated, through pain-related self-thoughts, in the maladaptive plastic changes related to the maintenance of chronic pain (CP). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown an association between CP and two main networks: default mode (DMN) and dorsoattentional (DAN). Brain system segregation degree (SyS), an fMRI framework used to quantify the extent to which functional networks are segregated from each other, is associated with cognitive abilities in both healthy individuals and neurological patients. We hypothesized that individuals suffering from CP would show worst health-related status compared to healthy individuals and that, within CP individuals, longitudinal changes in pain experience (pain intensity and affective interference), could be predicted by SyS and PC subdomains (rumination, magnification, and helplessness). To assess the longitudinal progression of CP, two pain surveys were taken before and after an in-person assessment (physical evaluation and fMRI). We first compared the sociodemographic, health-related, and SyS data in the whole sample (no pain and pain groups). Secondly, we ran linear regression and a moderation model only in the pain group, to see the predictive and moderator values of PC and SyS in pain progression. From our sample of 347 individuals (mean age = 53.84, 55.2% women), 133 responded to having CP, and 214 denied having CP. When comparing groups, results showed significant differences in health-related questionnaires, but no differences in SyS. Within the pain group, helplessness ( $\beta = 0.325$ ;  $p = 0.003$ ), higher DMN ( $\beta = 0.193$ ;  $p = 0.037$ ), and lower DAN segregation ( $\beta = 0.215$ ;  $p = 0.014$ ) were strongly associated with a worsening in pain experience over time. Moreover, helplessness moderated the association between DMN segregation and pain experience progression ( $p = 0.003$ ). Our findings indicate that the efficient functioning of these networks

and catastrophizing could be used as predictors of pain progression, bringing new light to the influence of the interplay between psychological aspects and brain networks. Consequently, approaches focusing on these factors could minimize the impact on daily life activities.

## KEYWORDS

chronic pain, functional magnetic resonance imaging, resilience, system segregation, pain catastrophizing, psychological distress

## 1. Introduction

Chronic pain (CP) is an unpleasant sensory and emotional experience associated with negative cognitive and emotional aspects like the feeling of unpleasantness, pain catastrophizing (PC), and decreased physical and psychological functioning across the lifespan (Dahlhamer, 2018). This prolonged pain experience encompasses pain intensity (i.e., how much a patient is in pain) and pain affection aspects, the degree of emotional arousal caused by the sensory experience of pain (Haefeli and Elfering, 2006).

These aspects influence pain perception and modulation, and vice-versa (Wiech, 2016, 2018; Opdebeeck et al., 2018; Wiech and Shriver, 2018; Delgado-Gallén et al., 2021), resulting in large inter-individual differences in terms of pain assessment and treatment. Thus, in the past decades, PC and functional brain connectivity (FC) has been shown to play an important role in understanding pain experience, its chronification, and treatment response.

Pain catastrophizing, intended as the tendency to magnify and ruminate about pain, boasts attentional biases to threatening aspects of painful experience (Gilliam et al., 2017) and, consequently, impacts self-reported pain intensity and pain-related psychological aspects (Jensen et al., 2017; Suso-Ribera et al., 2017; Häggman-Henrikson et al., 2021). Therefore, the combination of PC and unpleasantness can lead to suffering, anger, fear, frustration, or anxiety, having an important role in adjustment to CP (Ziadni et al., 2018) and pain management (Gilliam et al., 2017).

In this line, it has been suggested that the relationship between pain and depressed mood is mediated by PC (Dong et al., 2020). In addition, studies exploring the differential relationships among individual components of PC (helplessness, magnification, and rumination) and pain outcomes (Müller, 2011; Craner et al., 2016; Stensland, 2021), indicated that catastrophic thoughts and behavior are as well linked with pain co-morbidities as sleep (Abeler et al., 2020), mental health (Dong et al., 2020) and physical activity. Furthermore, the predictive value of PC in pain evolution has been found in several studies. For instance, high levels of PC predicted a decrease in physical activity due to sedentary behavior (Zhaoyang et al., 2020), or higher levels of acute or persistent pain after surgery for knee osteoarthritis (Burns et al., 2015).

Also, the neural correlates of these phenomena have been explored in multiple studies. Altered brain connectivity in pain disorders in task-oriented and resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) has been shown altered in the presence of acute and CP (Baliki et al., 2014; Kucyi et al., 2014; Yu et al., 2014; Hemington et al., 2016; Pfanmüller and Lotze,

2019; Spisak et al., 2019; You et al., 2021; De Ridder et al., 2022; Solé-Padullés et al., 2022). Crucially it has been suggested that two specific main large-scale brain networks are related to altered pain processing and pain chronification: the dorsoattentional network (DAN), and the default mode network (DMN) (Spreng et al., 2013; Baliki et al., 2014; Becerra et al., 2014; Kucyi et al., 2014; Kilpatrick et al., 2015; Seidler et al., 2015; Franzmeier et al., 2017; Kim et al., 2019; van Ettinger-Veenstra et al., 2019; Jones et al., 2020; De Ridder et al., 2022).

DAN network is prominently involved in goal-directed attention and top-down selection of stimuli and responses, interacting dynamically with the salience network (SN) and control executive network. Concretely, DAN is responsible for the maintenance of spatial priority maps for covert spatial attention, saccade planning, and visual working memory (Vossel et al., 2014). In CP patients it has been found that the functional connectivity of this network, especially concerning its connectivity with other large-scale networks, is consistently altered (Coppola et al., 2019; Mao et al., 2022), and could normalize after pain therapy (Yoshino et al., 2018).

On the other hand, the DMN, which controls self-representational processing, is normally deactivated during task or stimulus exposure, but not in CP patients (Legrain et al., 2009; Seminowicz et al., 2011; Kucyi et al., 2014; De Ridder et al., 2022), exhibiting abnormal DMN resting-state functional connectivity (rs-FC). Alteration in the connectivity of this network has been coupled to several pain types (e.g., low back pain, complex regional pain syndrome (CRPS), chronic widespread pain, or osteoarthritic pain), potentially explaining why pain becomes an integral part of the self. Finally, DMN has been also consistently associated with pain anticipation, pain intensity, and PC (Napadow et al., 2010; Ter Minassian et al., 2012; Loggia et al., 2013; Kucyi et al., 2014; De Ridder et al., 2022).

In this study we aim to use a novel approach in the study of the relationship between CP, PC, and brain networks functional connectivity, using rs-fMRI combined with graph theory methods (i.e., the topological organization of brain networks) (Wang et al., 2010; Ewers et al., 2021). Concretely we will study networks system segregation (SyS) (Wig, 2017), a paradigm based on the idea that effective network functioning is supported by maintaining subnetworks' segregation while simultaneously allowing integration between them (Wig, 2017), resulting in a brain more adaptable to task demands. Brain networks' segregation degree has been previously associated with cognitive abilities in healthy adults and patients affected by neurologic diseases (van den Heuvel and Sporns, 2013; Malagurski et al., 2020; Ewers et al., 2021; Riedel et al., 2021).

From our knowledge, this is the first study that explores how SyS, the ratio of rs-FC within brain networks and their connection with the rest of the cortex, could be related to the presence of pain, and the potential role of SyS and pain-related psychological factors in longitudinal changes in the pain experience.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Participants and study design

This study was performed in the framework of the Barcelona Brain Health Initiative (BBHI) (Cattaneo et al., 2018, 2020), an ongoing prospective longitudinal study that started in 2017 to identify lifestyle factors and biological mechanisms underlying good brain health in middle-aged adults (40–65 years). Between 2018 and 2021 participants underwent an online self-assessment (through the BBHI web-based platform) of sociodemographic characteristics, mental health (MH), quality of life (QoL), and self-perceived cognitive concerns (see Figure 1 for more details). Between 2019 and 2020 they answered the baseline pain questionnaire (T1), and from 2020 to 2021 the second one (T2).

Parallely, between May 2018 and February 2021 (T1'), participants performed an in-person assessment, including a medical exam and MRI. The same in-person evaluation protocol was applied to all participants.

Online questionnaires and in-person assessments were not paralleled in time and were not equal for all participants. The time gap between T1 and T1' was approximately 4 months, and between T1' and T2, 14 months. However, the minimum distance between questionnaires, and between the fMRI scan and T2 was fixed at 3 months to leave room for a reliable pain progression and assure that the criteria for the diagnosis of CP (3 months) were satisfied in each questionnaire independently from the other.

Participants with CP were excluded if (1) pain was due to cancer, fracture, infection, or diagnosis of neurologic or psychiatric disease, (2) made active substance abuse disorder in the past 2 years, (3) uses of prescription opioids exceeding 60 mg morphine equivalents per day, (4) were not suitable for MRI scan and (5) they had excessive head motion during the MRI (at least in the 50% of the scans movements were above a 0.5 mm threshold).

From our sample, 450 participants completed online and in-person assessments (see Figure 1): 133 consistently answered having CP (see below for a CP definition) that persisted for at least 3 months in both questionnaires, 216 without CP in any time-point (where 2 participants were excluded for excessive head motion during MRI), 39 participants that developed CP (that is, they first answered not having CP, and in the second questionnaire they did), and 62 that recovered from a CP (i.e., they started with CP and then they reported not having pain anymore). Considering our principal aim to study pain chronification and its maintenance, the present work included 347 volunteers (133 with CP and 214 without CP).

The protocol was approved by the "Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals" and was carried out following the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). Written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

### 2.2. Assessments

#### 2.2.1. Pain: Clinical symptoms

Participants were screened online for CP, which was considered the pain that persists or recurs for > 3 months according to the International Association for the Study of Pain (IASP) criteria (Treede et al., 2015).

Only those participants who answered to have recurring or persisting pain underwent the posterior pain assessment explained below. Thus, the pain group in this study was formed by participants who answered to have pain during at least 3 months in both questionnaires (T1 and T2), while participants who had not CP in either of the questionnaires were included in the no pain group. Non-recurrent or non-persistent pain (i.e., acute pain) was not assessed in this study, neither in healthy nor in CP subjects.

The Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) (Keller et al., 2004) was used to assess the intensity and severity of pain and pain onset. Validation studies among CP patients and the published Spanish translation demonstrated good psychometric properties (Badia et al., 2003).

Pain intensity was estimated considering the mean of pain intensity in the last week, considering that asking for a short past period (i.e., 1 week) is more reliable than asking for "current" pain (Haefeli and Elfering, 2006).

Pain interference was estimated through seven domains divided into two subdimensions (with the arithmetic mean): affective (relations with others, enjoyment of life, sleep, and mood) and activity (walking, general activity, and work), according to the BPI user guide (Cleeland and Ryan, 1991). Although sleep is seen as a third domain in some studies, we used it in the affective domain (Miettinen et al., 2019).

Questions about the number of pain sites (one, two, three, or four or more pain sites), and pain medication (non-steroidal anti-inflammatory, anti-migraines. . .) were added to the questionnaire.

The first and second assessments were conducted during 2019–2020 (T1) and 2020–2021 (T2), respectively, (approximately 10 months between both, see Figure 1).

#### 2.2.2. Pain experience over time: Intensity and affective interference

To calculate the longitudinal progression of the pain experience, we calculated the mean between pain intensity and pain affective interference at each time point:

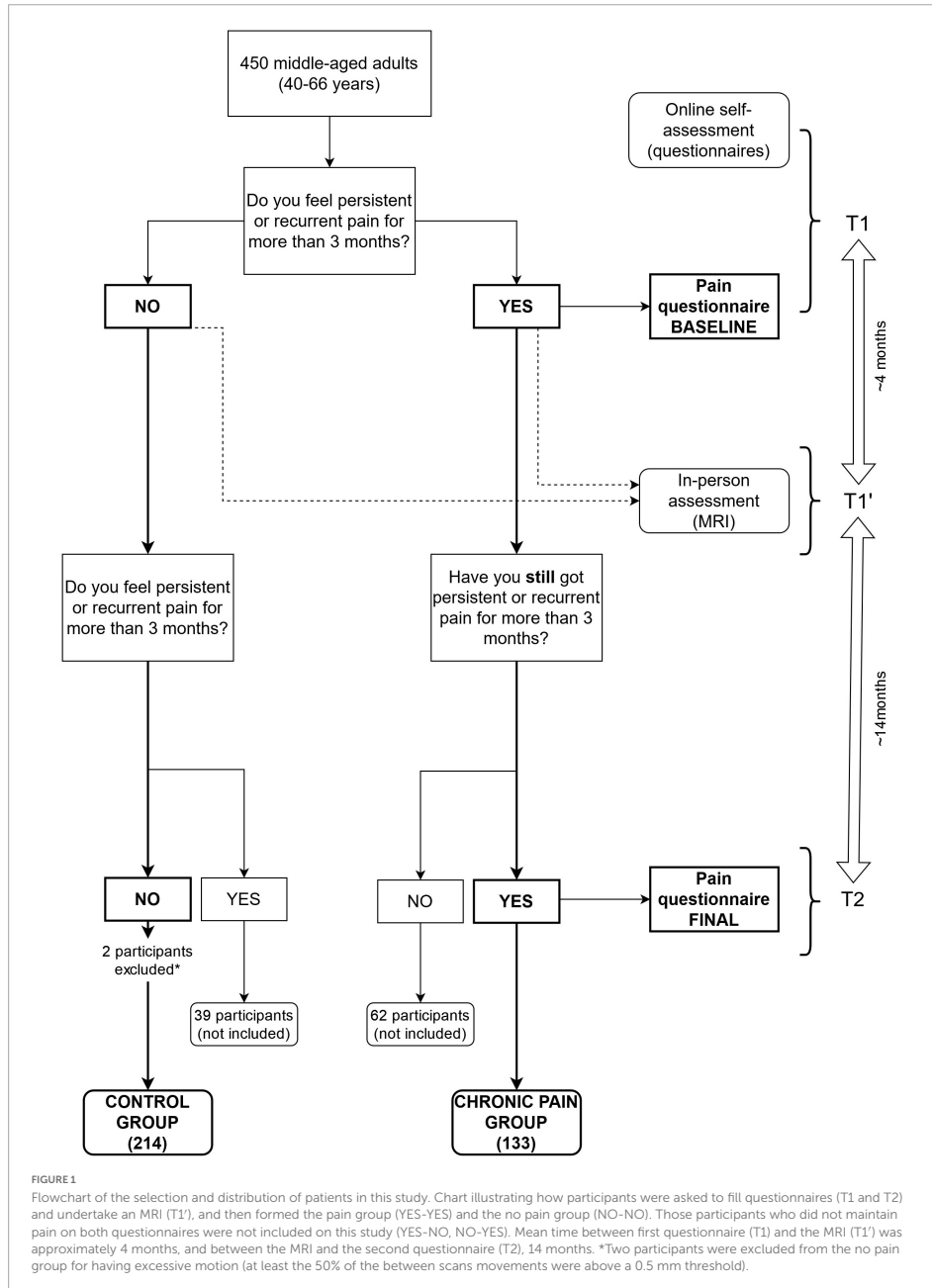
$$\text{Pain experience 1} = \frac{\text{Pain intensity}_{T1} - \text{Pain affective interference}_{T1}}{2}$$

$$\text{Pain experience 2} = \frac{\text{Pain intensity}_{T2} - \text{Pain affective interference}_{T2}}{2}$$

Then we subtracted the numerical value of the first assessment from the second assessment, resulting in a worsening if the final score was positive or an amelioration if it was negative.

$$\text{Pain experience longitudinal} =$$

$$\text{Pain experience 2} - \text{Pain experience 1}$$



### 2.2.3. Pain catastrophizing

Pain catastrophizing can be understood as an expansion of maladaptive cognitive response during actual or perceived painful stimuli, comprising negative cognitive and emotional processes. The PC scale is a multidimensional construct that encompasses elements of rumination, magnification, and helplessness. It can be computed by summing responses to all 13 items, and uses a 5-point scale, ranging from 0 (not at all) to 4 (all the time). The total scale score ranges from 0 to 52, with higher scores representing greater catastrophic thinking. Participants are asked to indicate the degree to which they experienced each of the 13 thoughts or feelings when experiencing pain. This scale has been demonstrated to have good psychometric properties (Sullivan et al., 1995; García Campayo et al., 2008; Olmedilla Zafra et al., 2013) and it has been validated in the Spanish language.

### 2.2.4. Health-related questionnaires

We employed the ultra-brief self-reported Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) to assess MH. The PHQ-4 had four items asking about mood disorder symptoms (two items for depression and the other two items for anxiety) in the past 2 weeks. All items were rated on a four-point scale ranging from 0 (not at all) to 3 (nearly every day). The published Spanish translation also demonstrated good psychometric properties in a validation study (Kocalevent et al., 2014).

To assess the QoL, we used WHO-QoL-AGE, a 13-item questionnaire scored on a 5-point Likert scale. This questionnaire attempts to assess satisfaction with one's life, living place, general health (i.e., hearing, vision...), daily activities, personal relationships, goal achievements, or economic status (The Whoqol Group, 1998). The published Spanish translation has good psychometric data in a validation study (Lucas-Carrasco, 2012).

We used PROMIS® Cognitive Abilities and Cognitive Concerns scales to assess cognitive troubles. This scale consists of 12-item, extracted from the PROMIS item bank, measuring self-reported cognitive deficits in memory, working memory, attention, processing speed, or cognitive flexibility (Fieo et al., 2016). Each item asked participants to answer "within the last 7 days" using five response options.

## 2.3. MRI acquisition and analysis

### 2.3.1. MRI acquisition parameters

Magnetic resonance imaging data were acquired in a 3T Siemens scanner (MAGNETOM Prisma) (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) with a 32-channel head coil, at the Unitat d'Imatge per Ressonància Magnètica IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) at Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. MRI session included accelerated multi-band sequences adapted from the Human Connectome Project and provided by the Center of Magnetic Resonance Research at the University of Minnesota. For all participants, a high-resolution T1-weighted structural image was obtained with a magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) three-dimensional protocol, and a total of 208 contiguous axial slices were obtained in ascending fashion [repetition time (TR) = 2,400 ms, echo time (TE) = 2.22 ms,

inversion time = 1,000 ms, flip angle = 8°, a field of view (FOV) = 256 mm and 0.8 mm isotropic voxel]. Additionally, a high-resolution 3D SPC T2 weighted acquisition was undertaken (TR = 3,200 ms, TE = 563 ms, flip angle = 120°, 0.8 mm isotropic voxel, FOV = 256 mm). In the same session, they also underwent rs-fMRI multiband (anterior-posterior phase-encoding; acceleration factor = 8) interleaved acquisitions (T2\*weighted EPI scans, TR = 800 ms, TE = 37 ms, 750 volumes, 72 slices, slice thickness = 2 mm, FOV = 208 mm). All the MRI images were examined by a senior neuroradiologist (NB) to detect any clinically significant pathology (none found). Then, all the acquisitions were visually inspected before analysis (MC-T and LM-P.) to ensure that they did not contain MRI artifacts or excessive motion.

### 2.3.2. MRI preprocessing

The rs-fMRI preprocessing pipeline comprised spatial standardization and nuisance correction by making use of functions from FMRIB Software Library (FSL; version 5.0.11)<sup>1</sup>, FreeSurfer (version 6.0)<sup>2</sup> and Statistical Parametric Mapping (SPM12).<sup>3</sup> To start with, the first 10 scans were removed to ensure magnetization equilibrium. After that, all images were field inhomogeneity corrected (FSL topup tool), all scans realigned to a reference image (FSL MCFLIRT), and then standardized into native T1-weighted space (SPM Coregister). Finally, normalization (SPM Normalize) of all fMRI images to Montreal Neuroscience Institute (MNI152) standard space was performed to ensure among-subjects comparability. As for nuisance correction, different components were defined and manually removed from the rs-fMRI images by the "fsl\_regfilt" tool implemented in FSL. These components correspond to (1) motion regressors of rotation, translation, and their derivatives, as estimated during scans' realignment, (2) a drift estimated by a discrete cosine transform (DCT) as a low-pass frequency filter (< 0.01), and (3) signals from white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF). To extract these, CSF and WM masks were obtained from automatic subcortical segmentation of brain volume, based on the existence of an atlas containing probabilistic information on the location of structures (Fischl et al., 2002). This step was part of the FreeSurfer "recon-all" processing stream, which was run with default parameters, except for the addition of the T2 flag for the improvement of pial surfaces reconstruction. Both T1-w and T2-w images were used for processing anatomical information.

As head movement may affect rs-fMRI results (Van Dijk et al., 2012; Power et al., 2013, 2014, 2015), the in-scanner head motion was considered. In this study, the framewise displacement (FWD) mean was calculated for every subject. FWD was computed as in Power et al. (2012), using the vectors of rotation and translation estimated during scans' realignment as part of the preprocessing pipeline (Power et al., 2012).

### 2.3.3. Functional magnetic resonance imaging: System segregation

A node-based approach was adopted to quantify subject rs-FC and SyS of seven resting-state networks (RSN) as defined

1 <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fstwiki/>

2 <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>

3 <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

in the Yeo atlas (Thomas Yeo et al., 2011). These functional connectivity measures have been previously used to study brain networks implicated in pain progression (Kastrati et al., 2022; Lee et al., 2022). To increase Yeo-atlas spatial resolution and precision at rs-FC computation, the 100 nodes, and 7 networks Schaeffer-Yeo atlas was used (Figure 2; Schaefer et al., 2018).<sup>4</sup> Per each of the 100 regions of interest (ROIs), a BOLD signal was extracted and averaged across all voxels falling within an ROI. Then, ROI-to-ROI rs-FCs were computed as Pearson-Moment correlations, and subsequently, Fisher-z transformed. Negative values were set to zero and autocorrelations were not considered in the further computation.

System segregation (SyS) is a graph theory metric to quantify the extent to which major functional networks are segregated from each other (see Figure 3). As expressed in

$$SyS_{net} = \frac{W_{net} - B_{net}}{W_{net}},$$

System segregation (SyS) captures the balance between within-network ( $W_{net}$ ) and between-networks ( $B_{net}$ ) rs-FC. Within-network rs-FC was computed as the average rs-FC connecting all the nodes within the same network. Between-network rs-FC was computed as the average rs-FC connecting nodes of a particular network to nodes from the rest of the cortex.

## 2.4. Data analysis

### 2.4.1. Comparisons between no pain and pain groups

We first analyzed group differences (no pain and CP) in sociodemographic data [age, biological sex, and body mass index (BMI)], health-related questionnaire scores (MH, cognitive complaints, and QoL), and head movements during the scan using Welch *t*-tests and chi-square statistics. In addition, we also ran a multivariate analysis between these groups on the segregation of networks, correcting for the delay between the first questionnaire and MRI, head movement during MRI, age, and biological sex.

### 2.4.2. Correlations between pain variables, psychological aspects, and system segregation

We ran bivariate correlations to explore the association between psychological variables (MH, QoL, cognitive concerns), PC subscales, and pain variables at baseline (intensity, interference, number of pain sites, duration, and medication intake). Besides, we ran partial correlations between SyS and pain factors (intensity, interference, and the number of pain sites), correcting for age, gender, and head motion.

### 2.4.3. Description of longitudinal pain progression

We explored the differences between pain characteristics (intensity, affective and activity interference, number of pain sites, pain duration, and pain-related medication) in both time points using *t*-tests and chi-square statistics.

<sup>4</sup> [https://github.com/ThomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable\\_projects/brain\\_parcellation/Schaefer2018\\_LocalGlobal](https://github.com/ThomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable_projects/brain_parcellation/Schaefer2018_LocalGlobal)

### 2.4.4. Regression models within the chronic pain group

To explore which variables affected pain experience over time, we ran a first multiple regression model with pain experience as the primary outcome, and sociodemographic data (age, biological sex, and BMI), pain baseline ratings (pain-related medication, intensity, total interference, duration, and the number of pain sites), PC scale total score and health-related questionnaires (MH, QoL, and cognitive concerns) as regressors.

Then, we ran different multiple regression models using pain experience progression (Pain experience 2- Pain experience 1) as the dependent variable and sociodemographic (age and biological sex), PC subscales, pain characteristics at baseline (intensity, affective interference, and activity interference), and SyS. We also added covariable head motion during the MRI, as it has an important influence on intrinsic functional connectivity and its interpretation (Van Dijk et al., 2012), in the model and the time between the first questionnaire (T1) and MRI (T1').

Finally, we added a multicollinearity diagnostic to ensure the interdependence of regressors using the variance inflation factor coefficient. Variables in this step were selected from previous analyses depending on if they had achieved significant effects (like pain intensity, interference, and catastrophizing) or if they could alter SyS results (age, biological sex, distance between first questionnaire and fMRI, and head motion during fMRI).

To explore the interaction between catastrophism's helplessness and brain networks related to pain progression, we run moderation models through SPSS Process<sup>®</sup>, and we look for the Johnson-Neyman interval. Finally, to explore the possible effect of pain experience in interaction with catastrophism's helplessness on brain connectivity we repeated the models using brain SyS as the dependent variable and pain experience as the independent variable.

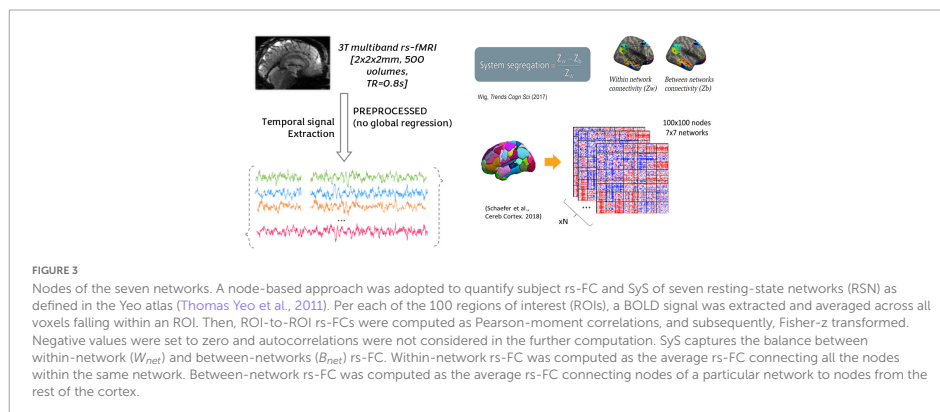
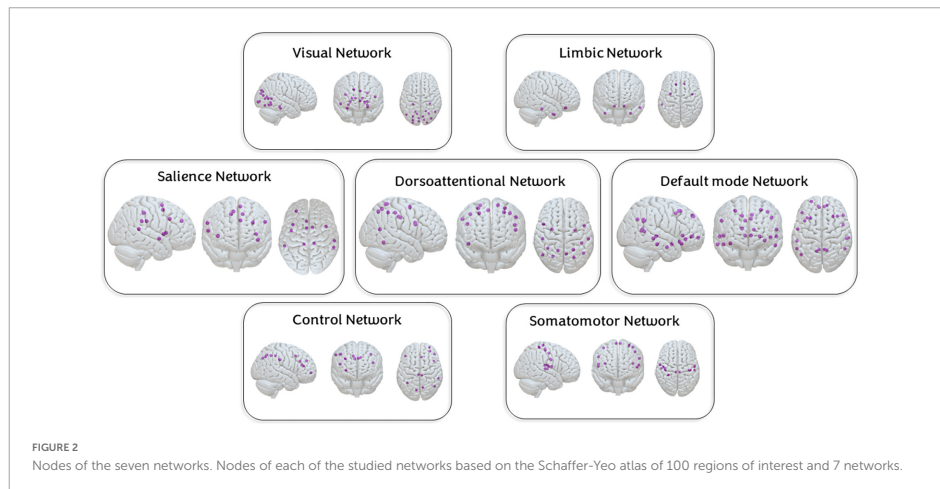
### 2.4.5. Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA). Regression models' graphics were created through R v.3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Brain nodes and segregation graphic representation were created with the Surf Ice tool (version 6-October-2021; v1.0.20211006), which is an OpenGL Shading Language surface rendering source code.

## 3. Results

### 3.1. Differences between no pain and chronic pain group

When we compared the no pain and CP group for sociodemographic data and health-related questionnaires, we found significant differences in age ( $F = 6,271$ ;  $p = 0.013$ ), gender ( $\chi^2 = 8.396$ ;  $p = 0.003$ ), BMI ( $F = 9,352$ ;  $p = 0.002$ ), MH ( $F = 24,772$ ;  $p < 0.001$ ), cognitive complaints ( $F = 31,945$ ;  $p < 0.001$ ), QoL ( $F = 40,392$ ;  $p < 0.001$ ) and head movement during the scan ( $F = 4,652$ ;  $p = 0.032$ ). CP group was composed predominantly of women (63.2%) and older people when compared with the no



pain group (mean = 54.81; SD = 7.04) (detailed information is in Table 1).

Regarding SyS, the multivariate analysis (corrected by head movement, the time between the first questionnaire, biological sex, and age; see Table 1) showed no differences between groups in DMN ( $F = 0.046$ ;  $p = 0.831$ ), somatomotor network ( $F = 0.026$ ;  $p = 0.871$ ), control network ( $F = 0.772$ ;  $p = 0.380$ ), DAN ( $F = 0.390$ ;  $p = 0.533$ ), SN ( $F = 2.466$ ;  $p = 0.117$ ), limbic network ( $F = 0.050$ ;  $p = 0.822$ ) and visual network ( $F = 0.000$ ;  $p = 0.999$ ) (Table 1).

### 3.2. Correlations in psychological aspects and pain variables

Quality of life significantly correlated with multiple pain sites ( $r = -0.243$ ,  $p = 0.005$ ), pain intensity ( $r = -0.282$ ,  $p = 0.001$ )

and interference ( $r = -0.521$ ,  $p < 0.001$ ), cognitive complaints ( $r = 0.398$ ,  $p < .001$ ), MH ( $r = -0.533$ ,  $p < 0.001$ ), rumination ( $r = -0.250$ ,  $p = 0.004$ ), magnification ( $r = -0.442$ ,  $p < 0.001$ ) and helplessness ( $r = -0.478$ ,  $p < 0.001$ ). No correlation was present between QoL and pain duration ( $r = -0.011$ ,  $p = 0.900$ ) or pain medication ( $r = -0.087$ ,  $p = 0.321$ ).

For MH, we found significant correlations with multiple pain sites ( $r = 0.184$ ,  $p = 0.034$ ), pain medication ( $r = 0.187$ ,  $p = 0.031$ ), pain intensity ( $r = 0.213$ ,  $p = 0.014$ ), pain interference ( $r = 0.371$ ,  $p < 0.001$ ), QoL, cognitive concerns ( $r = -0.423$ ,  $p < 0.001$ ), rumination ( $r = 0.288$ ,  $p = 0.001$ ), magnification ( $r = 0.471$ ,  $p < 0.001$ ) and helplessness ( $r = 0.422$ ,  $p < 0.001$ ). No correlation was found with pain duration.

Finally, cognitive complaints were positively correlated with multiple pain sites ( $r = -0.182$ ,  $p = 0.038$ ), MH, QoL, magnification ( $r = -0.222$ ,  $p = 0.011$ ), and helplessness ( $r = -0.191$ ,  $p = 0.029$ ).

Concerning SyS and pain factors (intensity, interference, and the number of pain sites) associations, we only found pain interference and SyS of DMN ( $r = 0.186$ ,  $p = 0.034$ ) and SN ( $r = 0.215$ ,  $p = 0.014$ ), and a tendency of an association with DAN ( $r = 0.161$ ,  $p = 0.068$ ).

### 3.3. Description of longitudinal pain progression

Pain characteristics at baseline in our sample are drawn in [Figure 4](#). The most common location was back pain (44.4%), followed by lower (24.8%) and upper limbs (12.8%). During the in-person assessment, participants with CP were asked if they had a diagnosis: 29 suffered from migraine, 15 from cervicalgia, 8 from fibromyalgia, 1 from polymyositis traumatic, 16 from knee pathologies, 54 from low back pain, 15 from other diagnoses that were cursing with CP and 36 had no specific diagnosis. Several participants had more than one diagnosis.

Regarding the number of pain sites, in the first assessment, 75.2% of participants with CP had more than one single painful site and more than half of the sample had their pain for more than 3 years (58.7%). The total interference summed mean was 2.66 (SD = 2.21), 2.76 (SD = 2.36) in the activity subdomain, and 2.58 (SD = 2.39) in the affective subdomain. Finally, the mean intensity for the last week was 4.17 (SD = 1.47).

The pain-relief drugs were the most used treatment at baseline (31.6%), although 31.6% of participants were not enrolled in

any kind of treatment at that moment. Finally, 32.3% of our sample treated their pain with other techniques, like physical or psychological therapies. The mean catastrophizing total score was 16.44 (SD = 8.65), helplessness 6.41 (SD = 4.19), rumination 6.44 (SD = 3.37), and magnification 3.60 (SD = 2.26).

When comparing two-time points ([Table 2](#)), we found significant differences in intensity ( $p = 0.004$ ), interference (total, affective, and activity) ( $p = 0.021$ ;  $p = 0.033$ ;  $p = 0.047$ ), and medication intake ( $p = 0.024$ ). The number of pain sites and pain duration instead showed no differences ( $p = 0.800$ ). Regarding the worsening or amelioration of pain intensity and affective interference, that is, what we considered as pain experience, 53.3% showed improvements during this period, and 47.7% exhibited worsening symptoms.

### 3.4. Chronic pain and the role of brain networks in pain progression

When we adjusted the first regression model, where all sociodemographic (BMI, age, and biological sex), health-related questionnaires (MH, QoL, and cognitive concerns), and pain characteristics (PC, pain medication, intensity, interference, duration, and the number of pain sites) were independent variables, we found that PC ( $\beta = 0.481$ ;  $p < 0.001$ ), pain intensity ( $\beta = -0.299$ ;  $p = 0.002$ ) and total interference ( $\beta = -0.562$ ;  $p < 0.001$ ) were associated with pain experience over time.

The second regression model crucially showed that more segregation of DMN ( $\beta = 0.193$ ;  $p = 0.037$ ), and less segregation in the DAN ( $\beta = -0.215$ ;  $p = 0.014$ ) were associated with worst pain experience progression. Moreover, activity and affective interference ( $\beta = 0.255$ ;  $p = 0.022$ ;  $\beta = -0.678$ ;  $p < 0.001$ , respectively), pain intensity at baseline ( $\beta = -0.428$ ;  $p < 0.001$ ), and helplessness ( $\beta = 0.325$ ;  $p < 0.003$ ) were also related with worst pain experience progression.

Finally, when we explored the potential moderator role of helplessness on the relation between SyS and pain experience, we found that helplessness moderates the effect of DMN segregation on pain experience progression ( $p = 0.0313$ , 5,000 bootstrap samples, 95% CI 0.57–1.20), and a tendency in moderate the relation between DAN SyS ( $p = 0.098$ , 5,000 bootstrap samples, 95% CI -0.13–1.52) (see [Figure 5](#)) and pain experience progression. Johnson-Neyman plots revealed that a score of 7 in the helplessness subscale is the critical value to have a significant association between DMN segregation and pain experience progression (see [Figure 6](#)).

When we swap the dependent and independent variables to explore catastrophism's helplessness, in interaction with pain experience, and modulated brain SyS, we found no significant associations.

## 4. Discussion

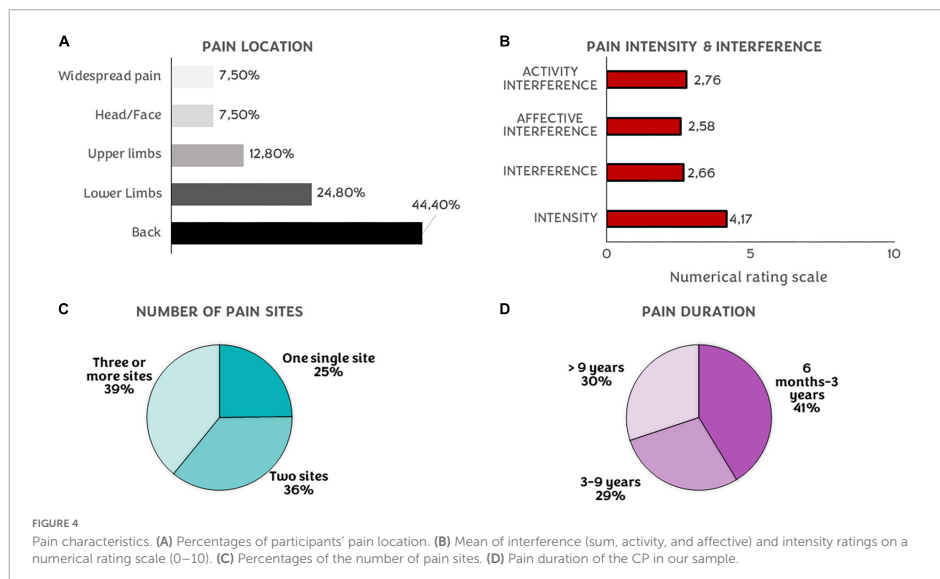
In this paper, we explored the role of SyS and psychological aspects in the evolution of pain experience over time. First, significant differences in self-perceived health status were found between the pain and no pain groups. Second, PC and

TABLE 1 Sociodemographic data and system network segregation differences between no pain and pain group.

	No pain (214)	Chronic pain (133)	F	p-value
Sociodemographic	Mean (SD)	Mean (SD)		
Age	52.87 (7.02)	54.81 (7.04)	6.271	0.013*
Biological sex (% women)	47.2%	63.2%	$\chi^2 = 8.396$	0.003*
BMI	25.36 (3.72)	26.86 (5.40)	9.362	0.002*
<b>Health-related questionnaires</b>				
MH	1.21 (1.59)	2.18 (2.02)	24,772	< 0.001**
Cognitive complaints	53.26 (6.54)	48.41 (9.28)	31,945	< 0.001**
QoL	39.90 (7.93)	34.32	40,392	< 0.001**
<b>Brain networks' system segregation</b>				
Default mode	0.268 (0.098)	2.66 (0.095)		0.831
Somatomotor	0.415 (0.082)	0.410 (0.076)		0.871
Control	0.247 (0.084)	0.253 (0.087)		0.380
Dorsoattentional	0.305 (0.067)	0.305 (0.066)		0.533
Saliency ventral attentional	0.293 (0.077)	0.304 (0.077)		0.117
Limbic	0.275 (0.104)	0.279 (0.096)		0.822
Visual	0.396 (0.093)	0.393 (0.096)		0.999
Head movement	0.163 (-0.035)	0.179 (0.003)	4,652	0.032*

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ . BMI, body mass index; MH, mental health; QoL, quality of life.





brain network segregation of DMN and DAN were the main predictors of pain progression. Finally, moderation analyses revealed that helplessness, a PC's subdomain, moderated the relationship between DMN and the progression of the pain experience. To our knowledge, this is the first study using the fMRI SyS model to identify biomarkers that can predict the progression of CP.

#### 4.1. Differences between groups and pain characteristics

When we compared participants with and without CP, we found a high prevalence of CP (38.3%) in our sample, according to previous reports of a peak prevalence in late middle-aged adults (50–65 years), affecting up to 20–80% of people (Gibson and Lussier, 2012). The pain group was older, formed predominantly by women, and had an average BMI in the overweight range (bordering on mild obesity), also showing the worst health status (MH, cognition, QoL). This is in line with previous studies that found an association between overweight/obesity and low back pain, particularly stronger in women than men (Breivik et al., 2006; Stone and Broderick, 2012; Dahlhamer, 2018). Another difference observed was an increased head motion during the scan for the pain group, possibly related to an increased difficulty to keep still due to their condition.

We did not observe differences in SyS in any network, probably due to the non-clinical characteristics of our pain sample (i.e., low disability or low impact in their daily lives, low to mild fluctuations in pain intensity, and well-controlled pain).

#### 4.2. Pain characteristics and their correlations with psychological aspects

We found several correlations between pain factors and psychological variables (QoL, MH, and self-perceived cognitive complaints), as has been widely described in pain literature (Edwards et al., 2016; Kawai et al., 2017). The subjective and prolonged experience of pain in our cohort was associated with significant mood consequences, such as light depressive symptoms and less capacity to enjoy life. Unquestionably, feeling pain may evolve from normal reactive emotional symptoms, related to stress (Hammen, 2005; Abdallah and Geha, 2017), to clinically relevant depression associated with CP (DeVeugh-Geiss et al., 2010). Increasing evidence suggests that the pain-related plasticity and depression-related neural circuits are responsible for subtle changes in areas involved in the emotional and cognitive aspects of pain over time that contributes to the behavioral manifestation of altered affective processes (Doan et al., 2015). Finally, as will be discussed later, PC is an important risk factor for a wide range of pain-related effects, including increased pain intensity, increased emotional distress, depression, decreased physical function, and prolonged disability (Schütze et al., 2018).

#### 4.3. Catastrophizing is associated with pain progression

Our results indicated that changes in pain experience over time were associated with higher levels of PC and, helplessness was the only domain that vaticinated greater pain impact.

Pain catastrophizing is defined as “an exaggerated negative mental set brought to bear during actual or anticipated painful experience” (Sullivan et al., 2001), and can be divided into three main dimensions: magnification (an exaggerated threat value of pain), rumination (excessive focus pain-related stimuli) and helplessness.

Sullivan (Sullivan, 2012) described how magnification and rumination could overlap with features from primary appraisals (i.e., evaluating the pain stimulus), while helplessness overlaps with secondary appraisal (i.e., the evaluation of oneself to effectively deal with a stressful situation, like pain stimulus). Consequently, cognitions of helplessness are related to higher perceived pain intensity, possibly due to feelings of loss of control, negative future expectations, or rumination, factors that enhance affective pain experience (Müller, 2011).

Pain catastrophizing is related not only to psychological factors but also to altered brain connectivity in pain-related areas and top-down inhibition mechanisms [e.g., a reduced engagement of the descending pain modulatory system; see Malfliet et al. (2017) for review]. Rumination in PC can be considered as a cognitive style (“mind-wandering like”) (Eeko et al., 2015), and is responsible for the occurrence of thoughts not related to a given task and not tied to the immediate environment (Häggman-Henrikson et al., 2021). In general terms, a rumination is a form of circular thinking that swallows the individual in a path without a way out, and it can be broadly defined as a perseverative self-focused thinking process, whereby an individual goes over and over the same thoughts in his or her mind. This process, which can be activated during or after a painful event, generally interferes with a person’s ability to

inhibit thoughts, generate alternative ways of thinking, and switch the focus of attention. PC, which possibly appears as a kind of fear of pain, helps perpetuate the cognitive-behavioral pain cycle, collaborating in the activation of negative cognitive and meta-cognitive processes, that in turn can lead to worse coping behaviors and an exacerbation of pain (Ziadni et al., 2018).

This is consistent with previous studies focused on cognitive-affective processes of pain (Gentili et al., 2019; Gonzalez et al., 2019; You et al., 2021). You et al. (2021) demonstrated the existence of pain-specific resilience, referring to the ability to maintain relatively stable and healthy levels of psychological functioning in face of ongoing and persistent pain (You et al., 2021). Sociodemographic (Tanner et al., 2021), structural and functional MRI (Tanner et al., 2021; You et al., 2021), clinical pain symptoms, negative pain-related emotions, and PC (Sturgeon and Zutra, 2013; Gonzalez et al., 2019) have been related to resilience and better outcomes in the presence of recurrent pain, while to our knowledge, this is the first study to explore the interaction between all these variables.

#### 4.4. System segregation and pain experience progression

We found associations between pain interference and DMN, and SN, as well as a significant tendency in DAN. One important point, that distinguishes our results from other studies, is that higher segregation of DMN and lower segregation of DAN were associated with this pain experience evolution over time, which is coherent and match with previous results. Besides, helplessness was found to moderate the relationship between DMN and pain experience progression. When we explore the role of the interaction between helplessness and pain experience on brain SyS we found no significant effects, suggesting that brain SyS in certain networks, in interaction with helplessness, affects pain experience evolution over time, and not the reverse.

In this section, we aim to address all the points by substantially revising the main findings on each network individually and collectively, as well as their relationship with helplessness.

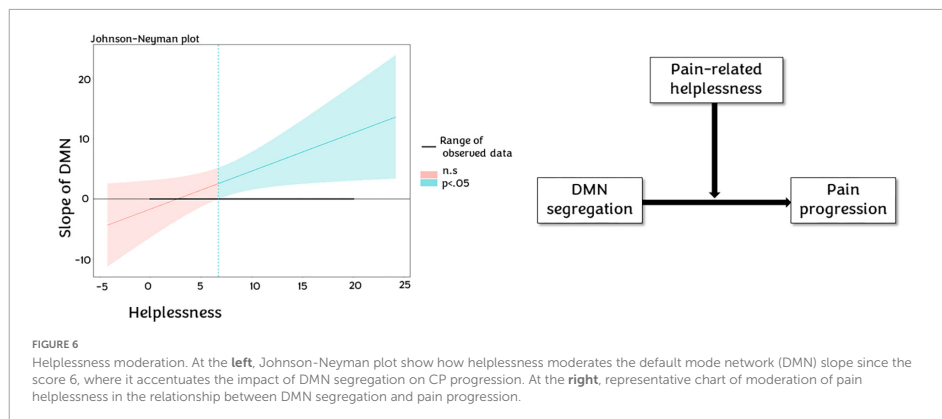
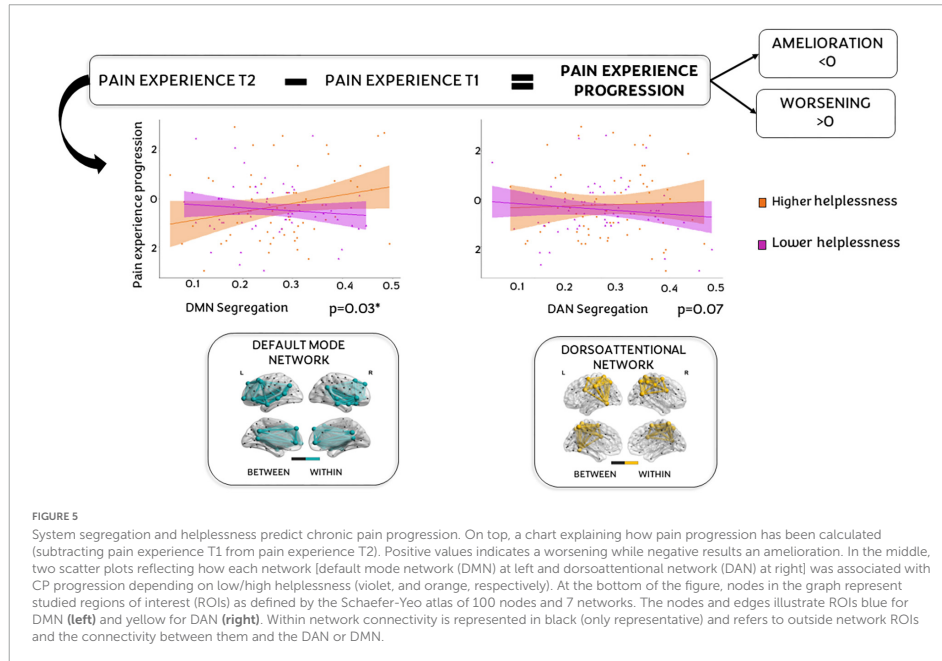
First, concerning DAN, its alteration has already been shown to predict pain intensity progression, possibly due to a cognitive evaluation of pain as a permanent threat to the body (Pfanmüller and Lotze, 2019). In this view, our results could be interpreted as dysregulated DAN internal and external connectivity could reduce the ability to correctly process nociceptive stimuli and, consequently, increase the perception of pain intensity over time. Thus, it could be possible that an imbalance in FC between networks causes a sort of “attentional resources kidnapping,” increasing the aversive response to pain. This constant painful input and its maladaptive brain changes (i.e., malfunction of the descending pain pathways), reinforced by catastrophic thoughts, ultimately provoke an increase in self-perceived pain intensity over time.

Similarly, we found a correlation between pain interference and SN segregation, suggesting that, as DAN, altered response in this network could be a contributing factor to the maintenance and chronicity of pain. SN also exhibits task- and resting-state abnormalities in some CP populations (Otti et al., 2013; Becerra et al., 2014; Cauda et al., 2014; Qiu et al., 2021), and may be

TABLE 2 Comparisons between pain variables in first and second questionnaires.

	Pain T1 (mean)	Pain T2 (mean)	<i>t</i>	<i>p</i> -value
Intensity (last week)	4.17 (1.89)	3.70 (1.95)	2.923	0.004**
Interference total	2.66 (2.21)	2.32 (2.16)	2.332	0.021*
Interference affective	2.59 (2.37)	2.23 (2.22)	2.156	0.033*
Interference activity	2.76 (2.36)	2.44 (2.36)	2.004	0.047*
Number of pain sites	2.35 (1.07)	2.38 (1.063)	-0.254	0.800
Duration (< 3 years) (%)	58.7%	36.8%	0.590	0.556
Duration (3–9 years) (%)	28.6%	36.8%		
Duration (> 9 years) (%)	12.7%	26.4%		
Medication intake (% of yes)	31.6%	42.9%	$\chi^2 = 5.115$	0.024*
Catastrophizing		6.34 (9.64)		
Helplessness		6.41 (4.19)		
Rumination (maximum scoring 16)		6.44 (3.37)		
Magnification (maximum scoring 12)		3.60 (2.26)		

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ .



dysregulated due to constant pain (Borsook et al., 2013), giving rise to a “salient state,” mostly divided into two processes: bottom-up saliency and top-down control (Melloni et al., 2012). Nonetheless, it is well justified that there is an association between a dysregulated SN and the interplay between pain symptoms and psychological aspects, as several studies have also seen before (Legrain et al., 2011; Coppiters et al., 2016; van Ettinger-Veenstra et al., 2019). Indeed, the function of the SN is essential in the processing of sensory

stimuli, as the SN plays a key role in the assessment of the inherent danger of such stimuli (and how one should respond to them), and plays a central role in the memory of painful events (Kim et al., 2019).

In the same line DMN alteration in CP patients (Malfliet et al., 2017) has been associated with the “pain state” (Èeko et al., 2020), which facilitates stimulus-independent thoughts, or internally directed, spontaneous or autobiographical thoughts,

also resumed in the term “self-generated thought” (Andrews-Hanna et al., 2014). Repetitive negative thinking is considered a form of avoidant coping strategy (Flink et al., 2013). Occupying one’s thoughts with repetitive negative thinking prevents the confrontation with the threat (e.g., What I could have done to prevent this situation?). Additionally, repetitive negative thinking can be negatively reinforced by abstract cognitive activity (e.g., Why do I suffer from pain?). This form of abstract thinking impedes the activation and processing of emotional and somatic responses. The process of suppression/avoidance could magnify the negative emotions and consequently fuel the catastrophic worry cycle. Usually, some of these thoughts are related to personal significance, temporal or social orientation, or somatosensory awareness. Ergo, DMN seems to play an important active role in the self-generation of cognition, thinking about one-self and future thinking, but also with rumination and PC (Ěeko et al., 2020).

The predictive value of DMN rs-FC on pain management was already shown by Baliki et al. (2014), where CP disrupted the dynamics of DMN and frontoparietal network (related to attention and working memory), and other regions related to pain modulation (insula; anterior cingulate cortex, ACC) (Baliki et al., 2014). Specific nodes of DMN, like the hippocampus and medial prefrontal cortex (mPFC), are importantly implicated in pain processing. Similarly, Kucyi et al. (2014) demonstrated an enhanced mPFC connectivity in DMN, suggesting its role in the descending modulatory system underlying the degree to which patients ruminate about their CP (Kucyi et al., 2014). Hashmi et al. (2013) also found that strengthening mPFC-nucleus accumbens FC predicts the extension in which brain activity shifts from pain-related to emotion-related regions in patients with persistent subacute back pain, compared to those that get total recovery (Hashmi et al., 2013). In sum, the mPFC can be seen as a hub for the development of mental comorbidities associated with CP. The impaired cholinergic activity contributes to the deactivation of mPFC, possibly leading to cognitive and emotional deficits in CP patients (Kummer et al., 2020).

Overall, our results are consistent with findings reported by Ter Minassian et al. (2012) in their study about brain activity during pain anticipation and pain perception (Ter Minassian et al., 2012). They found that during pain anticipation, DAN was activated while DMN was deactivated, possibly due to the search for strategies to avoid pain. In contrast, during pain perception, DMN was reactivated, whereas DAN remained activated, supporting the fact that DMN and attentional networks cooperate to integrate pain-related stimuli and thoughts, as DMN is at the top of the networks that perform hierarchical integration. The authors concluded that the ACC could be the structure most involved in the coordination between these two networks, given that it can be anatomically and functionally divided during pain anticipation (cognitive; caudal ACC) and pain perception (emotional; rostral ACC).

#### 4.5. Default mode and dorsoattentional networks interactions with helplessness

Our results indicate that brain network functioning and cognitive-emotional strategies can interact in modulating

pain experience, and both can be understood as possible protectors/risk factors.

Once CP is established, catastrophizing and segregation are not independent factors acting in the pain progression. Segregation of DMN and DAN, indeed, may represent some aspects of brain resilience that could help to maintain or get better from pain, allowing the brain to effectively process pain, or at least avoid areas not involved in pain processing. On the other hand, modifiable psychologic aspects like catastrophizing, related to cognitive reserve, may have a crucial role in pain evolution and the impact of MH. Both kinds of processes can be treated separately but in a coordinated way, as seen in studies of combined behavioral therapies (e.g., pain neuroscience education) with brain stimulation (Meeker et al., 2020; Alcon and Wang-Price, 2022), and could reduce the negative impact of emotions in the evolution of pain over time, collaborating in the selection of effective coping strategies or avoiding negative thinking. Thereby, descending modulation might be more effective, decreasing levels of pain intensity and affective interference. Finally, resilience-focused cognitive-affective approaches, including this holistic view, are important to be applied not only in highly affected CP patients, but also in individuals with a low rating in pain parameters, as they can already show lower QoL, cognition, and MH, or FC alterations.

#### 4.6. Limitations and future directions

Our main limitation was that we investigated a non-homogeneous (e.g., different kinds of pain) and non-clinical sample (low ratings in pain intensity, interference, and PC). Thus, in future work, investigating how higher catastrophizing scores, as well as intensity or interference ratings, interact with networks’ segregation in the progression of pain might shed light on how pain alters different networks and how it’s linked to emotional and cognitive aspects.

Another limitation of our study was the lack of information about pain during MRI or the presence of acute pain in the no-pain sample. Further work is certainly required to disentangle these complexities in acute (non-experimentally provoked) and CP. For example, the possibility of prognostic biomarkers of the transition from acute pain to CP, within the framework of pain-related resilience (SyS and psychological factors) is described in this manuscript.

An additional potential limitation was related to time gaps between questionnaires and MRI. Even though we used this gap as a covariable in our analysis, we cannot exclude that this aspect can introduce some bias in the results.

Although we excluded subjects with excess motion and added the mean head motion of each participant as a covariate in all the analyses related to fMRI, we cannot fully dismiss that subject motion to some degree has influenced the present results.

Finally, due to the exploratory nature of our analyses, we did not correct functional connectivity analysis for multiple comparisons.

Future studies need to confirm these results with better controlling for all these aspects and overcome present limitations.

## 5. Conclusion

In summary, present results indicate that non-clinical CP conditions are associated with the segregation of brain networks during rs-fMRI, more concretely SN, DAN, and DMN. Moreover, the latter effect is moderated by helplessness, a catastrophizing domain, that can be seen as a protective factor against pain impact over time.

Our result casts a new light on the interplay among the influence of the interaction between psychological aspects and brain networks in pain management. The extent of the reorganization of these networks and their functioning is critical for the evolution of pain.

Besides, the reorganization of spatial properties of the DMN, DAN, and SN may reflect different emotional, attentional, and cognitive abnormalities observed in CP conditions. Under certain assumptions, this can be construed as the common reorganization among pain patients is the extent of association of the component of the DAN, and its dissociation from the posterior components of the DMN, which seems to disrupt the competitive inhibition between the DMN and the brain networks underlying attention.

Finally, our results highlight the predictive value of fMRI that can orient researchers and clinicians about what form of treatable pathophysiology an individual patient with CP may have. Given that other fMRI techniques are not suitable to measure certain characteristics, such as the effect of attentional fluctuation or the degree of self-generated thoughts, we conclude that SyS networks are an effective metric to understand brain connectivity and neural correlates of the pain state. SyS could be used as biomarkers indicating a predisposition of pain maintenance and allowing disease progression monitoring, as well as the reversion or compensation of these alterations in different kinds of interventions, that should, in the future, be considered for more deep research. We have demonstrated that these variables should be assessed without considering the etiology of pain, giving more importance to the pain state than the pain condition *per se*.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The protocol was approved by the "Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals" and was carried out following the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). Written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

## Author contributions

MDS, GC, GE-I, AR-V, MC-T, KA-P, JS-S, AP-L, DB-F, JMT, and SD-G have made substantial contributions to conception, design, and interpretation of data. GC, MDS, and SD-G have

made substantial contributions to analysis and interpretation of data. GE-I, AR-V, MC-T, KA-P, JS-S, and SD-G have made substantial contribution to acquisition of data. MDS, GC, and SD-G participated in drafting the manuscript. AP-L, DB-F, JMT, GE-I, AR-V, MC-T, KA-P, and JS-S contributed to revising it critically for important intellectual content. All authors have given final approval of the version to be submitted.

## Funding

This research has received funding from La Caixa Foundation (grant number LCF/PR/PR16/11110004), Institut Guttmann, and Fundació Abertis. AP-L was partially supported by Fundació La Marató De TV3 (202129-30-31). DB-F was supported in part by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (MICIU/FEDER; grant number RTI2018-095181-B-C21) and the Catalan Institute for Advanced Research and Studies Academia 2019 grant award and Fundació La Marató De TV3 (202129-30-31). JMT was partly supported by the Fundació Joan Ribas Araquistain\_Fjra (PREHABILITA-IUN91752), Agency for Management of University and Research Grants, Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2018 PROD 00172), and the European Commission (call H2020-SC1-2016-2017\_RIA\_777107). GC was partly supported by the Fundació La Marató De TV3 (202211-30-31). KA-P was financially supported by a Juan de la Cierva-Formación research grant (FJC2021-047380-I) of the Spanish Ministry of Science and Innovation.

## Acknowledgments

Special thanks are extended to all participants, the project team and research assistants, and other partners (Ad-Salutem Institute, Sodexo, I.C.A. Informàtica y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS) for their invaluable collaboration.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

AP-L received funding from MagStim Inc. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article, or the decision to submit it for publication.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Abdallah, C. G., and Geha, P. (2017). Chronic pain and chronic stress: two sides of the same coin? *Chronic Stress* 1:2470547017704763. doi: 10.1177/2470547017704763
- Abeler, K., Friberg, O., Engstrom, M., Sand, T., and Bergvik, S. (2020). Sleep characteristics in adults with and without chronic musculoskeletal pain: the role of mental distress and pain catastrophizing. *Clin. J. Pain* 36, 707–715. doi: 10.1097/AJP.0000000000000854
- Alcon, C. A., and Wang-Price, S. (2022). Non-invasive brain stimulation and pain neuroscience education in the cognitive-affective treatment of chronic low back pain: evidence and future directions. *Front. Pain Res.* 3:959609. doi: 10.3389/fpain.2022.959609
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., and Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1316, 29–52. doi: 10.1111/nyas.12360
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., et al. (2003). Validación española del cuestionario brief pain inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med. Clin.* 120, 52–59. doi: 10.1016/S0025-7753(03)73601-X
- Baliki, M. N., Mansour, A. R., Baria, A. T., and Apkarian, A. V. (2014). Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One* 9:e106133. doi: 10.1371/journal.pone.0106133
- Becerra, L., Sava, S., Simons, L. E., Drosos, A. M., Sethna, N., Berde, C., et al. (2014). Intrinsic brain networks normalize with treatment in pediatric complex regional pain syndrome. *Neuroimage Clin.* 6, 347–369. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.012
- Borsook, D., Edwards, R., Elman, I., Becerra, L., and Levine, J. (2013). Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Prog. Neurobiol.* 104, 93–105. doi: 10.1016/j.neurobio.2013.02.003
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., and Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain* 10, 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Burns, L. C., Ritvo, S. E., Ferguson, M. K., Clarke, H., Seltzer, Z., and Katz, J. (2015). Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J. Pain Res.* 8, 21–32. doi: 10.2147/JPR.S64730
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T. P., Sánchez, J. S., Macià, D., Tarrero, C., et al. (2018). The barcelona brain health initiative: a cohort study to define and promote determinants of brain health. *Front. Aging Neurosci.* 10:321. doi: 10.3389/fnagi.2018.00321
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T. P., Sánchez, J. S., Macià, D., Tormos, J. M., et al. (2020). The barcelona brain health initiative: cohort description and first follow-up. *PLoS one* 15:e0228754. doi: 10.1371/journal.pone.0228754
- Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., Torta, R., Duca, S., Vercelli, U., et al. (2014). Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin.* 4, 676–686. doi: 10.1016/j.nicl.2014.04.007
- Èko, M., Frangos, E., Gracely, J., Richards, E., Wang, B., Schweinhardt, P., et al. (2020). Default mode network changes in fibromyalgia patients are largely dependent on current clinical pain. *Neuroimage* 216:116877. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116877
- Èko, M., Gracely, J. L., Fitzcharles, M.-A., Seminowicz, D. A., Schweinhardt, P., and Bushnell, M. C. (2015). Is a responsive default mode network required for successful working memory task performance? *J. Neurosci.* 35, 11595–11605. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0264-15.2015
- Cleeland, C. S. (2009). *The M. D. Anderson symptom inventory. User guide-version 1*. Available online at: [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI\\_userguide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI_userguide.pdf)
- Coppieters, I., Meeus, M., Kregel, J., Caeyenberghs, K., De Pauw, R., Goubert, D., et al. (2016). Relations between brain alterations and clinical pain measures in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *J. Pain* 17, 949–962. doi: 10.1016/j.jpain.2016.04.005
- Coppola, G., Di Renzo, A., Petolicchio, B., Tinelli, E., Di Lorenzo, C., Parisi, V., et al. (2019). Aberrant interactions of cortical networks in chronic migraine: a resting-state fMRI study. *Neurology* 92, e2550–e2558. doi: 10.1212/WNL.00000000000007577
- Craner, J. R., Gilliam, W. P., and Sperry, J. A. (2016). Rumination, magnification, and helplessness: how do different aspects of pain catastrophizing relate to pain severity and functioning? *Clin. J. Pain* 32, 1028–1035. doi: 10.1097/AJP.0000000000000355
- Dahlhamer, J. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67, 1001–1006. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2
- De Ridder, D., Vanneste, S., Smith, M., and Adhia, D. (2022). Pain and the triple network model. *Front. Neurol.* 13:757241. doi: 10.3389/fneur.2022.757241
- Delgado-Gallén, S., Soler, M. D., Albu, S., Pachón-García, C., Alviarez-Schulze, V., Solana-Sánchez, J., et al. (2021). Cognitive reserve as a protective factor of mental health in middle-aged adults affected by chronic pain. *Front. Psychol.* 12:4557. doi: 10.3389/fpsyg.2021.752623
- DeVeugh-Geiss, A. M., West, S. L., Miller, W. C., Sleath, B., Gaynes, B. N., and Kroenke, K. (2010). The adverse effects of comorbid pain on depression outcomes in primary care patients: results from the ARTIST trial. *Pain Med.* 11, 732–741. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00830.x
- Doan, L., Manders, T., and Wang, J. (2015). Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast.* 2015:504691. doi: 10.1155/2015/504691
- Dong, H.-J., Gerdle, B., Bernfort, L., Levin, L.-Å., and Dragoti, E. (2020). Pain catastrophizing in older adults with chronic pain: the mediator effect of mood using a path analysis approach. *J. Clin. Med.* 9:2073. doi: 10.3390/jcm9072073
- Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Sullivan, M. D., Turk, D. C., and Wasan, A. D. (2016). The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J. Pain* 17, T70–T92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001
- Ewers, M., Luan, Y., Frontzkowski, L., Neitzel, J., Rubinski, A., Dichgans, M., et al. (2021). Segregation of functional networks is associated with cognitive resilience in Alzheimer's disease. *Brain* 144, 2176–2185. doi: 10.1093/brain/awaa112
- Fieo, R., Oceppek-Welikson, K., Kleinman, M., Eimicke, J. P., Crane, P. K., Cella, D., et al. (2016). Measurement equivalence of the patient reported outcomes measurement information system® (PROMIS®) applied cognition – general concerns, short forms in ethnically diverse groups. *Psychol. Test Assess Model.* 58, 255–307.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Flink, I. L., Boersma, K., and Linton, S. J. (2013). Pain catastrophizing as repetitive negative thinking: a development of the conceptualization. *Cogn. Behav. Ther.* 42, 215–223. doi: 10.1080/16506073.2013.769621
- Franzmeier, N., Göttler, J., Grimmer, T., Drzeżga, A., Araque-Caballero, M. A., Simon-Vermot, L., et al. (2017). Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 9:264. doi: 10.3389/fnagi.2017.00264
- García Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradell, N., Montero, J., and Moreno, S. (2008). [Validation of the Spanish version of the pain catastrophizing scale in fibromyalgia]. *Med. Clin.* 131, 487–492. doi: 10.1157/13127277
- Gentili, C., Rickardsson, J., Zetterqvist, V., Simons, L. E., Lekander, M., and Wicksell, R. K. (2019). Psychological flexibility as a resilience factor in individuals with chronic pain. *Front. Psychol.* 10:2016. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02016
- Gibson, S. J., and Lussier, D. (2012). Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med.* 13, S23–S26. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x
- Gilliam, W. P., Craner, J. R., Morrison, E. J., and Sperry, J. A. (2017). The mediating effects of the different dimensions of pain catastrophizing on outcomes in an interdisciplinary pain rehabilitation program. *Clin. J. Pain* 33, 443–451. doi: 10.1097/AJP.0000000000000419
- Gonzalez, C. E., Okunbor, J. I., Parker, R., Owens, M. A., White, D. M., Merlin, J. S., et al. (2019). Pain-specific resilience in people living with HIV and chronic pain: beneficial associations with coping strategies and catastrophizing. *Front. Psychol.* 10:2046. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02046
- Haefeli, M., and Elfving, A. (2006). Pain assessment. *Eur. Spine J.* 15, S17–S24. doi: 10.1007/s00586-005-1044-x
- Hägman-Henrikson, B., Visscher, C. M., Wänman, A., Ljótsson, B., Peck, C. C., and Lövgren, A. (2021). Even mild catastrophic thinking is related to pain intensity in individuals with painful temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.* 48, 1193–1200. doi: 10.1111/joor.13251
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 293–319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
- Hashmi, J. A., Baliki, M. N., Huang, L., Baria, A. T., Torbey, S., Hermann, K. M., et al. (2013). Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 136, 2751–2768. doi: 10.1093/brain/awt211
- Hemington, K. S., Wu, Q., Kucyi, A., Inman, R. D., and Davis, K. D. (2016). Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms. *Brain Struct. Funct.* 221, 4203–4219. doi: 10.1007/s00429-015-1161-1
- Jensen, M. P., Tomé-Pires, C., de la Vega, R., Galán, S., Solé, E., and Miró, J. (2017). What determines whether a pain is rated as mild, moderate, or severe? the importance of pain beliefs and pain interference. *Clin. J. Pain* 33, 414–421. doi: 10.1097/AJP.0000000000000429
- Jones, S. A., Morales, A. M., Holley, A. L., Wilson, A. C., and Nagel, B. J. (2020). Default mode network connectivity is related to pain frequency and intensity in adolescents. *Neuroimage Clin.* 27:102326. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102326

- Kastrati, G., Thompson, W. H., Schiffler, B., Fransson, P., and Jensen, K. B. (2022). Brain network segregation and integration during painful thermal stimulation. *Cereb. Cortex* 32, 4039–4049. doi: 10.1093/cercor/bhab464
- Kawai, K., Kawai, A. T., Wollan, P., and Yawn, B. P. (2017). Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. *Fam. Pract.* 34, 656–661. doi: 10.1093/fampra/cmx034
- Keller, S., Bann, C. M., Dodd, S. L., Schein, J., Mendoza, T. R., and Cleeland, C. S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin. J. Pain* 20, 309–318. doi: 10.1097/00002508-200409000-00005
- Kilpatrick, L. A., Istrin, J. J., Gupta, A., Naliboff, B., Tillisch, K., Labus, J. S., et al. (2015). Sex commonalities and differences in the relationship between resilient personality and the intrinsic connectivity of the salience and default mode networks. *Biol. Psychol.* 112, 107–115. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.09.010
- Kim, J., Mawla, I., Kong, J., Lee, J., Gerber, J., Ortiz, A., et al. (2019). Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain. *Pain* 160, 1594–1605. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001541
- Kocalevent, R.-D., Finck, C., Jimenez-Leal, W., Sautier, L., and Hinz, A. (2014). Standardization of the Colombian version of the PHQ-4 in the general population. *BMC Psychiatry* 14:205. doi: 10.1186/1471-244X-14-205
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., Tenenbaum, H. C., et al. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J. Neurosci.* 34, 3969–3975. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5055-13.2014
- Kummer, K. K., Mitria, M., Kalpachidou, T., and Kress, M. (2020). The medial prefrontal cortex as a central hub for mental comorbidities associated with chronic pain. *Int. J. Mol. Sci.* 21, E3440. doi: 10.3390/ijms21103440
- Lee, J.-J., Lee, S., Lee, D. H., and Woo, C.-W. (2022). Functional brain reconfiguration during sustained pain. *eLife* 11:e74463. doi: 10.7554/eLife.74463
- Legrain, V., Damme, S. V., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., and Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 144, 230–232. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.020
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., and Mouraux, A. (2011). The pain matrix Reloaded: a salience detection system for the body. *Prog. Neurobiol.* 93, 111–124. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.005
- Loggia, M. L., Kim, J., Gollub, R. L., Vangel, M. G., Kirsch, I., Kong, J., et al. (2013). Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain* 154, 24–33. doi: 10.1016/j.pain.2012.07.029
- Lucas-Carrasco, R. (2012). The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual. Life Res.* 21, 161–165. doi: 10.1007/s11136-011-9926-3
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Méritat, S., and Jäncke, L. (2020). Functional deafferentation of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage* 214:116680. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116680
- Malfliet, A., Coppiters, I., Van Wilgen, P., Kregel, J., De Pauw, R., Dolphens, M., et al. (2017). Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. *Eur. J. Pain* 21, 769–786. doi: 10.1002/ejp.1003
- Mao, C. P., Yang, H. J., Zhang, Q. J., Yang, Q. X., and Li, X. H. (2022). Altered effective connectivity within the cingulo-frontal-parietal cognitive attention networks in chronic low back pain: a dynamic causal modeling study. *Brain Imaging Behav.* 16, 1516–1527. doi: 10.1007/s11682-021-00623-4
- Meeker, T. J., Jupudi, R., Lenz, F. A., and Greenspan, J. D. (2020). New developments in non-invasive brain stimulation in chronic pain. *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* 8, 280–292. doi: 10.1007/s40141-020-00260-w
- Melloni, L., van Leeuwen, S., Alink, A., and Müller, N. G. (2012). Interaction between bottom-up saliency and top-down control: how saliency maps are created in the human brain. *Cereb. Cortex* 22, 2943–2952. doi: 10.1093/cercor/bhr384
- Miettinen, T., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., Linton, S. J., and Kalso, E. (2019). Pain interference type and level guide the assessment process in chronic pain: categorizing pain patients entering tertiary pain treatment with the brief pain inventory. *PLoS One* 14:e0221437. doi: 10.1371/journal.pone.0221437
- Müller, M. J. (2011). Helplessness and perceived pain intensity: relations to cortisol concentrations after electrocutaneous stimulation in healthy young men. *Biopsychosoc. Med.* 58. doi: 10.1186/1751-0759-5-8
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., and Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 62, 2545–2555. doi: 10.1002/art.27497
- Olmedilla Zafra, A., Ortega Toro, E., and Abenza Cano, L. (2013). Validación de la escala de catastrofismo ante el dolor (pain catastrophizing scale) en deportistas españoles. *Cuadernos de Psicología del Deporte* 13, 83–94. doi: 10.4321/S1578-8423D013000100009
- Opdebeek, C., Matthews, F. E., Wu, Y.-T., Woods, R. T., Brayne, C., and Clare, L. (2018). Cognitive reserve as a moderator of the negative association between mood and cognition: evidence from a population-representative cohort. *Psychol. Med.* 48, 61–71. doi: 10.1017/S003329171700126X
- Otti, A., Guendel, H., Wohlschläger, A., Zimmer, C., and Noll-Hussong, M. (2013). Frequency shifts in the anterior default mode network and the salience network in chronic pain disorder. *BMC Psychiatry* 13:84. doi: 10.1186/1471-244X-13-84
- Pfannmüller, J., and Lotze, M. (2019). Review on biomarkers in the resting-state networks of chronic pain patients. *Brain Cogn.* 131, 4–9. doi: 10.1016/j.bandc.2018.06.005
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 59, 2142–2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2013). Steps toward optimizing motion artifact removal in functional connectivity MRI: a reply to carp. *NeuroImage* 76, 439–441. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.017
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* 84, 320–341. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048
- Power, J. D., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *NeuroImage* 105, 536–551. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.044
- Qiu, J., Du, M., Yang, J., Lin, X., Qin, N., Sun, X., et al. (2021). The brain's structural differences between postherpetic neuralgia and lower back pain. *Sci. Rep.* 11:22455. doi: 10.1038/s41598-021-01915-x
- Riedel, L., van den Heuvel, M. P., and Markett, S. (2021). Trajectory of rich club properties in structural brain networks. *Hum. Brain Mapp.* 43, 4239–4253. doi: 10.1002/hbm.25950
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X.-N., Holmes, A. J., et al. (2018). Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI. *Cereb. Cortex* 28, 3095–3114. doi: 10.1093/cercor/bhx179
- Schütze, R., Rees, C., Smith, A., Slater, H., Campbell, J. M., and O'Sullivan, P. (2018). How can we best reduce pain catastrophizing in adults with chronic noncancer pain? a systematic review and meta-analysis. *J. Pain* 19, 233–256. doi: 10.1016/j.jpain.2017.09.010
- Seidler, R., Erdeniz, B., Koppelmans, V., Hirsiger, S., Méritat, S., and Jäncke, L. (2015). Associations between age, motor function, and resting state sensorimotor network connectivity in healthy older adults. *NeuroImage* 108, 47–59. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.023
- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., et al. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J. Neurosci.* 31, 7540–7550. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5280-10.2011
- Solé-Padullés, C., Cattaneo, G., Marchant, N. L., Cabello-Toscano, M., Mulet-Pons, L., Solana, J., et al. (2022). Associations between repetitive negative thinking and resting-state network segregation among healthy middle-aged adults. *Front. Aging Neurosci.* 14:1062887. doi: 10.3389/fnagi.2022.1062887
- Spisak, T., Kincses, B., Schlitt, F., Zunhammer, M., Schmidt-Wilcke, T., Kincses, Z. T., et al. (2019). Pain-free resting-state functional brain connectivity predicts individual pain sensitivity. *bioRxiv [Preprint]* doi: 10.1101/790709
- Spreng, R. N., Sepulcre, J., Turner, G. R., Stevens, W. D., and Schacter, D. L. (2013). Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *J. Cogn. Neurosci.* 25, 74–86. doi: 10.1162/jocn\_a\_00281
- Stensland, M. (2021). "If you don't keep going, you're gonna die": helplessness and perseverance among older adults living with chronic low back pain. *Gerontologist* 61, 907–916. doi: 10.1093/geront/gnaa150
- Stone, A. A., and Broderick, J. E. (2012). Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity* 20, 1491–1495. doi: 10.1038/oby.2011.397
- Sturgeon, J. A., and Zautra, A. J. (2013). Psychological resilience, pain catastrophizing, and positive emotions: perspectives on comprehensive modeling of individual pain adaptation. *Curr. Pain Headache Rep.* 17:317. doi: 10.1007/s11916-012-0317-4
- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., et al. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin. J. Pain* 17, 52–64. doi: 10.1097/00002508-200103000-00008
- Sullivan, M. J. L. (2012). The communal coping model of pain catastrophizing: clinical and research implications. *Can. Psychol.* 53, 32–41. doi: 10.1037/a0026726
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., and Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol. Assess.* 7, 524–532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524
- Suso-Ribera, C., García-Palacios, A., Botella, C., and Ribera-Canudas, M. V. (2017). Pain catastrophizing and its relationship with health outcomes: does pain intensity matter? *Pain Res. Manag.* 2017:9762864. doi: 10.1155/2017/9762864
- Tanner, J. J., Johnson, A. J., Terry, E. L., Cardoso, J., Garvan, C., Staud, R., et al. (2021). Resilience, pain, and the brain: relationships differ by sociodemographics. *J. Neurosci. Res.* 99, 1207–1235. doi: 10.1002/jnr.24790

- Ter Minassian, A., Ricalens, E., Humbert, S., Duc, F., Aubé, C., and Beydon, L. (2012). Dissociating anticipation from perception: Acute pain activates default mode network. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2228–2243. doi: 10.1002/hbm.22062
- The Whoqol Group (1998). The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc. Sci. Med.* 46, 1569–1585. doi: 10.1016/S0277-9536(98)00009-4
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., et al. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165. doi: 10.1152/jn.00338.2011
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., et al. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- van den Heuvel, M. P., and Sporns, O. (2013). An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J. Neurosci.* 33, 14489–14500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2128-13.2013
- Van Dijk, K. R. A., Sabuncu, M. R., and Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage* 59, 431–438. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.044
- van Ettinger-Veenstra, H., Lundberg, P., Alföldi, P., Södermark, M., Graven-Nielsen, T., Sjörs, A., et al. (2019). Chronic widespread pain patients show disrupted cortical connectivity in default mode and salience networks, modulated by pain sensitivity. *J. Pain Res.* 12, 1743–1755. doi: 10.2147/JPR.S189443
- Vossel, S., Geng, J. J., and Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems. *Neuroscientist* 20, 150–159. doi: 10.1177/1073858413494269
- Wang, J., Zuo, X., and He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front. Syst. Neurosci.* 4:16. doi: 10.3389/fnins.2010.00016
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: the influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354, 584–587. doi: 10.1126/science.aaf8934
- Wiech, K. (2018). Biased perception and learning in pain. *Nat. Hum. Behav.* 2, 804–805. doi: 10.1038/s41562-018-0468-3
- Wiech, K., and Shriver, A. (2018). Cognition doesn't only modulate pain perception; it's a central component of it. *AJOB Neurosci.* 9, 196–198.
- Wig, G. S. (2017). Segregated systems of human brain networks. *Trends Cogn. Sci.* 21, 981–996. doi: 10.1016/j.tics.2017.09.006
- World Medical Association (2013). World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
- Yoshino, A., Okamoto, Y., Okada, G., Takamura, M., Ichikawa, N., Shibasaki, C., et al. (2018). Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychol. Med.* 48, 1148–1156.
- You, B., Wen, H., and Jackson, T. (2021). Identifying resting state differences salient for resilience to chronic pain based on machine learning multivariate pattern analysis. *Psychophysiology* 58:e13921. doi: 10.1111/psyp.13921
- Yu, R., Gollub, R. L., Spath, R., Napadow, V., Wasan, A., and Kong, J. (2014). Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin.* 6, 100–108. doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.019
- Zhaoyang, R., Martire, L. M., and Darnall, B. D. (2020). Daily pain catastrophizing predicts less physical activity and more sedentary behavior in older adults with osteoarthritis. *Pain* 161, 2603–2610. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001959
- Ziadni, M. S., Sturgeon, J. A., and Darnall, B. D. (2018). The relationship between negative metacognitive thoughts, pain catastrophizing and adjustment to chronic pain. *Eur. J. Pain* 22, 756–762. doi: 10.1002/ejp.1160





## **5. Resum global dels resultats**



En el primer estudi, vam investigar les diferències entre un grup de persones amb DC i un altre sense dolor ( $n=217$  i  $n=260$ , respectivament). En total, hi van participar 477 persones, el 47,60% dones, amb una mitjana d'edat de 53 anys (D.E.=6,7). Els resultats van indicar que el grup amb DC era més vell ( $p=0,045$ ), tenia un índex de massa corporal més alt ( $p<0,001$ ) i feia un ús més elevat de medicaments ( $p<0,001$ ) que el grup sense dolor. No es van trobar diferències significatives en altres característiques sociodemogràfiques, com ara la categoria professional ( $p=0,059$ ), o l'ús d'alcohol ( $p=0,103$ ), tabac ( $p=0,968$ ) i altres comorbiditats ( $p=0,237$ ) entre els dos grups. Respecte els qüestionaris online, la presència de dolor estava relacionada amb una pitjor salut mental ( $p<0,001$ ), l'augment de queixes cognitives ( $p<0,001$ ) i una pitjor qualitat del son ( $p<0,001$ ) i de vida ( $p<0,001$ ). Els resultats dels tests neuropsicològics mostraven pitjor memòria de treball ( $p=0,032$ ) en persones amb DC, mentre la resta de variables no eren distintes entre grups.

Les regressions múltiples en un primer pas van revelar que l'edat ( $b = -0,212$ ;  $p = 0,001$ ) i la intensitat del dolor ( $b = 0,167$ ,  $p = 0,016$ ) estaven associades amb la salut mental en la mostra de DC. En un segon pas, on es van afegir variables psicosocials i la reserva cognitiva, la qualitat de la son ( $b = 0,332$ ,  $p < 0,001$ ) i la reserva cognitiva ( $b = -0,260$ ,  $p < 0,001$ ) també van resultar associades amb la salut mental. Finalment, es va observar que la intensitat i la reserva cognitiva interactuaven entre sí ( $F = 6,956$ ;  $p = 0,009$ ), i influenciaven la salut mental. Per tant, una alta reserva cognitiva es va relacionar amb menys impacte del dolor en la salut mental.

En el segon estudi, vam comparar les dades sociodemogràfiques i dels qüestionaris de salut entre grups de dolor ( $n=133$ ) i no dolor ( $n=214$ ). Vam trobar que, similarment a l'estudi anterior, el grup de dolor tenia més edat (54,81 anys de mitjana;  $F = 6,271$ ;  $p = 0,013$ ), era predominantment femení (63,2%;  $\chi^2 = 8,396$ ;  $p = 0,003$ ), amb major índex de massa corporal ( $F = 9,352$ ;  $p = 0,002$ ), mostrava pitjor salut mental ( $F = 24,772$ ;  $p < 0,001$ ), més queixes cognitives ( $F = 31,945$ ;  $p < 0,001$ ) i pitjor qualitat de vida ( $F = 40,392$ ;  $p < 0,001$ ). Però els resultats d'aquesta prova no vam mostrar diferències en la segregació de les xarxes neuronals.

Els resultats van evidenciar correlacions entre variables psicològiques i variables del dolor. En el cas de la qualitat de vida, vam veure que es correlacionava amb els múltiples punts de dolor ( $r = -0,243$ ,  $p = 0,005$ ), la intensitat ( $r = -0,282$ ,  $p = 0,001$ ) i la interferència del dolor ( $r = -0,521$ ,  $p < 0,001$ ), la salut mental ( $r = -0,533$ ,  $p < 0,001$ ) i les queixes cognitives ( $r = 0,398$ ,  $p < 0,001$ ). També es va correlacionar amb cadascuna de les tres subcategories del catastrofisme: la impotència ( $r = -0,478$ ,  $p < 0,001$ ), la magnificació ( $r = -0,442$ ,  $p < 0,001$ ) i la ruminació ( $r = -0,250$ ,  $p = 0,004$ ). La salut mental, per la seva banda, es relacionava amb els punts de dolor ( $r = 0,184$ ,  $p = 0,034$ ), la medicació en el dolor ( $r = 0,187$ ,  $p = 0,031$ ), la intensitat ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,014$ ), i la interferència del dolor ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,001$ ), la qualitat de vida, les queixes cognitives ( $r = -0,423$ ,  $p < 0,001$ ) i tots els subdominis del catastrofisme: ruminació ( $r = 0,288$ ,  $p = 0,001$ ), magnificació ( $r = 0,471$ ,  $p < 0,001$ ) i impotència ( $r = 0,422$ ,  $p < 0,001$ ). Finalment, les queixes cognitives estaven positivament relacionades amb els

punts de dolor ( $r = -0.182$ ,  $p = 0.038$ ), la magnificació ( $r = -0,222$ ,  $p = 0,011$ ), i la impotència ( $r = -0,191$ ,  $p = 0,029$ ), així com amb les ja esmentades variables psicosocials.

Les anàlisis de correlació entre la SyS i els factors de dolor van mostrar relació entre la interferència i la segregació de la DMN ( $r = 0,186$ ,  $p = 0,034$ ), de la SN ( $r = 0,215$ ,  $p = 0,014$ ), i una tendència amb la DAN ( $r = 0,161$ ,  $p = 0,068$ ).

Quan vam comparar els dos moments en el temps, basal i final, en els quals es va fer una valoració del dolor, es van observar diferències en la intensitat ( $p = 0,004$ ), la interferència ( $p = 0,021$ ) i la presa de medicació ( $p = 0,024$ ). El 53,3% de la mostra de dolor van millorar en aquest període, mentre que el 47,7% van mostrar un empitjorament.

Per veure quines variables podien predir aquest empitjorament o millora del dolor en el temps, vam realitzar primerament una regressió lineal múltiple amb les dades sociodemogràfiques, els qüestionaris online i les característiques del dolor. D'aquestes variables, el catastrofisme ( $b = 0,481$ ;  $p < 0,001$ ), la intensitat basal ( $b = -0,299$ ;  $p = 0,002$ ) i la interferència basal del dolor ( $b = -0,562$ ;  $p < 0,001$ ) es van associar a l'evolució de l'experiència dolorosa. Segonament, es va realitzar una regressió afegint les variables de SyS, i van mostra que una major segregació de la DMN ( $b = 0,193$ ;  $p = 0,037$ ) i una menor de la DAN ( $b = -0,215$ ;  $p = 0,014$ ) estaven associades a un empitjorament del dolor, a més de la intensitat basal ( $b = -0,428$ ;  $p < 0,001$ ), la interferència en l'activitat i afectiva basal ( $b = 0,255$ ;  $p = 0,022$ ;  $b = -0,678$ ;  $p < 0,001$ , respectivament), i el subdomini del catastrofisme d'impotència ( $b = 0,325$ ;  $p < 0,003$ ).

Finalment, la sensació de impotència tenia un paper moderador en l'efecte de la segregació de la DMN en la progressió de l'experiència del dolor ( $p = 0,031$ , 5,000 *bootstrap samples*, 95% CI 0,57–1,20). Concretament, vam observar que la puntuació en la sub-escala d'impotència havia de ser com a mínim de 7, per observar-se aquesta moderació. En el cas de la DAN, només vam observar una tendència, malgrat no va arribar a ser significativa ( $p = 0,098$ , 5,000 *bootstrap samples*, 95% CI -0,1-1,52).

Quan vam invertir les variables dependents en independents, per tal d'explorar si la impotència modulava la segregació de les xarxes DMN i DAN, en interacció amb l'experiència dolorosa, no vam apreciar associacions significatives.

## **6. Resum global de la discussió**



Els resultats presentats en aquesta tesi aporten evidències actualitzades de la prevalença de DC en persones sanes de mitjana edat, de l'impacte en la salut mental, física i cognitiva i de com processos neurobiològics i cognitiu-afectius influeixen i modulen la percepció de l'experiència dolorosa. Aquests estudis amplien el focus de coneixement sobre les interaccions entre processos afectius i cognitius amb mecanismes neurobiològics. Si bé múltiples investigacions s'han centrat en malalties específiques del dolor (p.e., fibromiàlgia o dolor lumbar), alteracions cognitives o emocionals concretes o resultats d'estudis de neuroimatge, poques han estudiat profundament les interaccions d'aquestes variables. Segons el nostre coneixement, aquest estudi mostra per primera vegada com el comportament de les xarxes cerebrals combinat amb aspectes específics del catastrofisme cooperen en la percepció de l'experiència dolorosa en persones que pateixen DC.

Els resultats del primer article confirmen la primera i la segona hipòtesis d'aquesta tesi. Vam demostrar que el DC afectava a, entre d'altres, la salut mental i les funcions cognitives i que la capacitat de l'individu per gestionar els recursos cerebrals, representada aquí per el constructe de reserva cognitiva, moderava l'impacte del dolor sobre aspectes afectius i emocionals. El segon estudi confirma la tercera hipòtesi, ja que hem evidenciat que els aspectes cognitiu-afectius, com el catastrofisme, i la connectivitat funcional del cervell actuen en sinergia i pronostiquen l'impacte del dolor al llarg del temps.

És important, abans de discutir els resultats principals, situar el context d'aquesta tesi: el Barcelona Brain Health Initiative (BBHI). Aquest estudi, que busca factors relacionats amb la salut cerebral, es va realitzar en una mostra sana, és a dir, sense patologies neurològiques o psiquiàtriques, d'entre 40 i 65 anys. Ambdós estudis van mostrar una alta prevalença de dolor (45,5% en el primer estudi i 38% en el segon). Aquesta troballa correspon amb el que està descrit en la literatura, que per altra banda varia molt entre articles, i situen la prevalença del dolor entre el 19% i el 40% (255,256). El rang d'edat on sol haver-hi més incidència de dolor es troba entre els 50 i els 60 anys i a partir d'aquesta edat existeix un efecte *plateau* i s'estabilitza de 65 anys en amunt (257). Per aquest motiu creiem que la primera fortalesa del nostre estudi rau en el rang d'edat en la qual l'hem estudiat, ja que és una edat en que a més de tenir més incidència, el dolor impacta més en la vida activa de la persona, influenciant especialment la vida familiar, social i laboral.

La segona fortalesa d'aquest estudi és que aquesta mostra no ha estat subdividida per tal d'identificar els mecanismes d'un sol tipus de dolor. Els únics tipus de dolor que han estat exclosos de la mostra, per la naturalesa de l'estudi BBHI, eren el dolor neuropàtic derivat d'alguna lesió del sistema nerviós central i el dolor relacionat amb el càncer. Així, la nostra mostra representava varis tipus de dolors, dels quals els més freqüents eren el dolor lumbar, cervical o articular (genolls, espatlles...). En la majoria d'articles, s'estudien patologies concretes i s'exclouen aquelles que no són d'interès i, malgrat pot ser útil a l'hora de caracteritzar un tipus de pacient, és una situació "ideal" que en la pràctica clínica rarament es troba. Les persones amb DC solen presentar varis



tipus de dolors a la vegada, o dolors migratoris, i, per tant, la presència de dolor és fluctuant en localització i diagnòstic. Això aboca als pacients a una varietat d'especialistes sanitaris (i no sanitaris) i proves mèdiques que només fan que empitjorar la seva salut mental i la sensació de desesperança. En canvi, focalitzar-se en els mecanismes comuns, tant biològics com psicològics, dels diferents dolors crònics pot resultar en un abordatge més eficaç, especialment per diferenciar perfils de pacients que seran més propensos a empitjorar en el seu dolor. En cap cas creiem innecessari un tractament específic segons el diagnòstic, ja que cada tipus de dolor té certes característiques que s'han d'abordar concretament. Per exemple, el dolor lumbar pot relacionar-se més amb la por al moviment i la discapacitat que altres tipus de dolors (258). Per tant, característiques pròpies del dolor, com varis punts de dolor, alts nivells d'intensitat o d'interferència, poden relacionar-se amb un major impacte de variables cognitives en comparació amb persones sense dolor o amb un dolor lleu.

Respecte les variables emocionals i cognitives, els nostres resultats demostren, primer, una afectació d'aquestes amb la mera presència de DC i, segonament, una influència de la cognició en la percepció del dolor. Els nostres participants, sense cap diagnòstic neurològic ni psiquiàtric, han mostrat pitjors resultats en els qüestionaris de la salut mental i funcionament cognitiu percebut. A més, hem observat com aquest impacte en la salut era major si les persones sentien més intensitat del dolor, més interferència del dolor, o més punts de dolor. Com hem vist a la introducció, aquestes variables poden estar lligades als processos atencional que la persona destina a percebre i processar el dolor, i la poca eficàcia per gestionar-lo es pot veure reflexat en un augment de l'ansietat, de la depressió o de la presència de pensaments catastrofistes. Aquests, per la seva banda, poden arrossegar a la persona a una por al moviment i una tendència al desacondicionament físic, o a l'empitjorament de la qualitat de la son. Per exemple, tots els nostres estudis mostraven un índex de massa corporal més alt en els pacients amb DC, mesura que podria indicar indirectament aquesta falta de moviment i de desacondicionament físic.

Val a dir que hem explicat un possible curs dels esdeveniments, malgrat sabem que es tracta d'un cercle viciós i que, per exemple, un desacondicionament físic pot generar a la seva vegada queixes de salut mental i cognitives. La validació que fa la persona "fràgil" amb dolor, corrobora els pensaments catastrofistes i pot generar, a la fi, més augment de la intensitat i de la interferència. El cervell, esgotat de gestionar tots aquests processos, pot tenir dificultats per realitzar altres tasques cognitives que puguin semblar secundàries per a la supervivència, com la memòria, la memòria de treball o la velocitat de processament. Aquests dèficits, òbviament, provocaran una major dificultat per realitzar les tasques del dia a dia, gestionar el dolor o involucrar-se en noves activitats cognitives, socials o físiques.

A la llarga, el cervell prioritza la supervivència i aprèn senyals d'amenaça i de seguretat (259). Es dedica constantment a percebre les característiques del dolor i a posar-hi remei, i si considera que hi ha una situació perillosa, genera encara més dolor i malestar. Aquests canvis plàstics, involucrats en l'aprenentatge, expliquen en bona part

el manteniment i exacerbació del dolor, i també dificulten la probabilitat d'èxit de qualsevol tractament. La identificació d'aquets casos en els que el dolor està “encallat” o “enganxat” al cervell (veure Borsook et al 2018 sobre aquest terme) (260) podria servir, per tant, per millorar l'abordatge en DC.

Per aquests motius, els objectius d'una teràpia pel dolor haurien de ser adaptats per a una millora de la qualitat de vida, que podria ser més immediata que una reducció significativa del dolor (261). L'ús d'un abordatge individualitzat, centrat en la persona i amb intervencions multidisciplinàries serà essencial per un tractament eficaç. Aquestes intervencions hauran d'incloure teràpies restauratives (fisioteràpia i exercici terapèutic), farmacoteràpia, tractaments conductuals, així com altres intervencions complementàries i integratives, com podria ser la neuromodulació. Si bé el tractament farmacològic pot reduir els símptomes relacionats amb el dolor (262), integrar els canvis d'estil de vida d'una forma gradual i segura serà essencial per provocar canvis plàstics que mantinguin la milloria. A més a més, si bé certs medicaments, com els anti-epilèptics, antidepressius, antiinflamatoris o les benzodiazepines, poden provocar una disminució del dolor i símptomes associats, també s'han vist relacionats amb alteracions en el sistema immunitari o en els neurotransmissors que col·laboren en el manteniment del DC (263–266). La combinació amb tractaments no farmacològics, dirigits a als aspectes cognitiu-afectius del dolor poden tenir més eficàcia en quant estan dirigits a una millora de l'estat de salut general del pacient, la reducció del malestar dels símptomes associats i la promoció de canvis a nivell plàstic que ajudin al cervell i a la persona a gestionar millor els recursos. Per una part, ens referim a tractaments encaminats a una reducció del dolor, de l'ansietat i sobretot, del temps dedicat a pensar en el dolor, però a més que involucrin al pacient i l'incentivin amb la seva col·laboració: l'educació en la neurofisiologia del dolor (267–272), l'acceptació i compromís (273–278), la imageria motora graduada (279–284), la realitat virtual (285) o la teràpia cognitiva-conductual (89,286).

Per una altra part, activitats no específicament dirigides al dolor que promouen un estil de vida saludable també serien molt adequades per un abordatge del dolor, com s'ha vist amb la meditació i el mindfulness (273,275,287–293) o l'activitat física (267,294–297). En línia amb les nostres troballes, varis estudis han demostrat que la realització d'aquest tipus d'activitats, que estimulen cognitivament el cervell, està relacionada amb un augment de la reserva cognitiva i una disminució de l'impacte de malalties neurodegeneratives (298–301). Per tant, l'abordatge del dolor hauria d'anar més enllà del propi dolor i hauria de proveir estratègies al cervell per tornar a portar una vida “normal”. Si la persona que viu amb DC, evita qualsevol situació de risc, i no surt de contexts controlats i predictibles, perd tota oportunitat per aprendre i estimular el seu cervell. Involucrar-se amb aquestes activitats provocarà un repartiment dels recursos cerebrals que serà beneficiós per la persona i, indirectament, disminuirà el dolor.

Teràpies que podrien complementar i ajudar a impulsar els canvis a nivell cerebral serien les tècniques de neuromodulació o d'estimulació no invasiva, principalment la estimulació per corrent directe transcranial i l'estimulació magnètica transcranial.

Aquestes tècniques es basen en modular l'excitabilitat cortical del cervell, inhibint o excitant àrees concretes (302). Són capaces de modular l'activitat cerebral, perdurant més enllà del moment d'estimulació, el que permet normalitzar alteracions que per exemple hem descrit en la segregació de les xarxes cerebral. L'equilibri entre la segregació de les xarxes cerebrals, especialment de les xarxes DAN, DMN i SN, és, com hem vist en els nostres resultats, crucial pel la millora o empitjorament de l'experiència dolorosa. Sabent que el nivell de segregació de les xarxes esmentades interactua amb la sensació de impotència es pot entendre perquè en algunes ocasions els abordatges, per molt que siguin enfocats en aspectes cognitiu-afectius, no són suficients per tractar el dolor. És possible que pacients que mostrin aquest desequilibri entre segregació de xarxes necessitin paral·lelament una normalització del funcionament cerebral per poder percebre canvis en la percepció del seu dolor i de l'impacte d'aquest. L'estimulació doncs, i tal com s'ha vist en altres patologies relacionades amb declivis cognitius o salut mental (303–305), pot col·laborar en la restauració d'uns nivells òptims de funcionament cerebral i aquests podrien veure's traduïts a canvis significatius i mantinguts en els canvis conductuals de la vida real.

## **7. Conclusions**



Les conclusions d'aquesta tesi són:

- 1** En una mostra d'adults sans entre 40-65 anys, el DC està relacionat amb la salut mental, la capacitat cognitiva, la qualitat de vida i la salut general.
- 2** Els aspectes emocionals, cognitius i cerebrals interactuen entre sí i modulen l'impacte del dolor. Per tant, l'estudi de la interacció d'aquestes variables pot ser una eina molt útil per poder predir l'impacte del dolor.
- 3** El caràcter modificable d'aquests factors, tan biològics com psicològics, relacionats amb la salut cerebral, justifiquen una intervenció amb abordatges basats en els processos cognitiu-afectius i en la modificació del funcionament de les xarxes cerebrals.
- 4** Finalment, donada la interactuació d'aquests factors, aquesta intervenció s'hauria de realitzar de forma sincrònica.



## **8.Línies de futur**





La principal línia de futur d'aquesta tesi seria l'estudi d'abordatges terapèutics que combinin modulació cerebral i teràpies basades en processos cognitiu-afectius. Aquest estudi podria no només investigar l'efectivitat d'aquest tipus de teràpies, sinó també la idoneïtat dependent del perfil dels pacients. Per exemple, les teràpies basades en aspectes cognitiu-afectius podrien dividir-se entre pacients amb un perfil més relacionat amb la "por al moviment" i altres on el que pesés més fos l'afectació emocional. En el primer cas, una exposició gradual a aquell moviment, a través de tècniques com la realitat virtual i la immersió en un ambient segur, podria combinar-se amb l'estimulació cerebral. En el segon cas, altres tècniques com el mindfulness o tècniques respiratòries podrien ser més indicades. Finalment, tenint en compte que hem proposat que la participació en activitats cognitives, socials o físiques poden tenir un impacte en la percepció del dolor, seria interessant poder afegir un grup "control" on es centressin en millorar els hàbits de vida (son, nutrició, activitat física, entrenament cognitiu...), combinat o no amb neuromodulació.

A més, seria interessant poder utilitzar els biomarcadors trobats en aquests tractaments i observar si efectivament aquestes alteracions desapareixen quan el dolor ha disminuït o esvait. Finalment, també esperariem veure canvis en la segregació del cervell dependent de l'abordatge terapèutic que hagi rebut la persona, però hom es pregunta si dependent de l'enfocament del tractament, s'observarien canvis en la segregació de xarxes concretes. Per exemple, si centrem l'abordatge en aspectes cognitius distractors, a través de jocs de realitat virtual, seria interessant estudiar si les millories relacionades amb el dolor provoquen canvis específics en certes xarxes o senzillament es dona una normalització en l'equilibri de segregació/integració del cervell.



## **9. Bibliografia**



1. Woolf AD, Erwin J, March L. The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* abril 2012;26(2):183-224.
2. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [citat 2 març 2022]. Disponible a: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
3. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin.* febrer 2011;27(2):463-80.
4. Planificació i Avaluació . Model d'Atenció Dolor Crònic a Catalunya. Departament de Salut de Catalunya; 2011.
5. Twillman RK. Mental disorders in chronic pain patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21(4):13-9.
6. Westgren N, Levi R. Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* novembre 1998;79(11):1433-9.
7. Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, DeVivo MJ. Interference due to pain following spinal cord injury: important predictors and impact on quality of life. *Pain.* desembre 2002;100(3):231-42.
8. Ravenscroft AJ. Chronic pain after spinal cord injury: a survey of practice in spinal injury units in the USA. *Spinal Cord.* novembre 2000;38(11):658-60.
9. Rintala DH, Loubser PG, Castro J, Hart KA, Fuhrer MJ. Chronic pain in a community-based sample of men with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective well-being. *Arch Phys Med Rehabil.* juny 1998;79(6):604-14.
10. Widerström-Noga EG, Duncan R, Felipe-Cuervo E, Turk DC. Assessment of the impact of pain and impairments associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil.* març 2002;83(3):395-404.
11. Westgren N, Hultling C, Levi R, Seiger A, Westgren M. Sexuality in women with traumatic spinal cord injury. *Acta Obstet Gynecol Scand.* novembre 1997;76(10):977-83.
12. Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *Am Psychol.* novembre 2004;59(8):795-805.
13. Berry PH, Chapman CR, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, Miaskowski C, et al., editors. *Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments.* National Pharmaceutical Council, Incorporated; 2001. 92 p.
14. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* gener 2019;160(1):19-27.
15. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* juny 2015;156(6):1003-7.

16. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci.* 24 juliol 2018;19(8):2164.
17. Purves D. *Neurociencia*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
18. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain. gener* 2019;160(1):53-9.
19. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet.* 29 maig 2021;397(10289):2098-110.
20. Institute of Medicine (US) Committee on Pain D, Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D. *The Anatomy and Physiology of Pain*. En: *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives* [Internet]. National Academies Press (US); 1987 [citad 26 abril 2023]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
21. Cataldo G, Rajput S, Gupta K, Simone DA. Sensitization of nociceptive spinal neurons contributes to pain in a transgenic model of sickle cell disease. *Pain.* abril 2015;156(4):722-30.
22. Weyer AD, Zappia KJ, Garrison SR, O'Hara CL, Dodge AK, Stucky CL. Nociceptor Sensitization Depends on Age and Pain Chronicity(1,2,3). *eNeuro.* febrer 2016;3(1).
23. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience.* juny 2009;32(1):1-32.
24. Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, Finnerup NB, Kristensen AD, Hasselstrøm JB, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain.* juliol 2014;155(7):1272-9.
25. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* octubre 2014;17(5):447-57.
26. Schlereth T, Heiland A, Breimhorst M, Féchir M, Kern U, Magerl W, et al. Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain.* febrer 2015;19(2):193-201.
27. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* març 2011;152(3 Suppl):S2-15.
28. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology.* 1 maig 2021;3(5):e383-92.

29. Jefferson T, Kelly CJ, Martina M. Differential Rearrangement of Excitatory Inputs to the Medial Prefrontal Cortex in Chronic Pain Models. *Front Neural Circuits*. 24 desembre 2021;15:791043.
30. Gilbert JW, Vogt M, Windsor RE, Mick GE, Richardson GB, Storey BB, et al. Vestibular dysfunction in patients with chronic pain or underlying neurologic disorders. *J Am Osteopath Assoc*. març 2014;114(3):172-8.
31. Kim J, Mawla I, Kong J, Lee J, Gerber J, Ortiz A, et al. Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain. *Pain*. juliol 2019;160(7):1594-605.
32. Vachon-Preseau E, Tétreault P, Petre B, Huang L, Berger SE, Torbey S, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*. juliol 2016;139(Pt 7):1958-70.
33. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*. gener 2011;93(1):111-24.
34. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. desembre 2001;65(12):1378-82.
35. Casey KL, Tran TD. Chapter 12 Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. En: Cervero F, Jensen TS, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2006 [citat 14 març 2023]. p. 159-III. (PAIN; vol. 81). Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0072975206800163>
36. Jones AKP, Kulkarni B, Derbyshire SWG. Pain mechanisms and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. *British Medical Bulletin*. 1 març 2003;65(1):83-93.
37. Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. A Dynamic Network Perspective of Chronic Pain. *Neurosci Lett*. 29 juny 2012;520(2):197-203.
38. Tracey I. Imaging pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1 juliol 2008;101(1):32-9.
39. Cárdenas Fernández R. [The neuromatrix and its importance in pain neurobiology]. *Invest Clin*. juny 2015;56(2):109-10.
40. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*. 6 juliol 2010;205(1):1-12.
41. Tracey I. The Neural Matrix of Pain Processing and Placebo Analgesia: Evidence from Functional Imaging. *Headache Currents*. 2005;2(6):123-6.
42. Tiemann L, May ES, Postorino M, Schulz E, Nickel MM, Bingel U, et al. Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*. febrer 2015;156(2):289-96.



43. Vierck CJ, Whitsel BL, Favorov OV, Brown AW, Tommerdahl M. The roles of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain*. març 2013;154(3):334.
44. Haggard P, Iannetti GD, Longo MR. Spatial sensory organization and body representation in pain perception. *Curr Biol*. 18 febrer 2013;23(4):R164-176.
45. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. octubre 2000;30(5):263-88.
46. Xie Y feng, Huo F quan, Tang J shi. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacol Sin*. gener 2009;30(1):31-41.
47. Urien L, Wang J. Top-down cortical control of acute and chronic pain. *Psychosom Med*. 2019;81(9):851-8.
48. Becker S, Gandhi W, Pomares F, Wager TD, Schweinhardt P. Orbitofrontal cortex mediates pain inhibition by monetary reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 1 abril 2017;12(4):651-61.
49. Stalnaker TA, Cooch NK, Schoenbaum G. What the orbitofrontal cortex does not do. *Nat Neurosci*. maig 2015;18(5):620-7.
50. Kong J, Huang Y, Liu J, Yu S, Ming C, Chen H, et al. Altered functional connectivity between hypothalamus and limbic system in fibromyalgia. *Molecular Brain*. 20 gener 2021;14(1):17.
51. Nees F, Löffler M, Usai K, Flor H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis feedback sensitivity in different states of back pain. *Psychoneuroendocrinology*. març 2019;101:60-6.
52. Foltz EL, White LE. Pain «relief» by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg*. febrer 1962;19:89-100.
53. van den Heuvel MP, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp*. octubre 2009;30(10):3127-41.
54. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 10 febrer 2009;106(6):2035-40.
55. Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry*. novembre 2011;68(11):1122-34.
56. Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*. gener 2010;103(1):297-321.

57. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci.* 6 febrer 2008;28(6):1398-403.
58. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* agost 2010;62(8):2545-55.
59. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci.* febrer 2008;9(2):148-58.
60. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging.* agost 2019;28(4):189-96.
61. Jilka SR, Scott G, Ham T, Pickering A, Bonnelle V, Braga RM, et al. Damage to the Salience Network and interactions with the Default Mode Network. *J Neurosci.* 13 agost 2014;34(33):10798-807.
62. Franzmeier N, Göttler J, Grimmer T, Drzezga A, Áraque-Caballero MA, Simon-Vermot L, et al. Resting-State Connectivity of the Left Frontal Cortex to the Default Mode and Dorsal Attention Network Supports Reserve in Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:264.
63. 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.* agost 2022;16(4):1516-27.
64. Mano H, Kotecha G, Leibnitz K, Matsubara T, Sprenger C, Nakae A, et al. Classification and characterisation of brain network changes in chronic back pain: A multicenter study. *Wellcome Open Res.* 10 octubre 2018;3:19.
65. Kutch JJ, Ichesco E, Hampson JP, Labus JS, Farmer MA, Martucci KT, et al. Brain signature and functional impact of centralized pain: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) network study. *Pain.* octubre 2017;158(10):1979-91.
66. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 15 desembre 2016;18(1):20-30.
67. Yamada T, Hashimoto RI, Yahata N, Ichikawa N, Yoshihara Y, Okamoto Y, et al. Resting-State Functional Connectivity-Based Biomarkers and Functional MRI-Based Neurofeedback for Psychiatric Disorders: A Challenge for Developing Theranostic Biomarkers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 octubre 2017;20(10):769-81.
68. Yahata N, Morimoto J, Hashimoto R, Lisi G, Shibata K, Kawakubo Y, et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun.* 14 abril 2016;7:11254.
69. Watanabe T, Sasaki Y, Shibata K, Kawato M. Advances in fMRI Real-Time Neurofeedback. *Trends Cogn Sci.* desembre 2017;21(12):997-1010.

70. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. setembre 2010;52(3):1059-69.
71. Mansour A, Baria AT, Tetreault P, Vachon-Preseau E, Chang PC, Huang L, et al. Global disruption of degree rank order: a hallmark of chronic pain. *Sci Rep*. 11 octubre 2016;6(1):34853.
72. Achard S, Delon-Martin C, Vértes PE, Renard F, Schenck M, Schneider F, et al. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 desembre 2012;109(50):20608-13.
73. Kaplan CM, Schrepf A, Vatansever D, Larkin TE, Mawla I, IchESCO E, et al. Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain*. abril 2019;160(4):973-83.
74. Balenzuela P, Chernomoretz A, Fraiman D, Cifre I, Sitges C, Montoya P, et al. Modular Organization of Brain Resting State Networks in Chronic Back Pain Patients. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2010;4:116.
75. Wig GS. Segregated Systems of Human Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*. 1 desembre 2017;21(12):981-96.
76. Chan MY, Park DC, Savalia NK, Petersen SE, Wig GS. Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *PNAS*. 18 novembre 2014;111(46):E4997-5006.
77. Ewers M, Luan Y, Frontzkowski L, Neitzel J, Rubinski A, Dichgans M, et al. Segregation of functional networks is associated with cognitive resilience in Alzheimer's disease. *Brain*. 17 agost 2021;144(7):2176-85.
78. Solé-Padullés C, Cattaneo G, Marchant NL, Cabello-Toscano M, Mulet-Pons L, Solana J, et al. Associations between repetitive negative thinking and resting-state network segregation among healthy middle-aged adults. *Front Aging Neurosci*. 15 desembre 2022;14:1062887.
79. Kastrati G, Thompson WH, Schiffler B, Fransson P, Jensen KB. Brain network segregation and integration during painful thermal stimulation. *Cereb Cortex*. 4 setembre 2022;32(18):4039-49.
80. Zheng W, Woo CW, Yao Z, Goldstein P, Atlas LY, Roy M, et al. Pain-Evoked Reorganization in Functional Brain Networks. *Cereb Cortex*. 14 maig 2020;30(5):2804-22.
81. Wiech K, Shriver A. Cognition Doesn't Only Modulate Pain Perception; It's a Central Component of It. *AJOB Neuroscience*. 3 juliol 2018;9(3):196-8.
82. Chen Q, Heinricher MM. Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 4 març 2019;21(5):13.
83. Peláez I, Martínez-Iñigo D, Barjola P, Cardoso S, Mercado F. Decreased Pain Perception by Unconscious Emotional Pictures. *Frontiers in Psychology*

- [Internet]. 2016 [citat 4 juny 2022];7. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.01636>
84. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, Kerfeld MJ, Smith TA, Reisbig MD, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci.* desembre 2015;8(6):848-56.
  85. Crombez G, Van Damme S, Eccleston C. Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain.* juliol 2005;116(1-2):4-7.
  86. Alemanno F, Houdayer E, Emedoli D, Locatelli M, Mortini P, Mandelli C, et al. Efficacy of virtual reality to reduce chronic low back pain: Proof-of-concept of a non-pharmacological approach on pain, quality of life, neuropsychological and functional outcome. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216858.
  87. Eccleston C. Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther.* maig 1995;33(4):391-405.
  88. Diotaiuti P, Corrado S, Mancone S, Falese L, Rodio A, Siqueira TC, et al. Influence of Cognitive Orientation and Attentional Focus on Pain Perception. *Int J Environ Res Public Health.* 5 juliol 2021;18(13):7176.
  89. Kutsuzawa K, Taguchi K, Shimizu E. Attention and Imagery in Cognitive-Behavioral Therapy for Chronic Pain: An Exploratory Study. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* maig 2022;60(5):45-54.
  90. Bagg MK, Wand BM, Cashin AG, Lee H, Hübscher M, Stanton TR, et al. Effect of Graded Sensorimotor Retraining on Pain Intensity in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 agost 2022;328(5):430-9.
  91. Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *European Journal of Pain.* 1 gener 1999;3(4):325-33.
  92. Eccleston C, Crombez G. Worry and chronic pain: a misdirected problem solving model. *Pain.* 5 desembre 2007;132(3):233-6.
  93. Killingsworth MA, Gilbert DT. A wandering mind is an unhappy mind. *Science.* 12 novembre 2010;330(6006):932.
  94. Legrain V, Guérit JM, Bruyer R, Plaghki L. Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain.* setembre 2002;99(1-2):21-39.
  95. Rey AE, Michael GA, Dondas C, Thar M, Garcia-Larrea L, Mazza S. Pain dilates time perception. *Sci Rep.* 16 novembre 2017;7(1):15682.
  96. Carvalho FM, Chaim KT, Sanchez TA, de Araujo DB. Time-Perception Network and Default Mode Network Are Associated with Temporal Prediction in a Periodic Motion Task. *Frontiers in Human Neuroscience* [Internet]. 2016 [citat

- 25 març 2023];10. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00268>
97. Lloyd D. Neural correlates of temporality: Default mode variability and temporal awareness. *Consciousness and Cognition*. 1 juny 2012;21(2):695-703.
  98. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*. febrer 2015;38(2):86-95.
  99. Alfeo F, Decarolis D, Clemente L, Delussi M, de Tommaso M, Curci A, et al. Decision Making and Fibromyalgia: A Systematic Review. *Brain Sciences*. novembre 2022;12(11):1452.
  100. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. març 2000;10(3):295-307.
  101. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50(1-3):7-15.
  102. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*. 2005;52:336-72.
  103. Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF, Stanovich KE. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev*. juliol 2010;30(5):562-81.
  104. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*. març 2004;108(1-2):129-36.
  105. Tamburin S, Maier A, Schiff S, Lauriola MF, Di Rosa E, Zanette G, et al. Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task. *Front Psychol [Internet]*. 2014 [citad 5 desembre 2020];5. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.01350/full>
  106. Hess LE, Haimovici A, Muñoz MA, Montoya P. Beyond pain: modeling decision-making deficits in chronic pain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience [Internet]*. 2014 [citad 21 març 2023];8. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2014.00263>
  107. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, Mukhtar NB, Lenoir D, Meeus M. Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. novembre 2018;21(6):541-58.
  108. Thompson EL, Broadbent J, Bertino MD, Staiger PK. Do Pain-related Beliefs Influence Adherence to Multidisciplinary Rehabilitation?: A Systematic Review. *Clin J Pain*. febrer 2016;32(2):164-78.

109. Bunzli S, Smith A, Schütze R, O’Sullivan P. Beliefs underlying pain-related fear and how they evolve: a qualitative investigation in people with chronic back pain and high pain-related fear. *BMJ Open*. 1 octubre 2015;5(10):e008847.
110. Stenberg G, Fjellman-Wiklund A, Ahlgren C. 'I am afraid to make the damage worse'--fear of engaging in physical activity among patients with neck or back pain--a gender perspective. *Scand J Caring Sci*. març 2014;28(1):146-54.
111. Darlow B, Dowell A, Baxter GD, Mathieson F, Perry M, Dean S. The enduring impact of what clinicians say to people with low back pain. *Ann Fam Med*. 2013;11(6):527-34.
112. Glombiewski JA, Riecke J, Holzapfel S, Rief W, König S, Lachnit H, et al. Do patients with chronic pain show autonomic arousal when confronted with feared movements? An experimental investigation of the fear-avoidance model. *Pain*. març 2015;156(3):547-54.
113. Hohenschurz-Schmidt DJ, Calcagnini G, Dipasquale O, Jackson JB, Medina S, O’Daly O, et al. Linking Pain Sensation to the Autonomic Nervous System: The Role of the Anterior Cingulate and Periaqueductal Gray Resting-State Networks. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2020 [citat 25 març 2023];14. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00147>
114. Bunzli S, Watkins R, Smith A, Schütze R, O’Sullivan P. Lives on hold: a qualitative synthesis exploring the experience of chronic low-back pain. *Clin J Pain*. octubre 2013;29(10):907-16.
115. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain*. març 2001;17(1):52-64.
116. Feinstein AB, Sturgeon JA, Darnall BD, Dunn AL, Rico T, Kao MC, et al. The Effect of Pain Catastrophizing on Outcomes: A Developmental Perspective Across Children, Adolescents, and Young Adults With Chronic Pain. *J Pain*. 2017;18(2):144-54.
117. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7(4):524-32.
118. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2020 [citat 18 abril 2022];11. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.603420>
119. Asmundson GJG, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depression and Anxiety*. 2009;26(10):888-901.
120. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J Pain Res*. 2015;8:21-32.

121. Suso-Ribera C, García-Palacios A, Botella C, Ribera-Canudas MV. Pain Catastrophizing and Its Relationship with Health Outcomes: Does Pain Intensity Matter? *Pain Res Manag.* 2017;2017:9762864.
122. Sánchez-Rodríguez E, Racine M, Castarlenas E, Tomé-Pires C, Galán S, Jensen MP, et al. Behavioral Activation and Inhibition Systems: Further Evaluation of a BIS-BAS Model of Chronic Pain. *Pain Med.* 20 abril 2021;22(4):848-60.
123. 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. *European Journal of Pain.* 2017;21(5):769-86.
124. Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain.* agost 2009;144(3):230-2.
125. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science.* 04 2016;354(6312):584-7.
126. Goubert L, Crombez G, Van Damme S. The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain: a structural equations approach. *Pain.* febrer 2004;107(3):234-41.
127. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* agost 2008;12(8):306-13.
128. Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain.* març 2007;128(1-2):101-10.
129. Schafer SM, Geuter S, Wager TD. Mechanisms of placebo analgesia: A dual-process model informed by insights from cross-species comparisons. *Prog Neurobiol.* gener 2018;160:101-22.
130. Skinner EA. A guide to constructs of control. *J Pers Soc Psychol.* setembre 1996;71(3):549-70.
131. Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: The role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(1):129-39.
132. Phelps CE, Navratilova E, Porreca F. Cognition in the Chronic Pain Experience: Preclinical Insights. *Trends Cogn Sci.* maig 2021;25(5):365-76.
133. Fields HL. How expectations influence pain. *Pain.* setembre 2018;159 Suppl 1:S3-10.
134. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD, et al. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* gener 2014;66(1):203-12.
135. Nees F, Becker S. Psychological Processes in Chronic Pain: Influences of Reward and Fear Learning as Key Mechanisms - Behavioral Evidence, Neural Circuits, and Maladaptive Changes. *Neuroscience.* 01 2018;387:72-84.

136. Navratilova E, Xie JY, Okun A, Qu C, Eyde N, Ci S, et al. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward–valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 desembre 2012;109(50):20709-13.
137. Büchel C. The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. Meulders A, Harper DM, editors. *eLife*. 27 març 2023;12:e81795.
138. Maier SF, Seligman MEP. Learned Helplessness at Fifty: Insights from Neuroscience. *Psychol Rev*. juliol 2016;123(4):349-67.
139. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. setembre 2009;47(3):987-94.
140. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 19 novembre 1965;150(3699):971-9.
141. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and Emotion: A Biopsychosocial Review of Recent Research. *J Clin Psychol*. setembre 2011;67(9):942-68.
142. Cao H, Gao YJ, Ren WH, Li TT, Duan KZ, Cui YH, et al. Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase in the Anterior Cingulate Cortex Contributes to the Induction and Expression of Affective Pain. *J Neurosci*. 11 març 2009;29(10):3307-21.
143. Johnson MK, Nolen-Hoeksema S, Mitchell KJ, Levin Y. Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*. desembre 2009;4(4):313-27.
144. Abdallah CG, Geha P. Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress*. 1 febrer 2017;1:2470547017704763.
145. Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. *Neuron*. 26 gener 2012;73(2):219-34.
146. Chen T, Wang J, Wang YQ, Chu YX. Current Understanding of the Neural Circuitry in the Comorbidity of Chronic Pain and Anxiety. *Neural Plast*. 2022;2022:4217593.
147. Zhuo M. Neural Mechanisms Underlying Anxiety-Chronic Pain Interactions. *Trends Neurosci*. març 2016;39(3):136-45.
148. Borsook D, Linnman C, Faria V, Strassman AM, Becerra L, Elman I. Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 setembre 2016;68:282-97.
149. Franklin KB. Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? *Pharmacol Biochem Behav*. abril 1998;59(4):993-1002.



150. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 setembre 2001;98(20):11818-23.
151. DeVeugh-Geiss AM, West SL, Miller WC, Sleath B, Gaynes BN, Kroenke K. The adverse effects of comorbid pain on depression outcomes in primary care patients: results from the ARTIST trial. *Pain Med*. maig 2010;11(5):732-41.
152. Gandhi W, Rosenek NR, Harrison R, Salomons TV. Functional connectivity of the amygdala is linked to individual differences in emotional pain facilitation. *PAIN*. febrer 2020;161(2):300-7.
153. Amtmann D, Askew RL, Kim J, Chung H, Ehde DM, Bombardier CH, et al. Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*. febrer 2015;60(1):81-90.
154. Børsbo B, Peolsson M, Gerdle B. The complex interplay between pain intensity, depression, anxiety and catastrophising with respect to quality of life and disability. *Disabil Rehabil*. 2009;31(19):1605-13.
155. Ma Y, Xiang Q, Yan C, Liao H, Wang J. Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry*. 6 setembre 2021;21:436.
156. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain*. juny 1997;13(2):116-37.
157. Lerman SF, Rudich Z, Brill S, Shalev H, Shahar G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosom Med*. abril 2015;77(3):333-41.
158. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, et al. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. desembre 2013;14(12 Suppl):T75-90.
159. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol*. juny 2013;9(6):340-50.
160. Hassett AL, Finan PH. The Role of Resilience in the Clinical Management of Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. juny 2016;20(6):39.
161. Finan PH, Quartana PJ, Smith MT. Positive and negative affect dimensions in chronic knee osteoarthritis: effects on clinical and laboratory pain. *Psychosom Med*. juny 2013;75(5):463-70.
162. Strand EB, Kerns RD, Christie A, Haavik-Nilsen K, Klokke M, Finset A. Higher levels of pain readiness to change and more positive affect reduce pain reports--a weekly assessment study on arthritis patients. *Pain*. febrer 2007;127(3):204-13.

163. Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav.* març 2013;7(1):1-14.
164. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci.* 1 juliol 2012;15(8):1117-9.
165. Baker KS, Gibson S, Georgiou-Karistianis N, Roth RM, Giummarra MJ. Everyday Executive Functioning in Chronic Pain: Specific Deficits in Working Memory and Emotion Control, Predicted by Mood, Medications, and Pain Interference. *The Clinical Journal of Pain.* agost 2016;32(8):673.
166. Jensen MP, Hakimian S, Ehde DM, Day MA, Pettet MW, Yoshino A, et al. Pain-related beliefs, cognitive processes, and electroencephalography band power as predictors and mediators of the effects of psychological chronic pain interventions. *Pain.* 1 juliol 2021;162(7):2036-50.
167. Wicksell RK, Kanstrup M, Kemani MK, Holmström L. Pain Interference Mediates the Relationship between Pain and Functioning in Pediatric Chronic Pain. *Front Psychol.* 26 desembre 2016;7:1978.
168. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, et al. Patterns of multisite pain and associations with risk factors. *Pain.* setembre 2013;154(9):1769-77.
169. Miettinen T, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Linton SJ, Kalso E. Pain interference type and level guide the assessment process in chronic pain: Categorizing pain patients entering tertiary pain treatment with the Brief Pain Inventory. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221437.
170. Zambelli Z, Halstead EJ, Fidalgo AR, Dimitriou D. Good Sleep Quality Improves the Relationship Between Pain and Depression Among Individuals With Chronic Pain. *Front Psychol.* 7 maig 2021;12:668930.
171. Murray CB, Patel KV, Twiddy H, Sturgeon JA, Palermo TM. Age differences in cognitive–affective processes in adults with chronic pain. *Eur J Pain.* maig 2021;25(5):1041-52.
172. Cook AJ, Brawer PA, Vowles KE. The fear-avoidance model of chronic pain: validation and age analysis using structural equation modeling. *Pain.* abril 2006;121(3):195-206.
173. Cacioppo JT, Hawkley LC, Thisted RA. Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychol Aging.* juny 2010;25(2):453-63.
174. Jones A, Zachariae R. Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response. *British Journal of Health Psychology.* 2004;9(3):405-18.

175. Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WHR. Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp.* febrer 2009;30(2):689-98.
176. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain.* maig 2009;10(5):447-85.
177. Cattaneo G, Bartrés-Faz D, Morris TP, Sánchez JS, Macià D, Tarrero C, et al. The Barcelona Brain Health Initiative: A Cohort Study to Define and Promote Determinants of Brain Health. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 11 octubre 2018 [citat 18 agost 2020];10. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204574/>
178. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet.* 16 desembre 2017;390(10113):2673-734.
179. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälähti E, Helisalme S, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 abril 2018;75(4):462-70.
180. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Med Clin North Am.* setembre 2017;101(5):987-1004.
181. Taekman JM, Bonakdar R. Integrative Pain Management Must Include Diet Considerations. *Anesth Analg.* juliol 2018;127(1):305.
182. Miranda H, Kaila-Kangas L, Heliövaara M, Leino-Arjas P, Haukka E, Liira J, et al. Musculoskeletal pain at multiple sites and its effects on work ability in a general working population. *Occup Environ Med.* juliol 2010;67(7):449-55.
183. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* novembre 2017;76(11):1815-22.
184. Gentili C, Rickardsson J, Zetterqvist V, Simons LE, Lekander M, Wicksell RK. Psychological Flexibility as a Resilience Factor in Individuals With Chronic Pain. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2019 [citat 15 febrer 2022];10. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.02016>
185. Gonzalez CE, Okunbor JI, Parker R, Owens MA, White DM, Merlin JS, et al. Pain-Specific Resilience in People Living With HIV and Chronic Pain: Beneficial Associations With Coping Strategies and Catastrophizing. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2019 [citat 15 febrer 2022];10. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.02046>
186. You B, Wen H, Jackson T. Identifying resting state differences salient for resilience to chronic pain based on machine learning multivariate pattern analysis. *Psychophysiology.* 12 agost 2021;e13921.

187. Sturgeon JA, Zautra AJ. Psychological resilience, pain catastrophizing, and positive emotions: perspectives on comprehensive modeling of individual pain adaptation. *Curr Pain Headache Rep.* març 2013;17(3):317.
188. Tanner JJ, Johnson AJ, Terry EL, Cardoso J, Garvan C, Staud R, et al. Resilience, pain, and the brain: Relationships differ by sociodemographics. *J Neurosci Res.* maig 2021;99(5):1207-35.
189. Wilson JM, Colebaugh CA, Flowers KM, Edwards RR, Schreiber KL. Profiles of Risk and Resilience in Chronic Pain: Loneliness, Social Support, Mindfulness, and Optimism Coming out of the First Pandemic Year. *Pain Med.* 19 maig 2022;23(12):2010-21.
190. France CR, Ysidron DW, Slepian PM, French DJ, Evans RT. Pain resilience and catastrophizing combine to predict functional restoration program outcomes. *Health Psychol.* juliol 2020;39(7):573-9.
191. Ferreira VM, Sherman AM. The relationship of optimism, pain and social support to well-being in older adults with osteoarthritis. *Aging & Mental Health.* 1 gener 2007;11(1):89-98.
192. Karoly P, Ruehlman LS. Psychological «resilience» and its correlates in chronic pain: findings from a national community sample. *Pain.* juliol 2006;123(1-2):90-7.
193. Newton-John TRO. Negotiating the Maze: Risk Factors for Suicidal Behavior in Chronic Pain Patients. *Curr Pain Headache Rep.* 5 agost 2014;18(9):447.
194. Ong AD, Zautra AJ, Reid MC. Psychological Resilience Predicts Decreases in Pain Catastrophizing Through Positive Emotions. *Psychol Aging.* setembre 2010;25(3):516-23.
195. Strand EB, Zautra AJ, Thoresen M, Ødegård S, Uhlig T, Finset A. Positive affect as a factor of resilience in the pain—negative affect relationship in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Psychosomatic Research.* 1 maig 2006;60(5):477-84.
196. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 2017;4:CD011279.
197. Lee JS, Kang SJ. The effects of strength exercise and walking on lumbar function, pain level, and body composition in chronic back pain patients. *J Exerc Rehabil.* 31 octubre 2016;12(5):463-70.
198. López-Martínez AE, Esteve-Zarazaga R, Ramírez-Maestre C. Perceived social support and coping responses are independent variables explaining pain adjustment among chronic pain patients. *J Pain.* abril 2008;9(4):373-9.
199. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical

- outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 25 setembre 2013;310(12):1263-73.
200. Sibille KT, King C, Garrett TJ, Glover TL, Zhang H, Chen H, et al. Omega-6:Omega-3 PUFA Ratio, Pain, Functioning, and Distress in Adults with Knee Pain. *Clin J Pain*. febrer 2018;34(2):182-9.
  201. Sibille KT, Steingrimsdóttir ÓA, Fillingim RB, Stubhaug A, Schirmer H, Chen H, et al. Investigating the Burden of Chronic Pain: An Inflammatory and Metabolic Composite. *Pain Research and Management*. 2 juny 2016;2016:e7657329.
  202. Hassett AL, Epel E, Clauw DJ, Harris RE, Harte SE, Kairys A, et al. Pain Is Associated With Short Leukocyte Telomere Length in Women With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 1 octubre 2012;13(10):959-69.
  203. Sibille KT, Chen H, Bartley EJ, Riley J, Glover TL, King CD, et al. Accelerated aging in adults with knee osteoarthritis pain: consideration for frequency, intensity, time, and total pain sites. *Pain Rep*. maig 2017;2(3):e591.
  204. Sibille KT, Langae T, Burkley B, Gong Y, Glover TL, King C, et al. Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Mol Pain*. 12 febrer 2012;8:12.
  205. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 desembre 2004;101(49):17312-5.
  206. Sibille KT, Witek-Janusek L, Mathews HL, Fillingim RB. Telomeres and epigenetics: Potential relevance to chronic pain. *Pain*. setembre 2012;153(9):1789.
  207. Cathomas F, Murrough JW, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. *Biol Psychiatry*. 15 setembre 2019;86(6):410-20.
  208. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ Res*. setembre 2020;188:109890.
  209. Osório C, Probert T, Jones E, Young AH, Robbins I. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience. *Behav Med*. 2017;43(4):307-22.
  210. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 gener 2019;7(1):156-164.e1.
  211. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. setembre 2020;16(9):1305-11.

212. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. març 2002;8(3):448-60.
213. Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia*. agost 2009;47(10):2015-28.
214. Barulli DJ, Rakitin BC, Lemaire P, Stern Y. The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *J Int Neuropsychol Soc*. agost 2013;19(7):841-4.
215. Reynoso-Alcántara V, Silva-Pereyra J, Fernández-Harmony T, Mondragón-Maya A. Principales efectos de la reserva cognitiva sobre diversas enfermedades: una revisión sistemática. *Psiquiatría Biológica*. maig 2018;25(2):53-67.
216. Pertl MM, Hannigan C, Brennan S, Robertson IH, Lawlor BA. Cognitive reserve and self-efficacy as moderators of the relationship between stress exposure and executive functioning among spousal dementia caregivers. *Int Psychogeriatr*. abril 2017;29(4):615-25.
217. Opdebeeck C, Matthews FE, Wu YT, Woods RT, Brayne C, Clare L. Cognitive reserve as a moderator of the negative association between mood and cognition: evidence from a population-representative cohort. *Psychol Med*. gener 2018;48(1):61-71.
218. Gomez-Beldarrain M, Oroz I, Zapirain BG, Ruanova BF, Fernandez YG, Cabrera A, et al. Right fronto-insular white matter tracts link cognitive reserve and pain in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*. 1 febrer 2016;17(1):4.
219. Gómez-Beldarrain M, Anton-Ladislaó A, Aguirre-Larracochea U, Oroz I, García-Moncó JC. Low cognitive reserve is associated with chronic migraine with medication overuse and poor quality of life. *Cephalalgia*. juliol 2015;35(8):683-91.
220. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice, and Scientific Inquiry. *Ann Fam Med*. novembre 2004;2(6):576-82.
221. Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 2018;87(Pt B):168-82.
222. Burns JW, Day MA, Thorn BE. Is reduction in pain catastrophizing a therapeutic mechanism specific to cognitive-behavioral therapy for chronic pain? *Transl Behav Med*. març 2012;2(1):22-9.
223. McDonald WM. Overview of Neurocognitive Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. gener 2017;15(1):4-12.
224. Moore DJ, Meints SM, Lazaridou A, Johnson D, Franceschelli O, Cornelius M, et al. The Effect of Induced and Chronic Pain on Attention. *J Pain*. novembre 2019;20(11):1353-61.

225. Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K, Tabor A, McFarlane A, Lorimer Moseley G. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. agost 2013;154(8):1181-96.
226. McCabe DP, Roediger HL, McDaniel MA, Balota DA, Hambrick DZ. The Relationship Between Working Memory Capacity and Executive Functioning: Evidence for a Common Executive Attention Construct. *Neuropsychology*. març 2010;24(2):222-43.
227. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev*. novembre 2014;34(7):563-79.
228. Bunk S, Preis L, Zuidema S, Lautenbacher S, Kunz M. Executive Functions and Pain A Systematic Review. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2019;30(3):169-96.
229. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. març 2011;93(3):385-404.
230. Mazza S, Frot M, Rey AE. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 2018;87(Pt B):183-92.
231. Martucci KT, Mackey SC. Neuroimaging of Pain: Human Evidence and Clinical Relevance of Central Nervous System Processes and Modulation. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1241-54.
232. Higgins DM, Martin AM, Baker DG, Vasterling JJ, Risbrough V. The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *Clin J Pain*. març 2018;34(3):262-75.
233. Khera T, Rangasamy V. Cognition and Pain: A Review. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2021 [citat 18 març 2023];12. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.673962>
234. Barnhart WR, Buelow MT, Trost Z. Effects of acute pain and pain-related fear on risky decision-making and effort during cognitive tests. *J Clin Exp Neuropsychol*. desembre 2019;41(10):1033-47.
235. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodríguez A, Bechara A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol*. febrer 2009;24(1):113-22.
236. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, Boscardin WJ, Covinsky KE, Smith AK. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med*. 01 2017;177(8):1146-53.
237. Wang J, Xu W, Sun S, Yu S, Fan L. Headache disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The Journal of Headache and Pain*. 11 octubre 2018;19(1):95.

238. de Aguiar GPCG, Saraiva MD, Khazaal EJB, de Andrade DC, Jacob-Filho W, Suemoto CK. Persistent pain and cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis from longitudinal studies. *PAIN*. octobre 2020;161(10):2236.
239. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJM, Veldhuijzen DS, Kessels RPC. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain*. gener 2011;27(1):70-5.
240. Jacobs JV, Henry SM, Horak FB. What If Low Back Pain Is the Most Prevalent Parkinsonism in the World? *Front Neurol*. 2018;9:313.
241. Gunnarsson H, Grahn B, Agerström J. Impaired psychomotor ability and attention in patients with persistent pain: a cross-sectional comparative study. *J Pain Res*. 17 octobre 2016;9:825-35.
242. Miendlarzewska E, Van Elswijk G, Cannistraci C, van Ee R. Working Memory Load Attenuates Emotional Enhancement in Recognition Memory. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2013 [citat 24 març 2023];4. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2013.00112>
243. Aaron RV, Fisher EA, de la Vega R, Lumley MA, Palermo TM. Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. maig 2019;160(5):994-1006.
244. Shibata M, Ninomiya T, Jensen MP, Anno K, Yonemoto K, Makino S, et al. Alexithymia Is Associated with Greater Risk of Chronic Pain and Negative Affect and with Lower Life Satisfaction in a General Population: The Hisayama Study. *PLOS ONE*. 12 març 2014;9(3):e90984.
245. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA, Duschek S. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Front Psychol*. 2018;9:377.
246. Makino S, Jensen MP, Arimura T, Obata T, Anno K, Iwaki R, et al. Alexithymia and chronic pain: The role of negative affectivity. *The Clinical Journal of Pain*. 2013;29:354-61.
247. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371.
248. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(6):352-63.
249. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, et al. Optimized Antidepressant Therapy and Pain Self-Management in Primary Care Patients with Depression and Musculoskeletal Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 27 maig 2009;301(20):2099-110.



250. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, Baron R, Polydefkis M, Tracey I, et al. The Potential Role of Sensory Testing, Skin Biopsy, and Functional Brain Imaging as Biomarkers in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Considerations. *J Pain*. juliol 2017;18(7):757-77.
251. Ploner M, May ES. Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research-current state and future perspectives. *Pain*. febrer 2018;159(2):206-11.
252. May ES, Nickel MM, Ta Dinh S, Tiemann L, Heitmann H, Voth I, et al. Prefrontal gamma oscillations reflect ongoing pain intensity in chronic back pain patients. *Hum Brain Mapp*. gener 2019;40(1):293-305.
253. Reckziegel D, Vachon-Presseau E, Petre B, Schnitzer TJ, Baliki MN, Apkarian AV. Deconstructing biomarkers for chronic pain: context- and hypothesis-dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain*. maig 2019;160 Suppl 1:S37-48.
254. Apkarian AV, Reckziegel D. Peripheral and central viewpoints of chronic pain, and translational implications. *Neurosci Lett*. 29 maig 2019;702:3-5.
255. Dahlhamer J. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 [citat 24 gener 2022];67. Disponible a: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6736a2.htm>
256. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, Fernández-Palacín F, Micó JA, Torres LM, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. abril 2015;16(4):811-22.
257. Satghare P, Chong SA, Vaingankar J, Picco L, Abdin E, Chua BY, et al. Prevalence and Correlates of Pain in People Aged 60 Years and above in Singapore: Results from the WiSE Study. *Pain Res Manag*. 2016;2016:7852397.
258. Wettstein M, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Pain Intensity, Disability, and Quality of Life in Patients with Chronic Low Back Pain: Does Age Matter? *Pain Med*. març 2019;20(3):464-75.
259. Schlitt F, Schmidt K, Merz CJ, Wolf OT, Kleine-Borgmann J, Elsenbruch S, et al. Impaired pain-related threat and safety learning in patients with chronic back pain. *Pain*. 1 agost 2022;163(8):1560-70.
260. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain*. desembre 2018;159(12):2421-36.
261. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 29 maig 2021;397(10289):2082-97.
262. Nalamachu S. An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *Am J Manag Care*. novembre 2013;19(14 Suppl):s261-266.

263. Wood H. Anti-inflammatory drugs could cause chronic pain. *Nat Rev Neurol*. juliol 2022;18(7):382-382.
264. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain – clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep*. 1 novembre 2013;65(6):1611-21.
265. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*. desembre 2013;119(6):1453-64.
266. Yarborough BJH, Stumbo SP, Stoneburner A, Smith N, Dobscha SK, Deyo RA, et al. Correlates of Benzodiazepine Use and Adverse Outcomes Among Patients with Chronic Pain Prescribed Long-term Opioid Therapy. *Pain Med*. 1 juny 2019;20(6):1148-55.
267. Lotze M, Moseley GL. Theoretical Considerations for Chronic Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*. 1 setembre 2015;95(9):1316-20.
268. Moseley GL, Butler DS. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain*. setembre 2015;16(9):807-13.
269. Moseley L. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Aust J Physiother*. 2002;48(4):297-302.
270. Díaz-Cerrillo JL, Rondón-Ramos A, Pérez-González R, Clavero-Cano S. Ensayo no aleatorizado de una intervención educativa basada en principios cognitivo-conductuales para pacientes con lumbalgia crónica inespecífica atendidos en fisioterapia de atención primaria. *Atención Primaria* [Internet]. [citad 10 febrer 2016]; Disponible a: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656715003406>
271. Miller J, MacDermid JC, Walton DM, Richardson J. Chronic pain self-management support with pain science education and exercise (COMMENCE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 14 octubre 2015;16:462.
272. Moseley GL, Nicholas MK, Hodges PW. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *Clin J Pain*. octubre 2004;20(5):324-30.
273. McCracken LM, Vowles KE. Acceptance and commitment therapy and mindfulness for chronic pain: model, process, and progress. *Am Psychol*. març 2014;69(2):178-87.
274. McCracken LM. Learning to live with the pain: acceptance of pain predicts adjustment in persons with chronic pain. *Pain*. gener 1998;74(1):21-7.
275. Ngô TL. [Acceptance and mindfulness-based cognitive-behavioral therapies]. *Sante Ment Que*. 2013;38(2):35-63.
276. Trompetter HR, Bohlmeijer ET, Fox JP, Schreurs KMG. Psychological flexibility and catastrophizing as associated change mechanisms during online Acceptance

- & Commitment Therapy for chronic pain. *Behav Res Ther.* novembre 2015;74:50-9.
277. Vowles KE, McCracken LM. Acceptance and values-based action in chronic pain: a study of treatment effectiveness and process. *J Consult Clin Psychol.* juny 2008;76(3):397-407.
278. Vowles KE, Sowden G, Ashworth J. A comprehensive examination of the model underlying acceptance and commitment therapy for chronic pain. *Behav Ther.* maig 2014;45(3):390-401.
279. Bowering KJ, O'Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* gener 2013;14(1):3-13.
280. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology.* 6 gener 2015;84(1):89-96.
281. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain.* març 2004;108(1-2):192-8.
282. Priganc VW, Stralka SW. Graded Motor Imagery. *Journal of Hand Therapy.* abril 2011;24(2):164-9.
283. Walz AD, Usichenko T, Moseley GL, Lotze M. Graded motor imagery and the impact on pain processing in a case of CRPS. *Clin J Pain.* març 2013;29(3):276-9.
284. Daffada PJ, Walsh N, McCabe CS, Palmer S. The impact of cortical remapping interventions on pain and disability in chronic low back pain: a systematic review. *Physiotherapy.* març 2015;101(1):25-33.
285. Li A, Montaña Z, Chen VJ, Gold JI. Virtual reality and pain management: current trends and future directions. *Pain Manag.* març 2011;1(2):147-57.
286. Yoshino A, Okamoto Y, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Shibasaki C, et al. Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychol Med.* maig 2018;48(7):1148-56.
287. Decker E, Philippot P, Bourgey-Trouillet M, Blain H, Trouillet R. [Interventions based on mindfulness for the elderly chronic pain: review of the literature]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* juny 2015;13(2):147-56.
288. Hatchard T, Lepage C, Hutton B, Skidmore B, Poulin PA. Comparative evaluation of group-based mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioral therapy for the treatment and management of chronic pain disorders: protocol for a systematic review and meta-analysis with indirect comparisons. *Syst Rev.* 10 novembre 2014;3:134.
289. la Cour P, Petersen M. Effects of mindfulness meditation on chronic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med.* abril 2015;16(4):641-52.

290. Lee C, Crawford C, Hickey A, Active Self-Care Therapies for Pain (PACT) Working Group. Mind–Body Therapies for the Self-Management of Chronic Pain Symptoms. *Pain Medicine*. abril 2014;15(S1):S21-39.
291. Blödt S, Pach D, Roll S, Witt CM. Effectiveness of app-based relaxation for patients with chronic low back pain (Relaxback) and chronic neck pain (Relaxneck): study protocol for two randomized pragmatic trials. *Trials*. 15 desembre 2014;15:490.
292. Jeitler M, Brunnhuber S, Meier L, Lüdtke R, Büssing A, Kessler C, et al. Effectiveness of jyoti meditation for patients with chronic neck pain and psychological distress--a randomized controlled clinical trial. *J Pain. gener* 2015;16(1):77-86.
293. Rod K. Observing the Effects of Mindfulness-Based Meditation on Anxiety and Depression in Chronic Pain Patients. *Psychiatr Danub*. setembre 2015;27 Suppl 1:S209-211.
294. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. febrer 2015;29(1):120-30.
295. Bergbom S, Boersma K, Overmeer T, Linton SJ. Relationship among pain catastrophizing, depressed mood, and outcomes across physical therapy treatments. *Phys Ther*. maig 2011;91(5):754-64.
296. Geneen L, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin L, Smith B. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(1).
297. Hassett AL, Williams DA. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. abril 2011;25(2):299-309.
298. Malinowski P, Shalamanova L. Meditation and Cognitive Ageing: the Role of Mindfulness Meditation in Building Cognitive Reserve. *J Cogn Enhanc*. 1 juny 2017;1(2):96-106.
299. Nair AK, Kutty B. Meditation, Cognitive Reserve and the Neural Basis of Consciousness. En: *Self, Culture and Consciousness: Interdisciplinary Convergences on Knowing and Being*. 2017. p. 51-8.
300. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in Neurobiology*. 10 desembre 2009;89(4):369-82.
301. Song S, Gaynor AM, Gazes Y, Lee S, Xu Q, Habeck C, et al. Physical activity moderates the association between white matter hyperintensity burden and cognitive change. *Frontiers in Aging Neuroscience [Internet]*. 2022 [citat 25 abril 2023];14. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.945645>

302. Knotkova H, PhD, Woods AJ, PhD, Bikson M, PhD, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): What Pain Practitioners Need to Know [Internet]. Practical Pain Management. [citad 20 setembre 2021]. Disponible a: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/interventional/stimulator/s/transcranial-direct-current-stimulation-tdcs-what-pain>
303. Jordan AD, Ryan S, Tyszkowski T, Peltier SJ, Rahman-Filipiak A, Hampstead BM. High-definition transcranial direct current stimulation enhances network segregation during spatial navigation in mild cognitive impairment. *Cereb Cortex*. 9 novembre 2022;32(22):5230-41.
304. Peña-Gómez C, Sala-Lonch R, Junqué C, Clemente IC, Vidal D, Bargalló N, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul*. juliol 2012;5(3):252-63.
305. Chou T, Hooley JM, Camprodon JA. Transcranial direct current stimulation of default mode network parietal nodes decreases negative mind-wandering about the past. *Cognitive Therapy and Research*. 2020;44(1):10-20.

