



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Cognitiva Applicata

Tesi di Laurea Magistrale

«Non finisce proprio più»:

**l'interazione tra la catastrofizzazione del dolore e la variabilità
cardiaca nella cefalea cronica**

Relatrice

Dott.ssa Elisabetta Patron

Laureanda: Letizia Soliman

Matricola: 2058210

A.A. 2023-2024

Indice

Abstract	3
Capitolo 1 – Dolore cronico: cefalee tensive ed emicraniche	5
Introduzione	5
1.1 Le cefalee primarie: cefalea tensiva ed emicranica	7
1.1.1 Classificazione ICHD-3	7
1.1.1 Sintomi e correlati neurofisiologici.....	10
1.2 Fattori di rischio e comorbidità.....	14
1.3 Epidemiologia.....	16
1.4 Impatto sulla qualità di vita.....	18
1.5 Trattamenti	18
Capitolo 2 – La cronicizzazione della cefalea	23
2.1 Meccanismi di cronicizzazione: alterazione percettiva, flessibilità autonoma e disregolazione cognitiva	24
2.1.1 Disregolazione del sistema nervoso autonomo: l’HRV come indice di riferimento	27
2.1.2 Disregolazione cognitiva: la catastrofizzazione	35
Capitolo 3 – La ricerca	45
3.1 Introduzione e scopi della ricerca	45
3.2 Partecipanti	46
3.3 Metodi.....	47
3.3.1 Strumenti	47
3.3.2 Indici psicofisiologici	48
3.3.3 Procedura.....	49
3.3.4 Analisi dei dati	49
3.3 Risultati.....	51
3.3 Discussione e conclusioni.....	54
Bibliografia	59
Allegati	69

Abstract

Le cefalee sono dei disturbi che interessano circa un terzo della popolazione mondiale e che nella loro forma cronica possono avere delle conseguenze, oltre che a livello sanitario, anche nella vita quotidiana, lavorativa e sociale. Tra i fattori di mantenimento delle cefalee primarie, una scarsa flessibilità autonoma e fattori cognitivi maladattivi, come la catastrofizzazione del dolore, sembrano avere un ruolo rilevante.

La presente ricerca ha lo scopo di indagare la presenza di un'alterazione autonoma e cognitiva in pazienti con cefalea cronica rispetto ad un gruppo di controllo. Inoltre, un altro obiettivo è quello di valutare l'associazione tra la disregolazione del bilanciamento autonomo e l'alterazione cognitiva (catastrofizzazione del dolore) nella cefalea cronica.

Hanno partecipato allo studio in totale 40 soggetti, di cui 20 con diagnosi di cefalea cronica e 20 controlli sani. Tutti i partecipanti hanno compilato alcuni questionari per valutare la tendenza alla catastrofizzazione (*Pain Related Self-Statement Scale*, PRSS) e l'approccio al dolore (*Pain Related Control Scale*, PRCS) ed è stato rilevato il segnale cardiaco a riposo, attraverso l'elettrocardiogramma (ECG) da cui si sono ottenuti alcuni indici di variabilità cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV).

I dati raccolti evidenziano un minore bilanciamento autonomo (indicato dall'HRV a riposo) e maggiori punteggi nella scala della catastrofizzazione nel gruppo clinico rispetto al gruppo di controllo. Dalle analisi statistiche è emerso che gli indici HRV e la catastrofizzazione interagiscono tra loro nell'associarsi alla diagnosi di cefalea cronica.

I dati del presente studio suggeriscono il ruolo centrale di un ridotto tono vagale nel dolore cronico. Un ridotto tono vagale potrebbe, quindi, essere uno dei meccanismi implicati nel rischio di cronicizzazione del dolore. Inoltre, il tono vagale si associa a fattori cognitivi maladattivi, come la catastrofizzazione del dolore anche quando presenta valori medio-alti. Interventi per modulare il bilanciamento autonomo potrebbero avere effetti positivi anche sui fattori cognitivi maladattivi implicati nel dolore cronico e ridurre l'impatto del dolore sui pazienti.

Parole chiave:

Cefalea cronica; Catastrofizzazione; Heart Rate Variability (HRV)

CAPITOLO 1 – Dolore cronico: cefalea muscolo-tensiva ed emicrania

Introduzione

Il dolore cronico interessa circa tra il 10% e il 30% della popolazione adulta in Europa (Dueñas et al., 2016) e rappresenta una delle più diffuse cause di invalidità nel mondo.

La cefalea è uno dei dolori più diffusi: secondo una ricerca del *Global Burden of Disease* (GBD, 2018) circa un terzo della popolazione mondiale (sia nell'età adulta che nell'infanzia) ne soffre e riporta conseguenze negative nella vita quotidiana, nel lavoro, nella socializzazione e nella salute mentale (Abu Bakar et al., 2016).

Secondo l'approccio bio-psico-sociale, il dolore cronico è fortemente influenzato da fattori neurologici e legati a processi fisiologici, ma anche da fattori psicologici (Fig. 1.1): in particolare, in letteratura si fa riferimento ai pensieri e alle aspettative negative e al loro effetto sulla percezione e sulla frequenza del dolore.

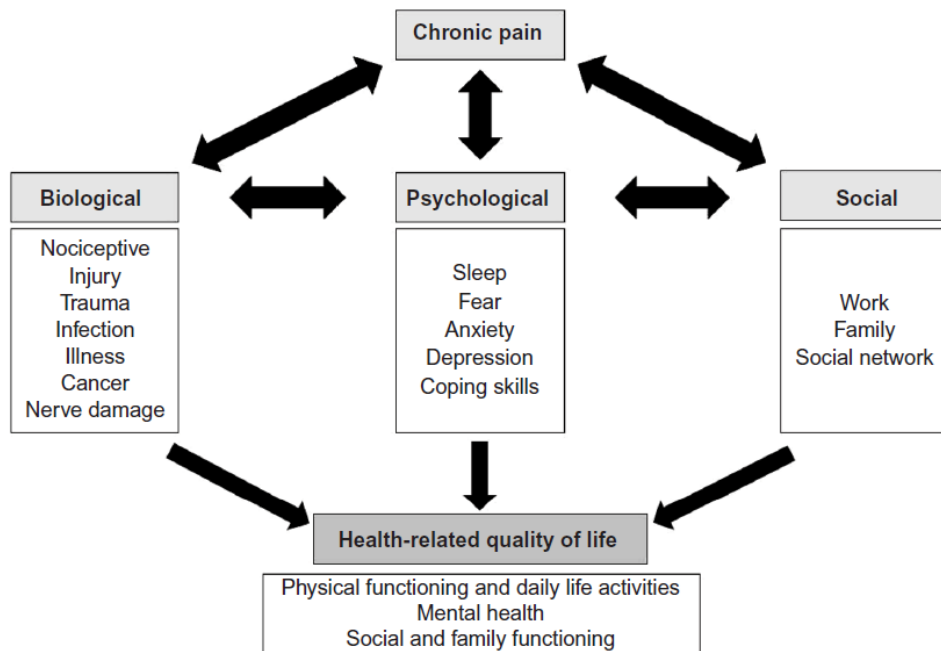


Fig 1.1 Il modello bio-psico-sociale del dolore cronico e le conseguenze sulla qualità di vita (Dueñas et al., 2016)

Data la forte diffusione e le conseguenze nella qualità di vita, è importante studiare le dinamiche psicologiche e neurobiologiche che contribuiscono alla cronicizzazione del disturbo, per limitare al più possibile l'incidenza e consentire un migliore accesso ad un trattamento adeguato e limitare quello farmacologico, che spesso presenta degli effetti collaterali.

Il presente studio si propone di fare maggior chiarezza soprattutto sull'influenza della catastrofizzazione del dolore nell'ambito della cefalea cronica e su come essa sia in relazione con la flessibilità autonoma nel mantenimento del disturbo.

1.1 Le cefalee primarie: cefalea tensiva ed emicranica

Le cefalee primarie sono dei disturbi neurologici che si manifestano con dolore alla testa e che non derivano da patologie preesistenti o da altri fattori medici (IHS, 2018). Diversi studi hanno dimostrato che l'insorgenza del dolore cefalalgico è da attribuirsi, oltre che ai processi fisiologici implicati (i quali si distinguono nelle diverse forme del disturbo), ad un'alterazione delle vie neurali adibite al controllo e alla modulazione del dolore (Goadsby et al, 2009; IHS, 2018; Ashina et al., 2021; Qubty & Patniyot, 2020) che porterebbe ad un abbassamento della soglia del dolore (sensibilizzazione), per cui anche uno stimolo che normalmente non verrebbe definito doloroso risulta essere percepito come tale.

Tra le cefalee primarie, le più diffuse sono quella di tipo emicranico (CE) e quella di tipo tensivo (CTT), che spesso si presentano in comorbidità (Ashina et al., 2021; Robbins, 2021). Tutte le forme di cefalea (sia primarie che secondarie) sono riportate all'interno della *classificazione internazionale dei disturbi cefalalgici* (ICHD-3), che sintetizza i sintomi e i criteri diagnostici di ciascuna. La distinzione diagnostica è necessaria soprattutto per consentire l'accesso a un trattamento che sia efficace per la scomparsa (o la prevenzione alla comparsa) dei sintomi: in particolare risulta importante prevenirne o curarne la forma cronica, poiché essa rappresenta un ostacolo al normale svolgimento delle attività quotidiane (Robbins, 2021; Ashina et al., 2021) e può avere delle conseguenze anche sul lavoro (Abu Bakar et al., 2016), lo stato dell'umore (Ashina et al., 2021) o la socializzazione (Abu Bakar et al., 2016).

1.1.1 Classificazione ICHD-3

Per ottenere una diagnosi di cefalea è necessario rivolgersi ad un medico neurologo: in sede di visita neurologica viene condotta un'indagine anamnestica in cui al paziente viene richiesto di descrivere le caratteristiche del dolore di cui soffre, tra cui i sintomi, la frequenza, la durata, la localizzazione. Spesso vengono somministrati dei questionari sulla percezione dei segnali corporei (come il *Body Perception Questionnaire*, BPQ, Porges, 1993; adattamento italiano di Poli et al., 2021) e più specificatamente del dolore (ad esempio il questionario sul dolore di McGill, Melzack & Torgerson, 1971), ma viene

indagato anche quanto dolore influenzi la qualità della vita quotidiana in termini di attività svolte, vita sociale, stato ansioso e dell'umore (per esempio il *Multidimensional Pain Inventory*, MPI, Kerns et al., 1985). Spesso si dimostra utile anche la valutazione di parametri fisiologici, come la tensione muscolare attraverso elettromiografia (EMG) di superficie, al fine di verificare la presenza di elevata tensione muscolare nell'area pericranica, e neurologici, attraverso l'uso di TAC (Tomografia Computerizzata) o risonanza magnetica¹ strutturale (in inglese *structural magnetic resonance imaging*, sMRI) del cranio (utile per verificare eventuali mutamenti a livello strutturale, anche in vista di una diagnosi differenziale, cioè per verificare che i sintomi riportati non siano legati a danni a discapito del sistema nervoso centrale); in alcuni casi, soprattutto per pazienti in età infantile, può essere registrata anche l'attività cerebrale con l'elettroencefalografia (EEG) (al fine di valutare l'attività neuronale e la connettività funzionale corticale, oltre che l'eccitabilità della corteccia ad esempio per nella valutazione dell'aura). (Mogilicherla et al., 2020)

Un utile strumento, consigliato dalle linee guida della SINC (Società Italiana di Neurofisiologia Clinica), per definire in modo più chiaro la diagnosi di cefalea è rappresentato dalla classificazione internazionale delle cefalee (in inglese *International Classification of Headache Disorders*) nella sua terza edizione (ICHD-3), nella quale sono descritti i criteri diagnostici delle varie condizioni (nella *Tab.1.1*, i criteri di CTT e CE) (IHS, 2018) e corrispondono alla frequenza degli attacchi, la loro durata, le caratteristiche sintomatologiche e altre condizioni associate ai disturbi.

¹ La risonanza magnetica è una tecnica di neuroimmagine non invasiva che permette di visualizzare immagini dettagliate di specifiche parti del corpo umano (su piano frontale, sagittale e trasversale), utilizzando un campo magnetico e onde a radiofrequenze. Il campo magnetico (solitamente di 0,5 0,5 o 3 tesla), prodotto da una grossa elettrocalamita, invia onde a radiofrequenze i cui impulsi modificano l'orientamento dei nuclei degli atomi di idrogeno (presenti nella maggioranza dei tessuti del corpo). Al cessare degli impulsi, i nuclei tornano ad orientarsi secondo l'asse del campo magnetico, emettendo in questo modo un debolissimo segnale detto "di risonanza". Questo segnale viene captato da ricevitori radio, convertito in impulsi digitali e convertito in un'immagine a scala di grigi (nel caso della MRI strutturale) che corrispondono alle diverse intensità del segnale di risonanza (differenti nei diversi tessuti). È possibile anche ottenere un'immagine di risonanza magnetica funzionale, che consente di visualizzare l'attività neuronale, individuando l'intensità del segnale BOLD, che corrisponde all'aumento o alla diminuzione del flusso cerebrale indotto dalla necessità di ossigeno dell'area cerebrale attiva. (Logothetis & Pfeuffer, 2004)

Emicrania con aura	Emicrania senz'aura	Cefalea di tipo tensivo
A. Almeno due attacchi che soddisfino i criteri B e C	A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B e D	A. Almeno 10 episodi di cefalea che si verificano in media <1 giorno al mese (<12 giorni l'anno) e che soddisfino i criteri B e D
B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili: <ol style="list-style-type: none"> 1. Visivi 2. Sensitivi 3. Parola/linguaggio 4. Motori 5. Del tronco encefalo 6. Retinici 	B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)	B. La cefalea dura tra i 30 minuti e i 7 giorni
C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea 	C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione unilaterale 2. dolore di tipo pulsante 3. dolore con intensità media o forte 4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale) 	C. Almeno due delle cinque seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativa o costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non aggravata dall'attività fisica di routine 5. come camminare o salire le scale
D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed esclusione di un attacco ischemico transitorio	D. Si associa almeno una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. presenza di nausea e/o vomito 2. presenza di fotofobia e fonofobia 	D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. assenza di nausea e vomito 2. presenza di fotofobia o fonofobia, ma non entrambe
	E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3	E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

Tab.1.1 Criteri di classificazione di emicrania con e senza aura e di cefalea di tipo tensivo, secondo l'ICHD-3 (IHS, 2018)

La classificazione delle cefalee fa riferimento a tre grosse categorie: le cefalee primarie; le cefalee secondarie (ovvero che derivano da altre patologie o da assunzione di farmaci); altre neuropatie dolorose craniali, altri dolori faciali ed altre cefalee. All'interno della classificazione sono riportati anche i criteri per determinare la cronicità delle varie patologie: tali criteri riguardano specialmente la frequenza e la durata degli attacchi. Una cefalea si può definire cronica quando i sintomi si manifestano almeno in 15 giorni al mese e per almeno tre mesi consecutivi (IHS, 2018).

Sintomi e correlati neurofisiologici

L'emicrania si sviluppa solitamente in quattro fasi: prodromica, aura (se presente), attacco emicranico, post-dromica (Ashina et al. 2021).

La fase prodromica (o di premonizione) può avere un inizio variabile da due giorni a poche ore prima dell'insorgenza del dolore e si caratterizza di sintomi come stanchezza, difficoltà nel concentrarsi, fluttuazioni dell'umore, pallore, dolore ai muscoli del collo. Sono molto simili i sintomi post-dromici, che invece si presentano dopo l'attacco doloroso e possono persistere fino a 48 ore (Robbins, 2021; IHS, 2018; Mier & Dhadwal, 2018; Ashina et al., 2021). Nella prospettiva neurobiologica, i sintomi che caratterizzano la fase prodromica e quella post-dromica sembrano essere associati ad una incrementata connettività funzionale tra diverse aree cerebrali, tra cui l'ipotalamo e le aree del cervello sottese alla trasmissione degli stimoli dolorosi e coinvolte nelle funzioni autonome² (Qubty & Patniyot, 2020).

Il dolore tipico dell'attacco emicranico è pulsante e generalmente unilaterale, ma può presentarsi bilateralmente (IHS, 2018). Nella maggior parte dei casi coinvolge le aree frontali e temporali del cranio, ma può interessare anche alcune parti del volto, e può essere accompagnato da nausea o da sensibilità alla luce (fotofobia) o ai suoni (fonofobia) (IHS, 2018; Khariman & Zhu, 2018). In fase emicranica, un ruolo chiave è svolto dal neuropeptide CGRP (dall'inglese *catecholamine gene-related peptide*), una sostanza rilasciata dai neuroni del complesso trigemino-cervicale che attiva (insieme a un altro polipeptide chiamato sostanza P, dall'inglese *pituitary adenylate cyclase-activating*

² Si veda il secondo capitolo per un approfondimento.

polypeptide) il nervo trigemino. L'attivazione trigeminale e il rilascio di CGRP generano delle risposte autonome (coordinate dall'ipotalamo) che contribuiscono alla vasodilatazione extracerebrale, attivando i nocicettori delle zone venose e contribuendo alla sensazione dolorosa (*Fig. 1.2*) (Goadsby, 2005; Goadsby, 2009; Goadsby et al., 2009; Qubty & Patniyot, 2020).

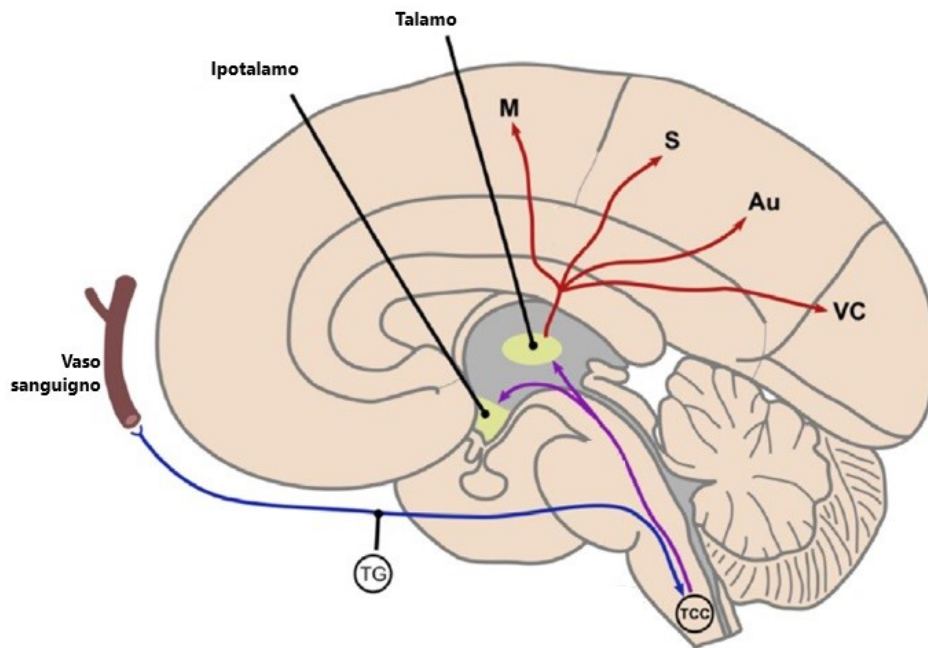


Fig. 1.2 Dinamiche fisiopatologiche nella cefalea emicranica: il network coinvolge i nocicettori, il ganglio trigeminale (TG) e le fibre mielinizzate e non mielinizzate che innervano vasi cranici e meningi. Le vie afferenti cervicali convergono con il ganglio trigeminale a livello del nucleo caudato trigeminale (NCT), costituendo il complesso trigemino-cervicale (TCC). Dall’NCT, gli afferenti nocicettivi secondari proiettano al nucleo mediale del talamo posteriore e al talamo ventromediale posteriore, da cui si diramano dei legami bidirezionali a corteccia somatosensoriale (S), amigdala, insula, regioni limbiche ed ipotalamo. Da quest’ultimo hanno principio i processi fisiologici associati alla fase emicranica. (Qubty & Patniyot, 2020)

TG=Ganglio Trigemino; TCC=Complesso Trigemino-cervicale; M=Area Motoria; S=Area Somatosensoriale; Au=Area Uditiva; VC=Corteccia Visiva

L'aura è uno stato neurologico transitorio e reversibile, della durata variabile tra 5 e 60 minuti, che si può manifestare attraverso sintomi positivi (quali visione doppia, acufeni o parestesie) o negativi (come la perdita temporanea della vista, la diminuzione dell'udito o una sensazione di intorpidimento generale). Il fenomeno dell'aura è stato largamente studiato e si è ricondotto ad un processo chiamato *Cortical Spreading Depression* (CSD), ossia una depolarizzazione corticale³ che ha origine nelle regioni occipitali e si propaga fino alle aree più anteriori del cervello (IHS, 2018; Khariman & Zhu, 2018; Qubty & Patniyot, 2020). L'abbassamento del potenziale di membrana (che scatena il potenziale d'azione), dovuto a un eccesso di glutammato, attiva il rilascio di sostanze vasoattive (come l'ossido nitrico e gli acidi metaboliti aracnoidei) che causano un incremento del flusso sanguigno (iperemia) cerebrale in determinate aree neurali: l'iperemia richiede un maggiore impiego delle energie metaboliche necessaria per il ritorno allo stato omeostatico (Qubty & Patniyot, 2020). Studi di risonanza magnetica funzionale hanno evidenziato un'alterazione del segnale BOLD (*blood oxygenation level dependent*, in italiano, dipendente dal livello di ossigenazione del sangue) nella corteccia extra-striata, che propaga alla corteccia occipitale (*ibidem*): ciò spiegherebbe i sintomi visivi, che sono molto comuni nell'emicrania e si possono manifestare con una visione di luci lampeggianti o di motivi a *zig-zag* o con una vista sfocata. Altre forme meno frequenti possono includere sintomi transitori del linguaggio come disfasia o sintomi motori (ad esempio, l'emiparesi) (IHS, 2018; Khariman & Zhu, 2018). Trattandosi di sintomi simili a quelli dell'ischemia transitoria⁴, per accertare un'aura è doveroso escluderne, attraverso una diagnosi differenziale, la presenza: le differenze maggiori tra le due condizioni neurologiche si trovano nella modalità d'insorgenza, che nell'ischemia è improvvisa, e nella lateralizzazione dei sintomi (Robbins, 2021; Khariman & Zhu, 2018). L'aura, invece, ha solitamente un'insorgenza graduale ed è spesso preceduta dalla fase prodromica, che nel 68% dei casi la preannuncia (Qubty & Patniyot, 2020).

³ Con "depolarizzazione corticale" si intende l'eccitazione dei neuroni della corteccia cerebrale, quindi la presenza di potenziali d'azione nelle aree corticali del cervello.

⁴ L'ischemia transitoria è un problema cerebrovascolare che si caratterizza per una improvvisa e temporanea interruzione o riduzione dell'afflusso sanguigno al cervello, dura pochi minuti e generalmente non provoca danni permanenti. Viene anche chiamata "mini ictus" in quanto presenta sintomi molto simili a quelli dell'ictus, che si manifestano nella sfera motoria, linguistica o sensoriale. (Amarenco, 2020)

La cefalea di tipo tensivo è, invece, caratterizzata da un dolore bilaterale, spesso descritto come una pressione o una tensione su alcune aree del capo. I sintomi tensivi sono legati alla contrazione, anche a riposo, dei muscoli pericranici, del collo e delle spalle (Ashina et al., 2021; IHS, 2018; Khariman & Zhu, 2018). Nella CTT, uno dei fattori che intensifica la persistenza del dolore rientra nella sfera enterocettiva: alcuni studi hanno evidenziato che il mantenimento della contrazione muscolare è legato a un'alterata percezione del tono muscolare, non solo specifica dei muscoli pericranici, ma generalizzata alla muscolatura scheletrica anche non direttamente coinvolta nei processi fisiologici correlati alla sintomatologia della CTT (Flor, Schugens, Birbaumer, 1992; Flor, Fürst, Birbaumer, 1999).

Oltre ai correlati neurofisiologici specifici (come la CSD per l'aura o la tensione muscolare per la CTT), vi sono alcuni meccanismi comuni alle diverse forme di cefalea, coinvolti nel processamento del dolore. Le aree sottese all'elaborazione percettiva del dolore sono le corteccie somatosensoriali primarie e secondarie (che contengono una mappa somatotopica del corpo, in cui ogni gruppo di neuroni è rappresentativo dei campi recettivi sensoriali; Bear, Connor & Paradiso, 2016, p.448), la corteccia insulare (che contribuisce all'esperienza soggettiva del dolore; Starr et al., 2009), la corteccia cingolata anteriore (coinvolta nella componente affettiva e mnemonica del dolore, che facilita la modulazione della nocicezione; Fuchs et al., 2014) e il talamo (una struttura molto complessa, costituita da diversi nuclei che hanno ruoli distinti; nel dolore è particolarmente implicata la sostanza grigia periacqueduttale, che si occupa di inviare segnali inibitori allo stimolo nocicettivo, svolgendo quindi un ruolo modulatorio; Bear, Connors & Paradiso, 2016, p. 463). In particolare, l'area somatosensoriale secondaria e la corteccia insulare presentano un'intensificata attività durante la sensazione dolorosa (Ong et al., 2019). La corteccia prefrontale (PFC) si occupa del processamento cognitivo e della modulazione del dolore (Robertson & Benarroch, 2023), mentre le aree limbiche (come amigdala, corteccia peririnale e ipotalamo) integrano gli aspetti sensoriali ed affettivi del dolore (Qubty & Patniyot, 2020). Un'alterazione dell'attività, della connessione o del volume di queste aree si associa a una ridotta tolleranza agli stimoli sensoriali (anche detta *sensibilizzazione*): in questo caso, anche uno stimolo non doloroso può essere processato come tale o uno stimolo nocivo può essere riportato come più intenso (Goadsby, 2005; Goadsby, 2009; Goadsby et al., 2009; Qubty & Patniyot, 2020).

L'intensità e la frequenza del dolore possono essere associate anche allo stress: infatti, quando si è esposti a stress (ambientali, fisici o emotivi) si verifica un rilascio di sostanze, come il cortisolo, che favoriscono la risposta allo stress (che può essere mediata dal sistema nervoso simpatico), ma che a lungo termine può innescare un maggior rilascio di CGRP o altre sostanze infiammatorie che possono provocare danni ai tessuti muscolari o comunque alterare l'attivazione nocicettiva dei tessuti (Ashina et al., 2021).

1.2 Fattori di rischio e comorbidità

L'esposizione a stress è, dunque, uno dei maggiori fattori di rischio nello sviluppo di cefalea, insieme allo stato socioeconomico e alla predisposizione genetica (Ashina et al., 2021). Altre componenti di rischio sono riconducibili all'affaticamento o alla difficoltà nel rilassarsi in seguito a un'attività faticosa, ma anche a disturbi del sonno (come l'insonnia o l'apnea notturna) (Ashina et al., 2021; Robbins, 2021).

In particolare per l'emicrania, uno dei fattori di rischio (che spiega la maggiore prevalenza del disturbo per le donne) è legato alle fluttuazioni naturali del ciclo ormonale femminile: diversi studi (riportati in una *systematic review* di Reddy et al. del 2021) hanno dimostrato che le fluttuazioni fisiologiche di estrogeno sono associate a una maggiore sintomatologia emicranica. In uno studio in particolare è stato esaminato un campione di persone transgender⁵ sotto terapia ormonale con antiandrogeni ed estrogeni e con una storia clinica di emicrania (episodica o cronica): in questo gruppo, l'incidenza della CE è risultata significativamente più alta (26%) rispetto agli uomini cisgender⁵ nel gruppo di controllo (7,5%), ma simile al gruppo di controllo composto da donne cisgender (25%).

⁵ I termini *cisgender* e *transgender* fanno riferimento all'identità di genere di un individuo. Ogni persona possiede un sesso biologico, ovvero delle caratteristiche biologiche (come i cromosomi X e Y, i genitali, gli ormoni prodotti) con cui nasce, che può essere (di solito) maschile o femminile. Tuttavia, il sesso biologico può non essere in linea con quella che è l'identità di genere, ossia il modo in cui una persona sente di appartenere o esprime il suo genere: ciò che è considerato "maschile" o "femminile" spesso è influenzato da fattori socioculturali che possono dipendere dall'area geografica e dal momento storico in cui si vive. Ogni persona, perciò, ha il suo modo di esprimere il genere cui sente di appartenere. In modo molto semplificato: se il genere corrisponde al sesso biologico si definisce *cisgender* (ad esempio una persona con due cromosomi X e si sente di appartenere al genere femminile), se corrisponde al sesso opposto si definisce *transgender* (ad esempio una persona con due cromosomi X che si sente di appartenere al genere maschile); le persone che non si identificano in nessuno dei due sessi si dicono *non-binarie*. (Stahly, 2023)

(Reddy et al., 2021). I dati in letteratura suggeriscono, quindi, che l'estrogeno potrebbe svolgere un ruolo causale nella patogenesi dell'emicrania e che la minimizzazione delle fluttuazioni dell'ormone possa contribuire a diminuire l'incidenza della CE. Tuttavia, la relazione tra estrogeni e presenza di emicrania non è ancora del tutto chiarita, dato che è stato evidenziato che l'eliminazione completa dell'estrogeno potrebbe aumentare la probabilità di insorgenza dell'attacco emicranico (*ibidem*).

Spesso, un elevato rischio di sviluppo e mantenimento delle cefalee è associato alla presenza di psicopatologie, come la depressione maggiore, probabilmente a causa della distorsione cognitiva che si riversa anche sulla percezione del proprio stato di salute (Ashina et al., 2021). I disturbi psichiatrici, infatti, risultano associati con grande frequenza alle cefalee: in particolare le comorbidità si presentano con depressione maggiore (31,5%), disturbi d'ansia (25%) e disturbo da stress post-traumatico (15%) (Bicakci, 2014; Caponnetto et al., 2021).

Altre associazioni che si verificano spesso sono legate ai disturbi del sonno (48%), dolori muscolari del dorso (46%), disturbi orali (67%). Un'alta prevalenza di comorbidità è stata riscontrata soprattutto in contesti clinici, in particolare nella popolazione che soffre di malattie tiroidee (12%), fibromialgia (26%), sindrome delle gambe senza riposo (20%) e ancora disturbi del sonno e disturbi dell'umore (*ibidem*).

In particolare, l'emicrania con aura è risultata spesso in relazione a malattie cardiovascolari (16,5%), ipertensione (16,3%) e a disturbi neurologici, inclusa epilessia (1,5%) e vertigini (4,6%) (*ibidem*).

Il paziente cefalalgico, dunque, è un paziente potenzialmente complesso che può presentare diverse condizioni psicofisiologiche e patologiche contemporanee che spesso richiedono cure e trattamenti non compatibili o che necessitano l'utilizzo di farmaci che possono mantenere la sintomatologia cefalalgica. Nella fase diagnostica e di trattamento delle cefalee, perciò, è importante tenere conto di tutte le sfumature e le differenze individuali che possono influenzare la presa in cura del paziente.

1.3 Epidemiologia

Secondo una ricerca del *Global Burden of Disease* (GBD) del 2018, la prevalenza globale (standardizzata per età) risulta essere del 26,1% nel caso della CTT e del 14,4% per la CE. I dati, raccolti tra il 1990 e il 2016, mostrano che, pur essendo maggiormente diffusa rispetto all'emicrania (*Fig. 1.3*), la CTT incide in minor misura sulla percezione di dolore e conseguenti impedimenti quotidiani (GBD, 2018; Robbins, 2021): infatti, la prevalenza di anni con disabilità (*years lived with disability*, YLD⁶) nell'emicrania risulta essere maggiore (5,6%) rispetto alla cefalea tensiva (0,9%).

Esistono disparità di genere nella prevalenza dei disturbi: la CTT colpisce il 30,8% delle donne, con un tasso di YLD dell'1%, e il 21,4% degli uomini, con un YLD dell'0,8%. L'Emicrania, invece, è più diffusa nelle donne (18,9%) rispetto agli uomini (9,8%), con YLD rispettivamente del 6,8% e del 4,3% (GBD, 2018; Khariman & Zhu, 2018; Robbins, 2021).

Per quanto riguarda il fattore età, sia per l'emicrania che per la CTT, si osserva un picco di prevalenza e tasso di YLD tra i 35 e i 39 anni. In entrambi i sessi, le percentuali YLD risultano più elevate nel gruppo di età 15-49 anni (CE 8,2%, CTT 1,3%), ma si evidenziano anche in bambini di età compresa tra 5 e 14 anni (CE 4,5%, CTT 0,6%), individui di età compresa tra 50 e 69 anni (CE 4,2%, CTT 0,7%) e anziani (≥ 70 anni; CE 1,3%, CTT 0,3%) (GBD, 2018).

⁶ L'indice YLD è una misura che rispecchia l'impatto di una disabilità sulla vita delle persone, e si basa su parametri come l'età di insorgenza del disturbo, la durata, il tasso di mortalità e l'indice di disabilità. Questa misura è fortemente influenzata da fattori come il genere, l'educazione, la regione geografica di appartenenza, le condizioni di vita, lo status socioeconomico. L'YLD consente, quindi, di comprendere l'impatto della disabilità sull'aspettativa di vita e di disabilità e fornisce informazioni sulla possibilità e l'aspettativa di reversibilità. (Verguet & Chakrabarti, 2023)

A

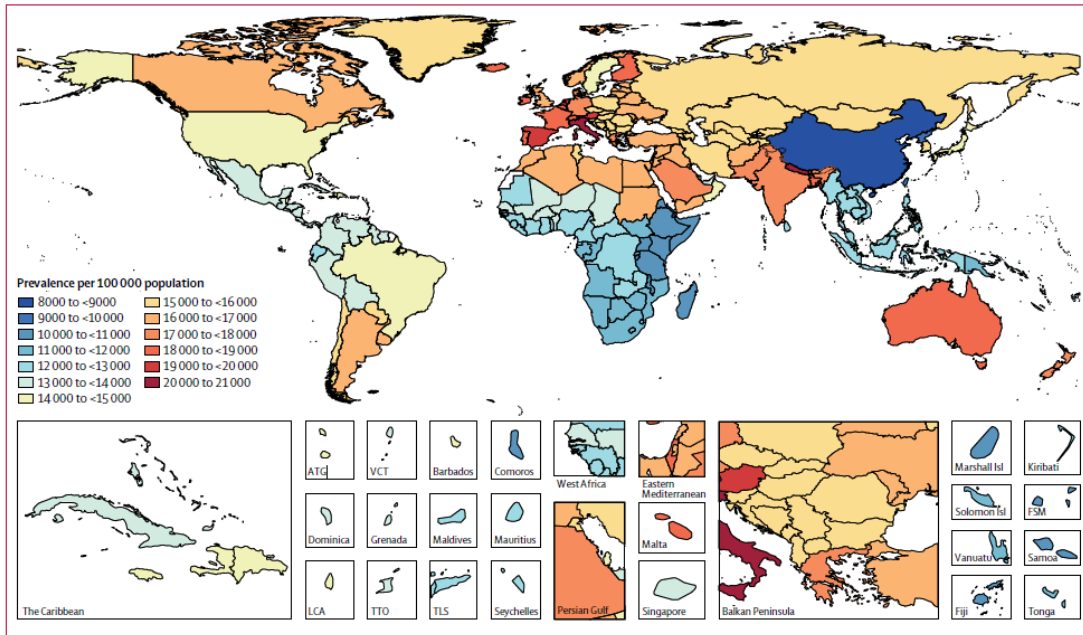


Figure 1: Age-standardised prevalence of migraine per 100 000 population by location for both sexes, 2016
 ATG–Antigua and Barbuda. FSM–Federated States of Micronesia. LCA–Saint Lucia. TLS–Timor-Leste. TTO–Trinidad and Tobago. VCT–Saint Vincent and the Grenadines.

B

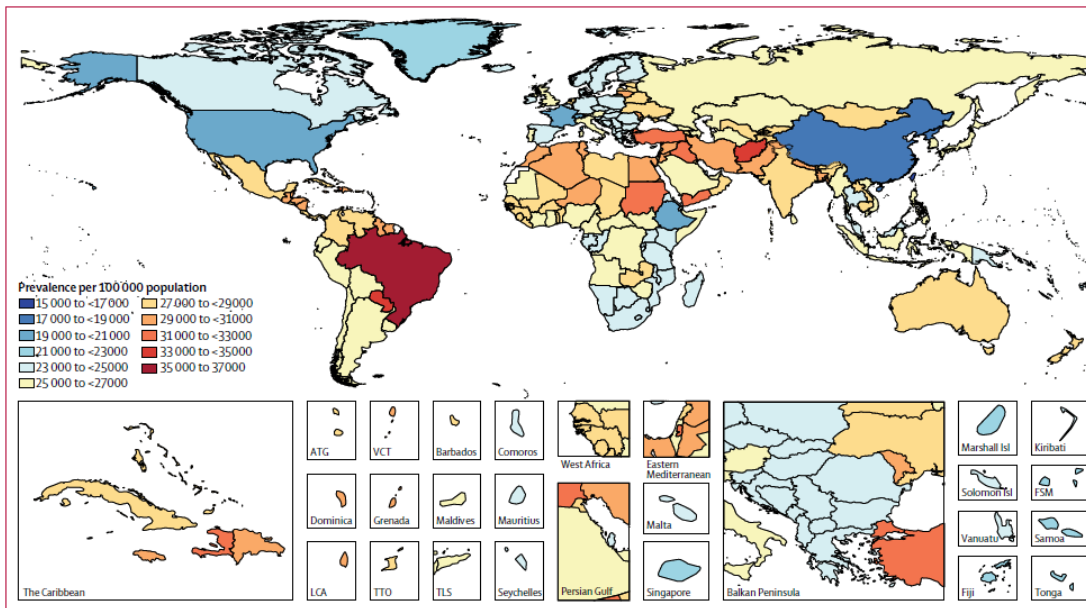


Figure 2: Age-standardised prevalence of tension-type headache per 100 000 population by location for both sexes, 2016
 ATG–Antigua and Barbuda. FSM–Federated States of Micronesia. LCA–Saint Lucia. TLS–Timor-Leste. TTO–Trinidad and Tobago. VCT–Saint Vincent and the Grenadines.

Fig.1.3 Le mappe mostrano la prevalenza nella popolazione generale di CE (A) e CTT (B) (GBD 2016 Headache Collaborators)

1.4 Impatto sulla qualità di vita

I disturbi cefalalgici, anche per le complessità delle caratteristiche che presentano, hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita dei pazienti. Un'analisi della letteratura condotta da Abu Bakar e collaboratori (2016) ha esaminato gli studi che hanno valutato la qualità della vita associata allo stato di salute (in inglese *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) nei pazienti con cefalea primaria.

Da queste analisi della letteratura è emerso che nel contesto dell'emicrania, la riduzione delle attività è comune soprattutto nelle sfere domestiche, familiari, sociali e lavorative, sebbene l'assenteismo lavorativo non mostri aumenti significativi rispetto ai controlli. Tuttavia, la diminuzione della produttività risulta più contenuta nell'ambito lavorativo rispetto a quello domestico.

Nell'adolescenza, si evidenzia un impatto maggiore sul rendimento scolastico, mentre in età infantile sembra essere più a rischio la socializzazione. Ciò può essere attribuito al fatto che gli adolescenti sviluppano maggiori competenze nei meccanismi di coping, contribuendo così al sollievo dai sintomi. Per i bambini è rilevante anche un clima familiare positivo, in quanto è stato evidenziato che un ambiente familiare favorevole si associa a una minore incidenza di cefalea.

Per quanto concerne la cefalea di tipo tensivo (CTT), le principali aree di compromissione risultano essere il sonno, i livelli di energia e il benessere emotivo. Inoltre, emerge una differenza significativa nella HRQoL tra i pazienti affetti da CTT episodica e quelli con forma cronica. In particolare, per quest'ultima si osserva un impatto più marcato nei contesti di salute fisica, sociale e lavorativa.

1.5 Trattamento

Nel trattamento delle cefalee sono usate tecniche farmacologiche e non farmacologiche mirate alla scomparsa (terapia dell'attacco) o alla prevenzione (terapia di profilassi, soprattutto per la cefalea cronica) dei sintomi diretti e associati al disturbo. Le terapie, anche in accordo con le linee guida fornite dalla SISC (Società Italiana per lo Studio delle

Cefalee, 2012), sono proposte in un approccio stratificato, ossia vengono usate terapie più leggere (come la somministrazione di antinfiammatori o analgesici) in casi medio-lievi, mentre sono consigliati altri trattamenti (anche a base di triptani, appartenenti alla classe degli antidepressivi) per attacchi di intensità più gravi.

In acuto, la terapia farmacologica consiste principalmente nell'assunzione di analgesici specifici (come i gepanti, che agiscono in modo antagonista sui recettori CGRP, limitandone gli effetti infiammatori), analgesici non specifici (come gli antinfiammatori non steroidei, FANS, ad esempio aspirine, ibuprofene, paracetamolo) o farmaci che contrastano sintomi associati al dolore, come antiemetici (per la nausea) o miorilassanti (per la contrazione muscolare) (Khariman & Zhu, 2018; Robbins, 2021).

Tra le terapie dell'attacco non farmacologiche sono spesso usate manipolazione muscolare esterna (come massaggi o compressione), agopuntura o stimolazione magnetica transcranica (TMS) (Khariman & Zhu, 2018; IHS, 2018). La TMS è una tecnica di neuromodulazione basata sull'induzione elettromagnetica, attraverso il posizionamento di una bobina sullo scalpo, dell'attività elettrica corticale (Bisiacchi & Vallesi, 2017, p. 66). Inviare singoli impulsi elettromagnetici (sTMS) o treni di impulsi ripetuti (rTMS) consente di modulare in modo eccitatorio (se a bassa frequenza) o inibitorio (ad alta frequenza) l'attività corticale di determinate regioni cerebrali: in questo modo è possibile modificare (intensificandola o inibendola) l'eccitazione delle aree coinvolte nella modulazione del dolore (Reffat et al., 2024).

Anche le terapie di profilassi possono essere di tipo farmacologico o non farmacologico e in entrambi i casi il trattamento richiede una certa costanza. Per quanto riguarda i farmaci, quelli tendenzialmente più comunemente utilizzati sono: β -bloccanti, per inibire il rilascio di norepinefrine (neurotrasmettitore coinvolto nell'attivazione delle aree sottese alla percezione del dolore), al fine di ridurre l'eccitabilità neuronale e diminuire la produzione di ossido nitrico (che ha un ruolo vasoattivo nella CE); tossine botuliniche, le quali hanno un effetto inibitorio sul rilascio periferico di peptidi infiammatori (come il CGRP); anticorpi monoclonali, che bloccano selettivamente la produzione o la ricezione del CGRP (Khariman & Zhu, 2018); antidepressivi, come triciclici, inibitori della

ricaptazione della serotonina (SSRI) o triptani, in particolare quando la cefalea è associata a sintomatologia depressiva (*ibidem*).

Le terapie farmacologiche sono risultate maggiormente efficaci se accompagnate da terapie non farmacologiche (Khariman & Zhu, 2018). Per esempio, la terapia cognitivo-comportamentale è una delle più diffuse terapie di profilassi per la cefalea cronica (Robbins, 2021; Cinnera et al., 2023). In seduta psicoterapica, il paziente ha la possibilità di riconoscere i pensieri e le credenze associati al disturbo e di apprendere strategie di coping adeguate (a volte specifiche per la persona) che possono contribuire al controllo sulla sintomatologia. Vedremo, nel secondo capitolo, che un ruolo importante nel mantenimento della cefalea è la catastrofizzazione del dolore (Rausa et al., 2021), ossia la tendenza a ruminare sui possibili effetti negativi del proprio dolore: essendo correlata alla frequenza e alla durata degli attacchi cefalalgici (*ibidem*), ridurre la tendenza alla catastrofizzazione potrebbe promuovere il miglioramento anche dei sintomi.

Un'altra terapia non farmacologica, di cui in letteratura è stata espressa l'efficacia nell'ambito del dolore cronico, è l'apprendimento di tecniche di autoregolazione (Khariman & Zhu, 2018; Robbins, 2021). In particolare, training di biofeedback incentiverebbero la riduzione del dolore riportato dai pazienti (Cinnera et al., 2023). Questa tecnica consiste nella registrazione non invasiva dei segnali corporei, quali la tensione muscolare (attraverso elettromiografia, EMG), il battito cardiaco (tramite elettrocardiografia, ECG), temperatura periferica o attivazione galvanica (conduttanza cutanea), e l'associazione ad essi di uno stimolo visivo o uditivo che varia al variare delle caratteristiche dei segnali. Il paziente, in questo modo, può riconoscere con più facilità il proprio stato psicofisiologico e apprendere ad autoregolarsi anche per quei segnali che solitamente si definiscono non controllabili volontariamente (come il battito cardiaco o la conduttanza cutanea). In particolare, per la CTT può essere utilizzato un protocollo basato su un training di EMG sui muscoli specificatamente coinvolti nei meccanismi fisiopatologici del disturbo (principalmente sul muscolo frontale e del trapezio), volto alla diminuzione della tensione muscolare.

CAPITOLO 2: La cronicizzazione della cefalea

La percezione del dolore è un fenomeno complesso dipendente da diversi fattori, non soltanto fisiologici e genetici, ma anche situazionali, psicologici e sociali (McGath, 1994), perciò per avere un quadro completo è utile analizzarla da una prospettiva bio-psico-sociale.

Per quanto concerne la componente sociale, è bene ricordare che la gran parte del comportamento umano, quindi anche la reazione al dolore e la sua gestione, è un processo appreso o comunque largamente influenzato da dinamiche sociali (*ibidem*): spesso, soprattutto durante l'infanzia, l'ambiente familiare incide sulla percezione del dolore e sulla capacità di adottare strategie efficaci per farvi fronte (McGath, 1994); inoltre, alcuni studi hanno evidenziato che un ambiente familiare disfunzionale può incidere sulla frequenza e l'intensità del dolore riportato da un bambino (Casucci et al., 2015; Abu Bakar et al., 2016).

In questo contesto è fondamentale anche considerare il ruolo dello stress: essere sottoposti a stressor ambientali (come può essere, anche, vivere in una famiglia con comportamento disfunzionale), innesca l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (in inglese *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) mediante il rilascio da parte dell'ipotalamo dell'ormone di rilascio della corticotropina (dall'inglese *corticotropin-releasing hormone*, CRH), stimola la secrezione ipofisaria dell'ormone adenocorticotropo (dall'inglese *AdrenoCorticoTropic Hormone*, ACTH) che, a sua volta, stimola le ghiandole surrenali alla produzione di glucocorticoidi tra cui il cortisolo. Il cortisolo è fortemente legato alle funzioni immunitarie, tanto che ad alte concentrazioni fisiologiche di cortisolo la risposta immunitaria cala e predispone a maggior rischio di infezione e conseguente dolore (Benedetti et al., 2020). L'asse HPA è una struttura, che si attiva generalmente durante un distress effettivamente presente, ma anche in caso di aspettative negative rispetto alla possibile comparsa di un possibile distress (*ibidem*). Il ruolo delle aspettative nell'ambito del dolore è stato indagato approfonditamente e in letteratura è emerso che esse hanno un impatto significativo sulla percezione del dolore e sono componenti fondamentali negli

effetti placebo e nocebo⁷ (Büchel, 2023). Un esempio di aspettative negative che influenzano il dolore è la tendenza alla catastrofizzazione. L'approccio catastrofico al dolore (catastrofizzazione) può alimentare la persistenza del dolore stesso anche dopo che gli elementi che hanno causato il dolore sono scomparsi (ad es. danno tissutale) attraverso due meccanismi distinti: modificando strutturalmente o funzionalmente le aree neurali sottese all'elaborazione del dolore, influenzando, quindi, l'elaborazione e la percezione stessa del dolore; promuovendo la *kinesifobia* (paura dell'azione), riducendo così la motivazione per perseguire i propri obiettivi (*ibidem*).

L'asse HPA è, inoltre, interconnesso con il sistema nervoso autonomo, in quanto l'ipotalamo svolge il ruolo di integrazione dei segnali corporei al fine di attivare una regolazione omeostatica, sia attraverso il canale ormonale (ipofisi), sia tramite la regolazione autonoma (Kasbeek et al., 2014; Quadt et al., 2018).

Tutti questi fattori e processi contribuiscono non soltanto alla percezione del dolore, ma anche al suo mantenimento. Nel presente capitolo si parlerà in particolare del ruolo della disregolazione autonoma e cognitiva nel dolore cronico, facendo riferimento in particolare alla cefalea cronica.

2.1 Meccanismi di cronicizzazione: alterazione percettiva, flessibilità autonoma e disregolazione cognitiva

Per comprendere i meccanismi di cronicizzazione del dolore è fondamentale capire come il dolore sia percepito, processato e modulato dal sistema nervoso centrale (SNC). In molti dei tessuti del corpo (come la pelle, i muscoli, i tendini, le vene, ecc.) sono presenti delle cellule nervose sensibili ai segnali sensoriali, da cui partono degli impulsi che permettono al SNC di elaborare e inviare una risposta adeguata al contesto. Per esempio, i muscoli scheletrici sono dotati di recettori propriocettivi detti *fusi muscolari* che forniscono un feedback al SNC sul livello di contrazione del muscolo, quindi sulla posizione del muscolo e del corpo (ruolo propriocettivo) (*Fig. 2.1*): all'interno dei fusi muscolari sono

⁷ Con *effetto placebo* ed *effetto nocebo* ci si riferisce a cambiamenti dell'organismo a livello organico e/o mentale in un soggetto che attribuisce un significato simbolico ad un determinato evento o oggetto (ad esempio medico). Si dice *placebo* quando l'effetto e l'attribuzione sono positivi e *nocebo* quando sono negativi. (Treccani)

presenti delle cellule nervose i cui assoni (chiamati *assoni Ia*) sono avvolti intorno alle fibre muscolari; questi assoni sono specializzati per rilevare i cambiamenti di lunghezza del muscolo e trasmettere il segnale ad alta velocità. Gli *assoni Ia* fanno sinapsi, nel midollo spinale, sia con gli interneuroni, sia con i motoneuroni alfa dei corni ventrali, formando sinapsi eccitatorie che consentono il ri-adattamento tensivo del muscolo in caso di stiramento (*riflesso miotatico*; Bear, Connors & Paradiso, 2016, pp.488-491).

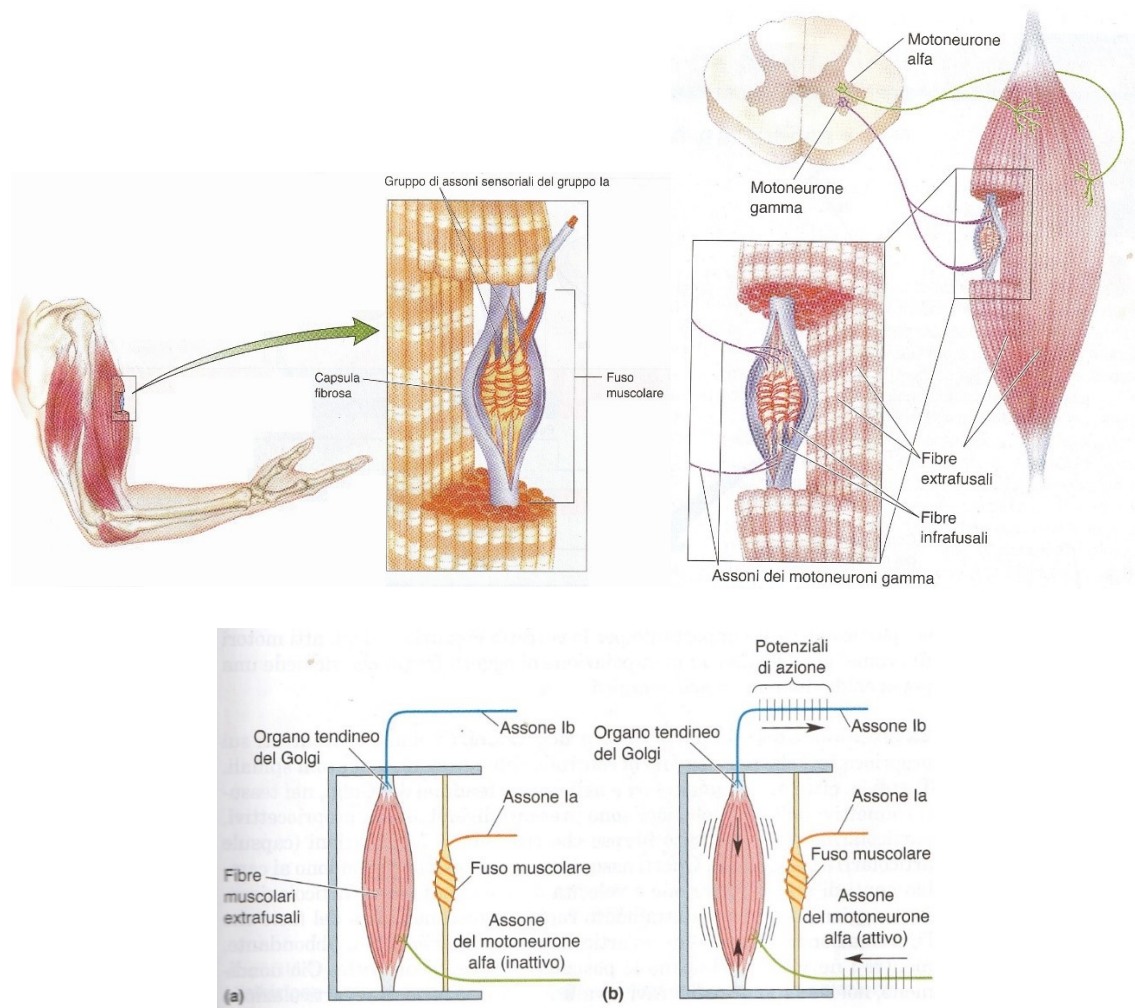


Fig. 2.1 I fusi muscolari si trovano all'interno delle fibre muscolari e contengono assoni di tipo Ia. Quando il muscolo si stira, gli assoni Ia fanno sinapsi a livello delle corna dorsali con motoneuroni gamma e alfa, da cui parte il segnale di contrazione verso il muscolo, provocando il riflesso miotatico. (Bear, Connors & Paradiso, *Neuroscienze: esplorando il cervello*, 4° edizione 2016, pp. 489, 494, 495)

Altre cellule nervose che si occupano della trasmissione di segnali sensoriali sono i nocicettori: essi sono specializzati nel riconoscere stimoli dolorosi (esterni o interni) e li trasmettono al SNC per elaborarli, monitorarli e modularli. Quando riceviamo uno stimolo doloroso (ad esempio, quando tocchiamo una pentola sul fuoco), i nocicettori si attivano e fanno doppia sinapsi nelle corna dorsali: con motoneuroni ed interneuroni. Questa doppia sinapsi permette che il riflesso flessorio (innervando i muscoli dell'arto coinvolto per "allontanarsi" dallo stimolo doloroso); e con le vie ascendenti che permettono l'elaborazione della sensazione di dolore nel SNC (Bear, Connors & Paradiso, 2016, p.498-499). Ugualmente accade in caso di stimoli dolorosi interni (Osterweis et al., 1987): il processamento del dolore avviene a livello centrale e i muscoli mantengono una contrazione prolungata (*ibidem*), perciò il corpo di riflesso cambia posizione (per esempio, ci pieghiamo in avanti in seguito ad un dolore addominale) o ne mantiene volontariamente una che permetta di sentire meno dolore possibile (ad esempio, evitiamo di muovere i muscoli cervicali quando li sentiamo contratti in modo doloroso; alcuni studi fanno riferimento ai cosiddetti *trigger points*, dei punti all'interno dei muscoli che se manipolati portano sollievo (Osterweis et al., 1987; IHS, 2018)).

In uno studio di Flor et al. (1992) condotto con pazienti con cefalea di tipo tensivo cronica, è stato mostrato che, rispetto al gruppo di controllo, il gruppo clinico ha riportato una difficoltà significativamente maggiore nel discriminare la tensione muscolare non solo per quanto riguarda i muscoli direttamente coinvolti nel disturbo (muscolo frontale), ma anche per altri muscoli del corpo (muscolo del bicipite); questi risultati suggeriscono che le abilità enterocettive hanno un ruolo nel dolore cronico in quanto, se la contrazione muscolare persiste senza essere consapevolmente valutata e controllata, le persone che ne soffrono subiranno ugualmente le conseguenze della contrazione, cioè il dolore (Osterweis et al., 1987; Flor et al., 1992).

Le abilità enterocettive (cui appartengono propriocezione e nocicezione) sono le capacità di una persona di percepire lo stato fisiologico del proprio organismo (Quadt et al., 2018). Quando si parla di enterocezione ci si riferisce a: la trasmissione degli stimoli corporei al cervello, attraverso canali sia neurali che ormonali, immunitari ed endocrini, la codifica, la rappresentazione e l'integrazione di tali segnali a livello del SNC, l'influenza che le informazioni sullo stato corporeo hanno su percezione, cognizione e comportamento di una persona; le espressioni psicologiche, consapevolmente accessibili, in qualità di

sensazioni ed emozioni (Quadt et al., 2018). Tutti questi meccanismi contribuiscono a mantenere la salute fisica dell'organismo attraverso il coordinamento cerebrale (anche attraverso vie autonome o ormonali) dei riflessi che mantengono l'equilibrio interno del nostro corpo (omeostasi) e le risposte a situazioni di stress (allostasi) che possono coinvolgere emozioni e comportamenti motivazionali (come bere acqua quando si ha sete) (*ibidem*).

Il SNA ha un ruolo importante nella percezione dei segnali corporei, nella trasmissione di stimoli nocicettivi (Quadt et al., 2018), e nella modulazione del dolore per l'omeostasi e l'adattamento fisiologico (Arslan & Ünal Çevik, 2022).

2.1.1 Disregolazione del sistema nervoso autonomo: l'HRV come indice di riferimento

Il sistema nervoso autonomo si divide in tre macrosistemi: simpatico, parasimpatico ed enterico. Essi svolgono un ruolo di regolazione omeostatica e allostatica dei processi fisiologici viscerali, attivando ed inibendo l'organismo a seconda delle necessità metaboliche e situazionali dell'organismo stesso (Bear, Connors & Paradiso, 2016, pp.556-560).

Anatomicamente, le vie simpatiche e parasimpatiche sono composte ciascuna di una coppia di neuroni: pre-gangliare, il cui nucleo è sito nel sistema centrale (SNC; sostanza grigia intermedia laterale del midollo spinale nel caso del SNS; nuclei del tronco encefalico e midollo spinale inferiore nel caso del SNP), mielinizzato⁸ e che per entrambi SNS e SNP comunica con il neurotrasmettitore acetilcolina (Ach); post-gangliare, non mielinizzato, che fa sinapsi con il pre-gangliare e innerva direttamente i tessuti target a livello periferico, comunicando con i neurotrasmettitori Ach per il SNP e noradrenalina (NA) per il SNS (Waxenbaum, Reddy & Varacallo, 2023; Bear, Connors & Paradiso, 2016, p.557). La *Fig. 2.2* mostra graficamente e in modo semplificato l'organizzazione chimica e anatomica del SNA simpatico (SNS) e parasimpatico (SNP).

⁸ La guaina mielinica è una membrana, presente attorno all'assone del neurone, che isola l'attività elettrica permettendo una migliore trasmissione del segnale nervoso in termini di velocità e ampiezza. Alcuni neuroni sono provvisti di tale membrana e per questo sono detti "mielinizzati", mentre altri che non lo sono si dicono "non mielinizzati".

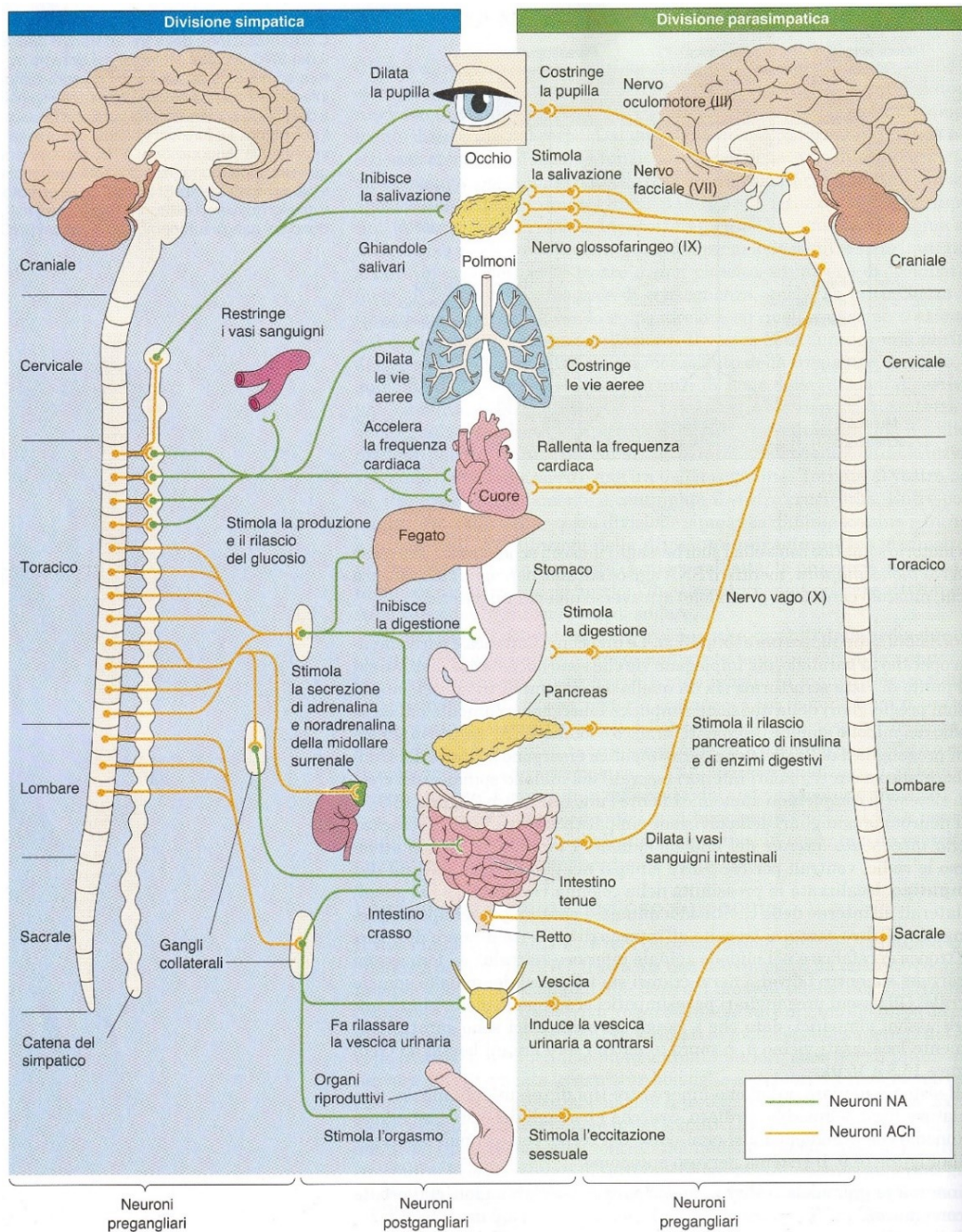


Fig. 2.2 Organizzazione chimica e anatomica del SNS e del SNP e rispettivi effetti sui principali organi target (Bear, Connors & Paradiso, *Neuroscienze: esplorando il cervello*, 4° edizione 2016, p.558)

I segnali autonomi sono di tipo bi-direzionale, ossia, attraverso fibre afferenti (verso il SNC, o *bottom-up*) ed efferenti (dal SNC, o *top-down*), le divisioni simpatica e parasimpatica trasmettono segnali sensoriali e di segnali di risposta dagli organi innervati al SNC e viceversa (Waxenbaum, Reddy & Varacallo, 2023). A livello centrale, l'ipotalamo integra le informazioni *bottom-up* e risponde attraverso efferenze neurali ed ormonali, coordinando l'attività dei neuroni pre-gangliari autonomi presenti nel tronco encefalico e nel midollo spinale; ad esso è connesso anche il nucleo del tratto solitario (situato nel bulbo), che regola le efferenze ai nuclei autonomici del tronco encefalico (Bear, Connors & Paradiso, 2016, p.561).

L'esistenza di due distinte vie è spiegata dal fatto che esse svolgono due ruoli diversi e opposti: l'attività della divisione simpatica tende ad essere più intensa durante uno stimolo stressante o un pericolo reale o percepito come tale, provocando dei comportamenti di tipo *fight or flight*, cioè di attacco o di fuga; la divisione parasimpatica risulta, invece, più attiva in situazioni che richiedono il rilassamento, come per esempio la digestione e l'immagazzinamento di energia, in quei processi di tipo *rest and digest* (*ibidem*, p.559). In molti casi, i livelli di attività delle divisioni autonome sono reciproci e le due divisioni non possono essere stimolate intensamente contemporaneamente in quanto i loro obiettivi sono incompatibili: il SNS mobilita l'organismo per sostenere un'emergenza di breve durata, è implicato nel monitoraggio e nell'apprendimento e risponde a sensazioni di disagio o emotività negativa; il SNP ha un ruolo legato al benessere a lungo termine, portando l'organismo a uno stato di quiete (*ibidem*, p. 559).

Quando non c'è una prevalenza di attivazione di una o dell'altra via, si dice che il SNA è bilanciato e la capacità di passare da uno stato di attivazione all'altro al bisogno si definisce *flessibilità autonoma*. Per valutare la flessibilità autonoma sul cuore, vengono spesso usati gli indici di variabilità cardiaca (in inglese *Heart Rate Variability*, HRV), in quanto sono risultati essere molto rappresentativi dell'attività del SNA.

Il muscolo cardiaco (*Fig. 2.3*) è diviso in quattro aree: due atri (uno destro e uno sinistro) e due ventricoli (uno destro e uno sinistro). L'atrio destro riceve il sangue non ossigenato e lo riversa nel ventricolo destro che lo eietta conseguentemente nelle arterie polmonari per permetterne la nuova ossigenazione. Il sangue ossigenato si raccoglie nell'atrio

sinistro e in seguito viene inviato nel ventricolo sinistro, la cui contrazione permette la circolazione sanguigna in tutto il corpo.

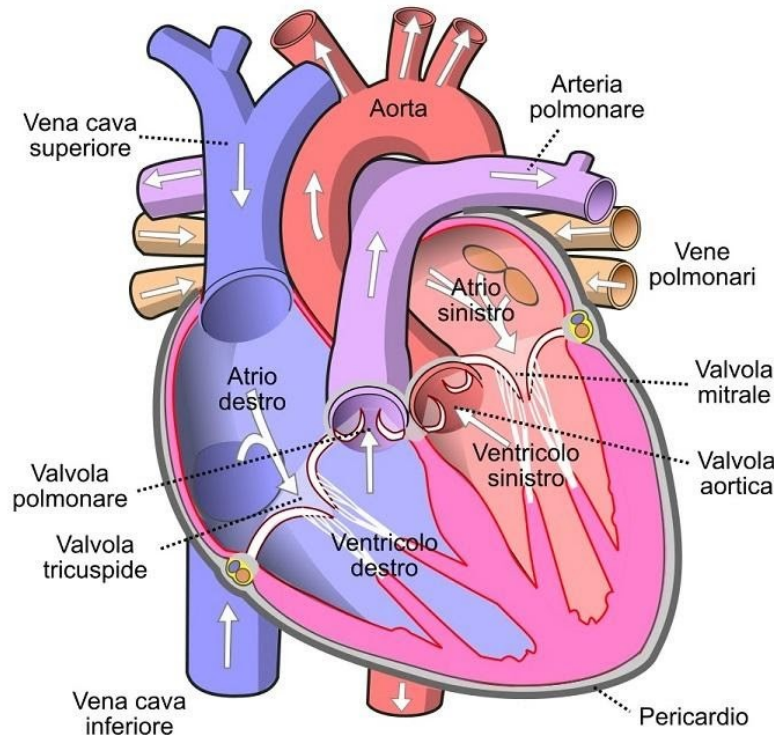


Fig. 2.3 Anatomia cardiaca. Le frecce indicano la direzione del flusso sanguigno.

All'interno del cuore sono presenti quattro aree di conduzione nervosa (Fig. 2.4): il nodo seno atriale (SA), situato nella parte posteriore dell'atrio destro, innervato sia dal SNS che dal SNP; il nodo atrioventricolare (AV), che si trova alla base dell'atrio destro, anch'esso innervato da SNS e SNP; il fascio di His, che arriva fino all'apice dei ventricoli, innervato esclusivamente dal SNS; le fibre di Purkinje, che si estendono nelle pareti dei ventricoli, pure innervate solo dal SNS.

La depolarizzazione del nodo SA induce la contrazione degli atri e avviene a un ritmo di circa 70-100 impulsi al minuto (chiamato anche *ritmo sinusale*); a seguire si depolarizza il nodo AV, a un ritmo di 40-60 impulsi al minuto, che consente l'apertura delle valvole site tra gli atri e i ventricoli. l'impulso elettrico si propaga successivamente ai fasci di

His e di Purkinje, con circa 15-40 impulsi al minuto, causando così la contrazione ventricolare (sistole⁹).

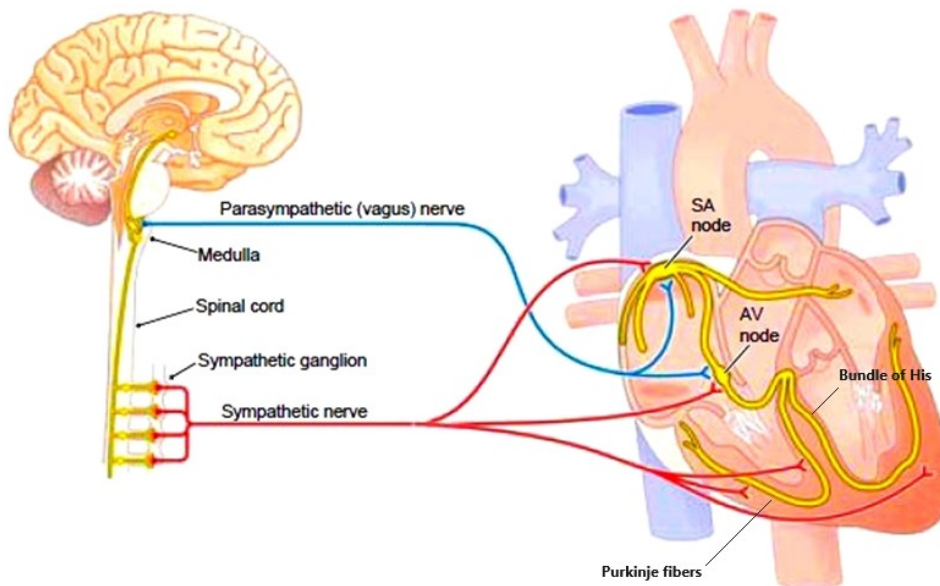


Fig. 2.4 Illustrazione dell'innervazione cardiaca da parte del SNS e del SNP: i nodi seno-atriale (SA) e atrioventricolare (AV) sono innervati sia dal simpatico che dal parasimpatico (mediato dal nervo vago), mentre il fascio di His e le fibre di Purkinje ricevono impulsi solo dal SNS. (http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Function_of_the_Heart.html)

Uno dei metodi più comunemente usati per la registrazione dell'attività cardiaca è l'elettrocardiografia (ECG), una tecnica non invasiva che prevede il posizionamento di tre elettrodi in Ag/AgCl (argento su cloruro d'argento) sul petto, sulla base della seconda derivazione di Einthoven (Fig. 2.5): un elettrodo neutro (terra) viene posizionato sotto la clavicola sinistra; un elettrodo negativo sotto la clavicola destra; un elettrodo positivo all'altezza del quinto spazio intercostale sinistro.

⁹ La fase di rilassamento dei ventricoli è chiamata *diastole*.

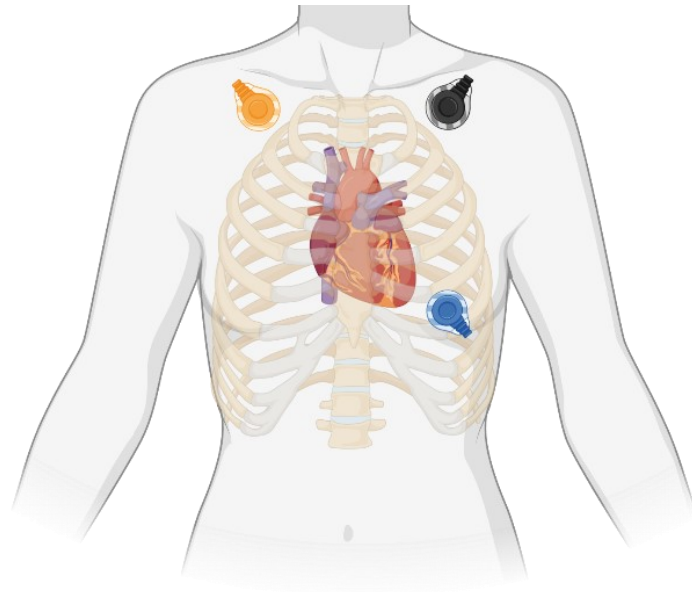


Fig. 2.5 La disposizione degli elettrodi per registrare il segnale elettrocardiografico: elettrodo neutro (nero) sotto la clavicola sinistra; elettrodo negativo (giallo) sotto la clavicola destra; elettrodo positivo (blu) sul quinto spazio intercostale sinistro.

In questo modo, è possibile ottenere un'onda grafica che rappresenta l'attività del miocardio nelle sue diverse fasi (Fig. 2.6). I segmenti dell'onda riflettono la contrazione delle diverse sezioni cardiache e sono scomponibili in onde nominate con lettere alfabetiche: onda P, che corrisponde alla depolarizzazione del nodo seno-atriale; complesso QRS, che invece riflette l'attività del nodo seno-ventricolare; il segmento ST, che rappresenta la ripolarizzazione atriale; l'onda T, corrispondente alla ripolarizzazione ventricolare. L'onda ECG è anche scomponibile in due grandi intervalli che rappresentano: PR, fase sistolica; QT, fase diastolica.

Sulla base degli intervalli inter-battito (IBI), cioè la distanza in millisecondi tra i picchi R del segnale cardiaco, è possibile calcolare gli indici di HRV, che si differenziano in due gruppi: tempo dominio e frequenza dominio.

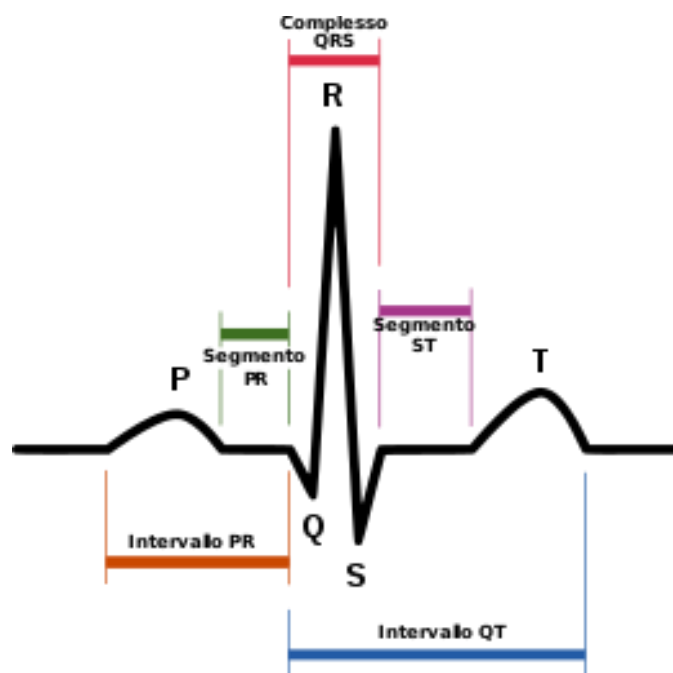


Fig. 2.6 L'onda elettrocardiografica: descrive graficamente il movimento sistolico (PR) e la fase diastolica (QT); è possibile visualizzare le onde relative all'attivazione dei nodi seno atriale (P) e atrioventricolare (complesso QRS) e la loro de-attivazione (rispettivamente segmento ST e T).

I parametri tempo dominio sono calcolati attraverso delle analisi statistiche applicate alla serie degli IBI. Tra esse, quella che rappresenta l'HRV totale è chiamata SDNN, ossia la deviazione standard degli IBI, che esprime l'attività complessiva del SNA (simpatico e parasimpatico). Nel medesimo gruppo, altri indici importanti, che correlano fortemente con le modulazioni parasimpatiche (anche chiamato *tono vagale*) della frequenza cardiaca, sono rappresentati da: rmissd (radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze tra IBI adiacenti; $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (IBI_{bi} - IBI_{ai})^2}{IBI_{tot}}}$), che in particolare esprime la variabilità cardiaca mediata dall'attività parasimpatica; NN50 (numero di intervalli IBI consecutivi con una differenza maggiore di 50 millisecondi) e PNN50 (percentuale degli intervalli NN50 rispetto al totale degli intervalli IBI misurati), che correlano strettamente con l'indice rmissd, riflettendo, quindi, la variabilità mediata dal tono vagale.

Gli indici in frequenza dominio si ottengono, invece, attraverso l'analisi spettrale della trasformata di Fourier (in inglese *Fast Fourier Transformation*, FFT), suddivisa in tre bande di frequenza: very low frequency (0.01-0.04 Hz); low frequency (0.04-0.15 Hz),

che in particolare esprime la modulazione simpatica e parasimpatica; high frequency (0.15-0.40 Hz). Mentre esiste poco accordo sul ruolo delle bande very low frequency e low frequency, che sembrano influenzate sia dal sistema nervoso autonomo simpatico, che parasimpatico, come anche riflettere modificazioni circadiano e attività barocettoriale, maggiore accordo esiste per quanto riguarda la banda high frequency che rappresenta il tono vagale e l'influenza dell'aritmia sinusale respiratoria¹⁰. Dalla combinazione delle Low frequency e le High frequency (LF/HF) si può ottenere una misura del bilanciamento simpato-vagale sul cuore.

Una bassa variabilità della frequenza cardiaca è indice di una scarsa flessibilità del SNA: in particolare valori ridotti di SDNN correlano con un minore benessere vascolare; l'indice rmssd è invece associato a un incremento dell'attività del SNP, rispetto a SNS. In letteratura, diversi studi hanno evidenziato come una bassa HRV si associ a diversi disturbi, sia fisiologici, come asma (Lehrer et al., 2004; Ritz et al., 2004), ipertensione (Lin et al., 2012; Nolan et al., 2010) o dolore cronico (Hallman et al., 2011; Sowder et al. 2010; Koenig et al., 2016; Rausa et al., 2021), che psicologici, quali disturbi d'ansia (Hallman et al., 2011), disturbi depressivi (Beckham et al., 2013; Patron et al., 2013; Siepmann et al., 2008) o disturbo da stress post traumatico (PTSD; Tan, 2011; Zucker, 2009).

Nel contesto del dolore, il SNA è implicato in particolare nella modulazione delle risposte al dolore soprattutto per quel che riguarda la regolazione cardiovascolare (Nilsen et al., 2009): in condizione di stimolazione nocicettiva, le aree talamiche periacqueduttali laterali e dorsolaterali (lPAG, dlPAG) avviano risposte di tipo *fight or flight*, sfociando in risposte come aumento della pressione arteriosa o redistribuzione del flusso sanguigno. Questo tipo di risposta fa pensare che l'arousal autonomo possa essere una componente rilevante della risposta al dolore (Arslan & Ünal Çevik, 2022). Nell'emicrania, ad esempio, l'attività autonoma influenza l'attivazione del nervo trigemino, che determina

¹⁰ L'aritmia sinusale respiratoria (in inglese *Respiratory Sinusal Arrhythmia*, RSA) è un processo fisiologico naturale per il quale la frequenza cardiaca risulta aumentare in fase di inspirazione e diminuire in fase di espirazione. La respirazione influenza, quindi, la frequenza cardiaca e di conseguenza l'HRV, perciò è importante tenere in considerazione la frequenza respiratoria (FR), in particolare per quanto riguarda la valutazione degli indici frequenza dominio. Essi, infatti, indicano differenti stati del bilanciamento autonomo a seconda della frequenza di respiro: se la FR è alta, sono le LF a indicare un buon bilanciamento, mentre in caso di respirazione lenta, le HF sono più rappresentative del tono vagale sul cuore.

la stimolazione alla produzione ed entrata in circolo di peptidi vasocostrittori (CGRP). Durante l'attacco emicranico, l'attività simpatica aumenta mentre l'HRV è significativamente ridotta rispetto a momenti in cui non si presentano attacchi emicranici (*ibidem*).

Una ridotta HRV si rileva, inoltre, associata al dolore di tipo cronico (Tracy et al., 2016): in uno studio del 2007 (Hasset et al., 2007) condotto su pazienti fibromialgici¹¹, è emerso che chi soffre di fibromialgia presenta una ridotta HRV e che un training di biofeedback per aumentare l'HRV può portare significativi miglioramenti nel libello di dolore, sintomi depressivi e miglioramenti nella qualità del sonno.

Studi sulla cefalea cronica (Rausa et al., 2021; Nilsen et al., 2009; Pogacnik et al., 1993) hanno evidenziato che la popolazione con dolore cronico mostra una scarsa flessibilità autonoma (ridotta SDNN; Rausa et al., 2021) rispetto alla popolazione di controllo ma anche a confronto con persone con cefalea episodica.

Questi dati suggeriscono il coinvolgimento della disregolazione autonoma nella cronicizzazione del dolore.

2.1.2 Disregolazione cognitiva: la catastrofizzazione

Si è parlato, in precedenza, dell'effetto nocebo, ossia dell'effetto che le credenze e le aspettative negative hanno sul vissuto personale di un evento come il dolore.

Tra le credenze negative, quella che è stata più studiata ed ha mostrato correlazioni significative nell'ambito del dolore è la catastrofizzazione, un costrutto che è stato coniato da Albert Ellis nel 1962 nel contesto della terapia comportamentale razional-emotiva (in inglese *Rational Emotive Behavior Therapy*, REBT¹²) (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020). Ellis ha definito la catastrofizzazione come una credenza predittiva irrazionale secondo

¹¹ La fibromialgia è un disturbo reumatoide cronico che comporta dolore e tensioni muscoloscheletriche in tutto il corpo. Il disturbo è molto deabilitante e i pazienti spesso esperiscono dolore accompagnato da disfunzioni cognitive, affaticamento e depressione. (Hasset et al., 2007)

¹² La REBT è una tecnica psicoterapica che appartiene alla branca cognitivo-comportamentale, il cui assunto di base è quello che pensiero ed emozione siano strettamente associati e agiscano l'uno sull'altro in un rapporto circolare di causa-effetto. Il focus terapeutico è diretto all'analisi degli schemi di pensieri irrazionali, al fine di portare il paziente a rivalutare le sue credenze disfunzionali e superare le difficoltà di tollerare possibili scenari negativi e accettare i suoi stati mentali. (Ellis, 2021)

cui il risultato di un dato fatto può avere soltanto un risvolto negativo (*ibidem*): tale credenza influenza, di conseguenza, le risposte affettive e comportamentali dell'individuo. Ellis ha proposto un modello teorico chiamato ABC (*Fig. 2.7*), dove A sta per “*antecedents*” (antecedenti), B sta per “*beliefs*” (credenze) e C per “*consequences*” (conseguenze).

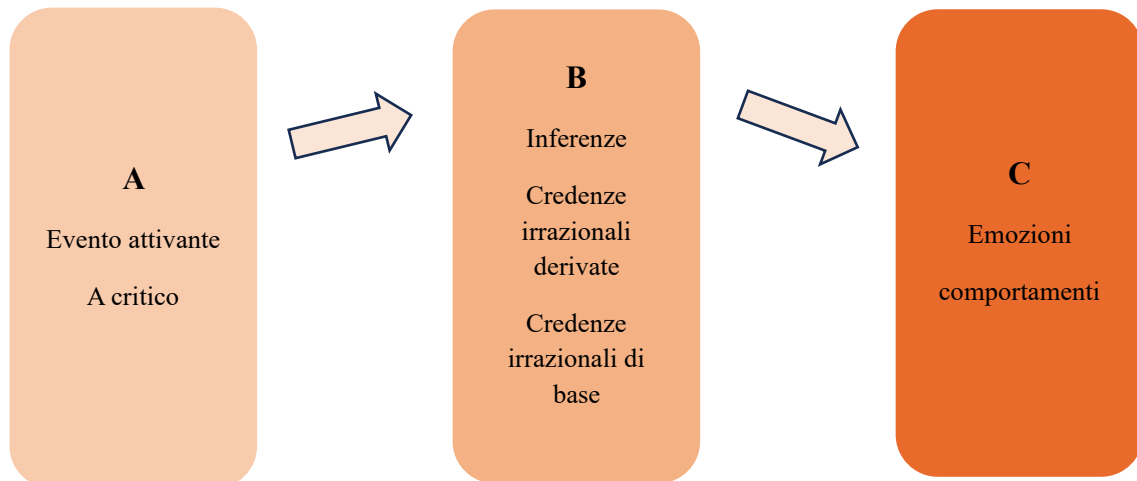


Fig. 2.7 Modello ABC di Ellis. Un determinato fatto (A) può scatenare pensieri irrazionali (tra cui pensieri automatici negativi, attribuzioni, percezioni) (B) che influenzano la sfera affettiva della persona e i suoi comportamenti (C).

Aaron Beck, nel 1976, ha inserito il concetto all'interno dei modelli teorici cognitivi della depressione, dell'ansia e dell'attacco di panico (*Fig. 2.8*), sostenendo che la distorsione cognitiva deriva dall'attivazione degli errori cognitivi (*bias*) negativi. Inoltre, i pensieri automatici negativi, che derivano da credenze irrazionali di base e intermedie, nel modello di Beck assumono un ruolo di mantenimento.

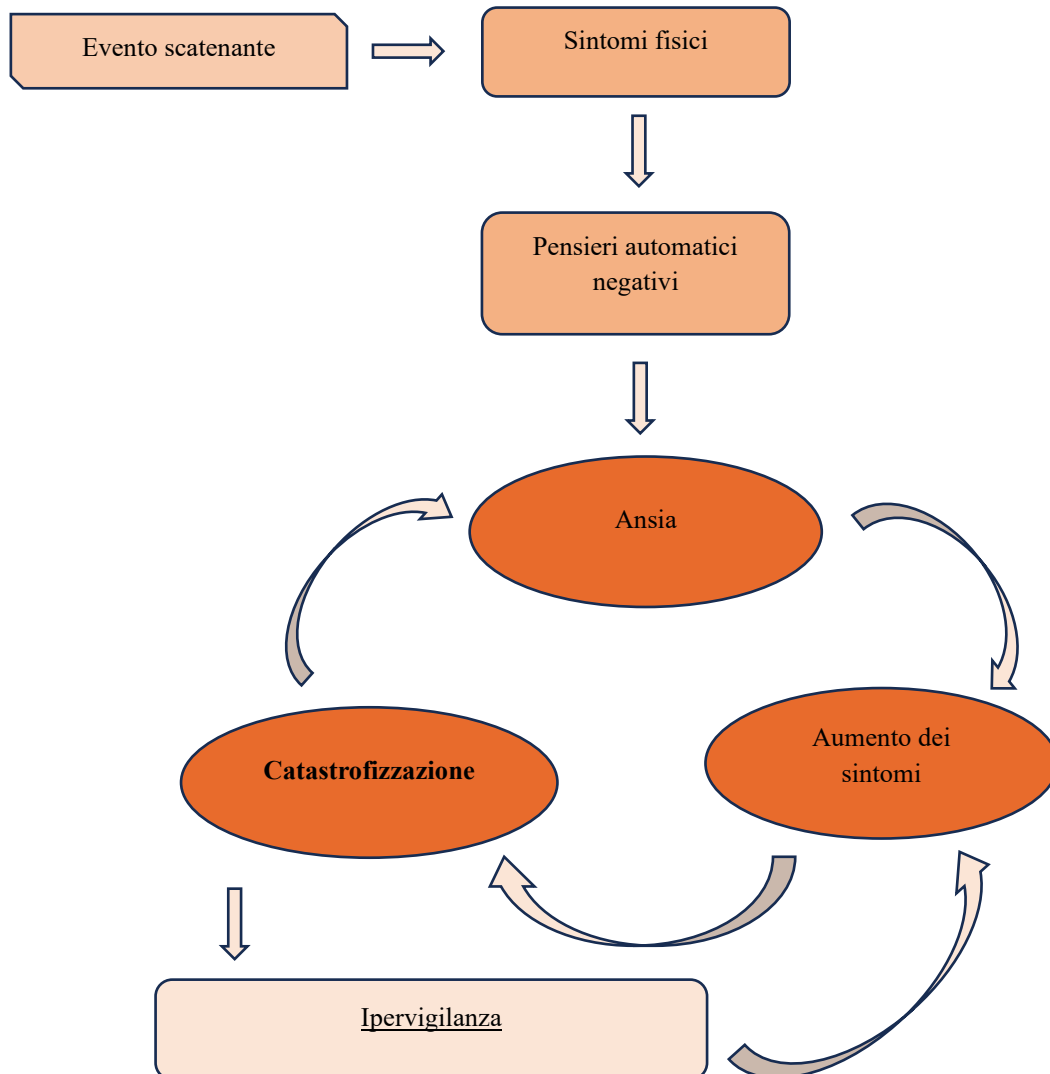


Fig. 2.8 Modello cognitivo dell'attacco di panico (Beck): la catastrofizzazione è uno dei pensieri automatici negativi che si attivano in una situazione critica e consiste nel giudicare come più probabile un evento o una conseguenza negativa rispetto ad altre possibilità. Tali preoccupazioni si riflettono nella risposta emotiva (ansia) e fisiologica (ad esempio battito accelerato). Nel modello dell'attacco di panico, la catastrofizzazione dei sintomi non fa che aumentarne l'entità, perciò svolge un ruolo di mantenimento.

La catastrofizzazione è stata discussa e studiata in vari ambiti ed è stata oggetto di diversi modelli teorici (sintetizzati nella Tab. 2.1; Petrini & Arendt-Nielsen, 2020): nel contesto del dolore, la catastrofizzazione è stata identificata come un fattore che ne influenza la

percezione, anche perché incrementa il monitoraggio delle sensazioni corporee (Beck, 2005; Petrini & Arendt-Nielsen, 2020), e la gestione (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020). L'atteggiamento catastrofista, infatti, può riflettere una valutazione distorta delle capacità di una persona affrontare il dolore: questo può essere associato sia a tratti di personalità, che a fattori situazionali (*ibidem*).

In alcuni modelli teorici la catastrofizzazione rientra tra le strategie di coping messe in atto per fronteggiare o trovare una soluzione al dolore, ma trattandosi principalmente di pensieri con caratteristiche intrusive e ripetitive, si rivela una strategia non adattiva o poco efficace (*ibidem*).

Altri modelli hanno attribuito alla catastrofizzazione un ruolo di mediazione per la regolazione emotiva¹³: in particolare, i pensieri negativi ripetitivi sono considerati strategie di coping di tipo evitante, attuate per prevenire il confronto con sensazioni e pensieri più spiacevoli (Stroebe et al., 2007; Flink et al., 2013). Un aspetto interessante sta nella similitudine tra le strategie adottate per la regolazione emotiva e quelle per fronteggiare il dolore: entrambe, infatti, includono metodi come distrazione, rielaborazione, evitamento, compensazione e soppressione delle emozioni (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020).

Sia in ambito clinico che di ricerca, gli strumenti per valutare la presenza e l'entità della catastrofizzazione nelle persone con dolore si basano sui modelli sopra descritti e includono questionari sulle strategie di coping (ad esempio il *Coping Strategies Questionnaire*, CSQ; Rosenstiel & Keefe, 1983) e scale che valutano la presenza di pensieri catastrofici (come la *Pain Catastrophizing Scale*, PCS; Sullivan et al., 1995 o la *Pain Related Self-Statement Scale*, PRSS; Flor et al., 1993). Per quanto riguarda i livelli di consistenza interna, la Pain Catastrophizing Scale (PCS) mostra una consistenza di 0.87 mentre la sotto-scala della Catastrofizzazione della Pain-Related Self-Statements Scale (PRSS) mostra una consistenza interna di 0.88 (Sharma et al., 2020).

¹³ Secondo il modello di Gross (1998, 2002) esistono due distinti gruppi di strategie di regolazione emotiva: la soppressione, caratterizzata dall'inibizione o la riduzione dell'espressione emozionale; e la rielaborazione, che invece consiste nella modificazione del significato attribuito ad un dato stimolo emotigeno.

Inoltre, in uno studio sul valore cross-culturale della PCS nell'ambito del dolore cronico, è emerso che i risultati del test possono essere considerati affidabili nel valore totale in diverse popolazioni, mentre risultano meno attendibili i riscontri delle sotto-scale (Ikemoto et al., 2020).

Concettualizzazione	Definizione
Schema cognitivo e pensiero negativo	La catastrofizzazione è vista come parte del modello di pensieri (schemi) che guidano i processi cognitivi e comportamentali. È considerata un pensiero negativo o indesiderato.
Strategia di coping	La catastrofizzazione è vista come uno sforzo cognitivo per gestire specifiche richieste esterne e/o interne causate dalle esperienze di dolore che vengono valutate come onerose.
Pensieri disadattivi sul dolore	La catastrofizzazione è definita come i processi cognitivi riguardanti i problemi legati al dolore, tra cui credenze disadattive sul dolore, come ad esempio l'idea che esso sia un segnale di danni o lesioni al corpo o che sia invalidante.
Valutazione secondaria (<i>secondary appraisal</i>)	La catastrofizzazione è vista come la valutazione della capacità di far fronte alla situazione.
Tratto di personalità o stato situazionale	La catastrofizzazione è vista come una caratteristica stabile dell'individuo (basata sulla personalità) che è presente in diverse situazioni o come una risposta che varia nel tempo ed è determinata dai fattori situazionali.
Gestione condivisa del dolore	La catastrofizzazione è vista come un modo per ottenere e/o massimizzare il supporto sociale.
Problem-solving inefficace	La catastrofizzazione è vista come parte del processo di preoccupazione che ha la funzione di risolvere attivamente un problema. In questo contesto, la catastrofizzazione è considerata una strategia disfunzionale.
Processi di preoccupazione catastrofica	La catastrofizzazione è considerata un pensiero negativo ripetitivo che è astratto, intrusivo e difficile da interrompere. È considerata un mediatore della regolazione emotiva.
Modello del dolore BIS-BAS	La catastrofizzazione è considerata una cognizione correlata al sistema di inibizione comportamentale (in inglese <i>Behavioral Inhibition System</i> , BIS), all'interno delle caratteristiche individuali della personalità.

Tab. 2.1 Sintesi delle principali concettualizzazioni teoriche della catastrofizzazione (adattata da Petrini & Arendt-Nielsen, 2020)

Recentemente, è stato proposto un modello del dolore (Büchel, 2023) basato sull'approccio biopsicosociale, che integra: il modello motivazione-decisione (in inglese *motivation-decision model*; Fields, 2006), il modello dell'evitamento della paura (in inglese *fear-avoidance model*; Vlaeyen et al., 1995), il modello dell'impotenza appresa (in inglese *learned helplessness model*; Maier & Seligman, 1976) e il modello dell'integrazione delle aspettative (in inglese *expectation integration model*; Büchel et al., 2014) (*Fig. 2.9*).

In questo modello del dolore, si pone l'accento sul costante processo decisionale attivo nell'organismo durante il dolore acuto: solitamente, in seguito al dolore, un individuo attua una sequenza di azioni mirate a ridurlo o controllarlo. Se per lunghi periodi il dolore non può essere controllato, si genera una riduzione del senso di autoefficacia, che influenza fortemente la decisione di direzionare l'attenzione sul dolore o su altro da esso: se una persona non si considera sufficientemente autoefficace, tenderà a non mettere in atto strategie per sopportare il dolore o a distogliere l'attenzione dal dolore direzionandola verso un obiettivo comportamentale positivo alternativo (Büchel, 2023). Inoltre, altri fattori che influiscono negativamente sul senso di autoefficacia sono la paura del dolore e le aspettative negative su di esso: le valutazioni catastrofiche dell'esperienza dolorosa ricoprono un ruolo importante nel circolo vizioso dolore-aspettative negative-paura-dolore, in quanto spesso determinano il comportamento di evitamento della paura e persistono anche in assenza di stimoli dolorosi, alterando così i meccanismi di controllo delle soglie del dolore, contribuendo, quindi, alla persistenza della sensazione dolorosa (*ibidem*).

In sintesi, il modello si basa sui principi dell'apprendimento associativo, dove le aspettative negative (e quindi la catastrofizzazione), in principio specifiche del dolore acuto, si generalizzano e persistono nel tempo, contribuendo alla cronicizzazione del dolore. La relazione tra catastrofizzazione e dolore cronico è stata riscontrata anche nella cefalea: in uno studio di Rausa e collaboratori (2021), è emerso che i pazienti con cefalea cronica presentavano punteggi più alti nelle scale che misuravano la catastrofizzazione rispetto ai controlli e a persone che soffrivano del disturbo in modo episodico.

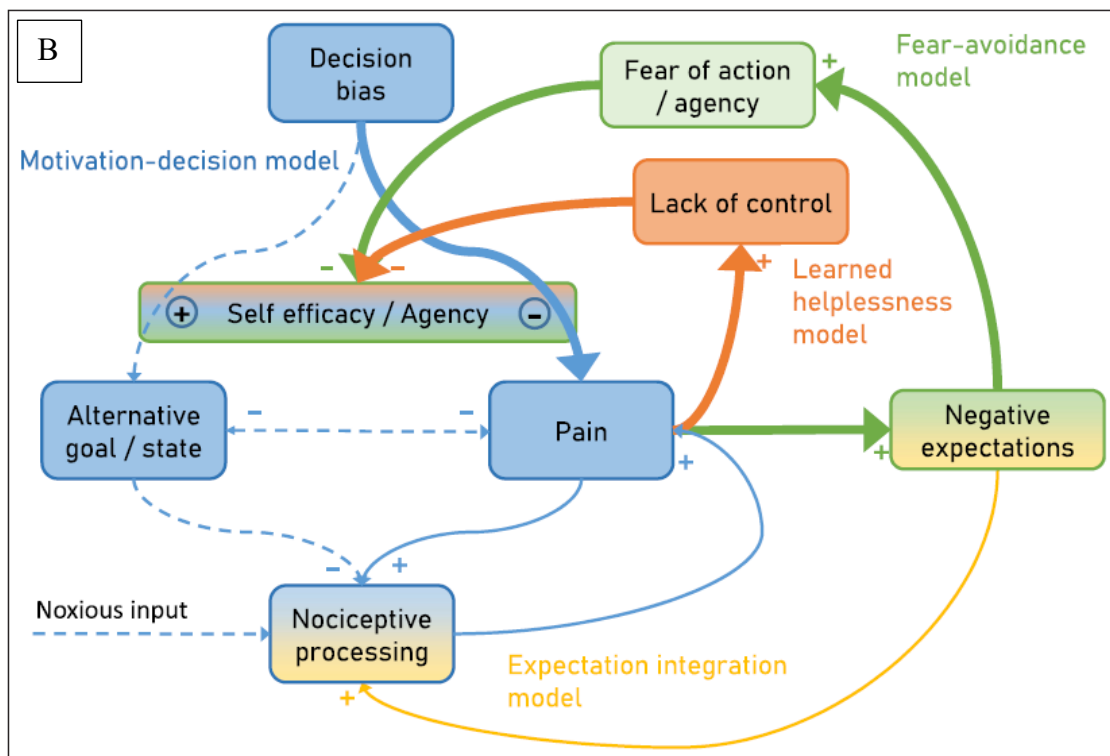
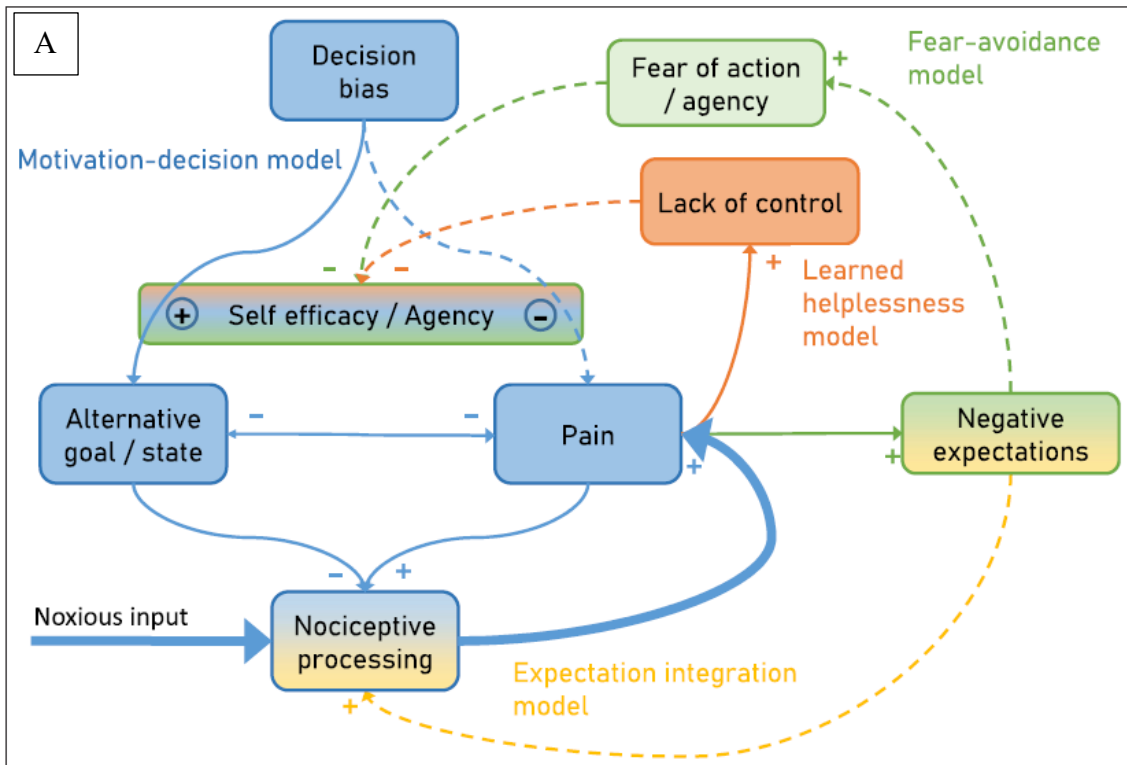


Fig. 2.9 Modello integrativo psicobiologico del dolore, che incorpora il modello di motivazione-decisione (blu) (Fields, 2006), il modello di evitamento della paura (verde) (Vlaeyen et al., 1995), l'impotenza appresa (arancione) (Maier e Seligman, 1976) e un modello di integrazione delle

aspettative (giallo) (Büchel et al., 2014). Lo stato del modello (A) rappresenta la situazione per il dolore acuto, con un input doloroso principale che genera dolore attraverso l'elaborazione nocicettiva. Inoltre, il dolore acuto genera aspettative negative e una certa perdita di controllo. Nel corso del tempo e con la persistenza del dolore (B), l'influenza dell'elaborazione nocicettiva sul dolore si indebolisce e contemporaneamente, il dolore è mantenuto dalla paura dell'azione (modello di evitamento della paura) e dalla mancanza di controllo (modello di impotenza appresa). Il modello suggerisce che entrambi gli aspetti agiscono attraverso l'arbitrio del modello di motivazione-decisione. Inoltre, le aspettative negative possono aumentare il dolore attraverso l'integrazione con l'input nocicettivo.

Le frecce tratteggiate indicano influenze minori, le frecce continue indicano influenze medie e le frecce grassetto indicano influenze significative. (Büchel et al., 2023)

L'influenza della catastrofizzazione sull'alterazione della soglia del dolore è stata studiata anche nell'ambito neurobiologico. Alcuni studi di neuroimmagine hanno evidenziato un'associazione tra catastrofizzazione e mutamenti a livello strutturale e funzionale di alcune aree cerebrali legate al processamento nocicettivo (aree somatosensoriali primarie, S1, e secondarie, S2; insula posteriore, pINS; talamo; corteccia cingolata anteriore, ACC; corteccia cingolata mediale, MCC; corteccia prefrontale, PFC; corteccia motoria; area motoria supplementare, SMA; tronco encefalico) ma anche in regioni che si occupano di processi affettivi (come ACC e insula anteriore, aINS) (Galambos et al., 2019).

In particolare, il volume di materia grigia (in inglese *gray matter volume*, GMV) aree S1 e S2, talamo, insula e ACC sembra correlare negativamente con la presenza di catastrofizzazione. Questo dato è confermato dal fatto che dopo una terapia cognitivo-comportamentale, volta a ridurre i pensieri catastrofici, il GMV nelle stesse aree risulta aumentato (*ibidem*). Altre alterazioni di GMV, correlate negativamente a valori più alti di catastrofizzazione, sono state evidenziate nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC; Galambos et al., 2019; Büchel, 2023) in pazienti con cefalea. Dato che la dlPFC fa parte del sistema di modulazione del dolore discendente, la ridotta GMV potrebbe spiegare l'intensificazione della percezione del dolore in caso di dolore cronico. Nei soggetti sani di controllo, la relazione tra catastrofizzazione e GMV in dlPFC risulta, invece, positiva; questa relazione è emersa anche in altre aree (come la S1 e la corteccia

prefrontale mediale mPFC), suggerendo che le alterazioni strutturali del cervello legate alla catastrofizzazione del dolore possano dipendere da una precedente e/o stabile esperienza di dolore (Malfliet et al., 2017; Galambos et al., 2019; Büchel, 2023).

Studi di fMRI hanno evidenziato delle alterazioni anche nell'attività di alcune aree, in relazione con la catastrofizzazione. In particolare, una maggiore attività è stata riscontrata in dlPFC, S1, ACC e aINS in pazienti che tendono a catastrofizzare (Galambos et al., 2019). Inoltre, pazienti con una maggiore tendenza alla catastrofizzazione, presentano differenze nella connettività funzionale tra alcune aree rispetto a chi riporta minori livelli di catastrofizzazione: le connessioni tra talamo e aINS, tra talamo e mPFC e tra S1 e INS hanno mostrato una correlazione positiva con la tendenza a catastrofizzare il dolore (*ibidem*).

In sintesi, l'atteggiamento catastrofico è stato associato a una maggiore frequenza e durata del dolore (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020; Rausa et al., 2021), oltre che alla sua intensità (Büchel, 2023), ed è coinvolto nei processi di cronicizzazione sia attraverso modificazioni neurali che stanno alla base dell'elaborazione del dolore (Malfliet et al., 2017; Galambos et al., 2019; Büchel, 2023), che tramite l'influenza di comportamenti di evitamento che assumono il ruolo di mantenimento del dolore (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020; Büchel, 2023).

Capitolo 3 – La ricerca

3.1 Introduzione e scopi della ricerca

Nella prospettiva bio-psico-sociale, la percezione e il mantenimento del dolore sono influenzati anche da fattori neurali, quali la disregolazione del sistema nervoso autonomo (SNA) che da fattori cognitivi. Nei modelli proposti in letteratura, le aspettative negative soprattutto la catastrofizzazione del dolore (Büchel, 2023) influenzano l'elaborazione nocicettiva sensibilizzando le aree neurali coinvolte nel processamento e nella modulazione del dolore (Malfliet et al., 2017; Galambos et al., 2019; Büchel, 2023). A questo consegue una maggiore intensità di dolore riportata (Büchel, 2023) ed una maggiore frequenza e durata del presentarsi degli episodi di dolore (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020; Rausa et al., 2021). Inoltre, la trasmissione degli stimoli nocicettivi e la modulazione del dolore è mediata dal SNA (Quadt et al., 2018; Arslan & Ünal Çevik, 2022): in diversi studi è stato evidenziato che diverse condizioni di dolore cronico si associano una minore flessibilità autonoma (Hallman et al., 2011; Sowder et al. 2010; Rausa et al., 2021) in particolare a discapito del sistema parasimpatico (Quadt et al., 2018). La letteratura suggerisce, quindi, una possibile associazione tra fattori neurobiologici (come la disregolazione autonoma) e psicologici-cognitivi (come la catastrofizzazione del dolore) nel determinare il rischio di cronicizzazione del dolore.

Il presente studio ha come obiettivo quello di valutare l'associazione tra le alterazioni cognitive (catastrofizzazione), e la disregolazione del SNA (tono vagale) nella cefalea di tipo cronico. In particolare, è di interesse comprendere come disregolazione del SNA correli con la presenza di strategie di coping disfunzionale (catastrofizzazione), soprattutto in associazione all'elaborazione cognitiva del dolore.

Sulla base degli studi presenti in letteratura si ipotizza che il gruppo clinico presenti una ridotta HRV a riposo (Nilsen et al., 2009; Tracy et al., 2016; Rausa et al, 2021), in particolare per quegli indici che riflettono l'attività del sistema parasimpatico, ed un maggiore utilizzo di strategie di coping disfunzionale del dolore (Rausa et al, 2021; Büchel, 2023), soprattutto una eccessiva catastrofizzazione, ampiamente riportata in letteratura in pazienti con dolore cronico rispetto al gruppo di controllo. Si ipotizza,

inoltre, che un basso tono vagale in combinazione con un'alta catastrofizzazione aumenti il rischio di cronicizzazione del dolore.

3.2 Partecipanti

Per lo studio sono stati reclutati in totale 40 individui, di età compresa tra i 18 e i 35 anni, suddivisi in due gruppi: uno i cui componenti avevano una diagnosi di cefalea cronica, ottenuta in seguito ad una visita neurologica, e uno di controllo.

Persone con patologie neurologiche, cardiovascolari o psichiatriche sono state escluse dallo studio. Per il gruppo di controllo, i criteri di esclusione riguardavano l'assunzione di psicofarmaci o farmaci che potessero agire (direttamente o indirettamente) sull'HRV (ad esempio tiroxine o antidepressivi). Non è stato possibile espandere tale criterio anche al gruppo clinico in quanto i farmaci utilizzati dai partecipanti per la gestione del dolore sono per la maggior parte antidepressivi (assunti dal 55% del gruppo cefalalgico), ed altri farmaci, tra cui miorilassanti, antiepilettici, antidolorifici (Khariman & Zhu, 2018). Il 20% dei soggetti con diagnosi di cefalea aveva ricevuto anche altre diagnosi per le quali dovevano assumere farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca, di conseguenza sull'HRV.

Ogni gruppo era composto di 20 partecipanti, comparabili per età, sesso biologico, anni di scolarità. In tabella (*Tab. 3.1*) sono riportati i dati sociodemografici dei partecipanti e le loro abitudini per quanto concerne il sonno e il consumo di alcolici e tabacco, informazioni registrate tramite la compilazione di una scheda sociodemografica.

	Cefalea N= 20	Controlli N=20	T/ χ^2	p
	M (DS)	M (DS)		
Età (anni)	26.7 (8.83)	23.58 (1.58)	-1.52	0.138
Sesso, Maschi, N (%)	4 (20)	3 (15)	0.17	0.677
Scolarità (anni)	16.2 (2.61)	16.53 (1.64)	0.46	0.645
BMI (kg/m ²)	22.76 (5.17)	21.65 (2.5)	-0.87	0.391
Media ore di sonno	7.03 (0.18)	7.35 (0.19)	1.19	0.241
Abitudine al fumo, SI (%)	10 (52.6)	6 (30)	2.06	0.151
Assunzione di alcool, SI (%)	9 (45)	12 (60)	0.90	0.342

Tab. 3.1 Variabili sociodemografiche e abitudini di vita dei partecipanti
(BMI=Body Mass Index – indice di massa corporea)

3.3 Metodi

3.3.1 Strumenti

I dati relativi all'approccio al dolore sono stati raccolti tramite due questionari (allegato A).

Un questionario per la rilevazione delle auto-affermazioni relate al dolore (in inglese *Pain Related Self-Statement Scale*, PRSS Flor et al., 1992; adattamento italiano a cura di Ferrari et al., 2004), composto da 18 item, le cui affermazioni riflettono pensieri tipici delle persone che provano dolore, come per esempio “questo dolore non lo sopporto più” o “in qualche modo lo fronteggerò”. Nella compilazione è stato richiesto di esprimere, indicando il numero corrispondente nella scala likert a 6 punti (dove 0 = “quasi mai” e 5 = “quasi sempre”) la frequenza con cui si presentano tali pensieri. Gli item appartengono a due sotto-scale che riflettono la tendenza alla catastrofizzazione o all'atteggiamento di coping attivo in risposta al dolore: per calcolare i valori relativi è stata ricavata la media dei punteggi corrispondenti a ciascuna sotto-scala.

Un secondo test per la rilevazione delle convinzioni di controllo in relazione al dolore (in inglese *Pain Related Control Scale*, PRCS; Flor et al., 1992; adattamento italiano a cura

di Ferrari et al., 2004 PRCS), composto di 15 item, le cui affermazioni riflettono atteggiamenti e reazioni riferiti da alcuni pazienti in relazione al dolore cronico, come per esempio “tensioni emotive peggiorano il dolore” o “mi preoccupo del futuro a causa del mio dolore”. Nella compilazione è stato richiesto di indicare in che grado l’affermazione corrisponde al proprio atteggiamento, attraverso il numero corrispondente nella scala Likert a 6 punti, dove 0 = “non corrisponde per niente” e 5 = “corrisponde perfettamente”. Il test differenzia due sotto-scale, delle quali è possibile ottenere la misura definendo la media dei punteggi corrispondenti, che riflettono il livello di presenza o mancanza di risorse in relazione al dolore.

È stata, inoltre, presentata un’intervista semistrutturata (Allegato B) che indagava alcune variabili sociodemografiche (età, sesso, anni di scolarità.), biomediche (peso e altezza, al fine di calcolare l’indice di massa corporea, in inglese *body mass index* BMI); inoltre venivano chieste informazioni relative alle ore di sonno (sia in media che nella notte precedente l’incontro) e allo stile di vita (l’abitudine al consumo di sostanze alcoliche e stupefacenti e di tabacco); infine è stata indagata la possibile presenza di disturbi neurologici, cardiovascolari e psichiatrici; in conseguenza è stato chiesto di riportare l’eventuale assunzione abituale di farmaci o psicofarmaci.

3.3.2 Indici psicofisiologici

Per poter calcolare gli indici di HRV è stata registrata l’attività elettrica del cuore attraverso l’elettrocardiogramma (ECG): è stata usata la seconda derivazione del triangolo di Einthoven, ponendo tre elettrodi monouso in argento e cloruro d’argento (Ag/AgCl) sul petto: uno negativo sotto la clavicola destra, uno neutro (*ground*) sotto la clavicola sinistra ed uno positivo al livello del quinto spazio intercostale sinistro. (*Fig. 2.5*).

La rilevazione del segnale cardiaco è stata effettuata a riposo per 5 minuti, con un filtraggio impostato a 0,5 - 100 Hz e con una frequenza di campionamento pari a 256 Hz. La registrazione dell’ECG è stata pianificata e controllata utilizzando la strumentazione ProComp Infinity e il software BioGraph Infinity della Thought Technology LTD (Montreal West, QC, Canada).

3.3.3 Procedura

Ogni partecipante è stato informato sulla procedura, sui questionari e sulle rilevazioni psicofisiologiche pianificate e a tutti è stato chiesto di leggere e firmare il consenso informato in entrambe le fasi dello studio.

Lo studio si è svolto in due fasi:

1) Somministrazione dei questionari:

Sono stati somministrati i questionari PRSS e PRCS; in sede di raccolta sono stati anche registrati i dati sociodemografici (riassunti in *Tab. 3.1*). Questa prima fase ha avuto una durata di circa 20 minuti.

2) Raccolta dei dati psicofisiologici:

a tutti i partecipanti è stato richiesto di non assumere sostanze alcoliche o stupefacenti nelle 24 precedenti l'esperimento e di non fumare né bere caffè almeno le due ore prima dell'incontro.

I soggetti sono stati accolti individualmente nella stanza del servizio di psicofisiologia del centro SCUP (Servizi Clinici Universitari Psicologici) in un ambiente con temperatura ed illuminazione costante. In seguito, i partecipanti sono stati invitati ad accomodarsi su una poltrona e sono stati applicati i biosensori per la registrazione del segnale cardiaco (tramite ECG). Dopo il controllo su uno schermo apposito della qualità dei segnali rilevati e dopo una breve familiarizzazione del partecipante con le apparecchiature, iniziava la registrazione del segnale a riposo della durata di 5 minuti. In questa fase veniva chiesto di respirare normalmente, di non incrociare le dita delle mani né le gambe e di muoversi il meno possibile al fine di limitare il rischio di artefatti.

3.3.4 Analisi dei dati

I campioni sono stati confrontati per le variabili sociodemografiche: dalle analisi, condotte attraverso t-test e χ^2 , non sono emerse differenze significative (*Tab. 3.1*).

Sono stati calcolati per ciascun soggetto i punteggi alle sottoscale “catastrofizzazione” e “coping attivo” (sottoscale del questionario PRSS) e “mancanza di risorse” e “presenza

di risorse” (sottoscale del questionario PRCS) computando la media relativa ai punteggi agli item inclusi nella rispettiva sottoscala.

Per l’analisi dei dati psicofisiologici, il dato elettrocardiografico (ECG) è stato esportato con campionamento a 256 Hz ed i dati grezzi sono stati elaborati con il software Kubios – HRV 2.2 (Università di Kuopio, Finland): i tracciati sono stati ispezionati visivamente e gli eventuali artefatti rimossi. Attraverso l’utilizzo del software, che permette di identificare l’onda R ad ogni ciclo cardiaco, è stato possibile calcolare la serie di intervalli inter-battito (IBI) ed estrarli, consentendo così di ottenere alcuni parametri della HRV (Fig. 3.1). In particolare, sono stati calcolati gli indici tempo-dominio: rmissd, che corrisponde alla radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze tra IBI adiacenti, ed esprime l’attività del tono vagale (ossia del sistema parasimpatico) sul cuore; nn50, ovvero il numero delle coppie di IBI che differiscono tra loro per più di 50 ms; pnn50, che divide il valore di nn50 per il numero degli IBI totale; SDNN, ossia la deviazione standard degli IBI, ed esprime il grado complessivo della HRV, cioè l’attività complessiva del sistema nervoso autonomo.

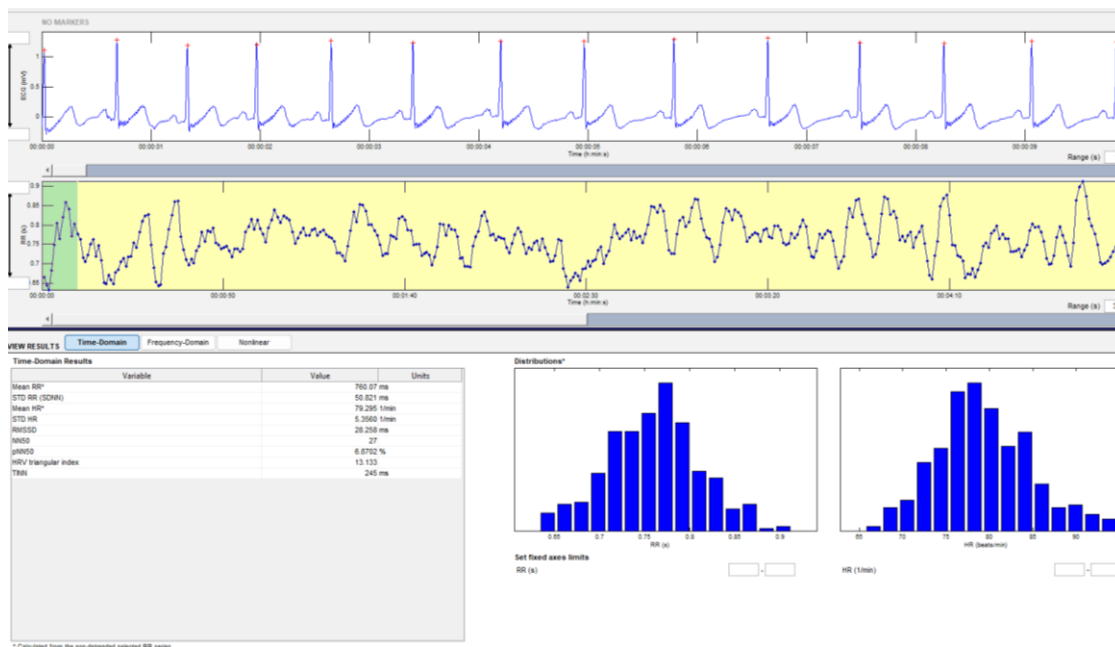


Fig. 3.1 Esempio di dato ECG analizzato con il programma Kubios. Nella prima riga è mostrato il segnale ECG, con i picchi R segnalati da un asterisco rosso. Nella seconda riga è riportato il tacogramma, ossia la variazione della frequenza cardiaca (calcolata sulla distanza tra picchi R, IBI). Nel riquadro in basso a sinistra sono riportati i valori dei principali indici HRV.

Sui punteggi ottenuti dalle scale PRSS e PRCS che riflettono la catastrofizzazione e la mancanza di risorse, e sugli indici SDNN, rmssd, nn50 e pnn50 derivati dall'HRV, è stata applicata un'analisi del t-test confrontando i due gruppi.

Sulla base delle ipotesi dello studio è stata svolta una regressione logistica binomiale a blocchi: come variabile dipendente è stato posto il gruppo di appartenenza (cefalea/controlli) e come variabili indipendenti l'HRV nel primo blocco, la catastrofizzazione nel secondo e l'interazione tra le due variabili nel terzo.

Per tutte le analisi statistiche è stato considerato significativo un *p-value* <0.05 e per tutte è stato utilizzato il software “Jamovi 2.4.8.0”.

3.4 Risultati

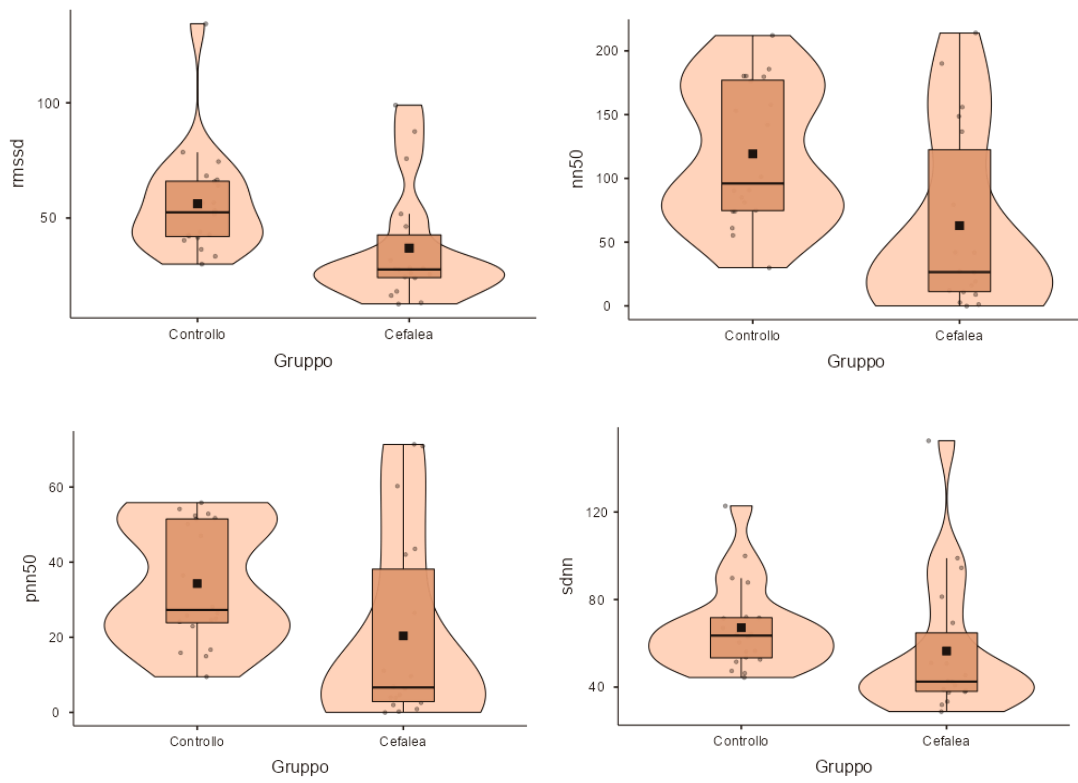
Dai t-test, riassunti in *Tab 3.2*, è emerso che il gruppo con cefalea presenta un minore tono vagale come evidenziato dagli indici rmssd ($t = 2.44$; $p = 0.02$; si veda *Fig. 3.2 A*), NN50 ($t = 2.73$; $p = 0.01$; si veda *Fig. 3.2 A*) e PNN50 ($t = 2.05$; $p = 0.048$; si veda *Fig. 3.2 A*) rispetto al gruppo di controllo. Risultano inoltre significativamente maggiori, nel gruppo con cefalea, sia i punteggi relativi alla scala “catastrofizzazione” dal questionario PRSS ($t = -3.97$; $p < 0.001$; si veda *Fig. 3.2 B*), che “mancanza di risorse” dall'PRCS ($t = -3.85$; $p < 0.001$; si veda *Fig. 3.2 B*) in comparazione al gruppo di controllo (*Tab. 3.2*).

	Cefalea N=20 M (DS)	Controlli N=20 M (DS)	Range di riferimento (M; DS)	T	p
SDNN (ms)	56.5 (31.92)	67.14 (19.82)	32-93 (50; 16)	1.25	0.220
RMSSD (ms)	36.94 (25.49)	56.19 (23.1)	19-75 (42; 15)	2.44	0.020
NN50 (ms)	62.94 (71.96)	119.2 (54.61)	/*	2.73	0.010
PNN50 (%)	20.36 (25.45)	34.3 (15.84)	/*	2.05	0.048
PRSS – Catastrofizzazione	2.91 (0.86)	1.79 (0.93)	0-5	-3.97	<.001
PRSS – Coping attivo	2.73 (0.78)	3.1 (0.76)	0-5	1.53	0.133
PRCS – Presenza di risorse	2.68 (0.56)	2.41 (0.63)	0-5	-1.42	0.164
PRCS – Mancanza di risorse	2.19 (0.78)	1.21 (0.83)	0-5	-3.85	<.001

*dati non presenti in letteratura

Tab. 3.2 Riduzione dei risultati relativi alle misurazioni psicofisiologiche e agli scoring dei questionari PRSS e PRCS

A



B

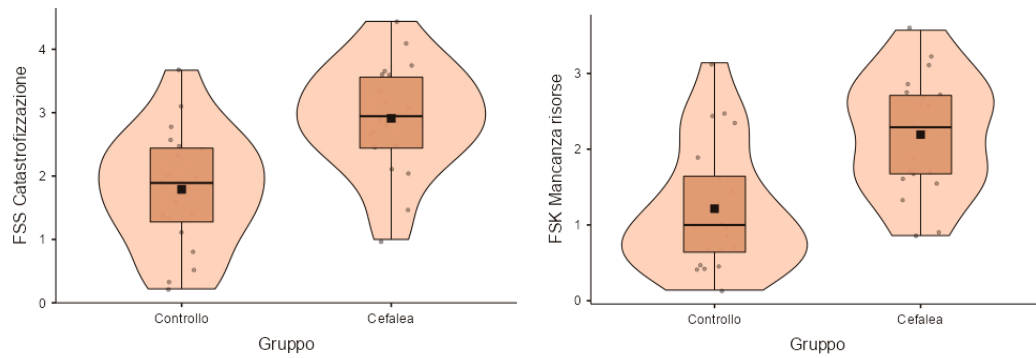


Fig. 3.2 In **A**, differenze negli indici HRV tra gruppo clinico e gruppo di controllo; in **B**, differenze nelle scale che misurano catastrofizzazione (PRSS) e mancanza di risorse (PRCS) tra gruppo clinico e gruppo di controllo.

Non sono emerse differenze tra i due gruppi per i valori SDNN ($t = 1.25$; $p = 0.22$) né per i punteggi relativi alle sottoscale “coping attivo” dal PRSS ($t = 1.53$; $p = 0.133$) e “presenza di risorse” dal PRCS ($t = -1.42$; $p = 0.164$). Le analisi statistiche successive sono state svolte sui dati con maggiore significatività e che riflettevano le ipotesi dello studio, ossia sugli indici HRV associati al tono vagale e alla sottoscala “catastrofizzazione” del PRSS.

Dalla regressione logistica binomiale a blocchi è emerso che sia il tono vagale ($\beta = -0.066$; $p = 0.010$) che la sua interazione con la catastrofizzazione ($\beta = 0.106$; $p = 0.048$) risultano predittori significativi per la presenza di cefalea cronica (Tab 3.3).

A		β	SE	Z	p
Intercetta		-1.9250	1.4364	-1.34	0.180
rmssd		-0.0659	0.0257	-2.57	0.010
PRSS - Catastrofizzazione		2.0215	0.6921	2.92	0.003

B		β	SE	Z	p
Intercetta		9.819	5.8279	1.68	0.092
rmssd		-0.390	0.1701	-2.29	0.022
PRSS - Catastrofizzazione		-1.992	1.8715	-1.06	0.287
PRSS - Catastrofizzazione * rmssd		0.106	0.0535	1.98	0.048

Tab. 3.3 Regressione logistica binomiale a blocchi. In **A** è riportato il primo blocco della regressione logistica; in **B** è riportato il secondo blocco della regressione logistica.

L'interazione tra i due predittori è illustrata graficamente nella Fig. 3.4: per valori più bassi di tono vagale (rmssd) la probabilità di presentare diagnosi di cefalea è sempre elevata, mentre per valori medi o elevati di tono vagale (rmssd) è espressa una maggiore probabilità di appartenenza al gruppo cefalalgico in corrispondenza a valori più alti di catastrofizzazione del dolore.

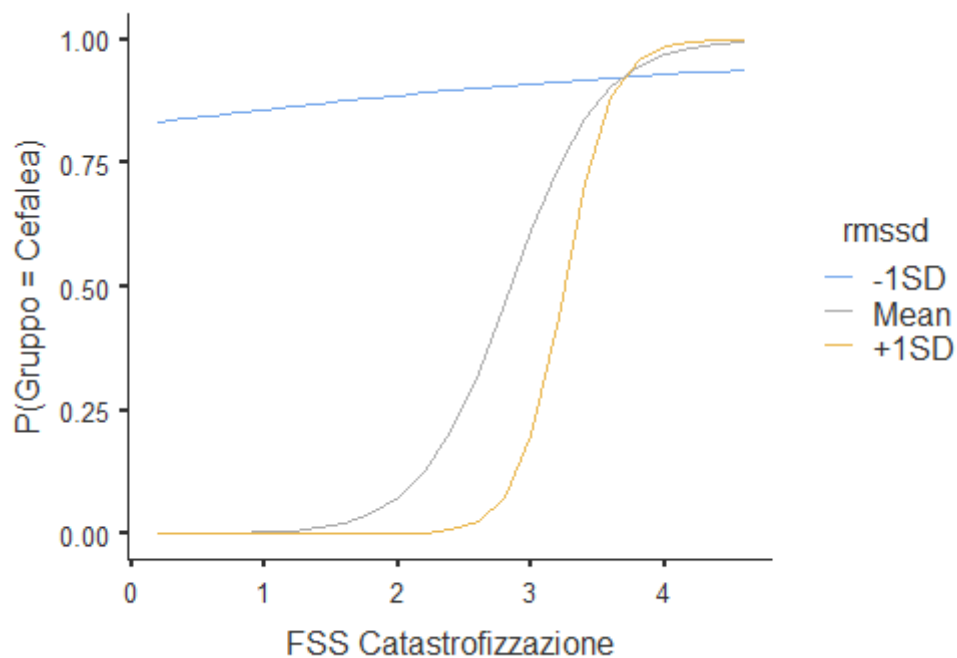


Fig 3.4 Medie marginali stimate. Le tre linee rappresentano il modo in cui il livello di catastrofizzazione si associa al rischio di presentare diagnosi di cefalea, in virtù dei diversi livelli di tono vagale (*rmssd*). Nello specifico: la linea grigia rappresenta i partecipanti con tono vagale medi; la linea arancione rappresenta i partecipanti con una elevata *rmssd* (superiore ad una deviazione standard rispetto alla media del campione); la linea blu rappresenta i partecipanti con una ridotta *rmssd* (inferiore ad una deviazione standard rispetto alla media del campione).

Nota: nell'asse delle ascisse è indicato "FSS", sigla della denominazione originale del questionario PRSS (traduzione inglese)

3.5 Discussione dei risultati e conclusioni

Lo studio aveva l'obiettivo di indagare sul ruolo della catastrofizzazione nella cronicizzazione del dolore e di come questa alterazione cognitiva, che si ipotizzava presentarsi in modo maggiore nei pazienti con cefalea cronica, interagisse con la disregolazione del sistema nervoso autonomo, anch'essa più caratterizzante del gruppo clinico.

In linea con i dati presenti nella letteratura (Hallman et al., 2011; Sowder et al. 2010; Koenig et al., 2016; Rausa et al., 2021) i partecipanti con cefalea hanno presentato degli indici di HRV significativamente ridotti rispetto ai controlli. In particolare, il gruppo con

dolore cronico mostra valori significativamente minori per gli indici rrmssd ($p = 0.02$), NN50 ($p = 0.01$) e PNN50 ($p = 0.048$) rispetto al gruppo di controlli sani. È importante ricordare che tutti questi indici risultano correlati affidabili del tono vagale. Al contrario, non è stata evidenziata alcuna differenza tra i gruppi per l'indice SDNN ($p = 0.22$), che correla con l'attività complessiva delle due branche del SNA sul cuore. Questo suggerisce che i pazienti con dolore cronico mostrano una alterazione nel funzionamento del SNA attribuibile specificatamente al sistema parasimpatico.

Il gruppo con cefalea ha mostrato anche dei punteggi significativamente maggiori nelle scale che misurano la catastrofizzazione (PRSS; $p < 0.001$) e la mancanza di risorse (PRCS; $p < 0.001$), rispetto al gruppo di controllo. Anche questo dato è in linea con la letteratura (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020; Rausa et al., 2021) in quanto il dolore cronico è risultato spesso in associazione con una maggiore tendenza alla catastrofizzazione. Non è stata evidenziata alcuna differenza tra i gruppi per il coping attivo e la presenza di risorse. Ciò suggerisce che, nonostante le persone che soffrono di cefalea percepiscano di avere a disposizione le risorse per fronteggiare il dolore, l'effetto negativo della catastrofizzazione del dolore è comunque presente, associandosi a una maggiore frequenza e intensità del dolore riportate.

Dalle analisi di regressione è emerso che il tono vagale e la catastrofizzazione risultano entrambe significativamente associate alla condizione di dolore cronico (*Tab. 3.3*) sia come singoli fattori (tono vagale, rrmssd, $p = 0.010$; catastrofizzazione, PRSS, $p = 0.003$) che in interazione tra loro ($p = 0.048$). Dall'interazione emerge come, a valori più bassi del tono vagale sul cuore (rrmssd) corrisponde sempre una più alta probabilità di presentare una cefalea cronica (si veda *Fig. 3.4*) indipendente dal livello di catastrofizzazione. Livelli elevati di catastrofizzazione si associano ad una maggiore probabilità di appartenenza al gruppo clinico, anche in presenza di valori medio-alti di tono vagale (rrmssd). Questo dato suggerisce che un ridotto tono vagale è un fattore fortemente implicato nel dolore cronico e che la tendenza alla catastrofizzazione contribuisce nell'incrementare il rischio di riportare dolore cronico anche in persone che presentano un tono vagale medio o elevato.

La ricerca presenta dei limiti: anzitutto per la numerosità del campione risulta ridotta, perciò è importante avere prudenza nel generalizzare i risultati; inoltre, un fattore che va considerato è la prevalenza femminile tra i partecipanti, che nonostante sia in linea con i dati epidemiologici potrebbe risultare una variabile problematica dato che il ciclo ormonale femminile influenza la frequenza della CE (Reddy et al. del 2021), perciò sarebbe importante valutare un campione più bilanciato.

Un ulteriore limite sta nel fatto che il 55% partecipanti del gruppo con diagnosi di cefalea cronica assumevano farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi, che hanno un'influenza sulla frequenza cardiaca. Dato che gli indici HRV sono stati calcolati sulla frequenza cardiaca, è possibile che il dato psicofisiologico sia alterato a causa dei farmaci.

Inoltre, non sono stati raccolti i dati relativi all'intensità del dolore e alla frequenza degli episodi dolorosi: tale informazione potrebbe essere importante per definire più chiaramente il ruolo ricoperto dal tono vagale e dalla catastrofizzazione in quanto essi si associano a queste caratteristiche.

È, infine, importante considerare che questo studio, essendo di tipo trasversale, è basato sulle associazioni statistiche su cui non è possibile fare inferenze di tipo causa-effetto. Per poter fare questo genere di inferenza sarebbe necessario svolgere uno studio longitudinale comparando un gruppo che tenda alla catastrofizzazione e uno cui siano dati gli strumenti per migliorare la disfunzione cognitiva (per esempio in un percorso di psicoterapia cognitivo-comportamentale).

Concludendo, i fattori di catastrofizzazione e ridotto tono vagale risultano associati nella cefalea cronica e, in relazione tra loro, aumentano la probabilità di appartenenza al gruppo clinico. Questo dato suggerisce che la catastrofizzazione sia un fattore che potenzia l'incidenza del tono vagale nel contesto del dolore cronico: in fase terapeutica, ridurre i punteggi di catastrofizzazione potrebbe associarsi a un aumento del tono vagale. Ricerche future dovrebbero indagare l'influenza reciproca di questi due fattori. Inoltre, potrebbe essere studiata l'efficacia di un training con biofeedback basato sull'HRV, in particolare per gli indici che riflettono l'attività parasimpatica, e verificare come varia la tendenza alla catastrofizzazione.

Condurre un trattamento con un training di biofeedback basato sull' HRV, al fine di incrementare il valore degli indici relativi all'attività parasimpatica, potrebbe essere efficace nella terapia del dolore. Inoltre, un'integrazione di questa tecnica con un supporto psicologico o psicoterapeutico volto a ridurre la catastrofizzazione potrebbe aumentare la rapidità o l'efficienza nel ridurre la sintomatologia e la frequenza del presentarsi degli attacchi di cefalea, limitando, in questo modo, l'utilizzo della terapia farmacologica.

Bibliografia

Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambro G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016;36(1):67-91. doi:10.1177/0333102415580099

Amarenco, P. (2020). Transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*, 382(20), 1933-1941.

Arslan, D., & Ünal Çevik, I. Ş. I. N. (2022). Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri-the journal of the turkish society of algology*, 34(3).

Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goadsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1496-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32162-0. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773610.

Ashina, S., Mitsikostas, D. D., Lee, M. J., Yamani, N., Wang, S. J., Messina, R., ... & Lipton, R. B. (2021). Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 24.

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: exploring the brain* (Enhanced fourth edition. ed.), 488-491, 494, 495, 498, 499, 556-561

Beck, A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. Oxford:International Universities Press.

Beck, A. T., Emery, G., and Greenberg, R. L. (2005). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York, NY: Basic Books.

Beckham, A. J., Greene, T. B., & Meltzer-Brody, S. (2013). A pilot study of heart rate variability biofeedback therapy in the treatment of perinatal depression on a specialized perinatal psychiatry inpatient unit. *Archives of women's mental health*, 16, 59-65.

Benedetti, F., Frisaldi, E., Barbiani, D., Camerone, E., & Shaibani, A. (2020). Nocebo and the contribution of psychosocial factors to the generation of pain. *Journal of Neural Transmission*, 127, 687-696.

Bicakci, S. "Comorbidities of Migraine Results of Turkish Headache Database Working Group." *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, vol. 31, no. 1, 2014, pp. 80–89.

Bisiacchi P. & Vallesi A (Eds). (2017). *Il cervello al lavoro. il Mulino*. pp. 66-67 e 82-84.

Büchel, C. (2023). The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. *eLife*, 12, e81795.

Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*, 81(6), 1223-1239.

Caponnetto, V., Deodato, M., Robotti, M., Koutsokera, M., Pozzilli, V., Galati, C., Nocera, G., De Matteis, E., De Vanna, G., Fellini, E., Halili, G., Martinelli, D., Nalli, G., Serratore, S., Tramacere, I., Martelletti, P., & Raggi, A. (2021). Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain.*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01281-z>

Casucci, G., Villani, V., d'Onofrio, F., & Russo, A. (2015). Migraine and lifestyle in childhood. *Neurological Sciences*, 36, 97-100.

Cinerra, A. M., Morone, G., Bisirri, A., Lucenti, T., Rotundo, M., Monaci, S., ... & Ciancarelli, I. (2023). Headaches treatment with EMG biofeedback: a focused systematic review and meta-analysis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59(6), 697.

Crombez, G., Paepe, A. L. D., Veirman, E., Eccleston, C., Verleysen, G., and Van Ryckeghem, D. M. L. (2020). Let's talk about pain catastrophizing measures: an item content analysis. *PeerJ* 8:e8643. doi: 10.7717/peerj.8643

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 457-467.

Ellis, A. (1962). *Reason and Emotion in Psychotherapy*. Oxford: Lyle Stuart.

Ellis, D. J. (2021). *Rational emotive behavior therapy*. American Psychological Association.

Fields, H. L. (2006). A motivation-decision model of pain: the role of opioids. In *Proceedings of the 11th world congress on pain* (pp. 449-459). Seattle: IASP press.

- 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
- Flor, H., Behle, D. J., and Birbaumer, N. (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behav. Res. Ther.* 31, 63–73. doi: 10.1016/0005-7967(93)90044-U
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. M., & Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology*, 29, 452–460.
- Flor, H., Fürst, M., & Birbaumer, N. (1999). Deficient discrimination of EMG levels and overestimation of perceived tension in chronic pain patients. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 24, 55-66.
- Flor, H., Schugens, M. M., & Birbaumer, N. (1992). Discrimination of muscle tension in chronic pain patients and healthy controls. *Biofeedback and self-regulation*, 17, 165-177.
- Fuchs, P. N., Peng, Y. B., Boyette-Davis, J. A., & Uhelski, M. L. (2014). The anterior cingulate cortex and pain processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 35. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00035>
- Galambos, A., Szabó, E., Nagy, Z., Édes, A. E., Kocsel, N., Juhász, G., & Kökönyei, G. (2019). A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *Journal of Pain Research*, 1155-1178.
- Goadsby, P. J. (2005). Migraine pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45, S14-S24.
- Goadsby, P. J. (2009). Pathophysiology of migraine. *Neurologic clinics*, 27(2), 335-360.
- Goadsby, P. J., Charbit, A. R., Andreou, A. P., Akerman, S., & Holland, P. R. (2009). Neurobiology of migraine. *Neuroscience*, 161(2), 327-341.
- Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general psychology*, 2(3), 271-299.
- Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281-291.

Hallman, D. M., Olsson, E. M., Von Schéele, B., Melin, L., & Lyskov, E. (2011). Effects of heart rate variability biofeedback in subjects with stress-related chronic neck pain: a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 36, 71-80.

Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Sigal, L. H., Karavidas, M. K., ... & Lehrer, P. M. (2007). A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 32, 1-10.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Function_of_the_Heart.html

Ikemoto, T., Hayashi, K., Shiro, Y., Arai, Y. C., Marcuzzi, A., Costa, D., & Wrigley, P. (2020). A systematic review of cross-cultural validation of the pain catastrophizing scale. *European Journal of Pain*, 24(7), 1228-1241.

Kahriman, A., & Zhu, S. (2018, December). Migraine and tension-type headache. In *Seminars in neurology* (Vol. 38, No. 06, pp. 608-618). Thieme Medical Publishers.

Kahriman, A., & Zhu, S. (2018, December). Migraine and tension-type headache. In *Seminars in neurology* (Vol. 38, No. 06, pp. 608-618). Thieme Medical Publishers.

Kalsbeek, A., Bruinstroop, E., Yi, C. X., Klieverik, L., Liu, J., & Fliers, E. (2014). Hormonal control of metabolism by the hypothalamus-autonomic nervous system-liver axis. *How Gut and Brain Control Metabolism*, 42, 1-28.

Kalsbeek, A., Bruinstroop, E., Yi, C. X., Klieverik, L., Liu, J., & Fliers, E. (2014). Hormonal control of metabolism by the hypothalamus-autonomic nervous system-liver axis. *How Gut and Brain Control Metabolism*, 42, 1-28.

Kerns, R. D., Turk, D. C., & Rudy, T. E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, 23, 345-356.

Koenig J, Williams DP, Kemp AH, Thayer JF (2016) Vagally mediated heart rate variability in headache patients - a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 36(3):265–278

Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S. E., Scardella, A., Siddique, M., & Habib, R. H. (2004). Biofeedback treatment for asthma. *Chest*, 126(2), 352-361.

Lin, G., Xiang, Q., Fu, X., Wang, S., Wang, S., Chen, S., ... & Wang, T. (2012). Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(2), 143-152.

Logothetis, N. K., & Pfeuffer, J. (2004). On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magnetic resonance imaging*, 22(10), 1517-1531.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of experimental psychology: general*, 105(1), 3.

Malfliet, A., Coppieters, I., Van Wilgen, P., Kregel, J., De Pauw, R., Dolphens, M., & Ickmans, K. (2017). Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. *European Journal of Pain*, 21(5), 769-786.

Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137:232e241

McGrath, P. A. (1994). Psychological aspects of pain perception. *Archives of oral biology*, 39, S55-S62.

Melzack R, Torgerson WS: On the language of pain. *ANESTHESIOLOGY* 1971; 34:50–9

Mier, R. W., & Dhadwal, S. (2018). Primary headaches. *Dental Clinics*, 62(4), 611-628.

Mogilicherla, S., Mamindla, P., & Enumula, D. E. E. P. T. H. I. (2020). A review on classification, pathophysiology, diagnosis, and Pharmacotherapy of Headache. *Innovare J Med Sci*, 8, 1-12.

Nilsen, K. B., Tronvik, E., Sand, T., Gravdahl, G. B., & Stovner, L. J. (2009). Increased baroreflex sensitivity and heart rate variability in migraine patients. *Acta neurologica scandinavica*, 120(6), 418-423.

Nolan, R. P., Floras, J. S., Harvey, P. J., Kamath, M. V., Picton, P. E., Chessex, C., ... & Chen, M. H. (2010). Behavioral neurocardiac training in hypertension: a randomized, controlled trial. *Hypertension*, 55(4), 1033-1039.

Ong, W.-Y., Stohler, C. S., & Herr, D. R. (2019). Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1137–1166. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>

Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (1987). The anatomy and physiology of pain. In *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. National Academies Press (US).

Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Valfre, C., Bonfa, C., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2013). Biofeedback assisted control of respiratory sinus arrhythmia as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery: a preliminary study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 38, 1-9.

Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2020). Understanding pain catastrophizing: putting pieces together. *Frontiers in Psychology*, 11, 603420.

Pogacnik, T., Sega, S., Pecnik, B., & Kiauta, T. (1993). Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache: The journal of head and face pain*, 33(10), 545-550.

Porges, S. (1993). *Body Perception Questionnaire*

Quadt, L., Critchley, H. D., & Garfinkel, S. N. (2018). The neurobiology of interoception in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1428(1), 112-128.

Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2020 Jun;107:1-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32192818.

Rausa, M., Spada, G. E., Patron, E., Pierangeli, G., & Palomba, D. (2021). Do catastrophizing and autonomic-reduced flexibility mediate pain outcomes in chronic headache?. *Neurological Sciences*, 1-13.

Reddy, N., Desai, M. N., Schoenbrunner, A., Schneeberger, S., & Janis, J. E. (2021). The complex relationship between estrogen and migraines: a scoping review. *Systematic reviews*, 10, 1-13.

Reffat, N., Pusec, C., Price, S., Gupta, M., Mavrocordatos, P., & Abd-Elsayed, A. (2024). Neuromodulation Techniques for Headache Management. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(2), 173. <https://doi.org/10.3390/life14020173>

Ritz, T., Dahme, B., & Roth, W. T. (2004). Behavioral interventions in asthma: biofeedback techniques. *Journal of psychosomatic research*, 56(6), 711-720.

Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA*. 2021;325(18):1874–1885. doi:10.1001/jama.2021.1640

- Robertson, C. E., & Benarroch, E. E. (2023). The anatomy of head pain. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 198, pp. 41-60). Elsevier.
- Rosenstiel, A. K., & Keefe, F. J. (1983). The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain*, 17(1), 33-44.
- Shaffer, F., Ginsberg, J., 2017. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health* 5, 258.
- Sharma, S., Ferreira-Valente, A., de C. Williams, A. C., Abbott, J. H., Pais-Ribeiro, J., & Jensen, M. P. (2020). Group differences between countries and between languages in pain-related beliefs, coping, and catastrophizing in chronic pain: a systematic review. *Pain Medicine*, 21(9), 1847-1862.
- Siepmann, M., Aykac, V., Unterdörfer, J., Petrowski, K., & Mueck-Weymann, M. (2008). A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 33, 195-201.
- Sowder, E., Gevirtz, R., Shapiro, W., & Ebert, C. (2010). Restoration of vagal tone: a possible mechanism for functional abdominal pain. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 35, 199-206.
- Stahly, G. B. (Ed.). (2023). *Gender identity, equity, and violence: Multidisciplinary perspectives through service learning*. Taylor & Francis.
- Starr, C. J., Sawaki, L., Wittenberg, G. F., Burdette, J. H., Oshiro, Y., Quevedo, A. S., & Coghill, R. C. (2009). Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(9), 2684–2694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5173-08.2009>
- Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R. M., ... & Murray, C. J. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954-976.
- Stroebe, M., Boelen, P. A., Hout, M. V. D., Stroebe, W., Salemink, E., and Bout, J. V. D. (2007). Ruminative coping as avoidance - A reinterpretation of its function in adjustment to bereavement. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257, 462–472. doi: 10.1007/s00406-007-0746-y
- 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

Tan, G., Dao, T. K., Farmer, L., Sutherland, R. J., & Gevirtz, R. (2011). Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 36, 27-35.

Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ (2016) Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain* 157(1):7–29

Turner, J. A., and Aaron, L. A. (2001). Pain-related catastrophizing: what is it? *Clin.J. Pain* 17, 65–71. doi: 10.1097/00002508-200103000-00009

Verguet, S., & Chakrabarti, A. (2023). Examining the computation of the underlying components of DALYs. *Health policy and planning*, 38(5), 648–654. <https://doi.org/10.1093/heapol/czad017>

Vlaeyen, J. W., Kole-Snijders, A. M., Boeren, R. G., & Van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re) injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62(3), 363-372.

Waxenbaum, J. A., Reddy, V., & Varacallo, M. (2019). *Anatomy, autonomic nervous system*.

Zucker, T. L., Samuelson, K. W., Muench, F., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. N. (2009). The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: A pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 34, 135-143.

ALLEGATO A

FSS

Questionario per la rilevazione delle auto-affermazioni relate al dolore

di H. Flor, D. J. Behele, N. Birbaumer.

NOME: _____ DATA: _____

Noi intratteniamo costantemente un dialogo con noi stessi. Per esempio: incoraggiamo noi stessi a fare determinate cose, ci rimproveriamo quando sbagliamo, o ci lodiamo per i nostri successi.

Anche quando sentiamo dolore ci passano determinati pensieri per la testa, diversi da quelli che abbiamo quando stiamo bene.

Di seguito troverà pensieri tipici di persone che hanno dolore. Per favore, legga ciascuna delle seguenti affermazioni ed indichi la frequenza con cui tali pensieri le vengono in mente quando ha dolore, mettendo una croce sul numero della scala sotto riportata che va da 0 (quasi mai) a 5 (quasi sempre).

	Quasi mai				Quasi sempre	
1) Se rimango calmo e mi rilasso sto meglio.....	0	1	2	3	4	5
2) Questo dolore non lo sopporto più.....	0	1	2	3	4	5
3) Io stesso posso fare qualcosa contro il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5
4) Qualsiasi cosa io faccia, non posso comunque modificare il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5
5) Adesso mi devo rilassare.....	0	1	2	3	4	5
6) In qualche modo lo fronteggerò.....	0	1	2	3	4	5
7) Devo prendere subito un analgesico.....	0	1	2	3	4	5
8) Tra poco starò meglio.....	0	1	2	3	4	5
9) Non finisce proprio più.....	0	1	2	3	4	5
10) Sono un caso disperato.....	0	1	2	3	4	5
11) Ci sono cose peggiori del mio dolore.....	0	1	2	3	4	5
12) So che ce la farò.....	0	1	2	3	4	5
13) Quando peggiorerà di nuovo il mio dolore?.....	0	1	2	3	4	5
14) Il mio dolore mi sfinisce.....	0	1	2	3	4	5
15) Non ne posso più.....	0	1	2	3	4	5
16) Questo dolore mi fa impazzire.....	0	1	2	3	4	5
17) Distrarmi è la cosa che più mi aiuta.....	0	1	2	3	4	5
18) Io stesso posso aiutarmi.....	0	1	2	3	4	5

FSK
Questionario per la rilevazione delle convinzioni di controllo in relazione al dolore

di H. Flor, D. J. Behle, N. Birbaumer.

NOME: _____ DATA: _____

Di seguito troverà alcuni atteggiamenti e reazioni, riferiti da alcuni pazienti in relazione al dolore cronico. Per favore indichi, di volta in volta, se l'affermazione corrisponde oppure no al suo atteggiamento, cerchiando il numero corrispondente della sottostante scala che va da 0 (non corrisponde per niente) a 5 (corrisponde perfettamente).

	Non corrisponde per niente					Corrisponde perfettamente						
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
1) Posso prevedere il mio dolore. Ci sono segnali premonitori.....	0	1	2	3	4	5						
2) Qualsiasi cosa faccia, non sono in grado d'influenzare il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						
3) Tensioni emotive peggiorano il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						
4) Io stesso posso ridurre il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						
5) Quando ho dolore, mi aiutano solamente i farmaci o la visita da un medico.....	0	1	2	3	4	5						
6) Considero il mio dolore come una sfida.....	0	1	2	3	4	5						
7) Non mi lascio sopraffare dal mio dolore e lo combatto.....	0	1	2	3	4	5						
8) Di fronte al mio dolore sono impotente.....	0	1	2	3	4	5						
9) Il dolore è una fatalità del destino che bisogna sopportare.....	0	1	2	3	4	5						
10) Non credo di poter fare qualcosa io stesso contro il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						
11) Tento di dimenticare il mio dolore il più spesso possibile.....	0	1	2	3	4	5						
12) Mi preoccupa del futuro a causa del mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						
13) Ho cercato, in passato, di fare qualcosa contro il mio dolore, ma poi ho rinunciato perché non ottenevo alcun risultato.....	0	1	2	3	4	5						
14) Il miglior modo per fronteggiare il mio dolore è tentare di distrarmi.....	0	1	2	3	4	5						
15) Ho imparato a convivere con il mio dolore.....	0	1	2	3	4	5						

ALLEGATO B

Data:

ID:

Data di nascita:		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Età:		
Anni di scolarità:		
Dominanza manuale	<input type="checkbox"/> DX <input type="checkbox"/> SX	
Peso:	Altezza:	
Problemi di vista corretti	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	(<input type="checkbox"/> Occhiali <input type="checkbox"/> Lenti)
Quante ore dormi in genere?	La scorsa notte quante ore hai dormito?	
Assunzione abituale di alcol	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, quantità a settimana:
Ieri hai assunto alcol?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, quantità:
Fumi?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, numero di sigarette al giorno:
Fai uso di sostanze stupefacenti?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, quantità e frequenza:
Ieri hai assunto sostanze stupefacenti?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
Disturbi neurologici/cardiovascolari (es. epilessia, traumi cranici pregressi, ipertensione)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, specifica:
Assumi farmaci (e psicofarmaci) attualmente?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Se SI, specifica:

