

## **Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione**

**Nome:** Allison

**Cognome:** Uvelli

**Ciclo:** XXXVIII

**Laurea:** Psicologia Clinica e della Salute (LM-51)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1050-3133>



## **Progetto di Ricerca/Research Project** *Max 1500 caratteri (spazi esclusi)* (ITA)

### **Stato dell'arte**

La violenza contro le donne rappresenta ancora un significativo problema di salute pubblica che riguarda circa il 32% delle donne (Breiding et al., 2008) e i dati raccolti nei 20 anni passati dimostrano le sue significative conseguenze fisiche e psicologiche (Cocker et al., 2005), nonostante risulti ancora difficile quantificarne i danni e individuarne i relativi fattori eziologici. Una delle conseguenze è il dolore cronico, come osservato da molti studi. Esso rappresenta uno dei sintomi più comuni riportati tra il 48% (Campbell et al., 2002) e l'84% (Sutherland et al., 2002) delle donne abusate. Le diagnosi maggiormente riscontrate in letteratura sono quella di dolore addominale (Leserman & Drossman, 2007), dolore pelvico e genitale (Meltzer-Brody et al., 2007), mal di testa (Golding, 1999), dolore gastrointestinale (Leserman & Drossman, 2007), dolore al collo e alla schiena (Coker et al., 2005) e fibromialgia (Hauser et al., 2011). Alcuni autori (Kelley et al., 2012; Price et al., 2014) ritengono che la violenza, soprattutto quando ricorrente, provochi delle conseguenze traumatiche che a loro volta inducono uno stress a lungo termine. Questo causa una serie di reazioni a cascata, coinvolgendo specifiche aree cerebrali e sistema immunitario comportando un incremento anomalo della risposta infiammatoria che rende le persone più suscettibili

all'insorgenza di malattie come il dolore cronico (Kendall-Tackett et al., 2000). Secondo altri autori gli eventi traumatici potrebbero influenzare la plasticità neurale provocando una sensibilizzazione a successivi stimoli, provocando un aumento nella percezione di dolore (Kendall-Tackett, 2000). Il dolore cronico potrebbe avere varie cause, ma indipendentemente da queste limita significativamente la capacità delle donne di svolgere attività quotidiane. Può ostacolare la loro abilità di fare attività fisica, lavorare o svolgere compiti domestici e occuparsi dei propri figli. Inoltre il dolore cronico può interferire sul sonno causando un incremento di fatica e stanchezza (Kendall-Tackett, 2000). Le conseguenze della violenza sono così gravi in quanto colpiscono la persona sia fisicamente che psicologicamente. Questa condizione ha delle implicazioni medico-legali in quanto il dolore cronico derivante dalla violenza perpetrata dal partner può essere considerato come un fattore che contribuisce all'insorgenza di una disabilità nella donna. Risulta essenziale utilizzare strumenti validi e affidabili per confermare l'effettiva presenza del dolore, non solo riferito dalla vittima ma anche dimostrato in maniera oggettiva. Tuttavia non è presente al momento un set di strumenti in grado di effettuare tale valutazione. L'eziologia di questo dolore rimane sconosciuta. E' possibile però ipotizzare il coinvolgimento di aspetti psicologici che risultano difficili da individuare oggettivamente. Questo viene supportato dal fatto che le aree in cui si manifesta il dolore non corrispondono alle eventuali aree lesionate durante la violenza (McLean et al., 2012). Se facciamo riferimento al modello bio-psico-sociale (Engel, 1977) potrebbero essere coinvolte queste tre tipologie di fattori di rischio nel determinare tale diagnosi. Tramite la valutazione psicodiagnostica e forense potrebbe essere possibile comprendere a pieno il profilo di queste vittime.

Lo scopo di questo studio è quello di comprendere l'eziologia del dolore e di quantificare le differenze in termini psicologici e forensi fra vittime di violenza con dolore cronico e vittime senza tale diagnosi. Una volta effettuate queste due valutazioni sarà possibile guidare le donne verso un trattamento appropriato e individualizzato, in linea con la medicina di precisione. Inoltre sarà possibile aiutarle nell'ottenimento di un risarcimento per il danno subito. Sarà utilizzata l'intelligenza artificiale, tramite machine learning, per sviluppare un nuovo strumento diagnostico in grado di discriminare il dolore nelle sue componenti biologiche, psicologiche e sociali. La novità proposta dallo studio è quella di chiarire l'eziologia del dolore grazie alla quale sarà possibile fare una miglior diagnosi e trattamento personalizzato. Un altro obiettivo consiste nel provare a quantificare il grado di invalidità causato dal dolore cronico in termini medico-legali.

### **Obiettivi dello studio**

Il primo obiettivo dello studio è quello di validare una batteria di strumenti medico-legali, includendo scale e fattori eziologici. Questi strumenti aiuteranno a differenziare fra aspetti biologici, psicologici e sociali del dolore nelle vittime di

violenza. Il secondo obiettivo consiste nello sviluppare un algoritmo di IA che possa assistere i professionisti nell'orientare le vittime con dolore cronico verso un trattamento individualizzato, sulla base dei risultati emersi dall'utilizzo dei precedenti strumenti. Inoltre le procedure di valutazione effettuate all'interno dello studio saranno in grado di fornire un assessment oggettivo per supportare le richieste di risarcimento per danno biologico o psichico provocato dalla violenza.

### **Disegno dello studio**

- *Primo step: analizzare l'eziologia.* Durante la prima fase del progetto analizzeremo le cause del dolore cronico nelle donne vittimizzate utilizzando un disegno di studio caso-controllo. Selezioneremo due gruppi di donne, uno con dolore cronico (casi) e l'altro senza (controlli). I due gruppi saranno abbinati sulla base di alcune caratteristiche individuali. Sarà valutata l'esposizione a fattori bio-psico-sociali per comprendere le cause del dolore. Valuteremo la storia di vita della paziente da un punto di vista bio-psico-sociale, tenendo in considerazione fattori di rischio e fattori protettivi, esperienze violente e traumatiche, livelli di ansia e depressione, storia medica, effetti del dolore sulla vita quotidiana e relativa gestione. I dati raccolti in questa fase saranno analizzati utilizzando Odds Ratios (e 95% di IC), e modelli di regressione logistica binaria. La dimensione campionaria è stata calcolata sulla base dell'attesa prevalenza dell'outcome nel gruppo di controllo di 0.15, e un OR atteso di 7, un livello di confidenza del 95% con relativa precisione di 0.5. La dimensione campionaria è stata determinata in 96 donne, 48 per ciascun gruppo.
- *Secondo step: costruzione di uno strumento di valutazione.* Durante la seconda fase sarà arruolato un gruppo di donne vittime di violenza alle quali sottoporre una valutazione psicodiagnostica per determinare le differenze psicologiche che accompagnano il dolore cronico. Sarà sviluppato e testato un nuovo strumento su questo campione partendo dalla letteratura esistente e/o da scale già validate per la valutazione di danni relativi al dolore psicologico o biologico. Questa seconda fase ha lo scopo di sviluppare una misura psicometrica utile per discriminare fra aspetti psico-sociali e biologici del dolore. Questo nuovo strumento sarà validato tramite modelli di equazioni strutturali e/o modelli di Rasch a seconda del tipo di punteggio che sarà utilizzato. Un gruppo di circa 100 donne vittime di violenza sarà arruolato seguendo le linee guida riguardo le dimensioni campionarie per gli studi di validazione (10-15 soggetti per ogni item della scala), considerando uno strumento rapido, di facile compilazione (massimo 15 item).
- *Terzo step: un approccio di IA per determinare una soluzione di medicina di precisione e una valutazione di medicina forense di precisione.* Un approccio di machine learning sarà utilizzato per analizzare i dati raccolti durante la prima e la seconda fase. L'obiettivo è quello di identificare pattern che possano descrivere le caratteristiche delle donne e del loro dolore. Questa analisi fornirà una guida alla medicina di precisione per trattare le pazienti in questione e in

aggiunta garantirà una valutazione oggettiva da una prospettiva di medicina legale.

La ricerca durerà tre anni ed è di tipo non commerciale.

### **Setting**

Lo studio sarà svolto in collaborazione con la rete anti-violenza regionale e con l'ospedale universitario S. Maria alle Scotte di Siena. Il processo di reclutamento durerà due mesi coinvolgendo i centri anti-violenza, i pronto soccorso e i consultori. Le interviste alle vittime saranno condotte, a seconda delle loro esigenze, all'interno dell'ospedale/consultorio o nei centri anti-violenza.

### **Popolazione**

La popolazione target è rappresentata da tutte le donne vittime di violenza con dolore cronico. La popolazione da reclutare riguarda donne di qualsiasi etnia con almeno 18 anni di età, vittime di violenza, con dolore cronico, residenti nella regione Toscana durante il periodo di arruolamento e i due anni successivi ed aver firmato il consenso informato alla partecipazione allo studio. La popolazione sarà selezionata tramite due criteri principali: essere una donna vittimizzata e presentare una diagnosi di dolore cronico, ma anche per i criteri secondari: avere almeno 18 anni di età e vivere in Toscana. Per creare il gruppo di controllo saranno necessarie donne vittimizzate ma senza una diagnosi di dolore cronico. Gli altri criteri rimangono gli stessi del gruppo dei casi: avere almeno 18 anni di età e vivere in Toscana. I criteri di esclusione riguardano la presenza di precedente patologia psichiatrica, soggetti di minore età, non vivere in Toscana, non parlare Italiano e fare abuso di sostanze.

### **Gestione dei dati**

Durante le interviste saranno raccolti dati demografici, personologici e clinici attraverso diversi test psicologici. Alla fine di ogni intervista saranno inseriti all'interno di un archivio e una volta terminata la raccolta dati saranno inseriti all'interno di appositi software per essere analizzati. Per garantire e proteggere l'anonimato i dati saranno inseriti in maniera anonima all'interno dei software.

### **Dichiarazione etica**

Il protocollo di studio sarà approvato dal CAREUS dell'Università di Siena. A tutti i partecipanti sarà fornito il consenso informato in modalità scritta e spiegato anche oralmente.

### **Dichiarazione di conflitto di interessi**

Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interessi.

(ENG)

### **Background**

Violence against women (VAW) is a significant public health problem that affects approximately 32% of women (Breiding et al., 2008). Over the past 20 years, data has been collected which demonstrates the immense physical and psychological

health consequences of VAW (Cocker et al., 2005). However, it is still difficult to quantify the damage and identify the related factors that contribute to it. One of the consequences of VAW is chronic pain, which has been reported by many studies. Chronic pain is the most commonly reported symptom, with reports ranging from 48% (Campbell et al., 2002) to 84% (Sutherland et al., 2002) of abused women experiencing it. The most commonly reported medical diagnoses include abdominal pain (Leserman & Drossman, 2007), pelvic and genital area pain (Meltzer-Brody et al., 2007), headaches (Golding, 1999), gastrointestinal pain (Leserman & Drossman, 2007), back and neck pain (Coker et al., 2005), and fibromyalgia (Hauser et al., 2011). According to some authors (Kelley et al., 2012; Price et al., 2014) violence, especially when recurrent, causes a trauma that could cause long-term stress. This triggers a series of cascading reactions involving brain areas and the immune system, causing an abnormal increase in the inflammatory response, making people more susceptible to diseases like chronic pain (Kendall-Tackett et al., 2000). According to other authors, traumatic events may induce neuronal plasticity leading to an increased sensitivity to subsequent stimuli, which could often result in amplified pain (Kendall-Tackett, 2000). Chronic pain could have various causes, but regardless of the reason, it can significantly limit a woman's ability to engage in daily activities. It can hinder their ability to exercise, work, or perform basic household tasks, and even make it challenging to care for their children. Furthermore, chronic pain can interfere with sleep, leading to daytime fatigue as well. (Kendall-Tackett et al., 2000). The consequences of violence are severe as they affect an individual both physically and psychologically. This condition has medico-legal implications because chronic pain resulting from partner violence can be considered as a factor contributing to women's disability. It is essential to use valid and reliable tools to confirm the existence of pain, not only based on the woman's report but also objectively identified. However, there is currently no set of tools available that can conclusively achieve this objective. The etiology of this pain remains unclear. However, we can hypothesize that there might be psychogenic aspects involved, which cannot be objectively detected. This is supported by the presence of painful areas that do not correspond to the injured areas. (McLean et al., 2012). According to the bio-psycho-social model (Engel, 1977), there could be these three categories of risk factors involved in the onset of this diagnosis. It may be possible to fully understand the victim's profile through psychodiagnostic and forensic evaluations. This study aims to understand the etiology of this pain and to quantify the differences in psychological and forensic terms between abused women with chronic pain and abused women without it. After conducting these two assessments, we will be able to identify the type of pain and guide these women toward appropriate and individualized treatment in line with precision medicine. Additionally, this will help us obtain compensation for the harm they have experienced. Artificial intelligence will be used to develop a new diagnostic tool that can distinguish between biological, psychological, or social aspects of pain through machine learning. The study's novelty lies in clarifying the pain's etiology, leading to better diagnosis and personalized treatment. Another goal of this study is to attempt to quantify the invalidity caused by chronic pain in medico-legal terms.

### **Study objectives**

The main aim of this study is to validate a set of medico-legal tools, including scales and etiology factors. These tools will help to differentiate the biological, psychological, and social aspects of pain experienced by women who are victims of violence. The secondary objective of the study is to design an AI algorithm that can assist professionals in guiding women with chronic pain toward personalized treatment based on the results obtained from the tools. Moreover, the evaluation procedures of this study will provide an objective assessment that can be used to support any request for compensation for physical or psychological damage related to violence.

### Study design

- *First step: analyzing the etiology.* For the first phase of the project, we plan to analyze the causes of chronic pain in victimized women using a case-control study design. We will select two groups of women - one with chronic pain (cases) and the other without (controls). The two groups will be matched based on certain individual characteristics. We will investigate the exposure to psycho-social and biological factors to understand the causes of chronic pain. We will also evaluate the patient's life history from a bio-psycho-social point of view, taking into account the risk and protective factors, traumatic and violent experiences, depression and anxiety levels, degree of pain, medical history, effects of pain on daily living, and their management. We will collect data from this research step and analyze it using Odds Ratios (and their 95% CI), and models of binary logistic regression. We have calculated the sample size based on the expected prevalence of the outcome in the absence group of 0.15, an expected OR of 7, a level of confidence of 95%, and a relative precision of 0.5. The sample size is determined to be 96 women, with 48 in each group.
- *The second step: building an assessment tool.* During the second step, a group of women victims of violence will be enrolled, and a psychodiagnostic evaluation of this sample will be performed to determine the psychological differences related to chronic pain. Starting from the existing literature and/or from the validated scales traditionally used to assess impairments related to psychological or biological pain, a new measure will be developed and will be tested among the women victims of violence. This second step aims to develop a psychometric measure useful to discriminate between psycho-social and biological aspects of pain. This new tool will be validated using structural equation models and/or Rasch models according to the type of scores that will be used. Following the guidelines about the sample size for validation studies (10-15 subjects for each item in the scale), and aiming for an easy and quick assessment tool (max 15 Items), a group of about 100 women victims of violence will be enrolled for the second step of the research.
- *Third step: an AI approach determining a precision-medicine solution and a precision-medicine forensic evaluation.* A machine learning approach will be used to analyze all the data collected in the first and second steps. The goal is to identify patterns that can describe the characteristics of women and their chronic pain. This analysis will provide guidance to a precision medicine approach for treating these patients. Additionally, it will ensure an objective evaluation from a forensic medicine perspective.

The research will last for three years and it is non-commercial.

### Setting

The study will be carried out in collaboration with the regional anti-violence network along with the University Hospital S. Maria alle Scotte in Siena. The recruitment process will last for two months and will involve anti-violence centers, emergency rooms, and counseling centers. The interviews with the victims will be conducted based on the requirements of the woman, either at the hospital/counseling centers or the anti-violence centers.

### **Population**

The population target is all women victims of violence affected by chronic pain. The recruitable population involves women of any ethnicity at least 18 years old, victims of violence, with chronic pain, residing in the Tuscany region during the period of enrollment and for the two next years, and signing the consent for participation in the study. The population of this study will be selected by two main criteria: being a victimized woman and having a chronic pain diagnosis but also for the secondary criteria: being almost 18 years old and living in Tuscany. To create the other group it will have also a victimized woman but without chronic pain. For the second group the same criteria apply as for the first group: having almost 18 years old and living in Tuscany. The exclusion criteria are the presence of previous psychiatric pathology, minor subjects, don't live or don't live anymore in Tuscany, don't speak Italian, and are substance abusers.

### **Data management**

During the interviews, we will collect demographic, personological, and clinical data through various psychological tests. At the end of each interview, the collected data will be entered into appropriate software and will be analyzed once all the data has been entered. To protect anonymity, all data will be made anonymous in the software.

### **Ethics statement**

The study protocol will be approved by the CAREUS of the University of Siena. All participants will provide specific informed consent which will be delivered to them in writing and explained orally.

### **Declaration of conflicting**

The authors declared no potential conflicts of interest.

### **Bibliografia/References**

- Breiding M.J., Black M.C., Ryan G.W. (2008). Prevalence and risk factors of intimate partner violence in eighteen U.S. states/territories. *American Journal of Preventive Medicine*, 34, 112-118.
- Campbell J.C. (2002). Health consequences of intimate partner violence. *The Lancet*, 359(9314):1331-6.
- Coker A.L., Smith P.H., Bethea L., King M.R., McKeown R.E. (2000). Physical health consequences of physical and psychological intimate partner violence. *Archives of Family Medicine*, 9, 451-457.
- Engel, G.L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129-36.
- Golding J.M. (1999b). Sexual assault history and headache: five general population studies. *Journal of Nerve and mental disease*, 187, 624-629.

- Hauser W., Kosseva M., Uceyler N., Klose P., Sommer C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta analysis. *Arthritis Care Res*, 63:808-20.
- Kelley L.P., Weathers F.W., Mason E.A., Pruneau G.M. (2012). Association of life threat and betrayal with post-traumatic stress disorder symptom severity. *Journal of Traumatic Stress*, 25(4), 408-415.
- Kendall-Tackett K., Marshall A.R., Ness K.E. (2000). Victimization, healthcare use, and health maintenance. *Fam. Viol. Sex. Assault Bull.*, 16, 18-21.
- Leserman J. & Drossman D.A. (2007). Relationship of abuse history to functional gastrointestinal disorders and symptoms: some possible mediating mechanism. *Trauma, Violence & Abuse*, 8, 331-343.
- McLean S.A., Soward A.C., Ballina L.E., Rossi C., Rotolo S. (2012). Acute severe pain is a common consequence of sexual assault. *The Journal of Pain*, 13(8):736-41
- Meltzer-Brody S., Leserman J., Zolnoun D., Steege J., Green E., Teich A. (2007). Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and Gynecology*, 109, 902-908.
- Price R.K., Bell K.M., Lilly M. (2014). The interactive effects of PTSD, emotion regulation and anger management strategies on female-perpetrated IPV. *Violence and Victims*, 29, 907-926.
- Sutherland C.A., Bybee D.I., Sullivan C.M. (2002). Beyond bruises and broken bones: The joint effects of stress and injuries on battered women's health. *American Journal of Community Psychology*, 30, 609-636.