

## LAVORO ORIGINALE

# Valutazione del ritmo circadiano del dolore e della rigidità nelle malattie reumatiche secondo la metodica EMA (Ecologic Momentary Assessment): compliance del paziente con un diario elettronico

## *Assessment of circadian rhythm in pain and stiffness in rheumatic diseases according the EMA (Ecologic Momentary Assessment) method: patient compliance with an electronic diary*

F. Salaffi<sup>1</sup>, A. Stancati<sup>1</sup>, R. Procaccini<sup>1</sup>, F. Cioni<sup>2</sup>, W. Grassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche;

<sup>2</sup>Servizio Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

### SUMMARY

**Background:** Many researchers have used paper diaries in an attempt to capture patient experience. However, patient non-compliance with written diary protocols is a serious problem for researchers. Electronic patient experience diaries (eDiary) facilitate Ecologic Momentary Assessment (EMA) study designs by allowing the researcher to administer flexible, programmable assessments and mark each record with a time and date stamp.

**Objectives:** The objectives of the current study were to evaluate methodological issues associated with real-time pain reports (EMA) using electronic patient experience diaries, to quantify compliance (percentage of the total number of diary reports scheduled that were actually completed), and to examine the circadian rhythm in pain and stiffness of patients with rheumatic diseases in an ecologically valid manner.

**Methods:** In this cross-sectional study we examined 49 patients with rheumatic diseases (14 patients with rheumatoid arthritis, 18 with fibromyalgia and 17 with osteoarthritis of the knee), attending the care facilities of the Department of Rheumatology of Università Politecnica delle Marche. All patients fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) criteria. The assessment of pain and stiffness in all patients were repeated seven times a day (8 A.M., 10 A.M., 12 A.M., 2 P.M., 4 P.M., 6 P.M. and 8 P.M.) on seven consecutive days using an electronic diary (DataLogger® - Pain Level Recorder). A datalogger is newly developed electronic instrument that records measurements of pain and stiffness over time. Dataloggers are small, battery-powered devices that are equipped with a microprocessor. Specific software is then used to select logging parameters (sampling intervals, start time, etc.) and view/analyse the collected data. Compliance is based on the time and date record that was automatically recorded by the devices.

**Results:** Using the data from the electronic diary, we determined that the average verified compliance rate for pain and stiffness were 93.8 and 93.6%, respectively. The two highest compliance rates were observed in patients with rheumatoid arthritis (95.6 and 95.2%, respectively). There were no statistically significant difference in compliance between females and males or patients above or below 60 years old. Significant circadian rhythms in patients with RA and OA of the knee were detected in pain and stiffness. No rhythm in pain or stiffness was observed in subjects with fibromyalgia.

**Conclusions:** We conclude that collection of subjective data using electronic diary in rheumatologic setting is a feasible method than can be adopted with high compliance rates across a range of patient demographic subgroups. The identification of diurnal cycles of self-reported pain and stiffness, using EMA method, has important implications for patients with respect to planning their daily activities and in developing individual therapeutic programs with respect to diurnal variability, which therefore may be more effective.

Reumatismo, 2005; 57(4):238-249

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Fausto Salaffi  
Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche  
Ospedale A. Murri  
Via dei Colli, 52 - 60035 Jesi (AN)  
E-mail: fsalaff@tin.it

### INTRODUZIONE

Il dolore in corso di malattie reumatiche croniche assume un ruolo primario, non solo come indice di attività e di severità di malattia, ma anche

nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine (1-7). Il suo considerevole impatto sul paziente, le complesse interrelazioni sullo stato psico-affettivo (8-10) e le rilevanti conseguenze socio-economiche (11, 12) comportano, pertanto, l'esigenza di una attenta valutazione delle componenti soggettive e comportamentali.

L'introduzione delle scale di valutazione verbali e numeriche (verbal rating scales e numerical rating scales), dei diari clinici e dei questionari semantici rappresenta il primo passo nello studio della componente soggettiva del dolore (13). Tali metodiche partono, cioè, dal presupposto che la capacità dei pazienti di ricordare con precisione l'esperienza dolorosa, la cosiddetta "pain memory", sia precisa ed affidabile (14, 15). Spesso, viene richiesto al paziente non solo di ricordare esattamente i dettagli dell'esperienza algica, ma di esprimere un giudizio sintetico sulle caratteristiche del dolore: la frequenza (quante volte ha avuto dolore nell'arco della settimana o del mese passato), l'intensità (il livello medio di dolore che ha avvertito) o aspetti ancora più complessi (se, ad esempio, ha avuto più riacutizzazioni al mattino o alla sera e se tali episodi sono risultati associati a situazioni di stress). Ricerche sulla "pain memory" dimostrano che il ricordo di una esperienza di dolore non è una riproduzione esatta dell'evento, essendo modulata da numerose variabili (16). È noto, ad esempio, come diversi pazienti con dolore cronico tendano a sovrastimare i livelli di intensità del dolore (15, 16). Il dolore "pre-test", e cioè il livello del dolore prima della misurazione, è un parametro importante; pazienti con elevati livelli di dolore esprimono valutazioni retrospettive più affidabili rispetto ai soggetti con più bassi livelli (15, 16). La sede dello stimolo doloroso è un'altra variabile significativa; soggetti con lombalgia o cervicotalgia cronica risultano, ad esempio, più attenti nel ricordare la loro esperienza algica, rispetto a pazienti con cefalea o con dolori addominali (17, 18). Fattori demografici (età, sesso, stato civile) e di natura psico-sociale influenzano, inoltre, i processi di autovalutazione dell'esperienza algica (19, 20).

Le informazioni relative al dolore, raccolte nel contesto di una visita, o di un ricovero sono, pertanto, dati "retrospettivi", richiamati dalla memoria autobiografica del paziente, secondo una logica "medico-centrica" (21, 22). La recente adozione, in numerosi campi della medicina, della tecnica EMA (Ecologic Momentary Assessment) (23-26) nella valutazione di fenomeni complessi, fra i quali l'intensità del dolore e l'impatto che esso

determina sulla disabilità fisica, sullo stato psico-affettivo e più in generale sulla qualità della vita, ha introdotto una moderna prospettiva nell'approccio alla gestione di tali pazienti. Gli studi condotti con tale metodo hanno come principale attore il paziente e si propongono di campionare, con il giudizio espresso dal paziente stesso, e ad intervalli di tempo prefissati, i dati relativi a problematiche specifiche (es. l'intensità del dolore, il grado di ansia o di depressione, la compromissione funzionale o più in generale la qualità della vita) del suo vissuto quotidiano. La metodica EMA si caratterizza per due principali aspetti (23):

- "**Ecologic**", analizza il paziente nel suo abituale "habitat", tenendo conto delle sue esperienze quotidiane, del suo lavoro, della sua vita di relazione (in sostanza della sua "real life") (23). Tale caratteristica è in contrasto con il tradizionale approccio clinico, nel quale il paziente viene valutato in un contesto completamente diverso, rispetto al suo habitat quotidiano.

- "**Momentary**", si riferisce alla capacità che la metodica presenta di registrare i parametri in tempo reale, nel momento stesso in cui vengono vissuti dal soggetto, in "real time". Tale caratteristica permette di poter superare le problematiche connesse alla "memoria del dolore", consentendo una interpretazione reale dell'esperienza sensoriale (23, 26).

L'attuale disponibilità di diari elettronici (*eDiary*) e la realizzazione di idonee piattaforme hardware e software, hanno aperto nuovi orizzonti nell'applicabilità della tecnica EMA, anche in campo reumatologico. L'adozione di specifici accorgimenti nella realizzazione dei dispositivi di rilevazione elettronica si riflettono in una serie di vantaggi pratici che rendono la metodica più facilmente comprensibile al paziente con conseguente miglioramento della compliance nei confronti dello strumento elettronico, rispetto al corrispettivo cartaceo (diari tradizionali) (22, 27-32). Lo scopo principale del presente studio è stato quello di verificare l'applicabilità della metodica EMA in una casistica di pazienti affetti da artrite reumatoide, da fibromialgia e da gonartrosi sintomatica nella rilevazione del dolore e della rigidità, mediante l'utilizzo di un diario elettronico, il *Datalogger® - Pain Level Recorder*. Si è, in particolare, inteso valutare:

- l'accettabilità della metodica EMA e dello strumento elettronico di rilevazione;
- le caratteristiche di ritmicità circadiana dei due parametri clinici nelle tre malattie reumatiche.

## MATERIALI E METODI

### *Casistica*

Lo studio è stato condotto in 49 pazienti (14 affetti da artrite reumatoide, 18 da fibromialgia e 17 da gonartrosi sintomatica) di età compresa fra 36 e 77 anni, dei 66 inizialmente reclutati presso gli ambulatori e la sezione degenza della Clinica Reumatologica - Università Politecnica delle Marche. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri ACR (American College of Rheumatology) per le patologie prese in esame (33-35).

### *Datalogger - Pain Level Recorder*

Non essendo disponibili in commercio sistemi di rilevazione per studi EMA in lingua italiana e volendo sperimentare sui nostri pazienti le prospettive offerte da questa metodica, nel rispetto delle linee guida proposte da Shiffman e Stone (26, 29, 32), e con la collaborazione dei responsabili scientifici e tecnici della divisione multimediale della Mattioli 1885 S.p.A. Casa Editrice, nell'agosto 2003 è stata portata a termine la realizzazione di un modello operativo di sistema EMA. Esso è costituito da un dispositivo di rilevazione denominato "DataLogger® - Pain Level Recorder" (Fig. 1) e da un software di gestione programmato in C++ funzionante su piattaforme Microsoft Windows. Il DataLogger® è costituito da un "case" in materiale plastico resistente agli urti ed impermeabile, dotato di display a cristalli liquidi, in grado di visualizzare fino a 126 caratteri, e di un dispositivo di input semplificato, costituito da un tastierino numerico (da 0 a 10). Al suo interno sono alloggiata una scheda madre, che incorpora anche un processore audio a 8 bit per la generazione del segnale acustico e una memoria solida "flash memory" su cui è preinstallato il "firmware", ovvero il software che consente il funzionamento del dispositivo e lo stoccaggio dei dati. L'interfaccia di comunicazione è costituita da una porta seriale, attraverso la quale sono rese possibili le operazioni di programmazione degli studi e di sincronizzazione dei dati con il database integrato nel software di gestione, da installare su una workstation.

Le caratteristiche di accettabilità e comprensibilità del dispositivo elettronico sono state preliminarmente testate in 50 pazienti (14 uomini, 36 donne) affetti da malattie reumatiche (età media 52.26 anni, range 18-82; scolarità elementare 16%, media inferiore 26%, media superiore 48%, laurea 10%), allo scopo di confermarne l'applicabilità (28). La programmazione del presente protocollo di studio,

previo inserimento dei dati socio-anagrafici del paziente, ha previsto un numero complessivo di sette rilevazioni giornaliere, ripetute per sette giorni consecutivi, secondo uno schema orario prefissato: ore 8:00 a.m., ore 10:00 a.m., ore 12:00 a.m., ore 2:00 p.m., ore 4:00 p.m., ore 6:00 p.m., ore 8:00 p.m (Fig. 1). Un segnale acustico, inviterà nel corso della giornata il paziente, ovunque egli si trovi ("real-life") e in quel preciso momento ("real time"), a digitare sulla tastiera dello strumento due numeri compresi fra 0 e 10 (*scala di valutazione numerica*) corrispondenti, rispettivamente, al livello di dolore (dove 0 indica l'assenza di dolore e 10 il massimo dolore possibile) e al livello di rigidità (dove 0 indica l'assenza di rigidità e 10 la massima rigidità possibile). Le rilevazioni "mancate" non possono in nessun modo essere recuperate dal paziente in una seconda fase e vengono, pertanto, registrate come "dato mancante", associato all'orario e al giorno corrispondente. Il DataLogger® veniva consegnato al paziente al termine di una breve seduta di "training", orientata principalmente ad illustrare le modalità di funzionamento del dispositivo e le finalità dello studio. A distanza di una settimana il paziente riconsegnava il dispositivo al centro ed i dati venivano trasferiti, mediante cavo seriale, alla workstation, e quindi elaborati dal software di gestione che li analizzava, costruendo un profilo grafico e calcolando l'area sottesa alla curva ("*area under the curve*" - AUC) (Fig. 2).

### *Analisi statistica*

L'analisi statistica è stata condotta mediante MedCalc® (versione 7.4.2 per Windows XP, Belgio). I punteggi relativi al dolore ed alla rigidità sono stati espressi come media  $\pm$  errore standard (ES). Il confronto fra i punteggi è stato effettuato mediante test ANOVA. In tutti i casi un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato significativo.

## RISULTATI

### *Casistica*

Complessivamente sono stati selezionati 66 pazienti (50 donne e 16 uomini) di età media ( $\pm$ DS) pari a  $61,2 \pm 12,0$  di cui 18 con artrite reumatoide (12 donne e 6 uomini di età media pari a  $63,5 \pm 9,7$  e con durata di malattia pari a  $5,3 \pm 4,1$ ), 23 con fibromialgia (22 donne e 1 uomo di età media pari a  $55,7 \pm 5,3$  e con durata di malattia pari a  $12,7 \pm 3,8$ ) e 25 con gonartrosi sintomatica (16 donne e 9 uomini di età media pari a  $65,5 \pm 9,0$  e con durata di

malattia pari a  $6,8 \pm 4,9$ ). Nella comparazione fra i gruppi, l'età media dei pazienti con fibromialgia è risultata significativamente inferiore ( $p < 0,05$ ) a quelli con gonartrosi. 17 pazienti (11 donne e 6 uo-

mini), di cui 4 affetti da artrite reumatoide, 5 da fibromialgia ed 8 da gonartrosi sintomatica sono stati esclusi dalla valutazione finale per scarsa compliance. Nessuna significativa differenza è stata ri-



a) Schermata iniziale del software di gestione del DataLogger. Consente di accedere a un database integrato oltre a creare, cancellare e modificare i dati relativi ai pazienti e alle prove in corso.



b) Finestra di inserimento dei dati anagrafici del paziente. L'indicizzazione dei pazienti nel database avviene mediante nome e cognome o in alternativa mediante un numero di codice.

c) Finestra di dialogo per la selezione delle funzioni di servizio. Consente di settare l'ora esatta sul datalogger, e di accedere alla programmazione del protocollo.

d) Interfaccia operativa. Visualizza l'archivio pazienti, le prove in atto, e dà accesso alle funzioni di servizio.

Figura 1 - Il DataLogger<sup>®</sup> - Pain Level Recorder.

scontrata in termini di età, sesso e durata di malattia fra i 17 pazienti esclusi dallo studio e i 49 sottoposti alla valutazione finale.

**Percentuale di rilevazioni effettive ottenute mediante DataLogger - Pain Level Recorder**

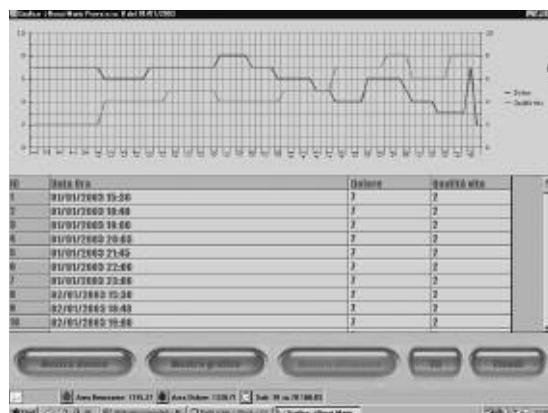
Su un numero programmato di 4.802 rilevazioni (2.401 rilevazioni per il dolore e 2.401 per la rigi-

dità), i pazienti hanno completato 4.503 richieste di registrazione (2.252 per il dolore e 2.251 per la rigidità), corrispondenti al 93,8 % per il parametro dolore e al 93,6% per la rigidità. Considerando complessivamente i due parametri, la frequenza totale di risposta al DataLogger® è risultata pari al 93,7%.

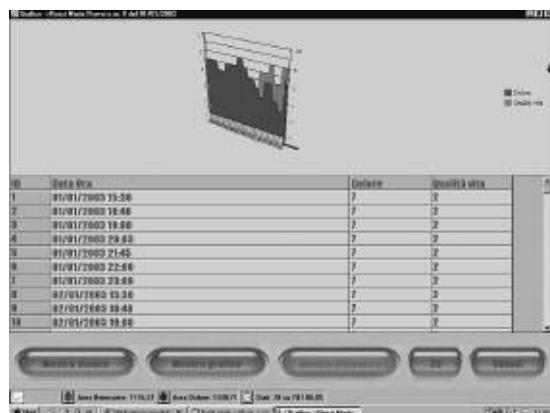
I pazienti con artrite reumatoide hanno dimostrato

a) Personalizzazione studio. Consente di impostare sino a 8 rilevazioni giornaliere.

b) Archivio studi. Consente di salvare e richiamare i diversi protocolli creati.



c) Archivio prove "grafici linee". Visualizza l'archivio prove dei pazienti, con i dati delle singole rilevazioni e l'andamento espresso mediante AUC.

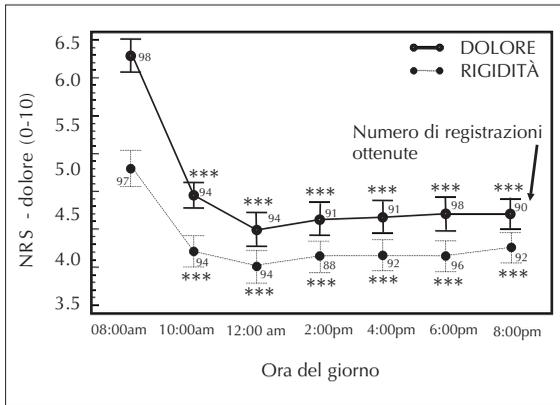


d) Archivio prove "grafici istogrammi". Visualizzazione grafica alternativa.

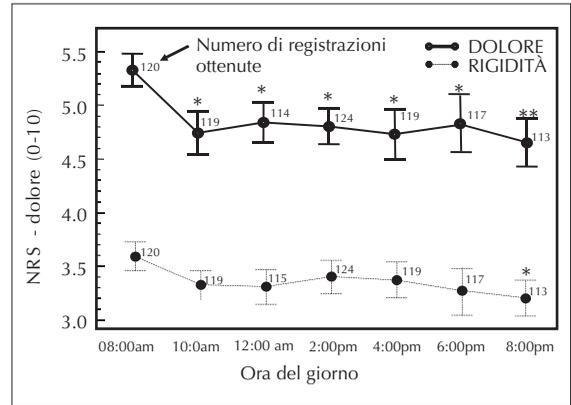
Figura 2 - Il software di gestione del DataLogger® - Pain Level Recorder.

il grado maggiore di “compliance” nei riguardi del diario elettronico con 1.309 rilevazioni sulle 1.372 programmate (656 su 686 per il dolore e 653 su 686 per la rigidità), raggiungendo una frequenza di risposta del 95,6% per il dolore e del 95,2% per la rigidità (totale 95,4%). Nei pazienti con fibromialgia sono state registrate 1.654 rilevazioni rispetto alle 1.764 programmate (826 rilevazioni su 882

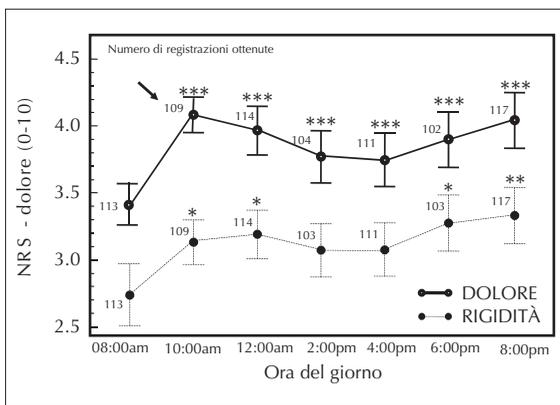
programmate per il dolore e 828 su 882 per la rigidità) con una frequenza di risposta del 93,6% per il dolore e del 93,8% per la rigidità (totale 93,7%). Nei pazienti con gonartrosi sintomatica le registrazioni effettuate sono state 1.540 sulle 1.666 programmate (770 su 883 previste sia per il dolore che per la rigidità), con un rate di risposta totale, per entrambi i parametri, pari al 92,4%. Come risulta dal-



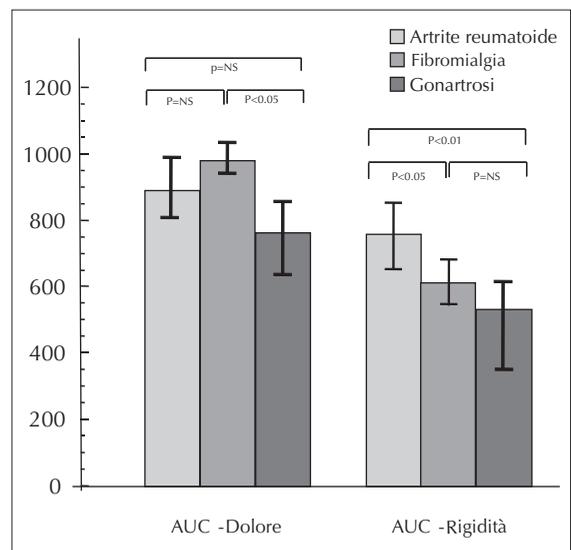
**Figura 3** - Ritmo circadiano del dolore e della rigidità in un gruppo di 14 pazienti affetti da artrite reumatoide, monitorati per sette giorni consecutivi. La linea piena e quella tratteggiata illustrano, rispettivamente, le variazioni dei livelli medi di dolore e rigidità durante l’arco della giornata. I risultati sono riportati come valori medi (± ES). Gli asterischi riportati sopra e sotto, al cerchio pieno, corrispondono alla significatività intragruppo rispetto al valore basale (ore 8:00 am):\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Figura 5** - Ritmo circadiano del dolore e della rigidità in un gruppo di 17 pazienti affetti da gonartrosi sintomatica, monitorati per sette giorni consecutivi. Sono state condotte sette rilevazione al giorno per sette giorni. La linea piena e quella tratteggiata illustrano rispettivamente le variazioni dei livelli medi di dolore e rigidità durante l’arco della giornata. I risultati sono riportati come valori medi (± ES). Gli asterischi riportati sopra e sotto, al cerchio pieno, corrispondono alla significatività intragruppo rispetto al valore basale (ore 8:00 am):\*p<0.05; \*\*p<0.01;\*\*\*p<0.001.



**Figura 4** - Ritmo circadiano del dolore e della rigidità in un gruppo di 18 pazienti affetti da fibromialgia, monitorati per sette giorni consecutivi. La linea piena e quella tratteggiata illustrano rispettivamente le variazioni dei livelli medi di dolore e rigidità durante l’arco della giornata. I risultati sono riportati come valori medi (± ES). Gli asterischi riportati sopra e sotto, al cerchio pieno, corrispondono alla significatività intragruppo rispetto al valore basale (ore 8:00 am):\*p<0.05; \*\*p<0.01.



**Figura 6** - Area sotto la curva (AUC) calcolata per il dolore e la rigidità (valori medi ± ES). Sono indicati i corrispondenti valori di significatività.

le figure 3, 4 e 5 nei pazienti con artrite reumatoide le più alte percentuali di risposta al diario elettronico si sono registrate, sia per il dolore (pari al 100%), che per la rigidità (pari al 98,9%), alla prima rilevazione mattutina (ore 8:00) e nel tardo pomeriggio (ore 18:00). Nei pazienti con gonartrosi, la più elevata percentuale di risposta si è osservata alla rilevazione delle ore 12:00, con un rate del 95,7%, sia per la rigidità che per il dolore e nell'ultima rilevazione serale (ore 20:00) con un rate per entrambi i parametri pari al 98,3%. Infine, nei soggetti affetti da fibromialgia le percentuali massime di risposta al DataLogger® si sono registrate alle ore 8:00 a.m. con analoghi valori per il dolore e la rigidità pari al 95,7% ed alle 14:00 con un rate di risposta del 98,3%. Non sono stati riscontrati differenti rate di risposta nei tre gruppi di pazienti in relazione all'età (>60 anni vs <60 anni), al sesso ed al livello culturale.

### **Ritmicità del dolore e della rigidità**

Allo scopo di valutare il ritmo circadiano del dolore e della rigidità sono stati calcolati i valori medi ( $\pm$  ES) nei tre gruppi di pazienti, per ogni singola giornata e per sette giorni consecutivi, suddividendoli nelle sette rilevazioni quotidiane (ore 8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00). Tali valori sono stati rappresentati, per i singoli gruppi di pazienti nelle figure 3, 4 e 5. Le differenze delle variazioni diurne, sia per il dolore che per la rigidità, rispetto al valore basale al risveglio (ore 8:00), sono state analizzate mediante test ANOVA. Dall'analisi dei dati si evidenzia la presenza di un chiaro ritmo circadiano sia nell'artrite reumatoide che nella gonartrosi. In particolare, nell'artrite reumatoide il sintomo dolore al risveglio risulta essere significativamente più elevato rispetto alle successive registrazioni, con tendenza alla stabilizzazione nel corso della giornata (Fig. 3). Analogo comportamento si è registrato per la rigidità (Fig. 3). Nella gonartrosi, invece, l'intensità del dolore al risveglio è inferiore rispetto a quello dei pazienti con artrite reumatoide, ma aumenta progressivamente ed in maniera significativa ( $p < 0.001$ ), a partire dalle due ore successive alla prima rilevazione mattutina (ore 10:00). La sintomatologia dolorosa tende poi ad una graduale riduzione nelle prime ore pomeridiane, in coincidenza presumibilmente al riposo postprandiale, per poi incrementare nel corso della giornata, in concomitanza con il carico (Fig. 4). Anche la rigidità mostra un analogo comportamento (Fig. 4). Nei pazienti con fibromialgia pur essendo stata evidenziata una maggiore espressività del dolore al

risveglio, rispetto alle rilevazioni successive condotte nel proseguo della giornata, non è stato possibile documentare un chiaro ritmo circadiano (Fig. 5). Anche in questo caso la rigidità mostra un andamento consensuale al dolore (Fig. 5).

### **Confronto tra le AUC (aree sottese alla curva)**

In figura 6 sono riportati i valori medi ( $\pm$  ES) delle AUC nei singoli gruppi di pazienti, sia per il dolore che per la rigidità. Il confronto fra le AUC (ottenuto mediante test ANOVA) per il dolore dimostra valori significativamente più elevati nei pazienti con fibromialgia rispetto al gruppo con gonartrosi ( $p < 0.01$ ), ma non rispetto ai pazienti con artrite reumatoide. Per quanto attiene alla rigidità, l'artrite reumatoide dimostra valori significativamente maggiori sia rispetto alla fibromialgia ( $p < 0.05$ ) che, soprattutto, alla gonartrosi ( $p < 0.01$ ).

## **DISCUSSIONE**

La principale fonte di errore connessa all'utilizzo di metodiche comunemente adottate nei trials clinici, come i questionari di autovalutazione o i diari cartacei deriva dall'evidenza che, spesso, le valutazioni riferite dal paziente, non vengono riportate nel contesto e nel momento in cui il soggetto vive l'esperienza algica, ma sono frutto di una rielaborazione retrospettiva della così detta "memoria del dolore" (16, 17, 20). Stone et al. (36) hanno studiato un gruppo di 35 pazienti affetti da artrite reumatoide, utilizzando la metodica EMA. A tutti i soggetti era stato assegnato un dispositivo elettronico per un periodo complessivo di una settimana. Il diario elettronico era programmato per avvisare il paziente (mediante un "beep") sette volte al giorno; ad ogni misurazione veniva chiesto al paziente di rispondere a due domande: il livello di dolore in una scala ordinale a 7 livelli di gravità (0 corrispondente all'assenza di dolore e 7 al massimo dolore immaginabile) e il livello di stress in una scala numerica da 0 (assenza di stress) a 100 (massimo stress immaginabile). Le misurazioni si ripetevano con un intervallo di circa due ore, senza una tempistica fissa in modo tale che il paziente non potesse conoscere esattamente l'orario del successivo "beep". Al termine del periodo di osservazione veniva richiesto al paziente di rispondere, su una scala analogica visiva (VAS), quale fosse il livello medio del dolore provato durante l'ultima settimana. I risultati hanno consentito di dimostrare come il principale predittore del "recalled pain"

(dolore ricordato), valutato mediante VAS, fosse espressione, non tanto dal valore medio ottenuto, ma del “Peak End”, cioè del picco massimo registrato nell’ultimo giorno di misurazione (36). Ciò induce a ritenere che la “memoria del dolore” non sia una riproduzione esatta dell’intera esperienza algica del soggetto, ma possa essere influenzata da modelli euristici che la “pain memory” utilizza per codificare le informazioni sul dolore (14). Dalla constatazione delle problematiche connesse al meccanismo della “memoria del dolore” risulta, pertanto, evidente come il clinico non possa basare le sue scelte sulle sole valutazioni retrospettive espresse dal paziente, ma ha la necessità di studiare il dolore con una metodologia che si avvicini il più possibile alla realtà. In tal senso la metodica EMA, registrando i parametri in esame in “real life” e in “real time”, cioè nel contesto in cui avvengono e nel momento in cui vengono vissuti, pone come attore principale il paziente (26, 29, 32) ed introduce una moderna prospettiva nell’approccio del medico alle problematiche soggettive del paziente stesso.

I nostri risultati inducono a ritenere che il grado di compliance all’utilizzo di tale metodica per il rilievo di dati soggettivi, quali il dolore e la rigidità risulti elevato nei pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico. L’elevata percentuale di risposta al diario elettronico (pari al 93,7%) è in accordo con i risultati ottenuti nel contesto di altri studi (29,31,37). Inoltre, tale alta percentuale di risposta non risulta influenzata dall’età o dal livello socio-culturale dei soggetti esaminati, confermando come la metodica EMA sia di semplice utilizzo anche per anziani con scarsa familiarità per i dispositivi elettronici (29). Come osservato da Stone et al. (37), la compliance nei pazienti monitorati con metodo EMA rimane invariata anche per periodi di tempo superiori ad una settimana, a conferma di come tale approccio sia ben accettato dal paziente. E’ da sottolineare come la compliance riscontrata sia stata calcolata sulla base delle registrazioni riportate nel diario elettronico assegnato a ciascun paziente. Il nostro dispositivo elettronico DataLogger® è stato programmato in modo tale che, se il soggetto non risponde ad una delle rilevazioni, non può recuperarla in seguito e, pertanto, viene registrato come “dato mancante”. Tale caratteristica, peculiare della metodica EMA, consente una stima reale della compliance, a differenza di quanto osservato con la tecnica dei diari cartacei, per i quali sono riportati numerosi errori (“biases”) e violazioni (22). È noto ad esempio, che con tale meto-

do un numero consistente di pazienti tende ad inserire i dati in tempi successivi a quelli previsti, o addirittura, cumulativamente alla fine del periodo di osservazione, a domicilio o nella sala di attesa del medico, prima di riconsegnare il diario (22, 38). Queste violazioni, oltre ad inficiare la validità degli studi, contrastano con il rationale di utilizzo della tecnica dei diari cartacei, che è quello di avvicinarsi il più possibile all’esperienza soggettiva vissuta dal paziente. In uno recente studio, Stone et al. (39) hanno confrontato la compliance di pazienti affetti da dolore cronico che avevano adottato un sistema di rilevazione basato sulla tecnica dei diari cartacei, rispetto ad un gruppo che avevano impiegato i diari elettronici, programmati secondo le linee-guida EMA (23). A tutti i soggetti è stato richiesto di esprimere un giudizio sul loro livello di dolore, in tre differenti orari della giornata (ore 10:00, ore 16:00, ore 20:00), per un periodo consecutivo di tre settimane. Al termine dello studio osservazionale sono stati analizzati due parametri: la compliance con la tecnica cartacea, stabilita in relazione alla data ed all’ora di ogni singola registrazione riportata sul diario, e la compliance con il metodo EMA, calcolata automaticamente dallo strumento, in base al numero delle rilevazioni registrate. Sebbene una preliminare analisi comparativa abbia indicato una sostanziale analogia di comportamento in termine di percentuale di risposte ottenute con le due metodiche (il 90% per la metodica dei diari cartacei e il 94% per i diari elettronici), in realtà, una più accurata indagine ha dimostrato che i pazienti esaminati con il metodo dei diari cartacei avevano compilato le rilevazioni in tempi successivi a quelli previsti (il 32% dei soggetti aveva risposto solo al termine della giornata), riducendo drasticamente la compliance a valori pari all’11% (39).

Fra i parametri soggettivi, il dolore e la rigidità costituiscono, in pazienti affetti da malattie reumatiche, elementi di rilievo in chiave valutativa, in quanto capaci di condizionare l’iter assistenziale nei molteplici percorsi in ambito sia diagnostico-terapeutico che prognostico (40-45). I dati della letteratura sulla variabilità e la ritmicità di tali parametri in corso di malattie reumatiche restano, tuttavia, limitati. Nell’artrite reumatoide e nella gonartrosi i nostri dati confermano la presenza di un chiaro ritmo circadiano, sia per il parametro dolore che per la rigidità (46, 47), mentre tale comportamento non sembrerebbe caratterizzare i pazienti con fibromialgia. Questi dati sono in parziale dissonanza con quanto segnalato (48) in un gruppo di

soggetti con fibromialgia “con bassa soglia” del dolore, in cui è stato documentato un picco massimo del livello di dolore al risveglio, seguito da una parziale riduzione durante le due ore successive, per poi stabilizzarsi durante l’arco del giorno. I dati relativi alla ritmicità dei livelli di dolore e di rigidità, documentati nel sottogruppo con più alta soglia del dolore, sembrerebbero, invece, essere in accordo con le nostre osservazioni, in cui si evidenzia come entrambi i parametri mantengano un andamento costante durante l’arco del giorno. Pertanto, un possibile limite del nostro studio può essere correlato alla mancata analisi preliminare, volta a differenziare la soglia del dolore nei pazienti esaminati.

I meccanismi fisiopatologici alla base di tali variazioni circadiane sono complessi e coinvolgono diversi mediatori (istamina, bradichinina, prostaglandine, cortisolo, melatonina e soprattutto citochine pro e anti-infiammatorie (50). In effetti, in corso di artrite reumatoide il ritmo circadiano del metabolismo e della secrezione di corticosteroidi endogeni influenza le oscillazioni giornaliere che si osservano durante la risposta infiammatoria (50). La luce delle prime ore del mattino svolge un ruolo non trascurabile nello stimolare il picco mattutino del cortisolo e nell’inibire la produzione di melatonina della ghiandola pineale (51, 52). La melatonina antagonizza gli effetti del cortisolo favorendo, pertanto, la secrezione di citochine pro-infiammatorie (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) (53, 54). Tale squilibrio tra la carenza relativa di cortisolo, correlata alla ridotta attività dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (55, 56),

e l’aumento sierico di melatonina, rappresenta la condizione fisiopatologica alla base degli aumentati livelli di dolore e di rigidità nelle prime ore del mattino, che caratterizzano l’artrite reumatoide (57). Meno noti in letteratura sono i dati relativi ai meccanismi fisiopatologici connessi alle variazioni circadiane nella fibromialgia (58) e nella gonartrosi sintomatica.

I risultati del nostro studio, nonostante i limiti connessi alla scarsa numerosità della casistica, dimostrano l’applicabilità del metodo EMA con sistemi computerizzati in un contesto reumatologico. La metodica offre la possibilità di stabilire, a differenza della tecnica dei diari cartacei, la compliance dei soggetti esaminati e, pertanto, di disporre di dati affidabili, evitando di introdurre un “bias” nella progettazione dello studio. Tale approccio metodologico offre interessanti prospettive, non solo in ambito clinico, consentendo, potenzialmente, di pervenire alla personalizzazione del piano terapeutico stesso sulla base delle caratteristiche del soggetto, ma anche nel contesto della ricerca.

## RINGRAZIAMENTI

*Gli autori intendono ringraziare i responsabili scientifici e tecnici della divisione multimediale della Mattioli 1885 S.p.A. Casa Editrice e gli Ing. M. Porcari e R. Tomasini per la realizzazione del “DataLogger® - Pain Level Recorder”. Si ringrazia, inoltre, la Pfizer Italia S.r.l per il supporto offerto all’iniziativa.*

## RIASSUNTO

**Introduzione:** Numerosi studi finalizzati all’analisi delle esperienze del paziente, come il dolore o la rigidità, hanno utilizzato la tecnica dei diari cartacei. La scarsa compliance osservata nei soggetti valutati con questa metodica, pone diverse problematiche connesse alla sua applicazione nei trials clinici. L’utilizzo dei diari elettronici con metodica “Ecologic Momentary Assessment (EMA)” consente una più razionale programmazione dei protocolli di studio.

**Scopi:** Gli scopi principali dello studio sono stati quelli di verificare l’applicabilità della metodica EMA e del sistema elettronico di rilevazione, di valutare il livello di compliance del paziente (espresso come percentuale delle registrazioni effettuate sul totale di quelle programmate) ed esaminare le caratteristiche di ritmicità circadiana del dolore e della rigidità in pazienti affetti da malattie reumatiche.

**Materiali e metodi:** Sono stati valutati 49 pazienti (14 con artrite reumatoide, 18 con fibromialgia e 17 con gonartrosi sintomatica), selezionati presso gli ambulatori e la sezione degenza della Clinica Reumatologica dell’Università Politecnica delle Marche. Tutti i pazienti sono stati diagnosticati secondo i criteri ACR. A ciascun soggetto è stato assegnato un dispositivo elettronico (DataLogger® - Pain Level Recorder) per un periodo di una settimana. Lo strumento è stato programmato al fine di segnalare, con un avviso acustico, sette rilevazioni giornaliere, secondo uno schema di registrazione prestabilito (8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00). Il sistema di rilevazione elettronico consente l’analisi delle variazioni del livello del dolore e della rigidità nell’arco della giornata. La programmazione del dispositivo elettronico (schema di rilevazione, orario e data di inizio, etc.) per la visualizzazione e l’analisi dei dati registrati è stata attuata mediante una specifica piattaforma software.

**Risultati:** L’analisi dei dati ha dimostrato un elevato rate di risposta dei pazienti per i due parametri registrati (dolore

= 93.8%; rigidità = 93.6%). I più elevati valori di "rate" di risposta, sia per il dolore che per la rigidità, si sono registrati nei pazienti con artrite reumatoide (95.6% e 95.2%, rispettivamente). Non sono state riscontrate significative differenze nel "rate" di risposta in relazione all'età, al sesso e al livello socio-culturale. Nei pazienti con artrite reumatoide e nel gruppo dei soggetti con gonartrosi sintomatica si è osservata la presenza di un chiaro ritmo circadiano sia per il dolore che per la rigidità.

**Conclusioni:** L'utilizzo di un diario elettronico con metodica EMA si è dimostrato di facile utilizzo ed accettato dal paziente affetto da malattie reumatiche. Tale approccio offre interessanti prospettive di ricerca, non solo in ambito clinico, consentendo, potenzialmente, di pervenire alla personalizzazione del piano terapeutico, ma anche nel contesto della ricerca.

**Parole chiave** - Ecologic Momentary Assessment, artrite reumatoide, gonartrosi, fibromialgia, diari elettronici, auto-valutazione.

**Key words** - *Ecologic Momentary Assessment, rheumatoid arthritis, osteoarthritis of the knee, fibromyalgia, electronic diary, patient self-assessment.*

## BIBLIOGRAFIA

- Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamaki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor; a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001; 89: 175-80.
- Mäntyselkä P, Kumpusalo EA, Ahonen RS, Takala JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain - challenge for health care. *Eur J Pain* 2002; 6: 141-8.
- Rekola S, Keinanen-Kiukaanniemi J, Takala J. Use of primary health services in sparsely populated country districts by patients with musculoskeletal symptoms: consultations with a physician. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 153-7.
- Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002; 99: 299-307.
- Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 29-37.
- Rinaldi S, Doria A, Salaffi F, Ermani M, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology* 2004; 43: 1574-9.
- Doria A, Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology* 2004; 43: 1580-6.
- Salaffi F, Cavalieri F, Nollì M, Ferraccioli GF. Analysis of disability in knee osteoarthritis. Relationship with age and psychological variables but not with radiographic score. *J Rheumatol* 1991; 18: 1581-6.
- Cavalieri F, Salaffi F, Ferraccioli GF. Relationship between physical impairment, psychological variables and pain in rheumatoid disability. An analysis of their relative impact. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 47-50.
- Réthely JM, Berghammer R, Kopp MS. Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. *Pain* 2001; 93: 115-21.
- Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gertzei S, Caneisi B. A multicentric cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 505-15.
- Katz WA. Musculoskeletal pain and its socioeconomic implications. *Clin Rheumatol* 2002; (suppl 1): S2-S4.
- Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 2004; 8: 283-91.
- Morley S. Vivid memory for 'everyday' pains. *Pain* 1993; 55: 55-62.
- Feine JS, Lavigne GJ, Dao TT, Morin C, Lund JP. Memories of chronic pain and perceptions of relief. *Pain* 1998; 77: 137-41.
- Affleck G, Tennen H, Urrows S, Higgins P. Individual differences in the day-to-day experience of chronic pain: a prospective daily study of rheumatoid arthritis patients. *Health Psychol* 1991; 10: 419-26.
- Bolton JE. Accuracy of recall of usual pain intensity in back pain patients. *Pain* 1999; 83: 533-9.
- Dawson EG, Kanim LE, Sra P, Dorey FJ, Goldstein TB, Delamarter RB, et al. Low back pain recollection versus concurrent accounts: outcomes analysis. *Spine* 2002; 27: 984-93.
- Jamison RN, Sbrocco T, Parris WC. The influence of physical and psychosocial factors on accuracy of memory for pain in chronic pain patients. *Pain* 1989; 37: 289-94.
- Geisser ME, Bingham HG, Robinson ME. Pain and anxiety during burn dressing changes: concordance between patients' and nurses' ratings and relation to medication administration and patient variables. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 165-71.
- Schwartz JE, Stone AA. Strategies for analyzing ecological momentary assessment data. *Health Psychol* 1998; 17: 6-16.

22. Stone AA, Schwartz JE, Neale JM, Shiffman S, Marco CA, Hickcox M, et al. A comparison of coping assessed by ecological momentary assessment and retrospective recall. *J Pers Soc Psychol* 1998; 74: 1670-80.
23. Stone AA, Shiffman S. Ecological Momentary Assessment (EMA) in behavioral medicine. *Ann Beh Med* 1994; 16: 199-202.
24. Shiffman S, Stone AA. Ecological momentary assessment in health psychology: introduction to the mini-series. *Health Psychology* 1998; 17: 3-5.
25. Hufford MR, Shiffman S. Methodological issues affecting the value of patient-reported outcomes data. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2002; 2: 119-28.
26. Shiffman S, Stone AA. Real time self report of momentary states in the natural environment: computerized ecological momentary assessment. The science of self report: implications for research and practice. *In Vivo-Data Whitepapers series* 2000; 277-96.
27. Palmblad M, Tiplady R. Electronic diaries and questionnaires: designing user interfaces that are easy for all patients to use. *Quality of Life Reserch* 2004; 13: 1199-207.
28. Stancati A, Salaffi F, Procaccini R, Silvestri C.A, Girolimetti R, Grassi W. Realizzazione e verifica dell' 'accettabilita' e comprensibilita di un dispositivo di rilevazione del dolore con metodo EMA: il DataLogger® - Pain Level Recorder. *Reumatismo* 2004; 56 (suppl 3), abstr. P170, pag 363.
29. Stone AA, Broderick JE, Shiffman SS, Schwartz JE. Understanding recall of weekly pain from a momentary assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. *Pain* 2004; 107: 61-9.
30. Gendreau M, Hufford MR, Stone AA. Measuring clinical pain in chronic widespread pain: selected methodological issues. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 575-92.
31. Whitman GR, Sereika SM, Dachille SV. Measuring nursing activities using an ecological momentary assessment method. *Outcomes Manag* 2003; 7: 48-50.
32. Stone AA, Shiffman S. Capturing momentary, self-report data: a proposal for reporting guidelines. *Ann Behav Med* 2002; 24: 236-43.
33. Altman RD, Asch E, Bloch DA, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49.
34. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
35. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
36. Stone AA, Broderick JE, Kaell AT, DelesPaul PA, Porter LE J. Does the peak-end phenomenon observed in laboratory pain studies apply to real-world pain in rheumatoid arthritis. *Pain* 2000; 1: 212-7.
37. Stone AA, Broderick JE, Schwartz JE, Shiffman S, Litcher-Kelly L, Calvanese P. Intensive momentary reporting of pain with an electronic diary: reactivity, compliance, and patient satisfaction *Pain* 2003; 104: 343-51.
38. Focht BC, Ewing V, Gauvin L, Rejeski WJ. The unique and transient impact of acute exercise on pain perception in older, overweight, or obese adults with knee osteoarthritis. *Ann Behav Med* 2002; 24: 201-10.
39. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ* 2002; 324: 1193-4.
40. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1290-7.
41. Edworthy SM. Morning stiffness: sharpening an old saw? *J Rheumatol* 1999; 26: 1015-17.
42. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
43. Van der Heide A, Jacobs JW, Dinant HJ, Bijlsma JW. The impact of endpoint measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 287-94.
44. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Steiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1052-7.
45. Kazis LE, Meenan RF & Anderson JJ. Pain in the rheumatic diseases: investigation of a key health status component. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1117-22.
46. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Circadian rhythm in pain, stiffness, and manual dexterity in rheumatoid arthritis: relation between discomfort and disability. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 243-8.
47. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990; 17: 364-72.
48. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness, and fatigue in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31: 379-89.
49. Gustafsson M, Gaston-Johansson. Pain intensity and health locus of control: a comparison of patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1996; 29: 179-88.
50. Cutolo M, Serio B, Craviotto C, Pizzoni C, Sulli A. Circadian rhythm in RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 593-6.
51. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrinol Rev* 1991; 12: 151-80.
52. Scheer FA, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3395-8.

53. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatteron RT, Cutolo M. Integrated Hormonal-immunological-vascular ("H-I-V" Triad) system interactions in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 203-16.
54. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-62.
55. Straub RH, Cutolo M. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axes and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: a systemic pathogenic view point. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 493-507.
56. Masi AT, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal-glucocorticoid axis function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 577-81.
57. Cutolo M. Solar lights effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomology in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 148-50.
58. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol.* 1990; 17: 869-73.