



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia

Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**La relazione tra Ansia e
Heart Rate Variability nella
Fibromialgia**

**The relationship between Anxiety and Heart Rate Variability in
Fibromyalgia**

Relatrice:

Dott.ssa Elisabetta Patron

Laureanda: Aurora Di Bari

Matricola: 2052194

Anno Accademico 2022-2023

Indice

ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	6
CAPITOLO 1	7
1.1 Cenni storici e definizione della fibromialgia	7
1.2 Epidemiologia.....	8
1.3 Segni e sintomi	8
1.4 Diagnosi.....	11
1.5 Diagnosi differenziale e comorbidità	14
1.6 Prognosi.....	17
1.7 Ipotesi eziopatogenetiche sulla fibromialgia	18
CAPITOLO 2	24
2.1 La sintomatologia ansiosa nella fibromialgia.....	24
2.2 Relazione tra fibromialgia e sintomatologia ansiosa.....	26
2.3 Alcuni meccanismi neurobiologici comuni.....	29
CAPITOLO 3	31
3.1 Variabilità della frequenza cardiaca o Heart Rate Variability (HRV).....	31
3.2 Analisi e indici dell'HRV	33
3.3 HRV in pazienti con fibromialgia.....	38
3.4 HRV come indicatore dell'ansia.....	39
CAPITOLO 4	41
4.1 Introduzione.....	41
4.2 Obiettivo	43
4.3 Materiali e metodi.....	43
4.4 Risultati.....	44

4.4	Discussione.....	65
4.5	Limiti.....	68
4.6	Conclusioni.....	69
	Bibliografia	71

ABSTRACT

La fibromialgia (FM) è una condizione cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso accompagnato da affaticamento, disturbi del sonno, problemi cognitivi, ansia, depressione e molteplici altri sintomi debilitanti. Sebbene la sua origine rimanga sconosciuta, è stata osservata una disfunzione del sistema nervoso autonomo nei pazienti affetti da questa condizione. Questa disfunzione si traduce in un incremento dell'attività del sistema simpatico e in una ridotta attività del sistema parasimpatico a riposo, con conseguente risposta attenuata del sistema simpatico allo stress. L'ansia, una comorbidity frequente tra i pazienti con FM, condivide questa disfunzione del sistema nervoso autonomo. In questo contesto, l'HRV o variabilità della frequenza cardiaca, che misura la variazione dell'intervallo di tempo tra battiti cardiaci, rappresenta un indice fisiologico utile per valutare l'equilibrio tra il sistema simpatico e parasimpatico. La revisione sistematica si propone di esplorare la possibile relazione tra ansia e HRV nella FM. L'ipotesi di una connessione tra elevati livelli d'ansia e basso HRV è stata indagata attraverso l'analisi di 12 studi. I risultati suggeriscono che la correlazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM è ampiamente supportata dalla maggior parte degli studi. Questi risultati suggeriscono la necessità di ulteriori ricerche volte a comprendere meglio questa associazione e a sviluppare interventi mirati che possano migliorare la qualità della vita di coloro che soffrono di questa complessa condizione.

INTRODUZIONE

Convivere con il dolore cronico è un'esperienza totalizzante che invade l'intera esistenza. Colpisce non solo il corpo, ma anche la mente, l'umore, le relazioni interpersonali. La vita quotidiana diventa una costante sfida volta ad evitare il dolore e preservare quella normalità da cui all'improvviso ci si sente esclusi. Niente è più uguale a prima. Quelle che per la totalità delle persone rappresentano semplici e scontate attività quotidiane come fare una passeggiata, stare seduti o in piedi per lunghi periodi, andare al mare, mantenere le relazioni, uscire con gli amici, allenarsi, lavorare o seguire un percorso di studio assumono l'amaro retrogusto dell'impossibilità. Pianificare impegni a lungo termine è frustrante se non impossibile, dal momento che ogni mattina è un punto di partenza sconosciuto, in cui ci si sveglia senza la minima garanzia di come il corpo risponderà. Un dissidio tra mente e corpo. Una frattura dolorosa tra una mente ricca di aspirazioni, desideri e progetti e un corpo che, come una strada dissestata e accidentata, limita drasticamente la capacità di trasformare questi sogni in azioni. È un'esperienza avvolta da una complessità che può essere difficile da comunicare e ancor più difficile da comprendere per chi non l'ha sperimentato. Il dolore cronico è una stanza vuota, priva di risposte. Il percorso verso la diagnosi è estenuante, spesso costellato da anni di visite mediche, tentativi di cure, spese economiche significative e commenti talvolta insensibili da parte di professionisti medici. La diagnosi diventa paradossalmente una liberazione, un punto di svolta che pone fine a un lungo periodo di incertezza, frustrazione e dolorosa ricerca di risposte. Risposte che anche la scienza stenta ad avere amplificando ulteriormente il senso di vuoto e di mancanza di sostegno della società.

La scelta di affrontare il dolore cronico nel presente lavoro di tesi deriva dal profondo desiderio di dare voce a una realtà che troppo spesso viene trascurata e sottovalutata. Questa decisione non è stata solamente guidata dalla mia curiosità accademica, ma è stata motivata dalla mia personale esperienza, durante la quale ho toccato con mano la complessità e l'ingiustizia di questa condizione. Pertanto, il mio obiettivo è stato quello di contribuire a sgretolare il silenzio che avvolge questa condizione e di promuovere una maggiore consapevolezza e comprensione.

CAPITOLO 1

1.1 Cenni storici e definizione della fibromialgia

Fibromialgia (FM) significa letteralmente dolore nei muscoli e nei tessuti fibrosi; trae origine dal latino “fibra” che indica il tessuto fibroso come tendini e legamenti, e dal greco “mya” (muscolo) e “algos” (dolore). Fu il premio nobel Hench a coniare il termine *fibromialgia* nel 1976 per indicare una forma di reumatismo non articolare.

Negli anni, la FM ha ricevuto diverse denominazioni come reumatismo muscolare, nevralgia, fibrosite, fibromiosite, reumatismo psicogeno e infine, sindrome fibromialgica (Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2020).

La primissima descrizione medica della FM fu fornita da Guillaume de Baillou nel 1642, che utilizzò il termine *reumatismi muscolari* per descrivere il dolore muscoloscheletrico che non derivava da un infortunio. Il termine *fibrosite*, coniato da Gowers nel 1904, fu confutato poiché le biopsie eseguite sui tessuti muscolari non fornivano prove di infiammazione. Dopo la Seconda guerra mondiale si verificò un'elevata incidenza tra i soldati di sindromi dolorose muscolari e sintomi reumatici. Così, nel 1943 Boland e Corr proposero il termine *reumatismo psicogeno*, definito come espressione muscoloscheletrica di stress o psiconevrosi. I reumatismi psicogeni scomparvero rapidamente dal lessico approvato, ma continuarono le preoccupazioni che i problemi psicologici fossero centrali nella FM, rafforzate in una certa misura dagli alti tassi di malattie psichiatriche tra quelli con diagnosi di FM (Wolfe & Rasker, 2021). Nel 1977, Smythe e Moldofsky proposero i primi criteri diagnostici basati sull'identificazione dei *tender points* come misura della ridotta soglia del dolore. Nel 1981, Yunus e colleghi furono tra i primi a sostenere l'uso del termine FM. Nel loro lavoro distinsero la FM primaria, secondaria e concomitante e diedero rilievo ai sintomi viscerali (cefalea, colon irritabile) e a fattori, come clima e stress, che possono interferire con la modulazione del dolore (Raspe & Croft, 1995). La FM ottenne un riconoscimento ufficiale nel 1990 quando l'American College of Rheumatology (ACR) pubblicò i nuovi criteri di classificazione che hanno contribuito a legittimare la FM come condizione medica (Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2020).

1.2 Epidemiologia

La FM rappresenta la terza condizione muscoloscheletrica più frequente, dopo il dolore lombare e l'artrosi (Spaeth, 2009). I dati epidemiologici sulla FM variano notevolmente da paese a paese. Le cause di tale eterogeneità potrebbero essere ricondotte ai diversi criteri diagnostici utilizzati, alle differenti metodologie di studio, nonché a differenze reali tra paesi (Bannwarth et al., 2009).

Una revisione della letteratura ha riportato una prevalenza media globale del 2,7% nella popolazione generale con tassi di prevalenza che oscillano tra lo 0,4% (Grecia) e il 9,3% (Tunisia). La prevalenza media europea si attesta intorno al 2,5%, quella americana al 3,1% mentre quella asiatica all'1,7%. La FM è più comune nelle donne che negli uomini, con un rapporto medio su scala mondiale di 3:1 (Queiroz, 2013). La condizione si rileva anche in bambini e adolescenti, più comunemente di sesso femminile (Coles, Weissmann, & Uziel, 2021).

Uno studio condotto su cinque paesi europei (Francia, Portogallo, Spagna, Germania e Italia) e basato sui criteri del London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire (LFESSQ) e ACR del 1990, ha stimato una prevalenza nella popolazione generale del 4,7% (Branco et al., 2010).

White et al. (1999) hanno riportato che la prevalenza della FM aumenta con l'età, con un picco nella mezza età, tra i 50 e i 60 anni. Le variabili sociodemografiche come il sesso femminile, la mezza età, la minore istruzione, il reddito familiare più basso, il divorzio e la disabilità sono associate a maggior rischio di avere la FM (*Ibidem*). È essenziale considerare che queste stime di prevalenza potrebbero essere imprecise poiché nella pratica clinica si rileva frequentemente una diagnosi errata o sottostimata, così come la riluttanza tra una percentuale sostanziale di medici a riconoscere tale sindrome (Häuser, Sarzi-Puttini, & Fitzcharles, 2019).

1.3 Segni e sintomi

La FM è caratterizzata dal dolore muscoloscheletrico diffuso, accompagnato da altri sintomi cardinali quali, affaticamento, disturbi del sonno, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici e molteplici altri sintomi (Arnold et al., 2019).

Goldenberg ha affermato che “i sintomi vanno e vengono e lo stato della FM può andare e venire” sottolineando la natura mutevole e fluttuante della sintomatologia fibromialgica (2019).

Il dolore cronico diffuso (Chronic Widespread Pain; CWP), noto anche come dolore multisito (MultiSite Pain; MSP) costituisce il sintomo cardinale della FM. I pazienti avvertono dolore in varie aree, tra cui braccia, gambe, testa, petto, addome, torace, parte superiore e inferiore della schiena e della colonna vertebrale, compresi i glutei. Inizialmente, il dolore può manifestarsi in specifiche zone, come collo e spalle. I dolori possono avere una presentazione articolare, muscolare, tendinea o neurologica ed essere isolati o combinati. Le descrizioni comuni dei pazienti esprimono sensazioni come "Sento dolore diffuso in tutto il corpo" o "Mi sento come se avessi sempre l'influenza". Di solito, i pazienti descrivono il dolore come centrato principalmente sui muscoli, ma riferiscono disagio anche alle articolazioni e, a volte lamentano un senso di gonfiore alle articolazioni, sebbene la sinovite¹ non sia presente all'esame clinico (Arnold et al., 2019). Il dolore si manifesta in diverse forme che includono sensazioni di bruciore, contrattura e tensione e varia in base ai momenti della giornata, alle attività svolte, alle condizioni atmosferiche, al sonno e ai livelli di stress (AISF, 2023). Inoltre, i pazienti sperimentano rigidità muscoloscheletrica al risveglio che migliora con il passare della giornata (Hazes, Hayton, & Silman, 1993).

L'astenia persistente fa parte dei sintomi principali della FM e può essere definita come una sensazione di affaticamento o di spossatezza che ricorda quella della sindrome influenzale (AISF, 2023). L'affaticamento è presente fin dal risveglio e può essere fisico o mentale. I pazienti possono percepire una sensazione di stanchezza dopo aver compiuto attività fisica, ma anche le normali attività quotidiane possono scatenare dolore e affaticamento. In modo paradossale, anche la prolungata inattività può intensificare i sintomi (Arnold et al. 2019).

La maggior parte dei pazienti riferisce la presenza di disturbi del sonno come difficoltà all'addormentamento e risvegli notturni che inducono una frammentazione del sonno. Il sonno non ristoratore è particolarmente preponderante e anche se la qualità e la durata del sonno sono normali, la sensazione è quella di non aver riposato

¹ La sinovite è un'inflammazione della membrana sinoviale, ovvero il tessuto che riveste un'articolazione. Questa condizione può causare dolore e gonfiore alle articolazioni (Pisetsky & McCleane, 2009).

a sufficienza, Questo si riflette nell'espressione comune "non importa quanto dormo, mi sento come se un camion mi avesse investito al mattino" (Goldenberg, 2023; Sarzi-Puttini et al., 2020). Studi longitudinali hanno dimostrato che l'associazione tra dolore e disturbi del sonno è bidirezionale (Borchers & Gershwin, 2015). Una notte di sonno scarso predice l'intensità del dolore il giorno successivo e un dolore maggiore comporta un sonno peggiore (Affleck et al., 1996; Smith & Haythornthwaite, 2004).

I disturbi cognitivi sono presenti nella maggior parte dei pazienti. I pazienti lamentano perdita di lucidità mentale, difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, confusione mentale e rallentamento del pensiero e tutti insieme questi sintomi vengono definiti "fibrofog" (Walitt et al., 2016). Questa scarsa cognizione non è solo auto-riferita ma anche oggettiva: un'analisi combinata di 23 studi caso-controllo, basati su test neuropsicologici, ha evidenziato una marcata compromissione della funzione cognitiva in diversi domini cognitivi (memoria, attenzione, funzione esecutiva e velocità di elaborazione delle informazioni) nei pazienti con FM rispetto al gruppo di controllo in buona salute. Questa compromissione è in parte attribuibile ai livelli di dolore e depressione presenti nella condizione (Wu et al., 2018).

Sintomi psichiatrici come depressione e/o ansia sono presenti nel 30-50% dei pazienti al momento della diagnosi (Kleykamp et al., 2021). In un campione di popolazione generale canadese i soggetti con FM avevano una probabilità tre volte maggiore di soffrire di depressione rispetto ai soggetti sani (Fuller-Thomson et al., 2012). Disturbi d'ansia, disturbo bipolare, disturbo da stress post-traumatico e tratti come catastrofismo e alessitimia sono più comuni nei pazienti con FM rispetto alla popolazione generale (Galvez-Sánchez et al., 2018). In una revisione sistematica, il 50% dei pazienti con FM aveva una storia di depressione nel corso della sua vita e un terzo aveva una storia di disturbo bipolare, disturbo di panico o disturbo da stress post-traumatico (PTSD, post-traumatic stress disorder) (Kleykamp et al., 2021). Contrariamente, nella popolazione generale il 5,5% soffre di depressione maggiore, lo 0,4-1% di disturbo bipolare, il 2-5% di disturbo di panico e il 9-15% di PTSD (Favaro & Sambataro, 2021).

Inoltre, molte altre manifestazioni cliniche riducono il benessere del paziente e il funzionamento fisico. I mal di testa sono presenti in più del 50% dei pazienti con FM e comprendono emicrania e tipi di tensione muscolare (De Tommaso et al.,

2011). I pazienti spesso riferiscono anche parestesie, tra cui intorpidimento, formicolio, bruciore, soprattutto in entrambe le braccia e le gambe. Molti pazienti con FM lamentano spesso edema o gonfiore che di solito non sono visibili all'occhio dell'esaminatore. Questo di solito rappresenta la prova di una neuropatia delle piccole fibre (Deodhar et al.,1994). I pazienti possono anche presentare una varietà di sintomi dolorosi poco compresi, tra cui dolore alla parete addominale e toracica; sintomi indicatori di IBS; dolore pelvico e sintomi vescicali con frequenza e urgenza indicatori di cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa. I sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo (SNA), secchezza oculare e fenomeno di Raynaud sono comuni nella FM, così come l'ipotensione ortostatica e l'alterata variabilità della frequenza cardiaca. Inoltre, alcuni individui riferiscono che particolari condizioni meteorologiche o cambiamenti meteorologici possono aggravare i sintomi. Tali sintomi possono far parte di quella che è stata descritta come ipersensibilità ambientale (Goldenberg, 2023).

1.4Diagnosi

I molteplici sintomi e le comorbidità associate rendono controversa la diagnosi della FM. Di fatto, rispetto all'esordio dei sintomi, la diagnosi è ritardata mediamente di cinque anni (Arnold, Clauw, & McCarberg, 2011).

In mancanza di test di laboratorio specifici, la diagnosi di FM si basa su una serie di criteri diagnostici come quelli stabiliti dall'ACR. La più recente linea guida evidence-based è costituita dai criteri diagnostici ACR del 2016, i quali sono il risultato di versioni precedenti, revisionate e aggiornate nel tempo con l'obiettivo di affinare la diagnosi (Wolfe et al., 2016). Prima di approfondire i criteri del 2016, è opportuno rivedere l'evoluzione dei criteri diagnostici della FM.

I criteri del 1990 stabilivano che per formulare una diagnosi di FM fosse necessario soddisfare due criteri fondamentali: il primo criterio prevedeva la presenza di dolore diffuso, definito come dolore nella parte sinistra del corpo, dolore nella parte destra del corpo, dolore sopra la vita, dolore sotto la vita e dolore scheletrico assiale (colonna cervicale, parte anteriore del torace, colonna toracica), da almeno tre mesi; il

secondo criterio richiedeva dolore evocabile in almeno 11 dei 18 tender point² specifici (figura 1) quando sottoposti a pressione digitale con una forza di circa 4kg. La pressione da applicare è quella necessaria a sbiancare il letto ungueale dell'esaminatore (Wolfe et al., 1990).

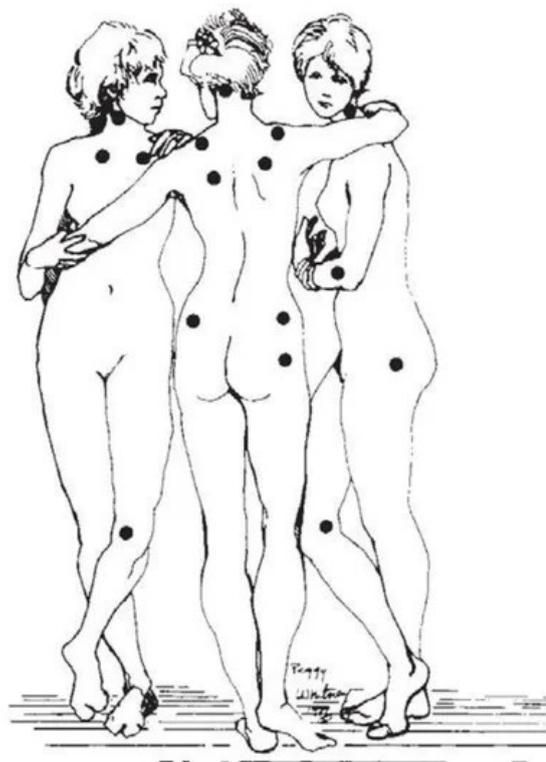


Figura 1 Localizzazione dei 18 tender points per la diagnosi di FM secondo i criteri dell'ACR 1990. L'immagine tratta dall'articolo originale dell'ACR rappresenta "Le Tre Grazie" di Jean Baptiste Regnault (Wolfe et al., 1990).

Tuttavia, quest'approccio presentava limiti e criticità. I criteri ACR del 1990 non tenevano conto della natura fluttuante dei sintomi, ponevano eccessiva enfasi al dolore diffuso e ignoravano i molteplici sintomi somatici come affaticamento, disturbi del sonno e rigidità mattutina. Nel corso del tempo è diventato chiaro che il conteggio dei tender point sarebbe stato impossibile da standardizzare nella pratica clinica e che medici e pazienti potevano influenzare i risultati mettendo a rischio la corretta

²Inizialmente si pensava che i tender point fossero le principali aree di dolore della FM. Tuttavia, la ricerca successiva ha dimostrato che i pazienti con FM sperimentano dolore diffuso in tutto il corpo e i tender point rappresentano semplicemente regioni in cui tutti lamentano più dolorabilità (Harris & Clauw, 2006).

diagnosi. In effetti, la diagnosi di FM presentava il 25% di falsi negativi (Heymann et al., 2017).

Ciò nonostante, il test dei tender point e la valutazione algometrica della soglia del dolore pressorio continuano a essere elementi significativi per un esame clinico completo del sistema muscoloscheletrico (Sluka & Clauw, 2016).

Nel 2010, l'ACR ha proposto nuovi criteri diagnostici cui si deve il merito di riconoscere l'importanza di sintomi non dolorosi e somatici. I criteri del 2010 non richiedono un esame dei tender point e introducono due questionari, il Widespread Pain Index (WPI) e il Symptom Severity Score (SS-S) (Wolfe et al., 2010). Questo cambiamento consente una valutazione della gravità dei sintomi somatici chiave nella FM, sottolineando l'importanza dei sintomi riferiti direttamente dal paziente. Il WPI valuta il numero di localizzazioni del dolore da un elenco di 19 siti corporei; il Symptom Severity Score valuta altri eventuali sintomi associati come stanchezza, disturbi del sonno, sintomi cognitivi e numero di sintomi somatici, in termini di gravità specificandone dunque la durata e l'intensità (*Ibidem*).

In seguito, i criteri ACR del 2010 sono stati modificati nel 2011 per essere interamente self-report al fine di facilitare la diagnosi. L'applicazione dei criteri modificati ha consentito di migliorare la sensibilità diagnostica (Jones et al., 2015).

Nel 2016, l'ACR ha proposto un'ulteriore revisione basata sui criteri precedenti. I criteri del 2016 definiscono con chiarezza il concetto di dolore generalizzato per distinguerlo dal "dolore diffuso" introdotto con i criteri del 1990. Pertanto, per la diagnosi di FM devono essere soddisfatte le seguenti condizioni (Wolfe et al., 2016):

1. Widespread pain Index (WPI) ≥ 7 e Symptom Severity Scale (SSS) ≥ 5 oppure WPI di 4-6 e SSS ≥ 9 ;
2. Dolore generalizzato, definito come dolore presente in almeno 4 regioni su 5 (quadranti superiori sinistro/destro, quadranti inferiori sinistro/destro, scheletro assiale). Il dolore alla mascella, al torace e all'addome non è incluso nella definizione di dolore generalizzato;
3. I sintomi sono presenti con la stessa intensità da almeno 3 mesi;

4. Una diagnosi di FM è valida indipendentemente da altre diagnosi e non esclude la presenza di altre malattie clinicamente importanti.

Sebbene i criteri diagnostici forniscano una finestra per quantificare i sintomi presenti, hanno un'utilità limitata nella pratica clinica. Una percentuale significativa di pazienti che effettivamente presenta questa condizione non soddisfa i criteri diagnostici (Walitt et al., 2016) e gruppi di pazienti vengono sovradiagnosticati o molto peggio diagnosticati erroneamente (Häuser, Sarzi-Puttini, & Fitzcharles, 2019). Di fatto, tali linee guida diagnostiche non possono sostituire l'osservazione clinica del reumatologo, il gold standard diagnostico per la FM (Goldenberg, 2019).

1.5 Diagnosi differenziale e comorbidità

I molteplici sintomi della FM possono essere confusi con molte condizioni mediche; pertanto, la diagnosi differenziale è importante per un corretto inquadramento diagnostico (Clauw, 2014). Tuttavia, la presenza di altri disturbi in comorbidità non esclude necessariamente una diagnosi di FM, i quali possono coesistere, esacerbando i sintomi della FM.

I sintomi della FM possono essere confusi con quelli di vari disturbi reumatologici infiammatori e autoimmuni, endocrini, infettivi e neurologici come mostrato nella *Tabella 1* (Arnold et al., 2019).

Tabella 1. Differenziazione di altre patologie dalla FM

Disturbo	Caratteristiche distintive
Reumatologico	
Artrite reumatoide	Dolore articolare predominante, gonfiore articolare simmetrico, dolorabilità della linea articolare, rigidità mattutina >1 ora
Lupus eritematoso sistemico	Coinvolgimento multisistemico, dolore articolare/muscolare, eruzione cutanea, fotosensibilità, febbre

Polimialgia reumatica	Dolore prossimale alla spalla e al cingolo dell'anca, debolezza, grave rigidità, più comune negli anziani
Osteomalacia	Dolore osseo diffuso, fratture, miopatia prossimale con debolezza muscolare
Artrosi poliarticolare	Rigidità articolare, crepitio, articolazioni dolorose multiple
Miosite, miopatie	Debolezza e dolore muscolare simmetrico e prossimale
Spondiloartropatia	Localizzazione del dolore spinale in siti specifici nel collo, nella parte medio-toracica, nella parete toracica anteriore o nelle regioni lombari, limitazione oggettiva della mobilità spinale dovuta a dolore e rigidità
Endocrino	
Ipotiroidismo	Intolleranza al freddo, rallentamento mentale, stitichezza, aumento di peso, perdita di capelli
Iperparatiroidismo	Aumento della sete e della minzione, calcoli renali, nausea/vomito, diminuzione dell'appetito, assottigliamento delle ossa, stitichezza
Sindrome di Cushing	Iperensione, diabete, irsutismo, facies lunare, aumento di peso
Infettivo	
Malattia di Lyme	Eruzione cutanea, artrite o artralgia si verificano in aree di malattia endemica
Epatite	Dolore al quadrante superiore destro, nausea, diminuzione dell'appetito
Neurologico	
Neuropatie	Dolore lancinante o bruciante, formicolio, intorpidimento, debolezza
Sclerosi multipla	Cambiamenti visivi (perdita unilaterale parziale o completa, visione doppia), intorpidimento ascendente di una gamba o intorpidimento a fascia del tronco, linguaggio confuso (disartria)

Nella diagnosi differenziale dovrebbero essere presi in considerazione altri disturbi che possono essere confusi con la FM come disturbi metabolici (acromegalia, carenza di vitamina D), malattie gastrointestinali (celiachia e sensibilità al glutine), malattie infettive (malattia da immunodeficienza) e le prime fasi di un tumore maligno come il mieloma multiplo, il cancro metastatico e la leucemia (Häuser, Sarzi-Puttini, & Fitzcharles, 2019). Al fine di ottenere informazioni utili alla diagnosi differenziale, gli esami del sangue di base dovrebbero includere l'emocromo completo, la velocità di eritrosedimentazione, un pannello metabolico completo e i test di funzionalità tiroidea permettendo di identificare anomalie che suggerirebbero la presenza di una condizione diversa dalla FM (Kaltsas & Tsiveriotis, 2020).

Per quanto riguarda le condizioni di comorbidità la FM è associata a molte condizioni che possono essere suddivise in disturbi del dolore somatico, condizioni psichiatriche, disturbi del sonno, malattie reumatiche e molte altre ancora. Si ipotizza che molte di queste associazioni siano il risultato della sensibilizzazione centrale, un concetto che verrà approfondito più dettagliatamente nel paragrafo 1.7 (Yunus, 2008). Tra le sindromi somatiche funzionali più frequentemente associate alla FM, si registrano la sindrome da stanchezza cronica, la sindrome dell'intestino irritabile, il dolore pelvico cronico, la cistite interstiziale, i disturbi temporo-mandibolari, emicranie e cefalee di tipo tensivo, lombalgia cronica ed endometriosi. Si tratta di un insieme di disturbi coesistenti, definiti "condizioni di dolore cronico sovrapposto" che condividono sintomatologia e meccanismi presumibilmente comuni nonostante risiedano in regioni anatomicamente distinte del corpo (Maixner et al., 2016). Relativamente alla salute mentale, i pazienti affetti da FM presentano più frequentemente alterazioni psicologiche che potrebbero degenerare in disturbi psichiatrici conclamati come depressione, disturbo bipolare, disturbi d'ansia come il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo di panico, fobie sociali, disturbo da stress post-traumatico, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo da abuso di sostanze (Arnold et al., 2019). Questa connessione tra FM e disturbi psicologici può essere spiegata da un meccanismo chiamato "sensibilizzazione cognitivo-emotiva del dolore" (Alciati et al. 2012). Può essere difficile determinare se queste alterazioni sono accompagnate dalla FM, precedono la condizione o sono secondarie alla condizione. La relazione tra dolore e depressione sembra essere bidirezionale: la

depressione cronica può indurre una sensibilizzazione centrale e quindi abbassare la soglia nocicettiva, mentre il dolore cronico può essere associato a cambiamenti dell'umore che possono portare a uno stato depressivo (Ibidem). La relazione tra FM e ansia sarà approfondita nel dettaglio nel capitolo 2. Altre comorbidità riguardano disturbi del sonno come già evidenziato nel paragrafo 1.3, apnea notturna ostruttiva e centrale e la sindrome delle gambe senza riposo. Condizioni reumatiche infiammatorie come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la sindrome di Sjogren e l'osteoartrite o degenerative possono presentarsi spesso in associazione alla FM. Infine, l'obesità è comune tra i pazienti con FM ed è associata a una maggiore gravità del dolore, a un sonno di scarsa qualità e a una ridotta forza fisica e flessibilità (Arnold et al., 2019).

1.6 Prognosi

Il decorso della FM è variabile con differenze intra e interpazienti. La maggior parte dei pazienti continuerà ad avere dolore persistente con fluttuazioni intermittenti dei sintomi nel tempo. Su questo aspetto i dati in letteratura sono contrastanti, infatti, Wolfe e colleghi (1997) hanno scoperto che il dolore, l'affaticamento, i disturbi del sonno, l'ansia e la depressione erano sostanzialmente invariati nel corso di 8 anni di follow-up tra i pazienti visitati in 6 centri di riferimento terziari. Al contrario, Fitzcharles e colleghi (2003) hanno scoperto che solo il 35% dei pazienti presentava ancora dolore diffuso 2 anni dopo la valutazione iniziale.

La prognosi della FM è migliore quando viene gestita nelle cure primarie (Reisine, Fifield, & Walsh, 2008). Nel contesto medico, le "cure primarie" si riferiscono ai servizi di assistenza sanitaria di base che le persone ricevono come prima linea di cura per le loro esigenze mediche generali. La gestione della FM nelle cure primarie è preferibile per la facilità di accesso, continuità della cura e un approccio olistico alla gestione dei sintomi. I medici di famiglia possono gestire il dolore cronico, coordinare con specialisti se necessario e prevenire complicanze (Ibidem). I fattori associati a una prognosi sfavorevole includono: una lunga durata della malattia, livelli di stress elevati, presenza di depressione o ansia non adeguatamente trattate, evitamento del lavoro di lunga data, dipendenza da alcol o droga, compromissione funzionale da moderata a grave (Ibidem).

1.7 Ipotesi eziopatogenetiche sulla fibromialgia

La FM non è attribuibile a un singolo fattore, ma sembra essere il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici predisponenti, influenze ambientali come stress fisici e psicologici, e condizioni biologiche come disturbi del sonno, irregolarità nel sistema immunitario, disfunzioni neuroendocrine, comorbilità psichiatriche e processi di neuroinfiammazione (Seung-Geun & Geun-Tae, 2023). Tuttavia, diversi filoni di ricerca suggeriscono come meccanismo fisiopatologico primario un'alterazione dell'elaborazione centrale del dolore. La teoria predominante vede la FM come una sindrome da sensibilizzazione centrale definita come “un'amplificazione dei segnali neurali all'interno del sistema nervoso centrale (SNC) che suscita ipersensibilità al dolore” (Nijs et al., 2021). Nel SNC, l'equilibrio tra eccitazione e inibizione è fondamentale per il controllo del dolore. Tuttavia, nel caso del dolore cronico, questo equilibrio viene compromesso. Ciò comporta un aumento dell'attivazione dei percorsi neurali che amplificano il dolore e una riduzione dell'inibizione dei percorsi neurali che dovrebbero invece limitarlo. Questa situazione porta a una maggiore percezione del dolore (Sluka & Clauw, 2016). In altre parole, la sensibilizzazione centrale si verifica quando il SNC, che include il cervello e il midollo spinale, subisce cambiamenti strutturali, funzionali e chimici che lo rendono ipersensibile ai segnali di dolore e ai normali segnali sensoriali. È stato proposto che la FM debba essere considerata come parte dello spettro delle condizioni di dolore cronico sovrapposto (COPCs, *Chronic overlapping pain conditions*) termine che raggruppa una serie di “sindromi da sensibilità centrale” per le quali non è possibile trovare alcuna causa organica (Maixner et al., 2016) e con cui la FM condivide numerosi punti in comune (Guinot et al., 2015). Queste condizioni includono la sindrome dell'intestino irritabile, sindrome da stanchezza cronica, cefalea, cistite interstiziale/sindrome del dolore alla vescica, endometriosi, lombalgia, sindrome dell'occhio secco (Maixner et al., 2016).

I pazienti con FM mostrano tutte le manifestazioni tipiche della sensibilizzazione centrale (Sarzi-Puttini et al., 2020):

- Allodinia: dolore derivante da uno stimolo che solitamente non provoca dolore. Ad esempio, il semplice tocco leggero sulla pelle può causare dolore.
- Iperalgesia: un aumento dell'intensità del dolore in risposta a stimoli dolorosi, in modo che il dolore sia percepito come più intenso di quanto dovrebbe essere.
- Sommatoria temporale: aumento progressivo della risposta a stimoli nocivi ripetitivi. Questo significa che stimoli dolorosi ripetuti o di lunga durata possono accumularsi nel tempo, portando a una percezione del dolore più intensa.
- Ipersensibilità sensoriale: il SNC diventa più sensibile non solo al dolore, ma anche a stimoli sensoriali come suoni, luci, odori, ecc.

Il concetto di “dolore nociplastico” è stato introdotto dall’International Association for the Study of Pain (IASP) per fornire una spiegazione meccanicistica alla sensibilizzazione centrale (Kosek et al., 2016). Lo scopo era quello di descrivere condizioni di dolore cronico sovrapposto, come la FM, che non potevano essere completamente spiegate dalle entità di dolore preesistenti, quali il dolore nocicettivo e neuropatico³ (Bidari & Ghaviel-Parsa, 2022). Il dolore nociplastico è stato definito come *“dolore che deriva da un’alterata nocicezione nonostante nessuna chiara evidenza di danno tissutale reale o minacciato che causi l’attivazione di nocicettori periferici o evidenza di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causa il dolore”* (IASP, 2017). In altre parole, è una risposta eccessiva o alterata del SNC ai segnali di dolore, anche quando non c’è alcuna lesione fisica o stimoli nocivi evidenti. Nel contesto della sensibilizzazione centrale, il dolore nociplastico diventa un elemento chiave, in quanto rappresenta la percezione distorta e amplificata del dolore dovuta alle alterazioni nel SNC.

³Il dolore nocicettivo è una risposta normale del sistema nervoso a un danno o a una lesione dei tessuti, che invia segnali di dolore al cervello per avvertire il corpo del problema. È spesso descritto come un dolore acuto o lancinante, ed è legato a cause come lesioni fisiche, tagli o infiammazioni. Il dolore neuropatico, invece, deriva da un malfunzionamento o da un danno al sistema nervoso stesso. Questo tipo di dolore è spesso descritto come bruciore, formicolio o pizzicore, e può essere cronico (Kosek et al., 2016).

I meccanismi alla base della sensibilizzazione centrale non sono del tutto chiari, ma è probabile che sia meccanismi periferici (stimoli nocicettivi, infiammazione) sia meccanismi centrali (psicosociali, cognitivo-emozionali) svolgano un ruolo in questo fenomeno osservato nei disturbi da dolore centralizzato. La sensibilizzazione centrale potrebbe avere origine nella periferia e in una varietà di meccanismi che alla fine portano a un potenziamento a lungo termine nel midollo spinale e a cambiamenti strutturali nel cervello. Questi cambiamenti del SNC sono quindi la chiave per il mantenimento di una maggiore percezione del dolore (Cagnie et al., 2014).

Studi di neuroimaging cerebrale hanno dimostrato che, quando alle persone con FM vengono applicate leggere pressioni o stimoli di calore, che la maggior parte delle persone percepirebbe come tocco, al contrario sperimentano dolore e mostrano modelli di attivazione cerebrale simili a quelli osservati nelle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore (Gracely et al., 2002).

È stato dimostrato che gli individui con FM hanno una maggiore connettività tra le regioni cerebrali coinvolte nell'aumento della trasmissione del dolore e una ridotta connettività tra le principali regioni antinocicettive (Jensen et al., 2012).

Questo squilibrio tra sistema nocicettivo e antinocicettivo sussiste anche a livello microscopico. I livelli di diversi neurotrasmettitori che facilitano la trasmissione del dolore sono elevati nel liquido cerebrospinale e nel cervello, mentre i livelli di altri neurotrasmettitori noti per inibire la trasmissione del dolore sono ridotti. Le principali alterazioni osservate sono l'aumento di neurotrasmettitori eccitatori, come il glutammato e la sostanza P⁴ nelle vie ascendenti pro-nocicettive e livelli ridotti di serotonina e norepinefrina a livello delle vie discendenti antinocicettive, dal tronco al midollo spinale. Altre anomalie osservate sono la disregolazione della dopamina e l'alterata attività degli oppioidi cerebrali endogeni (Meyer, 2002).

Come accennato in precedenza, gli stimoli dolorosi provenienti dalla periferia potrebbero avviare o rinforzare il processo nociplastico. Oltre alle fonti periferiche del dolore (come l'infiammazione delle articolazioni), potrebbero essere coinvolte anche alterazioni del sistema nervoso periferico. A tal proposito, i ricercatori hanno tentato

⁴ La sostanza P è un neurotrasmettitore rilasciato da cellule nervose in risposta a segnali dolorosi e contribuisce alla percezione del dolore nel cervello (Meyer, 2002).

di spiegare la disestesia fibromialgica⁵ in termini di disfunzione delle piccole fibre⁶. Numerosi studi hanno identificato la presenza di neuropatia delle piccole fibre, ovvero un danno a carico delle fibre nervose sottili che può causare dolore bruciante, formicolio o perdita di sensibilità, sebbene questo risultato possa non essere specifico della FM (Sarzi-Puttini et al., 2020). In particolare, è stato segnalato che le persone affette da FM presentano un numero ridotto di fibre nervose epidermiche nelle biopsie cutanee (Üçeyler et al., 2013).

Oltre all'accresciuta elaborazione centrale del dolore e delle informazioni sensoriali, ci sono altri meccanismi patogeni che possono svolgere un ruolo nella fibromialgia. Un'ipotesi emergente è che l'attivazione del sistema immunitario possa influenzare le vie che trasmettono i segnali di dolore all'interno del SNC, portando a una sensazione di dolore cronico e diffuso. Questo processo chiamato "neuroinfiammazione" comporta una serie di cambiamenti infiammatori nelle cellule gliali e nei neuroni all'interno del SNC. Questi cambiamenti possono includere l'attivazione di microglia, che sono le cellule immunitarie del cervello, e l'aumento della produzione di citochine infiammatorie⁷ nel cervello (Ren & Dubner, 2010).

La FM è generalmente considerata un disturbo legato allo stress che comporta un funzionamento anomalo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (Bradley, 2009) e del sistema nervoso autonomo (SNA) (Bellato et al., 2012). In breve, l'asse HPA regola la risposta del corpo allo stress. I pazienti con FM presentano alterazioni nei livelli di cortisolo che sono associati alla sensibilità al dolore (Seung-Geun & Geun-Tae, 2023). Il sistema nervoso autonomo (SNA) svolge un ruolo chiave nell'omeostasi del corpo, bilanciando il sistema nervoso simpatico (SNS) e parasimpatico (SNP). Nei pazienti con FM, si osserva un'eccessiva attivazione del SNA a riposo, ma ipoattivazione in condizioni di stress (Lerma et al., 2011). L'alterata attivazione del SNA sarà meglio affrontata nel capitolo 3, prendendo in esame l'HRV.

⁵ La disestesia è una sensazione anormale o spiacevole sulla pelle o in altre parti del corpo, spesso descritta come formicolio, pizzicore o bruciore, che non è causata da uno stimolo esterno (Sarzi-Puttini et al., 2020).

⁶ Le piccole fibre sono sottili neuroni o fibre nervose presenti nel sistema nervoso che svolgono un ruolo nella trasmissione di segnali di dolore, temperatura e altre sensazioni tattili al cervello (Sarzi-Puttini et al., 2020).

⁷ Le citochine infiammatorie sono piccole proteine coinvolte nell'attivazione del sistema immunitario in risposta a infezioni o danni. Queste molecole regolano l'infiammazione e possono contribuire sia alla protezione contro patogeni che all'insorgenza di malattie infiammatorie se prodotte in eccesso (Ren & Dubner, 2010).

Il background genetico sembra avere un ruolo fondamentale, poiché i pazienti affetti da FM spesso riportano una storia familiare di dolore cronico e gli studi hanno identificato notevoli raggruppamenti familiari di FM o dolorabilità muscolare (Arnold et al., 2004) e vari polimorfismi nei geni della via nocicettiva (Ablin & Buskila, 2015). Tra i vari geni studiati, i più importanti sono associati ai neurotrasmettitori. Il gene trasportatore della serotonina è caratterizzato da un polimorfismo a singolo nucleotide; l'allele "S" (corto) è più frequente nei pazienti affetti da FM e da disagio psicologico (Offenbaecher et al., 1999). Altri geni che si presume siano coinvolti sono il gene della catecol-O-metiltransferasi, il gene del recettore della dopamina D4 e la regione HLA (Bellato et al., 2012).

Oltre alla predisposizione genetica, anche l'ambiente può svolgere un ruolo nello sviluppo della FM. I fattori scatenanti ambientali che possono essere coinvolti nella fisiopatologia della FM includono traumi meccanici/fisici e fattori di stress psicosociali. I traumi fisici comunemente riportati includono infezioni, lesioni fisiche, interventi chirurgici e incidenti automobilistici. Molti pazienti riferiscono l'inizio o l'esacerbazione dei loro sintomi dopo un evento traumatico come un colpo di frusta, mentre è stato dimostrato un aumento dei tassi di FM tra i pazienti sottoposti a trauma cervicale durante incidenti automobilistici (Kaltsas & Tsiveriotis, 2020). Alcuni ricercatori sostengono da tempo che le infezioni potrebbero scatenare la FM, poiché tale condizione si riscontra più frequentemente tra individui che hanno contratto virus come epatite C, HIV, HCV, Parvovirus e batteri come *Borrelia burgdorferi* (Bellato et al., 2012). I fattori scatenanti psicosociali comunemente segnalati includono stress cronico, traumi emotivi e abusi fisici, emotivi o sessuali. Il trauma gioca un ruolo importante nella vita dei pazienti con FM come fattore eziopatogenetico riconosciuto e ampiamente dimostrato (Giorgi et al., 2022). Una meta-analisi ha confermato associazioni significative tra FM in età adulta ed esposizione a fattori di stress come abuso fisico, abuso sessuale, emotivo, traumi medici e altri fattori di stress nel corso della vita (Kaleycheva et al. 2021).

Infine, alcuni dati recentemente riportati hanno generato l'ipotesi che i disturbi del sonno possano essere inclusi tra i fattori causali di questa patologia, piuttosto che tra le sue manifestazioni (Siracusa et al., 2021). Uno studio pubblicato negli ultimi

anni ha suggerito che l'insonnia tenda a precedere l'insorgenza del dolore e abbia valore predittivo riguardo alla sua insorgenza e alla sua persistenza (Mundal et al., 2014).

Si specifica che questa sezione fornisce una panoramica sintetica dei fattori coinvolti nell'eziopatogenesi della FM e che per una comprensione completa e dettagliata si consiglia di fare riferimento agli articoli di Bradley (2009), Bellato et al. (2012), Siracusa et al. (2021).

CAPITOLO 2

2.1 La sintomatologia ansiosa nella fibromialgia

All'interno di una prospettiva biopsicosociale, la FM non può essere compresa esclusivamente attraverso un'analisi delle manifestazioni somatiche, richiedendo altresì una considerazione approfondita delle caratteristiche psicologiche. I pazienti con sindrome fibromialgica tendono a sperimentare alti livelli di stress, rabbia, catastrofizzazione e questi contribuiscono al peggioramento dei sintomi esistenti (Galvez-Sánchez et al., 2019). L'ansia e la depressione rappresentano le comorbidità psichiatriche più presenti tra i pazienti con FM (Siracusa et al., 2021). Nel contesto del presente capitolo, l'indagine sarà deliberatamente limitata all'ansia con l'obiettivo di condurre un'analisi approfondita e specifica di questa comorbidità e le sue implicazioni nella FM.

Derivato dalla parola latina *angere* (stringere), il termine ansia può essere interpretata come “restringimento”. Questa definizione cattura l'essenza di un disturbo mentale in cui la paura e la preoccupazione limitano la libertà di espressione individuale, la transizione sicura verso nuove sfide e la capacità di affrontare le avversità per svilupparsi pienamente (Signorini, 2019).

L'ansia è una reazione normale e temporanea di fronte a situazioni stressanti, che può essere utile per affrontarle. È di breve durata e solitamente scompare quando la situazione stressante si risolve o diventa più gestibile. In questi termini l'ansia è un'emozione fisiologica e altamente adattiva. Tuttavia, quando si attiva spesso senza che vi sia un pericolo reale o la sua intensità è sproporzionata rispetto all'entità del pericolo, può diventare disadattiva e patologica (Rosen & Schlinkin, 1998).

I disturbi d'ansia rappresentano un gruppo di disturbi caratterizzati da eccessiva paura, ansia o evitamento di una serie di stimoli esterni o interni. Ad oggi, i disturbi d'ansia rappresentano la classe più diffusa di disturbi mentali con una prevalenza globale stimata al 7,3% e colpiscono maggiormente le donne (Kessler et al., 2010). In ordine di prevalenza, troviamo la fobia specifica, il disturbo d'ansia sociale, il disturbo d'ansia generalizzato (generalized anxiety disorder, GAD), il disturbo di panico, l'ansia da separazione, l'agorafobia e il mutismo selettivo (Craske & Stein, 2016). Tali disturbi differiscono dall'ansia fisiologica transitoria e adattiva poiché la paura e l'ansia sono marcate (eccessive o proporzionate rispetto al rischio o alla reale minaccia

presente) persistenti (dalla durata di 6 mesi o più), e associate a compromissione del funzionamento quotidiano (*Ibidem*).

L'ansia patologica, dunque, è uno stato affettivo negativo incontrollabile, diffuso, spiacevole e persistente, caratterizzato da un'anticipazione apprensiva riguardo a un pericolo futuro imprevedibile e inevitabile, e accompagnato da sintomi fisiologici di tensione e da un costante stato di elevata vigilanza (Barlow, 2002). È caratterizzata da sintomi fisici, cognitivi, emotivi e comportamentali. I sintomi fisici sono spesso la risposta del corpo alla reazione attacco-fuga modulata dall'attivazione della branca simpatica del SNA e includono aumento del battito cardiaco, sudorazione eccessiva, tremori o brividi, sensazione di mancanza d'aria o respiro affannoso, tensione muscolare, mal di testa, secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali come nausea o diarrea, vertigini, attacchi di panico e sensazione di morte imminente. A livello cognitivo ed emotivo i sintomi possono includere preoccupazioni eccessive, pensieri catastrofici o irrazionali, difficoltà a concentrarsi o a pensare chiaramente, senso di irrequietezza, ansia anticipatoria, e ipervigilanza. I sintomi comportamentali riguardano l'evitamento di situazioni o luoghi temuti, ritiro sociale e comportamenti di ricerca di rassicurazioni da parte degli altri (Chand & Raman, 2023).

Seppure numerosi studi abbiano indagato la prevalenza delle comorbidity psichiatriche nella FM, pochi studi hanno approfondito ulteriormente la prevalenza dei diversi sottotipi di disturbi d'ansia che possono manifestarsi in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, uno studio di coorte ha rilevato che il GAD è il disturbo d'ansia più comunemente diagnosticato nella FM (Janssens et al., 2015). I criteri diagnostici per il GAD stabiliti dal DSM-5 (APA, 2013) sono riassumibili come segue:

- Eccessiva ansia e preoccupazione, che si verificano nella maggioranza dei giorni, per almeno 6 mesi, riguardo numerosi eventi o attività (lavoro, scuola, vita sociale);
- L'individuo trova difficile controllare la preoccupazione;
- L'ansia e la preoccupazione sono associati a 3 o più dei seguenti sintomi: irrequietezza, facile faticabilità, difficoltà di concentrazione, irritabilità, tensione muscolare, turbe del sonno;
- L'ansia, la preoccupazione o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o ostacolano le aree di funzionamento sociale o lavorativo;

- Il disturbo non è attribuibile ad effetti fisiologici di sostanze o altra condizione medica;
- Il disturbo non è meglio spiegato da sintomi di altri disturbi psichici.

La coesistenza di dolore e ansia non sorprende poiché entrambi questi stati rappresentano segnali di pericolo imminente e la necessità di una reazione immediata. Il dolore e l'ansia hanno un valore evolutivo che ha contribuito alla sopravvivenza dell'umanità nel corso della storia. Quando si verificano situazioni di pericolo o disagio, sia il dolore sia l'ansia possono attivarsi come parte del nostro sistema di allarme per farci reagire in modo da proteggerci o adattarci all'ambiente circostante. L'intensità degli stati affettivi negativi è positivamente associata all'aumento dell'intensità del dolore, all'irritabilità, alla tensione fisica e mentale, alle limitazioni funzionali, al numero di punti dolenti, al sonno non ristoratore, ai deficit cognitivi, all'affaticamento e all'impatto della malattia sulla qualità della vita nella FM (Galvez-Sánchez, Duschek, & Reyes Del Paso, 2019).

2.2 Relazione tra fibromialgia e sintomatologia ansiosa

La prevalenza dell'ansia nella FM può variare tra gli studi e le popolazioni esaminate. In generale, si stima che l'ansia sia comune tra le persone con FM, con tassi di prevalenza che possono oscillare tra il 13% e il 63% a seconda dello studio. Questa elevata variabilità può dipendere dalle caratteristiche psicosociali dei pazienti, poiché la maggior parte degli studi sono stati eseguiti su pazienti in consulenza di assistenza terziaria (Fietta, Fietta, & Manganelli, 2007). FM e GAD condividono molte caratteristiche comuni. In entrambe le patologie, si osserva una prevalenza significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Arnold et al., 2006), causando considerevole disagio nei pazienti e portandoli a un utilizzo frequente delle risorse sanitarie. A volte, le due condizioni possono essere così simili nei sintomi clinici da risultare difficili da distinguere. Oltre a questa notevole somiglianza clinica, entrambi i disturbi sono di eziologia sconosciuta e, pertanto, meccanismi fisiopatologici comuni possono essere alla base di entrambi (*Ibidem*).

Alcuni tratti di personalità sono significativamente associati all'ansia e alla FM. Studi sui tratti di personalità basati sul modello "Big five" hanno identificato bassi livelli di coscienziosità ed estroversione, insieme ad alti livelli di nevroticismo nei pazienti con FM (Seto et al., 2019; Bucourt et al., 2017); questi tratti, inoltre, sono

spesso associati alla catastrofizzazione del dolore (Conversano et al., 2020). Dei cinque tratti di personalità, solo il nevroticismo era associato a risultati di salute peggiori. In altre parole, un maggiore nevroticismo era correlato a un impatto complessivamente maggiore della FM, a una maggiore gravità dei sintomi, all'ansia, alla depressione, allo stress e a una peggiore qualità della vita dal punto di vista mentale. Contrariamente, una maggiore coscienziosità ed estroversione erano generalmente associate a una migliore salute psicologica (meno ansia, depressione e stress e una migliore qualità della vita) e a risultati legati alla salute come maggiore supporto sociale, autoefficacia, consapevolezza (Seto et al., 2019). Tuttavia, non è chiaro se la personalità influisca direttamente sulla condizione fibromialgica di un individuo o se i suoi effetti siano mediati attraverso altre variabili psicosociali (*Ibidem*). Alcuni studi hanno rivelato che l'ansia e la depressione sono entrambe associate alla gravità dei sintomi della FM (Kurtze, Gundersen, & Svebak, 1990). Di conseguenza, è possibile che l'effetto della personalità possa agire attraverso l'ansia e/o la depressione sulla propria condizione di FM (Seto et al., 2019).

Nello specifico, il nevroticismo, come tratto della personalità, si manifesta attraverso una tendenza a sperimentare affetti negativi, come, rabbia, paura, ansia, instabilità emotiva e depressione. Le persone con un alto nevroticismo tendono a reagire in modo più intenso alle sfide emotive e possono avere difficoltà a gestire lo stress, possono mostrare una preoccupazione eccessiva e reagire facilmente con irritabilità o agitazione (Leary & Hoyle, 2009). In accordo con quanto detto, nei pazienti con FM, elevati livelli di nevroticismo, possono influenzare negativamente la percezione della malattia e la risposta individuale agli stress associati alla gestione della condizione (Seto et al., 2019).

L'ansia, che può essere caratterizzata da paura anticipatoria (APA, 2013) è correlata alla catastrofizzazione del dolore, all'ipervigilanza e all'evitamento della paura nell'esacerbazione delle esperienze di dolore (Hadlandsmayth et al., 2020; Woo, 2010). Il concetto di catastrofizzazione è stato introdotto dallo psicologo americano Ellis nel 1962 e successivamente elaborato da Beck nel 1987 per descrivere uno stile cognitivo disadattivo impiegato da pazienti con disturbi d'ansia e depressivi, caratterizzato da una previsione irrazionalmente negativa di eventi futuri (Quartana, Campbell, & Edwards, 2009). Pertanto, la catastrofizzazione rappresenta una strategia

di coping focalizzata sulle emozioni negative che nel contesto del dolore, può essere concettualizzata come un orientamento esageratamente negativo verso esperienze di dolore reali o previste e comprende tre dimensioni principali: amplificazione, impotenza e ruminazione (Sullivan et al., 2001). Le persone con alti livelli di catastrofizzazione solitamente tendono ad amplificare il dolore sperimentato, anticipano gli stimoli dolorosi e valutano la loro capacità di affrontare il dolore in modo negativo (Severeijns et al., 2002; Sullivan et al., 2001). Inoltre, dal punto di vista neurobiologico, una maggiore catastrofizzazione del dolore è correlata all'aumento dell'attivazione cerebrale in aree associate all'attenzione, all'anticipazione e agli aspetti emotivi del dolore nella FM (Galvez-Sánchez et al., 2020).

È stato proposta l'esistenza di un circolo vizioso nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico, che inizia con la catastrofizzazione del dolore che porta alla paura del dolore, la quale a sua volta produce comportamenti di evitamento che alla fine aumentano il dolore (Peters, Vlaeyen, & van Drunen, 2000). A tal proposito, la catastrofizzazione del dolore costituisce un elemento centrale nel modello di "evitamento della paura". Il modello suggerisce che l'interpretazione catastrofica del dolore rappresenta il punto di svolta attraverso cui gli individui possono entrare nel ciclo di evitamento della paura o meno. Il ciclo si avvia se il dolore viene interpretato erroneamente come una catastrofe; infatti, catastrofiche interpretazioni del dolore portano a un'estrema paura di provare più dolore o di subire un (re)infortunio, che si estendono progressivamente alla paura dei movimenti fisici congiunta all'ipervigilanza verso possibili segnali somatici di minaccia, e infine all'evitamento totale del movimento e dell'attività. L'evitamento a lungo termine dell'attività fisica ha diverse conseguenze, dalla compromissione del funzionamento e al graduale deterioramento del sistema muscolare, all'aumento dell'umore negativo che contribuisce a creare una sensazione psicologica di disabilità, che, se protratta può portare alla depressione (Vlaeyen et al., 2016; Vlaeyen et al., 2000). Esistono prove che la stessa associazione tra catastrofizzazione, paura ed evitamento dell'attività esiste nelle persone con FM (Turk et al., 2004; Edwards et al., 2006). Inoltre, è importante sottolineare che esistono evidenze scientifiche che confermano gli effetti positivi dell'attività fisica sull'ansia nei pazienti con FM. In una recente meta-analisi è emerso un significativo miglioramento dell'ansia nei partecipanti che hanno adottato

regolarmente un programma di attività fisica aerobica (Kelley, Kelley, & Callahan, 2022). In aggiunta, un'altra meta-analisi ha rilevato che la terapia basata sull'esercizio fisico non solo è risultata efficace nel ridurre l'ansia, ma ha anche avuto un impatto positivo sul dolore, sull'impatto della FM e sulla qualità di vita complessiva dei pazienti (Rodríguez-Almagro et al., 2023). Questi risultati enfatizzano il ruolo cruciale dell'attività fisica nella gestione dei sintomi e nel miglioramento del benessere nei pazienti con FM. In definitiva, comprendere l'interazione tra personalità, catastrofizzazione, ansia ed evitamento è cruciale per la gestione ottimale della FM. Gli approcci terapeutici dovrebbero tener conto di questi fattori e mirare a modificare schemi di pensiero disadattivi, incoraggiare l'attività fisica, e fornire supporto per affrontare l'ansia e la depressione. Una gestione completa e multidisciplinare può contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da FM, riducendo l'impatto del dolore cronico e favorendo una maggiore funzionalità fisica e psicologica.

2.3 Alcuni meccanismi neurobiologici comuni

Nell'ansia e nella FM, emerge una comunque disregolazione del SNA, come suggerito da diversi studi che supportano questa evidenza (Thieme et al., 2006; Papadopoulou et al., 2022). Questa disfunzione che si traduce in un incremento dell'attività simpatica e una riduzione dell'attività parasimpatica a riposo (Hassett et al., 2007; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000) sarà maggiormente approfondita nel capitolo 3. I meccanismi alla base dell'associazione tra sintomi mentali e dolore cronico non sono chiari (Dersh et al., 2002), ma le anomalie nei sistemi di modulazione del dolore e dell'umore nel cervello e nel midollo spinale sono state suggerite come meccanismo comune (Stahl & Briley, 2004). Ciò significa che, quando una persona sperimenta sia sintomi mentali che dolore cronico, potrebbe esserci un'alterazione nei modi in cui il cervello e il midollo spinale elaborano e regolano sia la percezione del dolore che gli stati emotivi. Queste anomalie possono contribuire alla persistenza e all'accentuazione sia del dolore che dei sintomi mentali. Tuttavia, va sottolineato che l'argomento è oggetto di continua ricerca e richiede ulteriori studi per una comprensione più completa (Ibidem). Le monoammine serotonina e noradrenalina sono note per influenzare sia l'umore e che l'elaborazione del dolore (Gormsen et al., 2010). È importante sottolineare che gli antidepressivi come i triciclici (TCA) e gli

inibitori della ricaptazione della serotonina (SNRI) usati per trattare sia la depressione che i disturbi d'ansia hanno un effetto modulante sul dolore cronico e sulla FM (*Ibidem*). Come evidenziato nel precedente capitolo, nella FM si osserva un aumento significativo dei livelli della sostanza P, che svolge un ruolo chiave nella modulazione del dolore a livello del talamo. Questa sostanza stimola i mastociti talamici, e insieme ad altri neuromodulatori e sostanze proinfiammatorie, contribuisce alla produzione di molecole che sensibilizzano il sistema nervoso, causando dolore cronico e infiammazione sistemica, nota come neuroinfiammazione (Bordoni et al., 2023). La sostanza P risulta essere coinvolta tanto nella regolazione del dolore quanto nell'ansia (Tillisch et al., 2012).

Inoltre, nella FM, i disturbi del sonno sono stati associati a livelli più elevati di ansia (Andrade et al., 2020). Pertanto, i disturbi del sonno, il dolore cronico e l'ansia sembrano essere correlati da un punto di vista clinico (Catalá et al., 2023). Queste interazioni potrebbero essere correlate alla compromissione del SNC nella FM (Mory et al., 2022). Alcuni studi hanno rilevato che le aree cerebrali e le vie dei neurotrasmettitori coinvolte nella modulazione del dolore, nel ciclo sonno-veglia e nell'ansia si sovrappongono (Krause et al., 2019; Rainville 2002).

CAPITOLO 3

3.1 Variabilità della frequenza cardiaca o Heart Rate Variability (HRV)

Un cuore sano non è un metronomo perfetto. Le fluttuazioni tra un battito e il successivo sono complesse e non lineari (Goldberger, 1991). In passato, si pensava che il ritmo cardiaco fosse costante e regolare, ma in realtà esiste una certa quantità di variabilità nel tempo che intercorre tra un battito e l'altro ed è questa variabilità che viene definita variabilità della frequenza cardiaca (HRV, dall'inglese Heart Rate Variability) (Rodríguez-Liñares et al., 2011). L'HRV è la fluttuazione negli intervalli di tempo tra battiti cardiaci consecutivi (Shaffer & Ginsberg, 2017).

La comprensione dell'anatomia e della fisiologia del sistema cardiovascolare costituisce il fondamento essenziale per esplorare l'HRV. Il cuore è un organo muscolare cavo diviso in quattro camere, due atri e due ventricoli. Gli atri sono le camere superiori che ricevono il sangue venoso dopo aver attraversato tutto il corpo. I ventricoli situati sotto gli atri, pompano il sangue fuori dal cuore verso i polmoni e le arterie. Il sangue privo di ossigeno entra nell'atrio destro, passa al ventricolo destro e da lì viene pompato nei polmoni attraverso le arterie polmonari. Nei polmoni, il sangue si rifornisce di ossigeno e si libera dai prodotti di scarto. Il sangue ricco di ossigeno torna quindi nell'atrio sinistro e da lì nel ventricolo sinistro. Quando il ventricolo sinistro si contrae, spinge il sangue fuori dal cuore nella grande arteria chiamata aorta, che lo distribuisce a tutto il corpo per fornire ossigeno e sostanze nutritive.

Il ciclo cardiaco comprende due fasi principali: la sistole (la fase di contrazione dei ventricoli in cui il sangue viene spinto fuori dal cuore) e la diastole ((i ventricoli si rilassano, e si riempiono di sangue).

Il cuore è in grado di contrarsi ritmicamente grazie al suo sistema di conduzione elettrica. Il nodo senoatriale (SA) e il nodo atrioventricolare (AV) sono i due pacemaker interni principalmente responsabili dell'avvio del battito cardiaco. L'elettrocardiogramma (ECG) registra l'attività di questo sistema di conduzione elettrica (Shaffer et al., 2014). Attraverso il segnale ECG, è possibile osservare le onde P-QRS-T, che rappresentano le diverse fasi del ciclo cardiaco (*Figura 2*). Il ciclo cardiaco parte dal nodo SA che genera un impulso elettrico che si diffonde attraverso gli atri. In questa fase si produce l'onda P, una piccola onda di deflessione che rappresenta la depolarizzazione degli atri e dunque alla loro contrazione. L'impulso

raggiunge il nodo AV e quindi i ventricoli e causa la loro contrazione dando origine al complesso QRS. Dopo la depolarizzazione dei ventricoli, segue la ripolarizzazione del miocardio ventricolare che costituisce l'ultima onda del complesso, l'onda T. L'onda R rappresenta la fase in cui la maggior parte del cuore viene attivata (Shaffer et al., 2014, Madona et al., 2021). Data la facilità di individuazione e misurazione, l'analisi degli indici dedicati all'HRV si concentrano sull'onda R (Shaffer & Ginsberg, 2017).

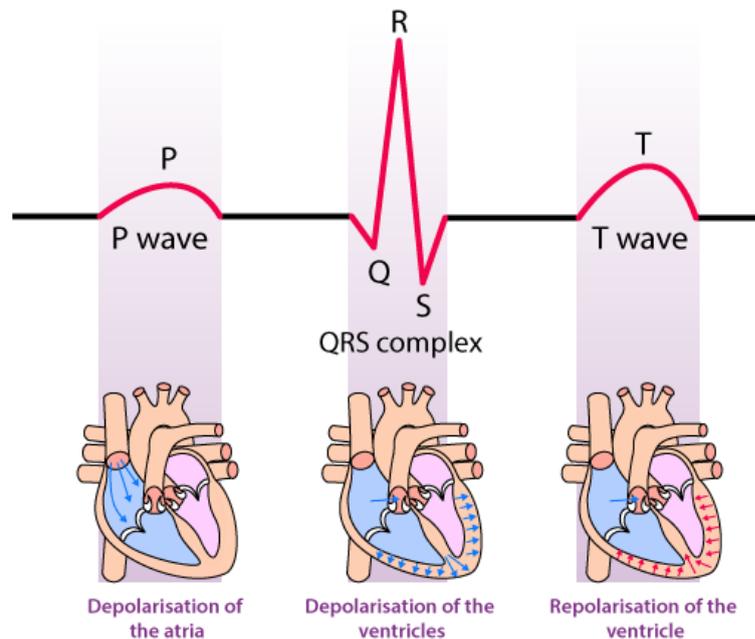


Figura 2 Rappresentazione grafica delle diverse fasi del ciclo cardiaco indicate dalle onde P-QRS-T nell'ECG. L'onda P indica la depolarizzazione degli atri, seguita dal complesso QRS che rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli e infine l'onda T che indica la ripolarizzazione dei ventricoli.

Benché il cuore abbia capacità contrattile autonoma, il SNA svolge un ruolo cruciale nel controllo della frequenza cardiaca (FC). Il SNA, composto dal sistema nervoso simpatico (SNS) e dal sistema nervoso parasimpatico (SNP), influisce sull'attività dei nodi SA e AV e sulle pareti dei ventricoli. Il SNS predomina durante l'attività e lo stress (paura, lotta o fuga), aumentando la FC e la forza di contrazione dei ventricoli, mentre il SNP predomina durante lo stato di riposo e il rilassamento, diminuendo la FC e mantenendo l'omeostasi. La FC è principalmente regolata dall'attività del nodo SA, il quale è direttamente innervato dalle efferenze parasimpatiche (vagali) e da quelle simpatiche. Gli effetti vagali, mediati dall'acetilcolina, agiscono rapidamente e controllano il cuore battito per battito, invece

gli effetti del SNS, attraverso la noradrenalina, hanno una risposta più ritardata ma potenzialmente più duratura. Questa regolazione nervosa riflette la capacità del cuore di adattarsi alle esigenze in continuo cambiamento del corpo. L'HRV è considerata una misura della funzione neurocardiaca che riflette direttamente la modulazione del SNA sul cuore, e quindi, in maniera più indiretta, l'interconnessione cuore-cervello (universalmente chiamata sistema nervoso cardiaco intrinseco) (Xhyheri et al., 2012).

L'importanza clinica dell'HRV è stata riconosciuta sin dagli anni '60, quando si scoprì che il disagio fetale è preceduto da alterazioni dell'HRV prima che si verificano cambiamenti nella frequenza cardiaca stessa (Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014). Da allora, un basso HRV è diventato un potente indicatore predittivo di problemi di salute futuri e di mortalità generale. Questo perché la riduzione dell'HRV riflette una ridotta capacità regolatoria, ovvero la capacità di rispondere in modo adattivo a sfide come l'esercizio fisico o fattori di stress (*Ibidem*). Inoltre, l'HRV può diminuire con l'età, poiché l'invecchiamento può comportare cambiamenti nel sistema nervoso che riducono la capacità regolatoria (Umetani et al., 1998). Questa ridotta capacità regolatoria può essere correlata a disturbi gastrointestinali funzionali, infiammazioni e ipertensione (Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014). Inoltre, il SNP gioca un ruolo fondamentale nella regolazione delle risposte infiammatorie attraverso il sistema antinfiammatorio colinergico. Questo meccanismo può ridurre la produzione di citochine infiammatorie prevenendo l'infiammazione cronica, che è associata a diverse malattie (Tracey, 2007). L'HRV è anche un indicatore di resilienza psicologica e flessibilità comportamentale, poiché riflette la capacità di adattarsi efficacemente alle mutevoli richieste sociali o ambientali. In sintesi, un individuo in buona salute, e un sistema cardiovascolare efficiente, evidenzierà durante il riposo una notevole irregolarità tra i suoi battiti cardiaci, accompagnata da un'elevata HRV. In contrasto, chi sperimenta stress cronico avrà un ritmo cardiaco regolare e una HRV più bassa. Concludendo, l'HRV è un indicatore prezioso dello stato del SNA e della capacità del sistema cardiovascolare di adattarsi a varie sfide (Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014).

3.2 Analisi e indici dell'HRV

L'HRV include una serie di indici che riflettono diversi aspetti della variabilità dell'intervallo R-R, risultante dalle interazioni dinamiche tra attività simpatica e

parasimpatica (Arakaki et al., 2023). La valutazione dell'HRV può essere condotta rilevando l'attività cardiaca attraverso elettrocardiogramma (ECG), o sistema fotoplethismografico, per durate variabili dai pochi secondi alle 24 ore, in base alle esigenze dell'analisi. Per misurare l'HRV, vengono esaminati gli intervalli R-R, che rappresentano il tempo tra i battiti (nel caso del gold standard ECG tra i complessi QRS consecutivi). Tuttavia, prima dell'analisi, è necessario eseguire procedure di processamento del segnale per eliminare i battiti cardiaci ectopici⁸ e gli artefatti, in modo da concentrarsi esclusivamente sugli intervalli N-N (normale-normale)⁹. L'analisi dell'HRV può essere condotta attraverso vari metodi, tra cui misure nel dominio del tempo e della frequenza (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Per quanto concerne, le misure nel dominio del tempo, la forma più semplice di analisi HRV è rappresentata da un tacogramma, che traccia il numero totale di battiti sull'asse x e gli intervalli N-N sull'asse y (Staud, 2008).

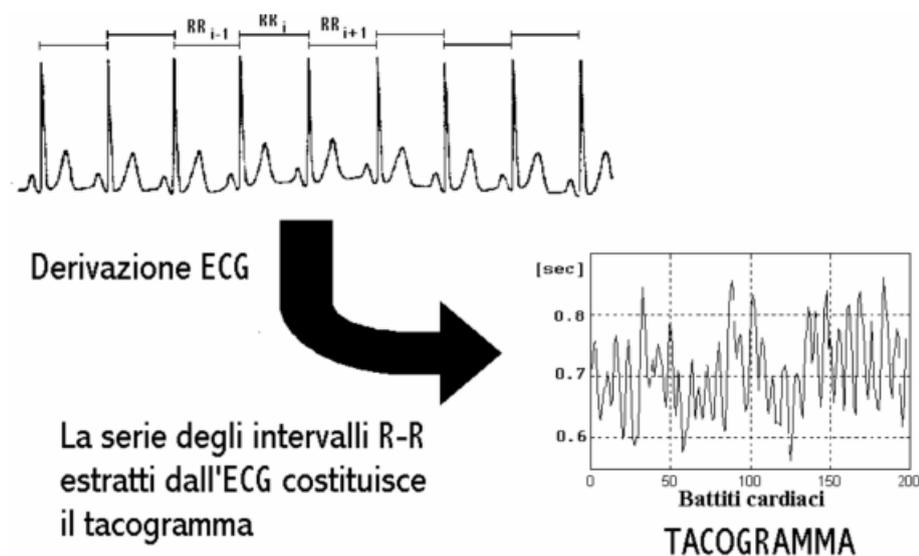


Figura 3 In un tacogramma, sull'asse X è rappresentato il tempo, mentre sull'asse y è rappresentato l'intervallo tra battiti cardiaci.

⁸ I battiti ectopici che originano al di fuori del nodo senoatriale dell'atrio destro.

⁹ In questa terminologia, "normale" indica che sono stati rimossi i battiti anomali, come i battiti ectopici che originano al di fuori del nodo senoatriale dell'atrio destro.

Altre variabili statistiche possono essere calcolate direttamente dagli intervalli NN o derivate dalle differenze tra gli intervalli (Tabella 1).

Tra gli indici calcolati direttamente dalla sequenza NN, si elencano i seguenti (Kleiger, Stein, & Bigger, 2005):

- SDNN: misurato nell'unità di millisecondi (ms), è la deviazione standard di tutti gli intervalli RR (NN) normali durante un periodo di 24 ore, è la misura del dominio temporale più comunemente utilizzata.
- SDANN: indica la deviazione standard degli intervalli NN medi di 5 minuti, fornisce una versione più stabile di SDNN, poiché valuta le fluttuazioni a lungo termine. È meno soggetto a errori di modifica rispetto a SDNN perché la media di diverse centinaia di intervalli NN riduce al minimo gli effetti di artefatti non modificati, battiti mancati e complessità ectopica.
- ASDNN (o indice SDNN): indica la media delle deviazioni standard di 5 minuti degli intervalli NN.

Tra gli indici derivati dalle differenze tra intervalli (Pham et al., 2021), si segnalano i seguenti:

- RMSSD: radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze tra intervalli NN adiacenti. Risulta maggiormente influenzato dall'attività del SNP e viene spesso utilizzato per valutare le fluttuazioni vagalmente mediate della frequenza cardiaca. La sua robustezza statistica lo rende adatto per finestre temporali a breve termine.
- pNN50: percentuale di intervalli NN adiacenti che differiscono tra loro di più di 50 ms. È correlato alla potenza di RMSSD.

Tabella 1. Indici nel dominio del tempo dell'HRV

Indici nel dominio del tempo	Meccanismi
SDNN	Simpatico e parasimpatico
SDANN	Simpatico e parasimpatico
RMSSD	Parasimpatico
pNN50	Parasimpatico

D'altra parte, le misure di frequenza implicano l'analisi spettrale, la quale fornisce informazioni su come viene distribuita la potenza dell'HRV in funzione della frequenza (Bansal, Khan, & Salhan, 2009). L'analisi nel dominio della frequenza scompone l'HRV in quattro componenti oscillatorie fondamentali, HF, LF, VLF e ULF, (Tabella 2) ottenute utilizzando la trasformazione rapida di Fourier (FFT) o il modello autoregressivo (AR) (Shaffer & Ginsberg, 2017). Queste componenti operano all'interno di diversi intervalli di frequenza, analogamente a un prisma che rifrange la luce nelle lunghezze d'onda che lo compongono (Billman, 2013).

Le bande si caratterizzano come segue (Sammito & Böckelmann, 2015):

- Banda ad alta frequenza (HF), da 0,15 a 0,4 Hz: riflette l'attività parasimpatica. È spesso chiamata banda respiratoria perché corrisponde alle variazioni della FC legate al ciclo respiratorio. Questi cambiamenti fasici della frequenza cardiaca sono noti come aritmia sinusale respiratoria (RSA). Durante l'inspirazione, la frequenza cardiaca aumenta, mentre durante l'espirazione diminuisce. Sebbene la banda HF indichi l'attività parasimpatica momentanea, non riflette direttamente il tono vagale basale.
- Banda a bassa frequenza (LF), da 0,04 a 0,15: composta da componenti simpatiche e parasimpatiche, riflette l'attività del baroriflesso sulla regolazione della frequenza cardiaca, in risposta alle variazioni della pressione arteriosa.
- Banda di frequenza molto bassa (VLF) (0,0033-0,04 Hz): rappresenta diversi fattori che influenzano il cuore come la termoregolazione, il sistema angio-tensina e fattori endoteliali.

- Banda di frequenza ultra-bassa (ULF) (<0,003 Hz): rappresenta oscillazioni molto basse e potrebbe riflettere ritmi circadiani e neuroendocrini.

Tabella 2. Indici nel dominio della frequenza dell'HRV

Indici nel dominio della frequenza	Meccanismi
HF	Inibizione e attivazione del nervo vago attraverso la respirazione (aritmia respiratoria sinusale).
LF	SNP, SNS e attività del baroriflesso.
VLF	Regolazione della temperatura, fluttuazioni della renina plasmatica, influenze dell'attività endoteliale e fisica e possibili contributi SNP e SNS.
ULF	Processi biologici molto lenti che includono ritmi circadiani, temperatura corporea interna, metabolismo e sistema renina-angiotensina e possibili contributi SNP e SNS.

Il rapporto tra potenza LF e HF (LF/HF) è stato comunemente utilizzato come indice dell'equilibrio simpatico-vagale. Tuttavia, l'interpretazione del rapporto LF/HF è controversa a causa del disaccordo sulle origini della banda LF (Shaffer & Venner, 2013).

Per concludere, è stato documentato che i parametri di tempo e frequenza sono fortemente correlati tra loro. Mentre i metodi nel dominio del tempo sono preferiti per

l'analisi delle registrazioni a lungo termine, i metodi spettrali sono preferiti per valutare le risposte riflesse in condizioni controllate (Cygankiewicz & Zareba, 2013).

3.3 HRV in pazienti con fibromialgia

La disfunzione del sistema nervoso autonomo (SNA) è stata riscontrata nei pazienti con FM (Staud, 2008). Pertanto, un crescente numero di ricerche ha iniziato ad esaminare il possibile ruolo del SNA nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico e della FM (Mostoufi et al., 2012). L'analisi dell'HRV è stata utilizzata per rilevare rapporti anomali dell'equilibrio simpatico-parasimpatico in questi pazienti (Staud, 2008). La disfunzione autonoma della FM è caratterizzata da una persistente iperattività del SNS a riposo e da una ridotta attività parasimpatica con conseguente attenuata risposta simpatica ai fattori di stress (Hassett et al., 2007). Questo fenomeno apparentemente paradossale, in cui si verifica un'iperattività del sistema simpatico insieme a una risposta ridotta allo stress, può essere spiegato alla luce di un principio fisiologico fondamentale. Quando i recettori β -adrenergici, che sono coinvolti nella risposta del SNS, vengono costantemente sovra-stimolati nel tempo, il loro funzionamento può diminuire. Questo significa che tali recettori diventano meno sensibili agli stimoli e possono persino ridurre il loro numero complessivo (Martinez-Lavin, 2007). È noto che lo stress cronico influenza negativamente il SNA, causando un'iperattività del sistema simpatico e una ridotta funzione del sistema parasimpatico (Eriksen & Ursin, 2004). L'iporeattività del SNA sembra essere correlata all'affaticamento persistente e ad altri sintomi clinici associati alla FM, tra cui bassa pressione sanguigna, vertigini e svenimento. L'iperattività simpatica può essere responsabile delle frequenti lamentele di estremità fredde da parte di questi pazienti come nel caso del fenomeno di Raynaud (Staud, 2008). Risultati simili sono stati documentati anche in altre sindromi dolorose croniche come la sindrome dell'intestino irritabile e la cistite interstiziale, che mostrano tutte segni di un sistema simpatico iperattivo (*Ibidem*).

Molti studi hanno riscontrato che l'HRV è ridotto nella FM, con dominanza simpatica e tono vagale ridotto (Zetterman et al., 2023). Uno studio ha dimostrato che in condizioni di riposo la FC dei pazienti con FM era più alta e l'HRV era più basso rispetto ai controlli. In particolare, i pazienti con FM sembravano avere componenti

LF più elevate e componenti HF più basse della densità spettrale di potenza rispetto ai controlli. È importante sottolineare che la qualità della vita, la funzione fisica, l'ansia, la depressione e lo stress percepito erano da moderatamente ad altamente correlati con il rapporto LFnu, HFnu e LF/HF (Cohen et al., 2000). Le disfunzioni del SNA possono anche giocare un ruolo nei disturbi del sonno riscontrati nei pazienti affetti da FM, soprattutto nell'incremento dell'attivazione e del numero di risvegli notturni (Martinez-Lavin et al., 1998). Normalmente, l'HRV di individui sani mostra una predominanza di componenti HF durante il sonno a onde lente, che si sposta verso le bande LF prima dell'inizio del sonno con movimenti oculari rapidi e/o dei risvegli, suggerendo un aumento dell'attività simpatica prima dei risvegli (Bonnet & Arand, 1997). Poiché i pazienti con FM mostrano una predominanza delle bande LF durante il sonno, l'iperattività simpatica può contribuire ai frequenti risvegli riportati in questa sindrome da dolore cronico. Pertanto, i pazienti con FM sembrano non avere le variazioni circadiane dell'HRV osservate nei controlli sani. Questi risultati indicano un'iperattività cronica del SNA e risposte simpatiche insufficienti dei pazienti con FM ai fattori di stress (Martinez-Lavin et al., 1998). Inoltre, l'HRV sembra essere sensibile al cambiamento dei sintomi e della funzionalità della FM. Diversi studi hanno dimostrato, infatti, che l'allenamento con esercizi di resistenza, oltre ad aumentare la forza muscolare e migliorare i sintomi, è stato in grado di migliorare l'HRV (Staud, 2008).

3.4 HRV come indicatore dell'ansia

È interessante notare che cambiamenti nella funzione del SNA si osservano anche nei disturbi d'ansia, che come dettagliatamente illustrato nel secondo capitolo, si verificano comunemente in concomitanza con la FM (Fisher & Newman, 2013). Una meta-analisi condotta da Chalmers et al. (2014) ha rivelato che i disturbi d'ansia sono associati a riduzioni significative dell'HRV. Nelle persone con ansia, il SNS (responsabile della risposta "lotta o fuga") può essere iperattivo, reagendo anche a situazioni non pericolose. Questo stato costante di allerta impedisce al SNP (che promuove il riposo e il rilassamento) di attivarsi correttamente (Chung et al., 2021). Gli individui con ansia presentano una varietà di sintomi di disfunzione autonoma, tra cui palpitazioni, sudorazione, vampate di calore e tremore (Chang et al., 2020). È

stato suggerito che l'ansia, in tutte le sue manifestazioni, possa essere interpretata come una disfunzione dell'inibizione, che si traduce in una ridotta capacità di frenare varie funzioni cognitive, emotive, comportamentali e fisiologiche (Chalmers et al., 2014). Queste includono preoccupazione e apprensione cognitive, panico emotivo, comportamenti di evitamento e una risposta fisiologica come l'aumento dell'HR. Questo fallimento nell'inibizione comporta una diminuzione della modulazione vagale e, di conseguenza, una riduzione delle fluttuazioni nella frequenza cardiaca, cioè dell'HRV. Le significative riduzioni dell'HRV osservate nell'ansia sono coerenti con il modello di integrazione neuroviscerale (*Ibidem*).

Questo modello suggerisce che la corteccia prefrontale regola l'attività del nervo vago, che controlla la funzione parasimpatica. Al centro di questo modello, si colloca la rete autonoma centrale (CAN), una rete di regioni cerebrali che coordina le risposte autonome, endocrine e comportamentali nell'azione diretta a un obiettivo e nell'adattamento alle sfide ambientali. È stato ipotizzato che l'ansia possa compromettere l'integrità di questa rete, rendendo difficile l'inibizione delle risposte simpatico-eccitatorie e comportamentali. Inoltre, il modello di integrazione neuroviscerale collega l'ipervigilanza e la preoccupazione, comuni nei disturbi d'ansia, alla riduzione dell'HRV. Infatti, in tutti i disturbi d'ansia, l'incapacità di interrompere la percezione di minacce contribuisce all'attivazione sostenuta del SNS, a scapito dell'attività parasimpatica e della riduzione a lungo termine dell'HRV. Questa situazione cronica può ulteriormente danneggiare il sistema parasimpatico e compromettere il riflesso antinfiammatorio colinergico, aumentando il rischio di condizioni come diabete, obesità e malattie cardiovascolari (Chalmers et al., 2014).

Infine, studi hanno dimostrato una chiara associazione tra disturbi d'ansia e morte cardiaca. In particolare, dai risultati emersi da uno studio di Albert et al. (2005) i disturbi d'ansia, come l'ansia fobica, sono stati correlati a un minore HRV e a un aumento del rischio di malattie cardiache fatali, ma non di morte per altre cause.

CAPITOLO 4

4.1 Introduzione

La fibromialgia (FM) è una condizione cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, affaticamento persistente, disturbi del sonno, problemi cognitivi e altri sintomi debilitanti (Arnold et al., 2019). La prevalenza media globale è del 2,7% e colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini (Queiroz, 2013). L'eziopatogenesi, i criteri diagnostici e di classificazione della fibromialgia sono ancora dibattuti e, di conseguenza, lo sono anche le strategie per trattare questa condizione (Sarzi-Puttini et al., 2020). La fisiopatologia non è chiara e non esistono marcatori oggettivi per confermare la diagnosi; tuttavia, si ritiene che sia un disturbo dell'elaborazione centrale del dolore che produce risposte intensificate agli stimoli dolorosi (iperalgisia) e risposte dolorose a stimoli non dolorosi (allodinia) (Clauw, 2009). Esistono alcune prove che suggeriscono il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo (SNA) in questa sindrome (Cohen et al., 2000). Tuttavia, oltre al dolore fisico, molte persone affette da FM sperimentano anche una serie di sintomi psicologici. In questo contesto, l'ansia è emersa come una delle manifestazioni psicologiche più comuni, contribuendo all'onere complessivo che questa condizione impone sui pazienti. La presenza di disturbi d'ansia nei pazienti con FM è ben documentata con una prevalenza che può variare dal 13% al 63% (Fietta et al., 2007), ma ciò che rende questa connessione interessante è il coinvolgimento del SNA (Zetterman et al., 2023).

I pazienti con FM spesso mostrano una disregolazione del SNA che rappresenta il sistema di controllo principale delle funzioni involontarie del corpo, tra cui la frequenza cardiaca. Questa disfunzione si traduce in un incremento dell'attività simpatica e una riduzione dell'attività parasimpatica a riposo (Hassett et al., 2007; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). La conseguenza di questa disregolazione è che a causa di un effetto soffitto, il SNS iperattivo di tali pazienti diventa incapace di rispondere ulteriormente a diversi fattori di stress, generando una risposta simpatica attenuata agli stressor e una ridotta capacità di adattamento alle sfide ambientali (El-Sawy et al., 2012). Questo quadro teoricamente può spiegare le manifestazioni multisistemiche della FM, come la stanchezza costante, la rigidità mattutina, i disturbi del sonno, l'ansia, la diminuzione della soglia del dolore, il fenomeno di pseudo-

Raynaud, i sintomi della sicca e l'irritabilità intestinale di cui soffrono questi pazienti (Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; El-Sawy et al., 2012).

Parallelamente, anche i disturbi d'ansia sono condizioni psicologiche ampiamente associate a un'eccessiva attivazione del SNA, con il SNS che gioca un ruolo predominante nella risposta all'ansia (Fisher & Newman, 2013). L'ansia è un'emozione orientata al futuro, caratterizzata da affetti negativi e da una preoccupazione anticipatoria verso potenziali minacce. Questo stato può comportare a ipervigilanza e tensione somatica. È stato suggerito che i pazienti con ansia generalizzata spesso manifestano un'eccessiva attenzione ai segnali provenienti dal loro corpo. Questa ipervigilanza verso le sensazioni corporee interne può aumentare la consapevolezza del dolore, rendendo la sua percezione più intensa e disturbante (Barlow, 1996; Rhudy & Meagher, 2000). Da un punto di vista clinico, i sintomi d'ansia possono influenzare negativamente il corso della FM. La presenza di ansia nei pazienti con FM è stata correlata a un maggiore numero di sintomi fisici e a una maggiore intensità del dolore, contribuendo così a un'accentuazione della gravità della sindrome (Thieme, Turk, & Flor, 2004). Pertanto, il SNA svolge un ruolo centrale nella comprensione del rapporto tra FM e ansia, poiché la disregolazione del SNA può amplificare i sintomi di entrambe le condizioni, creando un circolo vizioso.

In questa cornice, l'HRV o variabilità della frequenza cardiaca riveste un ruolo di rilievo, poiché rappresenta un indicatore della salute del SNA. L'HRV è un parametro fisiologico che misura la variazione dei tempi tra battiti cardiaci, fornendo una preziosa indicazione sull'adattabilità del SNA nel regolare il cuore in risposta alle variazioni dell'ambiente o dello stato emotivo. Fondamentalmente, l'HRV è una misura dell'equilibrio tra il SNS e il SNP. Un maggiore HRV è generalmente considerato un segno di un SNA ben regolato (Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014). Tuttavia, nei pazienti con FM e ansia, l'HRV può essere ridotto a causa dell'iperattivazione del SNS e della diminuzione del tono vagale, una componente del SNP (Zetterman et al., 2023; Chalmers et al., 2014). Questa riduzione dell'HRV può essere associata a una maggiore suscettibilità al dolore e ad altri sintomi fisici (Staud, 2008).

4.2 Obiettivo

Considerando che sia la FM, sia i disturbi d'ansia condividono una comune disregolazione del SNA (Thieme et al., 2006) è plausibile ipotizzare una correlazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM. L'ipotesi alla base della presente revisione è che i pazienti con FM mostrino un incremento significativo dei livelli di ansia correlato a una riduzione dell'HRV. L'obiettivo principale è rivedere e sintetizzare sistematicamente le evidenze attuali al fine di esaminare in modo esaustivo la relazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM, contribuendo così a fornire una panoramica aggiornata sull'argomento.

4.3 Materiali e metodi

4.3.1 Strategie di ricerca

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura internazionale senza imporre alcun limite temporale, utilizzando i database PubMed, ScienceDirect e Scopus nel luglio 2023. La strategia di ricerca prevedeva termini specifici in combinazione con operatori booleani per ciascun database consultato. All'interno dei titoli e degli abstract sono state cercate le seguenti parole: "fibromyalgia", "heart rate variability" e "anxiety". La ricerca su PubMed ha prodotto 23 risultati, Scopus 33, mentre ScienceDirect ha fornito 6 articoli, per un totale di 62 studi.

4.3.2 Criteri di ammissibilità

L'elenco dei potenziali articoli prodotti dalla ricerca sistematica è stato sottoposto a screening per l'ammissibilità, considerando gli articoli a testo completo. Sono stati selezionati studi che includevano (1) pazienti con FM come popolazione di studio, (2) una misura di valutazione dell'ansia e confronto dei risultati, (3) misurazione dell'HRV e confronto dei risultati. Sono stati esclusi gli articoli che non soddisfacevano tutti e tre i criteri sopra menzionati. Gli articoli full-text sono stati recuperati per la revisione quando mostravano potenziali criteri di inclusione o quando non c'erano informazioni sufficienti nell'abstract e nel titolo per prendere una decisione.

4.4 Risultati

4.4.1 Selezione degli studi

La ricerca iniziale nei database ha permesso di indentificare un totale di totale di 62 risultati nel luglio 2023. Sono stati rimossi manualmente 30 duplicati e 10 articoli sono stati immediatamente esclusi poiché erano revisioni, atti di conferenze e documenti editoriali. Dopo aver esaminato il titolo e l'abstract dei restanti 22 articoli, sono stati esclusi altri 6 studi irrilevanti poiché non rispettavano i criteri di inclusione. È stato eseguito un ulteriore processo di selezione recuperando il testo completo di 16 articoli. Dopo lo screening del testo completo, 4 articoli sono stati esclusi perché non riportavano dati essenziali (ad esempio la mancanza di informazioni necessarie per trarre conclusioni sui livelli d'ansia nei pazienti con FM), mentre i restanti 12 articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati inclusi nella revisione sistematica. Un diagramma di flusso dettagliato del processo di selezione dello studio è riportato in Figura 4.

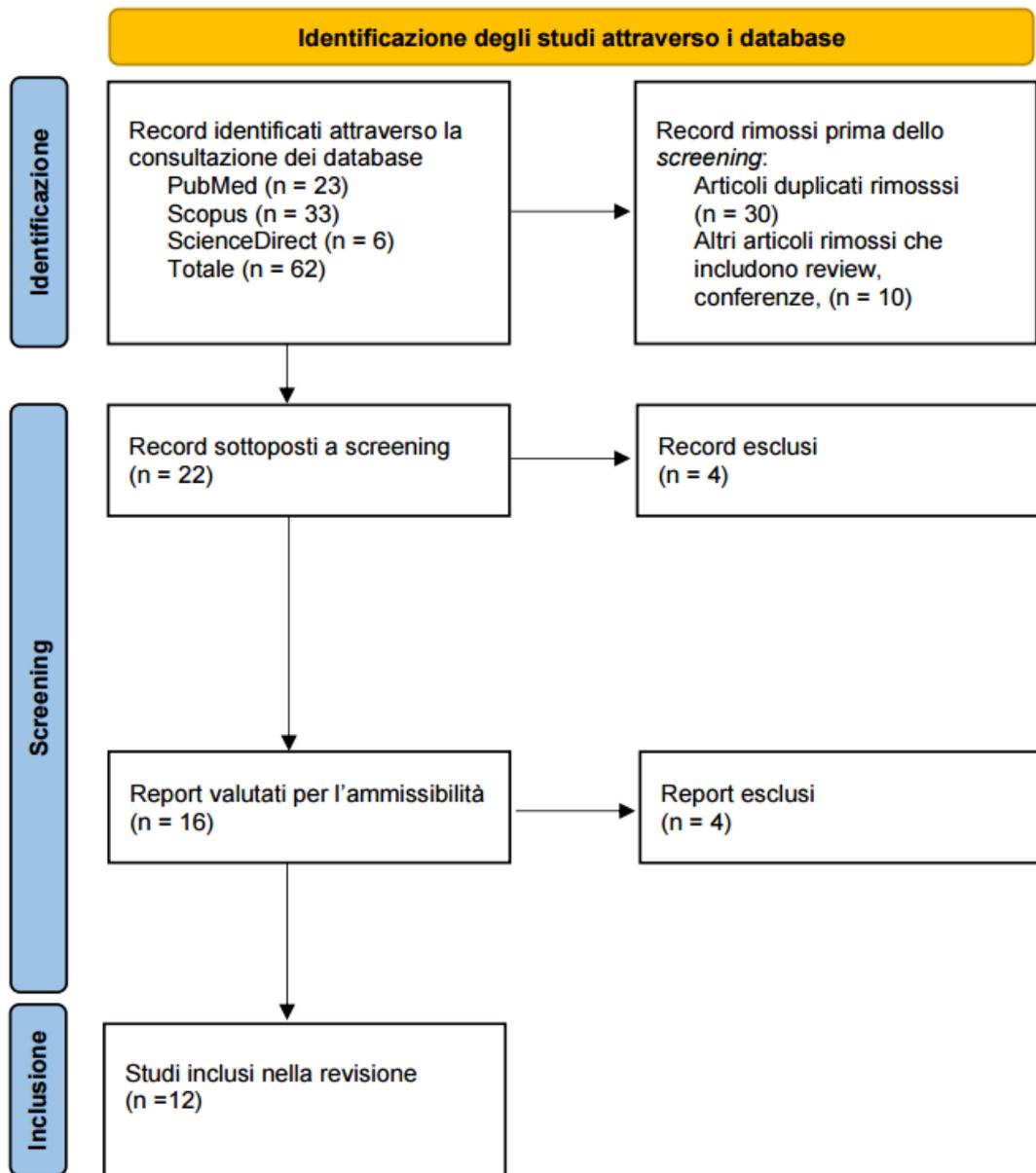


Figura 4 Diagramma PRISMA del processo di selezione degli studi

4.4.2 Caratteristiche demografiche del campione

Gli studi selezionati sono stati condotti dal 2000 (Cohen et al.) al 2023 (Zetterman et al.), includendo un campione totale di 419 pazienti con diagnosi di FM. Di questi partecipanti, 379 (90%) erano di sesso femminile, mentre 40 (10%) erano di sesso maschile. Tra i 12 studi selezionati, 7 studi hanno adottato un campione che

comprendeva esclusivamente partecipanti di sesso femminile (Zetterman et al., 2023; Díaz-Toral et al., 2017; Cohen et al. 2000; Prados et al., 2022; Kulshreshtha et al., 2012; Gavi et al., 2014; Sañudo et al., 2015; Schmidt et al., 2011; Cohen et al.; 2001), 3 studi hanno adottato un campione di sesso femminile e maschile (Mostoufi et al., 2012; Bilgin et al., 2015; Rost et al., 2017), mentre un singolo studio ha focalizzato la ricerca su un campione esclusivamente maschile (Cohen et al.; 2001). L'età media dei partecipanti è di 46,92 anni variando tra i diversi studi dai 40 (Kulshreshtha et al., 2012) ai 58 (Sañudo et al., 2015). Gli studi selezionati sono stati condotti in Europa (n=5), Israele (n=2), Stati Uniti (n=2), America (n=2) e India (n=1).

4.4.3 Organizzazione degli studi

La selezione degli articoli ha permesso di identificare due cluster distinti al fine di analizzare in modo più approfondito le variabili ansia e HRV e la loro possibile correlazione nella FM. Il primo cluster comprende studi che indagano ansia e HRV nella FM in condizioni basali. Questi studi rientrano nella categoria degli studi caso-controllo, in cui i ricercatori osservano e registrano le variabili di interesse senza apportare alcuna modifica o intervento controllato. Nel secondo cluster sono stati inclusi studi che analizzano queste variabili dopo specifici trattamenti o interventi. Si tratta di studi interventistici, trial clinici randomizzati e controllati e studi clinici non randomizzati in cui vengono somministrati trattamenti o interventi ai partecipanti per valutare se ciò influisce sulle variabili di interesse. Le principali caratteristiche estratte dagli studi sono riassunte nella Tabella 1 e nella Tabella 2. Tali caratteristiche includono autore, titolo, anno, disegno di ricerca, caratteristiche del campione, principali obiettivi, metodi di misurazione dell'ansia e dell'HRV, diagnosi della FM e risultati rilevanti per la revisione sistematica.

4.4.4 Cluster 1- La relazione tra ansia e HRV nella FM in studi caso-controllo

In tutti e 5 gli studi del sottogruppo, la diagnosi di FM è stata stabilita seguendo i criteri dell'ACR 1990. Questi criteri richiedono la presenza di dolore cronico diffuso per più di 3 mesi e la presenza di almeno 11 dei 18 possibili punti dolenti distribuiti in varie regioni del corpo (Wolfe et al., 1990).

Tutti gli studi hanno condotto un confronto tra il gruppo di pazienti con FM e un gruppo di controllo costituito da individui in buona salute, ad eccezione di uno studio (Mostoufi et al., 2012). Quest'ultimo ha invece confrontato i partecipanti con FM con individui affetti da altre forme di dolore cronico benigno con l'obiettivo di indagare le differenze in termini di salute, compromissione psicologica e del SNA tra questi due gruppi.

Per determinare il livello di ansia che accompagna i pazienti con FM, sono state impiegate diverse scale e questionari. Uno studio (Cohen et al., 2000) ha utilizzato una sottoscala dell'ansia del Symptom Checklist (SCL-90) e una sottoscala dell'Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS). Due studi hanno impiegato l'Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Cohen et al., 2001; Bilgin et al., 2015). Di questi, lo studio di Bilgin e colleghi (2015) ha adoperato un ulteriore strumento per la valutazione dell'ansia, il Beck Anxiety Inventory (BAI). I restanti due studi hanno impiegato il Pain Anxiety Symptoms Scale-Short Form (PASS-20) (Mostoufi et al., 2012) e la Depression Anxiety Stress Scale (DASS) (Rost et al., 2017). In tutti i casi, i punteggi dei test hanno evidenziato livelli di ansia significativamente elevati tra i pazienti con FM.

Per quanto riguarda la misurazione dell'HRV, tutti gli studi hanno ottenuto la rilevazione dell'HRV mediante registrazioni ECG la cui durata variava da 5 a 20 minuti mentre i partecipanti erano in condizioni di riposo. L'HRV è stato valutato considerando le analisi nel dominio del tempo, le analisi nel dominio della frequenza o entrambe. In particolare, due studi (Cohen et al., 2000; Cohen et al., 2001) hanno applicato l'analisi dell'HRV nel dominio della frequenza, concentrandosi sulle componenti di frequenza LF e HF. I risultati hanno evidenziato che rispetto ai controlli sani, i pazienti con FM presentavano una significativa riduzione dell'HRV, con una componente LF significativamente più alta e una componente HF significativamente più bassa. La *Figura 4* mette a confronto la distribuzione delle bande HF e LF nei pazienti con FM rispetto ai controlli in condizioni di riposo (Cohen et al., 2000). In aggiunta, lo studio di Cohen et al. (2000) ha rilevato una correlazione significativa tra LF%, HF%, LF/HF e i livelli d'ansia.

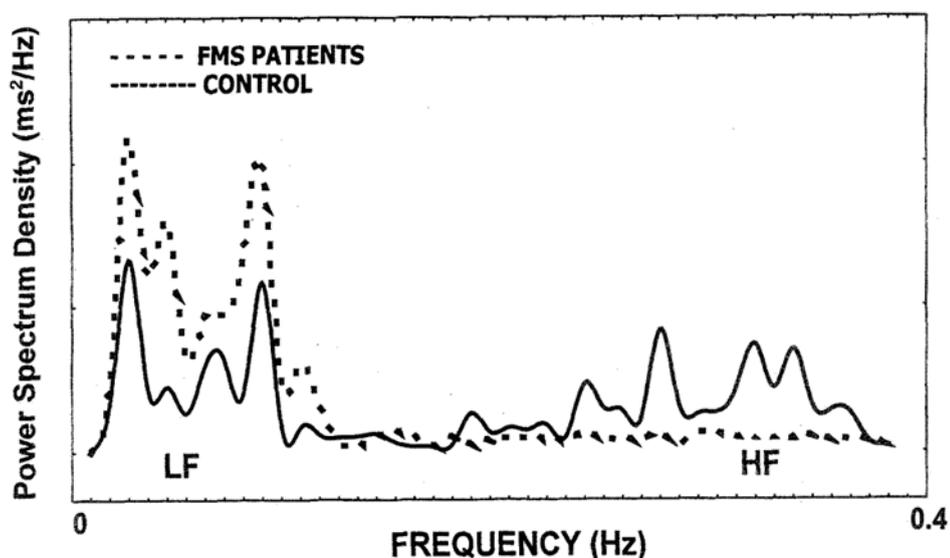


Figura 5 Analisi spettrale della variabilità dell'intervallo R-R nei pazienti con FM vs controlli sani nelle bande di frequenza LF e HF (Cohen et al., 2000).

Altri due studi (Mostoufi et al., 2012; Rost et al., 2017) hanno analizzato l'HRV includendo sia misurazioni nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza. In particolare, uno studio (Rost et al., 2017) ha rilevato una riduzione dell'HRV con RMSSD e pNN50 significativamente inferiori nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani, mentre l'altro studio (Mostoufi et al., 2012) ha rilevato che l'aumento dell'ansia da dolore correlava con l'aumento della banda LF. Infine, un altro studio (Bilgin et al., 2015), ha condotto un'analisi tempo-frequenza dell'HRV, un particolare tipo di analisi che suddivide l'HRV in componenti specifiche nelle diverse frequenze e ne traccia le variazioni nel tempo. L'unicità di questo studio risiede nel fatto che, a differenza degli altri, ha posto l'associazione tra i livelli d'ansia e l'HRV come obiettivo principale della ricerca. Nello specifico, gli autori hanno voluto indagare l'associazione tra i punteggi a due test d'ansia e i segnali HRV. I risultati hanno evidenziato una correlazione tra i punteggi dei test d'ansia e alcuni indici dell'HRV. Due sottobande HF (1:20) e (1:49) si sono dimostrate quelle più precise nel predire rispettivamente i punteggi ai test HAM-A e BAI. Inoltre, anche l'analisi combinata delle sottobande LF (1:19) + HF (1:49) ha mostrato una correlazione significativa per entrambi i test d'ansia.

In definitiva, i risultati di tutti gli studi inclusi in questo sottogruppo mostrano una tendenza chiara e comune nelle variabili ansia e HRV tra i pazienti con FM. Anche negli studi in cui queste variabili non erano state direttamente associate (Cohen et al.,

2001; Rost et al., 2017) si registra una convergenza nei risultati: l'ansia tende ad aumentare, mentre l'HRV tende a diminuire nei pazienti con FM.

Tabella 1- Studi osservazionali casi-controllo

N.	Autore	Titolo dello studio	Disegno di ricerca	Campione con FM	Età media n ± DS	Obiettivo	Metodo	Risultati
1	Cohen et al., (2000)	Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability	Studio osservazionale caso-controllo	n=22 (F) Partecipanti con FM(n=22) vs controlli sani (n=22)	47.0 + 7.1	Valutare l'interazione tra SNS e SNP in pazienti con FM usando l'analisi spettrale di potenza dell'HRV; studiare l'associazione tra HRV, misure di dolorabilità, sintomi di FM, funzione fisica, benessere psicologico e qualità della vita	Ansia: SCL-90; AIMS HRV: registrazione ECG di 20' con Holter in posizione supina a riposo; (dominio della frequenza) FM: ACR 1990	Rispetto ai controlli, livelli di ansia significativamente più elevati nei pazienti con FM; HRV significativamente più bassa, banda LF più alta e banda HF più bassa correlazione significativa tra LF%, HF%, LF/HF ratio e ansia

2	Cohen et al., (2001)	Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia	Studio osservazionale caso-controllo	n=19; 19 M pazienti con FM (n=19) vs controlli sani (n=19)	45.8±7.1	Valutazione dell'interazione tra SNS e SNP nel cambiamento posturale in uomini con FM, usando l'analisi spettrale di potenza dell'HRV; studio della patogenesi dell'intolleranza ortostatica	Ansia: HAM-A HRV: registrazione ECG di 20' con Holter in posizione supina a riposo; stessa registrazione ripetuta 5 minuti dopo aver adottato la posizione eretta; (dominio della frequenza) FM: ACR 1990;	Rispetto ai controlli sani, gli uomini con FM presentavano: punteggi più alti nel test HAM-A (ansia); HRV più basso in tutte le fasi posturali; bande LF più elevate in posizione supina; bande HF più basse in posizione supina.
---	----------------------	---	--------------------------------------	---	----------	--	--	---

3	Mostoufi, Afari, Ahumada, Reis, & Wetherell, (2012)	Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain	Studio osservazionale caso-controllo	n=26; F:M= 23:3 partecipanti con FM (n=26) vs partecipanti con altre forme di dolore cronico benigno (n=58)	52.0±12	Esaminare le differenze tra individui con FM e quelli con altre forme di dolore cronico benigno in termini di salute, compromissione psicologica e del SNA, e di esaminare i predittori dell'HRV	Ansia: PASS-20 HRV: sensore di impulsi cardiaco per registrazione ECG di 10' in posizione seduta a riposo; (dominio del tempo e della frequenza) FM: ACR 1990	L'aumento dell'ansia da dolore è un predittore significativo di un aumento di LF
4	Bilgin et al., (2015)	Investigation of the relationship between anxiety and heart rate variability in fibromyalgia: A new quantitative approach to evaluate anxiety level in fibromyalgia syndrome	Studio osservazionale caso-controllo	n=56; F:M=54:2 Partecipanti con FM (n=56) vs controlli sani (n=34)	46.0±11	Associare i punteggi d'ansia ai segnali HRV per valutare se l'HRV può essere usato come ausilio diagnostico per valutare l'ansia in pazienti con FM	Ansia: BAI; HAM-A HRV: registrazioni ECG di 20' in posizione supina, seduta e mentre deglutivano (analisi tempo-frequenza)	Due sottobande HF dell'HRV sono significativamente correlate ai punteggi dei test d'ansia BAI e HAM-A; l'analisi combinata delle sottobande LF e HF ha mostrato una correlazione significativa per entrambi i test

							FM: ACR 1990	
5	Rost et al., (2017)	Generalized hypervigilance in fibromyalgia: Normal interoceptive, but reduced self-regulatory capacity	Studio osservazionale caso-controllo	n=47; F:M=39:16 partecipanti con FM (n=47) vs controlli sani (n=45)	45.5	Studiare l'accuratezza interocettiva (IA) nei pazienti con FM; replicare risultati precedenti sull'HRV più basso nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani; esaminare il valore predittivo della capacità di autoregolamentazione dell'IA.	Ansia: DASS HRV: registrazioni ECG di 5' in posizione seduta a riposo con orologio Polar; (dominio del tempo e della frequenza) FM: ACR 1990	Livelli di ansia più elevati nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani; RMSSD e pNN50 significativamente inferiori nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani.

4.4.5 Cluster 2- La relazione tra ansia e HRV nella FM in studi con trattamenti/interventi

In tutti e 7 gli studi del sottogruppo, la diagnosi di FM è stata effettuata considerando i criteri dell'ACR 1990, ad eccezione di uno studio (Díaz-Toral et al., 2017) che ha impiegato i criteri ACR 2010. Questi criteri non prevedono l'esame fisico dei tender point, ma un indice del dolore diffuso (WPI) che indica le aree del corpo con dolore nell'ultima settimana e una scala di gravità dei sintomi (SSS) che indica la somma della gravità dei tre sintomi (fatica, svegliarsi non riposato, sintomi cognitivi) più la gravità dei sintomi somatici in generale (Wolfe et al., 2010).

Le misure utilizzate per valutare l'ansia sono state diverse. Lo strumento più comune è stato lo State-Trait Anxiety Inventory (STAI), utilizzato in 4 dei 7 studi (Schmidt et al., 2011; Kulshreshtha et al., 2012; Gavi et al., 2014; Zetterman et al. 2023). Va notato che uno di questi studi (Gavi et al., 2014) ha adottato una versione specifica dello STAI convalidata in individui brasiliani e in lingua portoghese, denominata Idate Trait-State Inventory (IDATE). Altri strumenti impiegati includono la sottoscala "salute mentale" del questionario Short Form 36 Health Survey (SF-36) (Díaz-Toral et al., 2017), la sottoscala dello stato psicologico del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Díaz-Toral et al., 2017; Zetterman et al. 2023), la Visual Analogue Scale (VAS) (Sañudo et al., 2015) e l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Prados et al., 2022).

L'HRV è stata ottenuta mediante registrazioni ECG la cui durata variava da 3 a 15 minuti, in tutti gli studi, eccetto uno (Prados et al., 2022). Quest'ultimo non ha specificato la durata della registrazione ECG poiché variava in base alla durata del sonno dei partecipanti. In questo caso, i segnali ECG sono stati estratti dalle registrazioni polisonnografiche (PSG). Un altro studio, invece, ha estratto, le registrazioni ECG dalle registrazioni elettromiografiche superficiali (sEMG) (Zetterman et al. 2023). L'HRV è stato valutato considerando le analisi nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza in tutti gli studi.

I trattamenti e gli interventi adoperati sono stati diversi tra gli studi. Due studi (Gavi et al., 2014; Sañudo et al., 2015) hanno indagato l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con FM. Il primo (Gavi et al., 2014) ha indagato l'efficacia di un programma di esercizi di rinforzo (STRE) nella modulazione vagale dei pazienti con

FM, confrontandolo con un programma di esercizi di flessibilità (FLEX). I pazienti sono stati divisi in due gruppi distinti (STRE e FLEX), ognuno sottoposto a un tipo specifico di esercizio, con sessioni di 45 minuti 2 volte a settimana per 16 settimane. I risultati hanno evidenziato un miglioramento dei livelli d'ansia soltanto nei pazienti che hanno seguito l'allenamento di flessibilità. Tuttavia, in entrambi i gruppi non è stata riscontrata nessuna variazione significativa nell'HRV. Il secondo studio (Sañudo et al., 2015) ha indagato l'effetto di un programma di esercizio aerobico di 6 mesi che consisteva in sessioni di 45 minuti, 2 volte a settimana. I pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo di esercizio aerobico (AE) o al gruppo di controllo senza esercizi. Dopo l'intervento è stato evidenziato un significativo miglioramento dei livelli d'ansia e un cambiamento significativo nell'HRV con aumento della banda LF e riduzione del rapporto LF/HF.

Solo uno degli studi inclusi (Kulshreshtha et al., 2012) ha valutato l'efficacia di un trattamento farmacologico, in particolare l'uso di amitriptilina a basso dosaggio (10mg) nei pazienti con FM. Dopo un trattamento dalla durata di tre mesi, i pazienti hanno manifestato una significativa riduzione dei punteggi dell'ansia, ma non sono emerse differenze significative nei parametri dell'HRV.

Un singolo studio (Diaz-Toral et al., 2017) ha preso in esame un trattamento non farmacologico, basato sull'elettroagopuntura. Il trattamento è stato effettuato 2 volte alla settimana per 10 settimane, valutando lo stesso gruppo di pazienti prima e dopo. Dai risultati è emerso un aumento significativo dei parametri LF, LF/HF e una riduzione dei parametri HF. In concomitanza, è stato riscontrato un calo significativo dei livelli d'ansia.

Un altro studio (Prados et al., 2022) ha indagato gli effetti di una terapia psicoterapeutica come la terapia cognitivo-comportamentale sull'attività autonoma notturna nei pazienti con FM. I risultati hanno evidenziato che la terapia cognitivo-comportamentale ha migliorato l'HRV, con un aumento dell'HF durante gli stadi N2 e N3 del sonno. Tuttavia, non sono emersi miglioramenti nei livelli di ansia.

Un singolo studio (Schmidt et al., 2011) di quelli inclusi ha indagato l'efficacia di una tecnica di respirazione breve e focalizzata in condizioni di stress, indotto mediante il cold pressor test. Le pazienti sono state istruite a praticare la tecnica per 3 sessioni da 10 minuti al giorno per due settimane. Al termine del trattamento, è emerso

un miglioramento della loro risposta allo stress, come indicato da un aumento di TP dell'HRV e un significativo miglioramento dell'ansia.

Infine, un altro studio (Zetterman et al., 2023) a differenza di quelli precedentemente presentati, ha adottato un approccio unico, concentrandosi sull'induzione di stress piuttosto che sull'efficacia dei trattamenti. In particolare, ha voluto esplorare l'effetto dell'induzione di uno stress cognitivo (calcolo aritmetico) sull'HRV. I risultati hanno evidenziato una riduzione dell'HRV nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani e un aumento dei livelli d'ansia. Questi risultati suggeriscono che le risposte autonome ridotte dallo stress cognitivo sono correlate con l'ansia nei pazienti con FM. Dopo aver analizzato i principali risultati, i pazienti sono stati raggruppati in cluster in base al grado di reattività autonoma e alle caratteristiche psicologiche. Per quanto concerne le variabili oggetto di indagine della revisione sistematica, il cluster 1 era caratterizzato da elevati livelli di RRmedio, RMSSD e SDNN (simili a quelli dei controlli sani) in condizioni di base e bassi livelli di ansia; il cluster 2 cluster presentava valori basali di RR e RRmedio intermedi tra il cluster 1 e 3, bassi valori di RMSSD e SDNN allo stato basale, con una reattività RMSSD compromessa e alti livelli di ansia; il cluster 3 era caratterizzato da valori più bassi di RRmedio, RMSSD e SSDN con bassa reattività dell'HRV e punteggi più alti di ansia. La figura 6 e la figura 7 mostrano graficamente come i pazienti con FM suddivisi in cluster differiscono nell'ansia e nell'HRV.

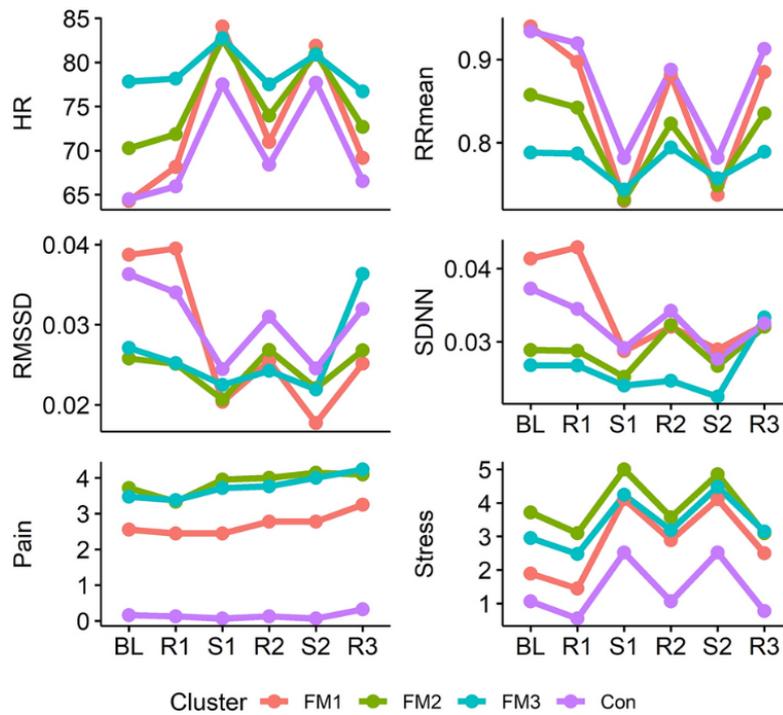


Figura 6 Differenze nei gli indici dell'HRV, dolore e stress nei pazienti con FM divisi in cluster e nei controlli

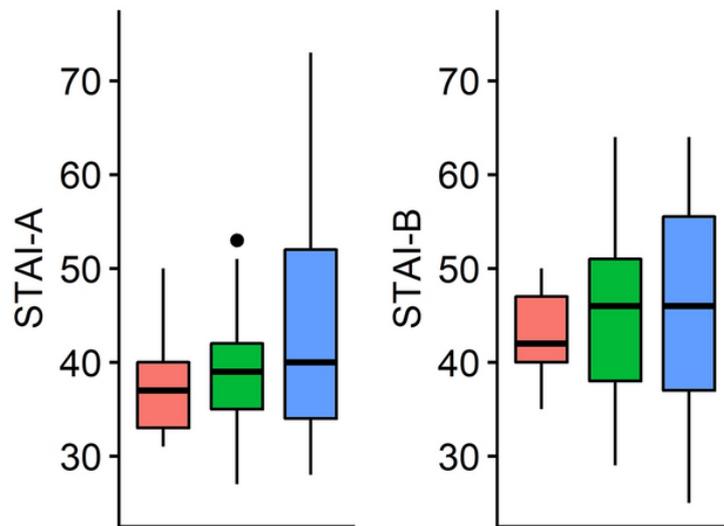


Figura 7 Differenze nei punteggi di ansia tra pazienti con FM suddivisi in cluster

In definitiva, 3 studi hanno mostrato una correlazione inversa tra ansia e HRV post-trattamento o intervento (Schmidt et al., 2011; Sañudo et al., 2015; Zetterman et al., 2023). Nel dettaglio, 2 studi (Schmidt et al., 2011; Sañudo et al., 2015) hanno mostrato un aumento dei livelli di HRV associato a una riduzione dei livelli di ansia dopo l'intervento e viceversa, lo studio di Zetterman e colleghi (2023) che ha valutato

l'influenza dello stress sui pazienti con FM, ha mostrato una riduzione dell'HRV associata ad un aumento dei livelli di ansia rispetto ai controlli in condizioni di stress.

Quattro studi non hanno mostrato una correlazione inversa tra ansia e HRV; in particolare Diaz-Toral e colleghi (2017) hanno evidenziato un miglioramento dei sintomi d'ansia e hanno interpretato le variazioni di alcuni indici dell'HRV come aumento del tono simpatico; 2 studi hanno rilevato un miglioramento dell'ansia ma non dell'HRV (Kulshreshtha et al., 2012; Gavi et al., 2014) mentre uno studio ha rilevato un miglioramento dell'HRV ma non dell'ansia (Prados et al., 2012).

N.	Autore	Titolo dello studio	Disegno di ricerca + Trattamento /intervento	Campio ne con FM	Età media n ± DS	Obiettivo	metodo	risultato
6	Schmidt, Joyner, Tonyan, Reid, & Hooten, (2011)	Psychological and Physiological Correlates of a Brief Intervention to Enhance Self- Regulation in Patients with Fibromyalgia	Studio pilota interventistico Tecnica di respirazione breve e focalizzata	n=20 (F) stesso gruppo pre e post trattamen to	40.8±13. 7	determinare se l'allenamento e la pratica di una tecnica di respirazione breve e focalizzata fosse associato a miglioramenti nella reattività fisiologica a un fattore di stress standard di laboratorio (cold pressor test) e miglioramenti negli affetti [ansia, depressione], autoefficacia, misure di affaticamento, qualità del sonno e dolore.	Ansia: STAI HRV: registrazioni ECG di 15'; SDNN, RMSSD, LF[nu], HF[nu], Ln total power FM: ACR 1990	aumento della potenza totale dell'HRV, suggerendo un miglioramento nell'abilità di auto- regolazione Riduzione dei sintomi di ansia

7	Kulshreshtha, Gupta, Yadav, Bijlani, & Deepak, (2012)	Effect of low-dose amitriptyline on autonomic functions and peripheral blood flow in fibromyalgia: a pilot study	Studio pilota interventistico Trattamento con amitriptilina	n=21 (F) stesso gruppo pre e post trattamento	40	Osservare gli effetti dell'amitriptilina a basso dosaggio (10mg) sulla funzionalità autonoma e sul flusso sanguigno periferico in pazienti con FM	Ansia: STAI HRV: registrazione ECG per 5 minuti in posizione supina; FM: ACR 1990;	I parametri nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza dell'HRV non differiscono tra i due gruppi Il punteggio dell'ansia e dei sintomi clinici è diminuito significativamente dopo il trattamento
8	Gavi et al., (2014)	Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial	Studio randomizzato e controllato (RCT) Esercizi di rinforzo	n=80 (F) pazienti randomizzati nei gruppi di rafforzamento (STRE) e flessibilità (FLEX)	46± 8.5	Indagare gli effetti a lungo termine degli esercizi di rafforzamento (STRE) sulla modulazione autonoma, sulla percezione del dolore e sulla qualità della vita (QOL) dei pazienti con FM.	Ansia: IDATE-TRATE; IDATE-STATE HRV: registrazione ECG di 10' in posizione supina; pNN50, RMSSD, VLF, LF, HF, LF/HF	Nessun cambiamento significativo nell'HRV dei 2 gruppi Miglioramento dell'ansia per il gruppo FLEX

				inizio studio 40:40; fine studio 35:31			FM: ACR 1990	
9	Sañudo, Carrasco, de Hoyo, Figueroa, & Saxton, (2015)	Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise program for women with fibromyalgia	Studio randomizzato e controllato (RCT) Esercizio aerobico	n=32 (F) pazienti randomizzati nei gruppi di esercizio aerobico (AE) vs gruppo di controllo senza esercizi inizio studio 16:16 fine studio 16:12	58± 2	esaminare l'effetto di un programma di esercizio aerobico di 6 mesi sui parametri dell'HRV e sulla gravità dei sintomi nelle donne con FM	Ansia: scala VAS HRV: registrazione ECG di 10 minuti in posizione supina a riposo; RMSSD, HF, LF, LF/HF FM: ACR 1990	Miglioramenti significativi dell'ansia nel gruppo AE Cambiamenti significativi nell'HRV, con predominanza degli indici parasimpatici dopo l'intervento di AE; LnHF aumentata, LnLF e LF/HF diminuiti

10	Díaz-Toral, Banderas-Dorantes, & Rivas-Vilchis, (2017)	Impact of Electroacupuncture Treatment on Quality of Life and Heart Rate Variability in Fibromyalgia Patients	Studio interventistico Elettroagopuntura	n=20 (F) stesso gruppo pre e post trattamento	47.0±10.8	confrontare la qualità della vita correlata alla salute con l'attività autonoma in pazienti con FM, prima e dopo 10 sessioni di trattamento con elettroagopuntura	Ansia: FIQ; SF-36 HRV: registrazione ECG di 5' in posizione supina a riposo prima e dopo trattamento; RMSSD, LF, HF, LF/HF FM: ACR 2010	L'elettroagopuntura aumenta significativamente LF, LF/HF, diminuisce HF; miglioramento dell'ansia
11	Prados et al., (2022)	Effect of Cognitive-Behavioral Therapy on Nocturnal Autonomic Activity in Patients with Fibromyalgia: A Preliminary Study.	Studio randomizzato e controllato (RCT) Terapia cognitivo-comportamentale	n=25 (F) 12 per gruppo CBT-P vs 13 per gruppo CBT-C	49.97±7.91	Indagare l'effetto della CBT sulle funzioni autonome nella FM	Ansia: HADS HRV: registrazione ECG ottenuta da polisonnografia (PSG); HF, LF, LF/HF FM: ACR 1990	Le variabili HRV hanno mostrato un effetto significativo sul miglioramento del sonno, con aumento dell'HF durante gli stadi N2 e N3. Questi cambiamenti erano legati al miglioramento della qualità del

								sonno ma non all'ansia
12	Zetterman, Markkula, Miettinen, & Kalso (2023)	Heart rate variability responses to cognitive stress in fibromyalgia are characterised by inadequate autonomous system stress responses: a clinical trial	Studio clinico non randomizzato Stress cognitivo	n=51 (F) partecipanti con FM (n=51) vs gruppo di controllo (n=31)	45±12.7	Esaminare le risposte dell'HRV allo stress cognitivo nei pazienti con FM e nei controlli sani	Ansia: FIQ; STAI HRV: campione di 3' per l'estrazione di segnali ECG dalla registrazione sEMG; media di RR, RMSSD, SDNN FM: ACR 1990; Cluster1 → HRV normale e bassi livelli di ansia, Cluster2 → ridotto HRV e alti	I pazienti con FM hanno HRV più bassa dei controlli sani. Sono state trovate differenze significative nell'ansia (alti livelli) e nell'HRV (basso) tra i cluster 2 e 3 rispetto al cluster 1

							livelli di ansia, Cluster3→HR V più basso e alti livelli di ansia	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

4.4 Discussione

L'obiettivo della presente revisione sistematica era indagare la possibile relazione tra i livelli di ansia e i parametri dell'HRV nei pazienti con FM. Questa scelta è motivata dal fatto che l'ansia è un sintomo molto comune in questa sindrome (Fietta et al., 2007) e sia la FM che l'ansia condividono l'alterazione del SNA come uno dei possibili meccanismi fisiopatologici in comune (Thieme et al., 2006). La presente revisione sistematica rappresenta il primo tentativo di sintetizzare le evidenze correnti riguardanti la relazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM. È importante sottolineare che nella letteratura scientifica, l'indagine del rapporto tra ansia e HRV nella FM è un campo di studio in gran parte inesplorato. L'unico studio che ha specificatamente e direttamente affrontato l'associazione tra ansia e HRV come obiettivo principale della ricerca è stato condotto da Bilgin e collaboratori (2015). In contrasto, gli altri studi inclusi nella revisione hanno affrontato queste variabili all'interno di domande di ricerca più ampie e diversificate. Questa distinzione è importante poiché sottolinea la centralità dello studio di Bilgin et al. (2015) e dei risultati in esso contenuti nel contribuire alla comprensione della relazione tra ansia e HRV nella FM. Lo studio è stato in grado di individuare specifiche sottobande HF e sottobande LF+HF che mostrano correlazioni significative con i punteggi dei test di ansia, BAI e HAM-A. Questa evidenza suggerisce che l'HRV potrebbe essere considerato come un indice psicofisiologico periferico da implementare nella valutazione dei sintomi d'ansia nei pazienti affetti da FM (Bilgin et al., 2015).

Nel loro insieme, i risultati dei cinque studi inclusi nel sottogruppo che ha esaminato pazienti con FM senza introdurre alcuna manipolazione sperimentale, sono in linea con l'ipotesi principale. In particolare, gli studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra ansia e HRV. Ciò significa che i pazienti con FM mostrano una significativa riduzione dell'HRV associato a un aumento dei livelli di ansia. Gli strumenti utilizzati per valutare l'ansia variano tra gli studi, ma i risultati sono coerenti. I punteggi ottenuti ai test d'ansia hanno confermato che questo è un sintomo altamente prevalente e rilevante tra i pazienti con FM. Questi risultati evidenziano l'importanza di considerare l'ansia come parte integrante della gestione della FM, poiché può avere un impatto significativo sulla qualità della vita di questi pazienti. Per quanto riguarda l'HRV, i risultati hanno rilevato una componente LF significativamente più elevata,

una componente HF e indici RMSSD e pNN50 significativamente più bassi nei pazienti con FM. Questi dati confermano i risultati di studi precedenti che suggeriscono una riduzione dell'HRV e uno squilibrio nel SNA trascinato da una minore attività del SNP nei pazienti con FM (Martínez-Martínez et al., 2014). Alcuni studi hanno identificato una correlazione tra alcuni indici specifici dell'HRV e l'ansia. Uno studio ha rilevato una correlazione significativa tra i parametri LF%, HF% e LF/HF e livelli d'ansia (Cohen et al., 2000). Un altro studio ha suggerito una relazione tra ansia da dolore e componente LF dell'HRV. Nello specifico, un aumento dei livelli d'ansia da dolore è stato associato a un aumento della componente LF, suggerendo che l'ansia è coinvolta nella relazione tra FM e funzione autonoma (Mostoufi et al., 2012). I risultati di questi studi confermano l'ipotesi che l'ansia e l'HRV siano collegati nei pazienti con FM, rafforzando l'importanza di comprendere e gestire l'ansia nei pazienti con FM e riconoscendo il ruolo cruciale del SNA in questa relazione. Ricerche future potrebbero esplorare in modo più dettagliato questa complessa interazione sviluppando interventi specifici per modulare l'attività del SNA nei pazienti con FM e valutarne l'impatto sui sintomi ansiosi. In questo contesto, tra i vari possibili interventi, un promettente approccio potrebbe essere rappresentato dal biofeedback HRV (HRVB), una tecnica non invasiva che permette ai pazienti di controllare attivamente processi corporei inconsci (Lehrer & Gevirtz, 2014) e che si è dimostrata utile in una vasta gamma di disturbi accompagnati da una disregolazione del SNA (Moss & Shaffer, 2017). Una recente meta-analisi ha già evidenziato l'efficacia dell'HRVB nel ridurre l'ansia (Goessl, Curtiss, & Hofmann, 2017), mentre una revisione della letteratura ha indicato i possibili benefici dell'HRVB sul dolore cronico nei pazienti con FM (Reneau, 2020). Pertanto, potrebbe essere utile sviluppare programmi di HRVB più mirati e progettati su misura per i pazienti con FM al fine di ridurre l'ansia e migliorare lo stato di iperattivazione del SNA.

Per quanto riguarda il secondo cluster di studi analizzati, relativo ai pazienti sottoposti a trattamenti o interventi, questo sottogruppo ha rivelato risultati meno coerenti. Questi studi si sono concentrati su un'ampia gamma di trattamenti e interventi, tra cui esercizio fisico, terapie psicoterapeutiche, trattamenti farmacologici e non farmacologici, tecniche di respirazione e situazioni di induzione dello stress. Dei sette studi inclusi, tre (Schmidt et al., 2011; Sañudo et al., 2015; Zetterman et al., 2023)

hanno rilevato una correlazione inversa tra ansia e HRV, suggerendo che queste due variabili sono connesse nei pazienti con FM. In particolare, uno studio che ha valutato l'efficacia di una tecnica di respirazione lenta e focalizzata (Schmidt et al., 2011) e uno studio che ha valutato l'efficacia dell'esercizio aerobico (Sañudo et al., 2015), hanno evidenziato una correlazione tra ansia e HRV in cui riduzioni dell'ansia erano associate ad aumenti dei parametri HRV dopo il trattamento. Questi risultati hanno suggerito che il miglioramento dei sintomi psicologici e della funzione autonoma dato dai trattamenti può riflettersi sulla qualità della vita in generale di questi pazienti. Un ulteriore studio (Zetterman et al., 2023) che si è proposto di misurare l'impatto dello stress cognitivo indotto sui pazienti con FM ha evidenziato una correlazione negativa tra ansia e HRV in linea con gli studi precedenti (Schmidt et al., 2011; Sañudo et al., 2015). In particolare, una riduzione dell'HRV era associata ad un aumento dell'ansia nei pazienti con FM rispetto ai controlli quando sottoposti a stress. Questa evidenza indica che l'ansia e l'HRV siano interconnessi nella FM, specialmente in contesti stressanti. È importante evidenziare che questo dato non si riferisce ad un vero e proprio intervento terapeutico ma prevalentemente ad una manipolazione sperimentale finalizzata a valutare l'effetto dello stress sull'ansia e HRV.

In altri studi sono emersi risultati in contrasto con le ipotesi inizialmente formulate (Díaz et al., 2017; Kulshreshtha et al., 2012; Gavi et al., 2014; Prados et al., 2022). In particolare, uno studio (Díaz et al., 2017) che ha valutato l'effetto dell'elettroagopuntura nei pazienti con FM, ha fornito risultati che si discostano significativamente dagli schemi riscontrati negli altri studi. L'elettroagopuntura si è rivelata efficace nel ridurre i livelli d'ansia. Tuttavia, nell'analisi dell'HRV, gli autori hanno interpretato alcuni parametri in modo differente dagli altri studi. Nello specifico, hanno considerato l'aumento della LF e del rapporto LF/HF e la riduzione della HF dopo il trattamento come indici di un aumento del tono simpatico. Questo rappresenta un aspetto controverso poiché l'interpretazione della banda LF come indice di attività simpatica è stata ripetutamente messa in discussione. In contrasto con l'ipotesi che la potenza LF rappresenti prevalentemente la componente simpatica, la ricerca ha dimostrato che è modulata da entrambi i rami del SNA e dalle attività dei barocettori (Pham et al., 2021). Ulteriori ricerche saranno necessarie per comprendere appieno il meccanismo sottostante. In due studi, uno che ha valutato l'effetto dell'amitriptilina a

basso dosaggio (Kulshreshtha et al., 2012) e uno che ha indagato gli effetti di un allenamento di rinforzo (Gavi et al., 2014), i livelli di ansia sono diminuiti ma non è stato rilevato nessun cambiamento nell'HRV. Recenti meta-analisi che hanno indagato l'effetto dell'allenamento fisico sull'ansia nei pazienti con FM hanno confermato che l'allenamento migliora significativamente i sintomi di ansia tra i pazienti con FM (McDowell et al., 2017; Kelley, Kelley, & Callahan, 2022; Rodríguez-Almagro et al., 2023). D'altra parte, uno studio (Prados et al., 2022) che ha indagato l'efficacia della CBT, ha rilevato un miglioramento nella variabile HRV con aumento dell'HF in alcuni stadi del sonno, ma nessun miglioramento nei livelli d'ansia. In sintesi, in questi studi non è stato rilevato alcun tipo di associazione tra ansia e HRV. Va sottolineato che il confronto tra questi studi è stato limitato da diverse sfide metodologiche. La diversità nei trattamenti rende difficile stabilire confronti diretti e generalizzazioni tra i risultati. Inoltre, è importante evidenziare che il campione di partecipanti utilizzato in questi studi era relativamente piccolo e in due dei casi, si trattava di studi pilota che non avevano un gruppo di controllo. L'assenza di un gruppo di controllo può rendere difficile stabilire con certezza se i cambiamenti osservati sono direttamente attribuibili al trattamento o ad altri fattori. Saranno necessarie ulteriori ricerche su ciascun trattamento e intervento per comprendere l'impatto che essi possono avere sulla sintomatologia dei pazienti con FM e come possono contribuire al miglioramento della condizione.

In definitiva, su 12 studi analizzati, 8 hanno confermato la correlazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM. Tuttavia, nonostante alcuni studi confermino l'ipotesi di partenza, l'assenza di consenso tra tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica suggerisce la necessità di ulteriori ricerche.

4.5 Limiti

Alcuni limiti della revisione riguardano l'eterogeneità degli studi per quanto concerne le misure trattate e i trattamenti adottati; limitazioni intrinseche degli studi inclusi, come ridotta dimensione campionaria, prevalenza del sesso femminile, assenza di un gruppo di controllo, mancanza di un follow-up, che possono aver influenzato la qualità complessiva. Gli studi non sono stati esaminati rigorosamente dal punto di vista metodologico. Inoltre, nella revisione sistematica, l'attenzione si è focalizzata sulla

relazione tra ansia e HRV, in linea con gli obiettivi specifici della revisione, evitando di includere l'entità del dolore come variabile. Questa dimensione non sempre era recuperabile dagli studi citati e poteva variare notevolmente tra gli studi a causa di criteri e strumenti diversi utilizzati per valutare il dolore, rendendo difficile una comparazione significativa. Tuttavia, si riconosce che il dolore è un aspetto cruciale nella FM e che potrebbe essere coinvolto nella relazione tra ansia e HRV. Pertanto, future ricerche potrebbero essere condotte per esplorare in modo più dettagliato come questi fattori interagiscano nella FM.

4.6 Conclusioni

In conclusione, questa revisione può migliorare la conoscenza sulla relazione tra ansia e HRV nei pazienti con FM. Complessivamente, i risultati degli studi analizzati evidenziano una correlazione ampiamente supportata tra ansia, HRV e FM. In futuro, ulteriori ricerche sono necessarie per approfondire questa complessa relazione e identificare trattamenti efficaci che possano migliorare contemporaneamente l'ansia e la salute del SNA nei pazienti con FM. Inoltre, questi risultati aprono la porta a possibili applicazioni nel contesto della diagnosi di questa condizione. I livelli di ansia e l'HRV potrebbero essere impiegati come indicatori ausiliari per aiutare i professionisti nella diagnosi della FM. Inoltre, individuare una connessione di causa ed effetto tra ansia e FM costituisce una sfida significativa per la ricerca. Allo stato attuale, non si è in grado di determinare relazioni di causa-effetto tra le variabili prese in considerazione. Studi futuri longitudinali potranno andare a valutare lo sviluppo temporale della relazione tra ansia, HRV e dolore in individui a rischio. Per concludere, la presente revisione rappresenta un primo passo nella ricerca di una comprensione più approfondita della relazione tra ansia e HRV, offrendo una panoramica dettagliata delle attuali prove disponibili su questo argomento e aprendo nuove prospettive per ulteriori ricerche future.

Acknowledgements

Desidero esprimere sincera gratitudine alla Dott.ssa Elisabetta Patron per la sua preziosa supervisione in questa revisione. La sua guida è stata fondamentale per delineare chiaramente la direzione e l'approccio di questo studio sulla FM, una condizione ancora scarsamente compresa e pertanto meritevole di attenzione.

Bibliografia

- Ablin, J. N., & Buskila, D. (2015). Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Clinical rheumatology*, 29(1), 20-28.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 2-3, 363-8.
- AISF, A. I. (2023). *La sindrome fibromialgica*. AISF ODV.
- Albert, C. M., Chae, C. U., Rexrode, K. M., Manson, J. E., & Kawachi, I. (2005). Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*, 111(4), 480-487.
- Alciati, A., Sgiarovello, P., Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2012). Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *reumatismo*, 64, 268-274.
- American Psychiatric Association, D. S., & Association., A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). Washington, DC: American psychiatric association.
- Andrade, A. V., Sieczkowska, S. M., Coimbra, D. R., Bevilacqua, G. G., & Steffens, R. D. (2020). The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *Journal of health psychology*, 25(9), 1176-1186.
- Arakaki, X., Arechavala, R. J., Choy, E. H., Bautista, J., Bliss, B., Molloy, C., . . . Kloner, R. A. (2023). The connection between heart rate variability (HRV), neurological health, and cognition: A literature review. *Frontiers in neuroscience*, 17.
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., D. L., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., . . . Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The journal of pain*, 20(6), 611-628.
- Arnold, L. M., Clauw, D., & McCarberg, B. (2011). Improving the recognition and. *Mayo Clinic Proc*, 457-464.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., . . . Keck, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 50(3), 944-953.

- Arnold, L., Hudson, J., Keck, P., Auchenbach, M., Javaras, K., & Hess, E. (2006). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, *67*(8), 1219-1225.
- Bair, M., Wu, J., Damush, T., Sutherland, J., & K., K. (2008). Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med*, *70*.
- Bannwarth, B., Blotman, F., Roué-Le Lay, K., Caubère, J. P., André, E., & Taïeb, C. (2009). Fibromyalgia syndrome in the general population of France: A prevalence study. *Joint bone spine*, *76*(2), 184-187.
- Bansal, D., Khan, M., & Salhan, A. (2009). A Review of Measurement and Analysis of Heart Rate Variability. *International Conference on Computer and Automation Engineering*, (p. 243-246). Bangkok.
- Barlow DH, C. B. (1996). *Fear, panic, anxiety, and disorders of emotion*. Lincoln: Nebraska symposium on motivation.
- Barlow, D. (2002). *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D., & D., B. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*.
- Bernik, M. S. (2013). Fibromyalgia Comorbid with Anxiety Disorders and Depression: Combined Medical and Psychological Treatment. *Curr Pain Headache Rep*, *17*(358).
- Bidari, A., & Ghaviel-Parsa, B. (2022). Nociplastic pain concept, a mechanistic basis for pragmatic approach to fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, *41*, 2939-2947.
- Bilgin, S., Arslan, E., Elmas, O., Yildiz, S., Colak, O. H., Bilgin, G., . . . Koklukaya, E. (2015). Investigation of the relationship between anxiety and heart rate variability in fibromyalgia: A new quantitative approach to evaluate anxiety level in fibromyalgia syndrome. *Computers in biology and medicine*, *67*, 126–135.
- Billman, G. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* .
- Bonnet, M., & Arand, D. (1997). Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 390-396.

- Borchers, A., & Gershwin, E. M. (2015). Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology volume*, 100-151.
- Bordoni, B., Escher, A. R., Cannadoro, G., & Tobbi, F. (2023). The Cognitive and Emotional Aspect in Fibromyalgia: The Importance of the Orofacial Sphere. *Cureus*, 15(3).
- Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12), 22-30.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., A. C., Blotman, F., Spaeth, M., . . . Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 39(6).
- Bucourt, E., Martailé, V., Mulleman, D., Goupille, P., Joncker-Vannier, I., Huttenberger, B., . . . Courtois, R. (2017). Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases. *Joint bone spine*, 84(2), 203-207.
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 44(1), 68-75.
- Catalá, P., Gutiérrez, L., Écija, C., & Peñacoba, C. (2023). Pathological Cycle between Pain, Insomnia, and Anxiety in Women with Fibromyalgia and its Association with Disease Impact. *Biomedicines*, 11, 148.
- Chalmers, J., Quintana, D., Abbott, M., & Kemp, A. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 5(80).
- Chand, S., & Raman, M. (2023). Anxiety. *StatPearls*.
- Chang, H., Fang, W., Wan, F., Tzeng, N., Liu, Y., Shyu, J., & Chang, C. (2020). Attenuated vagally-mediated heart rate variability at rest and in response to postural maneuvers in patients with generalized anxiety disorder. *Psychological Medicine*, 50(9), 1433-1441.
- Choy, E. P. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *MC health services research*, 10, 102.
- Chung, A. H., Gevirtz, R. N., Gharbo, R. S., Thiam, M. A., & Ginsberg, J. P. (2021). Pilot Study on Reducing Symptoms of Anxiety with a Heart Rate Variability

- Biofeedback Wearable and Remote Stress Management Coach. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 46(4), 347-358.
- Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: An Overview. *The American Journal of Medicine*, 122(S12), S3-13.
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15).
- Cohen, H., Neumann, L., Alhoshhle, A., Kotler, M., Abu-Shakra, M., & Buskila, D. (2001). Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 28(3), 581-589.
- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*, 29, 217-227.
- Coles, M., Weissmann, R., & Uziel, Y. (2021). Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatric Rheumatology*, 19(22).
- Conversano, C., Ciacchini, R., Orru, G., Bazzichi, M., Gemignani, A., & Miniati, M. (2020). Gender differences on psychological factors in fibromyalgia: A systematic review on male's experience. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), 174-185.
- Craske, M., & Stein, B. (2016). Anxiety. *The Lancet*, 3048-3059.
- Cygankiewicz, I., & Zareba, W. (2013). *Chapter 31 - Heart rate variability*, (Vol. 117). Handbook of Clinical Neurology, Elsevier.
- De Tommaso, M. F., Serpino, C., Vecchio, E., Franco, G., Sardaro, M., Delussi, M., & Livrea, P. (2011). Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *The journal of headache and pain*, 12(6), 629-638.
- Deodhar, A. A., Fisher, R. A., Blacker, C. V., & Woolf, A. D. (1994). Fluid retention syndrome and fibromyalgia. *British journal of rheumatology*, 576-582.
- Dersh, Polatin, & Gatchel. (2002). Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med*, 64, 773-786.
- Díaz-Toral, L. G., Banderas-Dorantes, T. R., & Rivas-Vilchis, J. F. (2017). Impact of Electroacupuncture Treatment on Quality of Life and Heart Rate Variability in Fibromyalgia Patients. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(2), 216-222.

- Dormal, V., Vermeulen, N., & Mejias, S. (2021). Is heart rate variability biofeedback useful in children and adolescents? A systematic review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 62(12), 1379-1390.
- Draghici, A., & Taylor, J. (2016). The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol*, 35(1).
- Edwards, R. R., Bingham, C. O., Bathon, J., & Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*, 55(2), 325-332.
- El-Sawy, N., El-Tantawi, G., Achmawi, G. H., Sultan, H., & Younis, S. (2012). Autonomic changes in fibromyalgia: Clinical and electrophysiological study. *Alexandria Journal of Medicine*, 48(3), 215-222.
- Eriksen, H., & Ursin, H. (2004). Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res*, 56(4), 445-448.
- Favaro, A., & Sambataro, F. (2021). *Manuale di Psichiatria*. Padova: Piccin Nuova Libreria .
- Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 78(2), 88-95.
- Fisher, A. J., & Newman, M. G. (2013). Heart rate and autonomic response to stress after experimental induction of worry versus relaxation in healthy, high-worry, and generalized anxiety disorder individuals. *Biol. Psychol.*, 93(1), 65-74.
- Fitzcharles, M. A., Shir, Y., Ablin, J. N., Buskila, D., Amital, H., Henningsen, P., & Häuser, W. (2013). Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evidence-based complementary and alternative medicine* , 528.
- Fitzcharles, M., D, D. C., & R., P. (2003). A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome. *J Rheumatol*, 30.
- Fuller-Thomson, E., Nimigon-Young, J., & Brennenstuhl, S. (2012). Individuals with fibromyalgia and depression: findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatology international*, 32(4), 853-862.
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative

- Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Frontiers in psychology*, 9, 377.
- Galvez-Sánchez, C., & Reyes del Paso, G. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4).
- Galvez-Sánchez, C., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. (2019). Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*, 117-127.
- Galvez-Sánchez, C., Montoro, C., Duschek, S., & Reyes del paso, G. (2020). Pain catastrophizing mediates the negative influence of pain and trait-anxiety on health-related quality of life in fibromyalgia. *Qualite of life Reserach*, 29, 1871-1881.
- Gavi, M. B., Vassalo, D. V., Amaral, F. T., Macedo, D. C., Gava, P. L., Dantas, E. M., & Valim, V. (2014). Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *PloS one*, 9(3).
- Giorgi, Sirotti, R., Marotto, Ablin, Salaffi, & Sarzi-Puttini. (2022). Fibromyalgia: one year review 2022. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
- Goessl, V., Curtiss, J., & Hofmann, S. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), 2578-2586.
- Goldberger, A. (1991). Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol Sci*, 6, 87-91.
- Goldenberg. (2019). Diagnosing Fibromyalgia as a Disease, an Illness, a State, or a Trait? *Arthritis care & research*, 71(3), 334-336.
- Goldenberg. (2023). Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. *UptoDate*.
- Goldenberg, D. L. (2009). Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *The American journal of medicine*, 122(12).
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European journal of pain*, 14(2).

- Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46, 1333-1343.
- Guinot, Launois, Favre-Juvin, & Maindet-Dominici. (2015). Fibromialgia: fisiopatologia. *EMC - Medicina Riabilitativa*, 22(2).
- Hadlandsmyth, K., Dailey, D., Rakel, B., Zimmerman, M., Vance, C., Merriwether, E., . . . Sluka, K. (2020). Somatic symptom presentations in women with fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety. *J Health Psychol*, 25(6), 819-829.
- Harris, R., & Clauw, D. (2006). How Do We Know That the Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 10(6), 403-407.
- 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), 1-10.
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M. (2019). Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(116).
- Hazes, J., Hayton, R., & Silman, A. (1993). A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *Journal Rheumatology*, 20, 1138-1142.
- Heymann, R. E., Paiva, E. S., Martinez, J. E., Helfenstein, M., Jr, R. M., Provenza, J. R., . . . Souza, E. J. (2017). New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Revista brasileira de reumatologia*, 57.
- IASP, I. A. (2017). *IASP terminology*. Tratto da IASP: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Centralsensitization>
- Janssens, K. A., Zijlema, W. L., Joustra, M. L., & Rosmalen, J. G. (2015). Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 77(4), 449-457.
- Jensen, K. B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., . . . Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain*, 8(32).
- Jones, G. T., Atzeni, F., Beasley, M., Flüß, E., Sarzi-Puttini, P., & Macfarlane, G. J. (2015). The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the

- American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis & rheumatology*, 67(2), 568-575.
- Kaleycheva, N., Cullen, A., Evans, R., Nicholson, T., & Chalder, T. (2021). The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Psychol med*, 177-193.
- Kaltsas, G., & Tsiveriotis, K. (2020). Fibromyalgia. *Endotext*.
- Kelley, G., Kelley, K., & Callahan, L. (2022). Are There Interindividual Differences in Anxiety as a Result of Aerobic Exercise Training in Adults With Fibromyalgia? An Ancillary Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*, 103(9), 1858-1865.
- Kessler, Ruscio, Shear, & Wittchen. (2010). Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 2, 21-35.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T. (2005). Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.*, 10(1), 88-101.
- Kleykamp, B. A., Ferguson, M. C., McNicol, E., Bixho, I., Arnold, L. M., Edwards, R. R., . . . Dworkin, R. H. (2021). The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 166-174.
- Knight, S. (2013). Paediatric chronic fatigue syndrome: complex presentations and protracted time to diagnosis. *J Paediatr Child Health*, 49, 919-924.
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J. A., R. A., . . . Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, 157(7), 1382-1386.
- Krause, A., Prather, A., Wager, T., Lindquist, M., & Walker, M. (2019). The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. *J Neurosci*, 39, 2291-2300.
- Kulshreshtha, P., Gupta, R., Yadav, R. K., Bijlani, R. L., & Deepak, K. K. (2012). Effect of low-dose amitriptyline on autonomic functions and peripheral blood flow in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Medicine*, 13(1), 131-136.

- Kurtze, N., Gundersen, K., & Svebak, S. (1990). The role of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among subgroups of fibromyalgia patients. *The British journal of medical psychology*, 71(2), 185-194.
- Leary, M. R., & Hoyle, R. H. (2009). *Handbook of individual differences in social behavior*. Guildford Press.
- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in psychology*.
- Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., O., I., & Martinez-Lavin, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res Ther*.
- Madona, P., Basti, R. I., & Zain, M. M. (2021). PQRST wave detection on ECG signals. *Gaceta sanitaria*, 35(suppl 2), 364–369.
- Maixner, W., Fillingim, R. B., Williams, D. A., Smith, S. B., & Slade, G. D. (2016). Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *The journal of pain*, 17(9), 93-107.
- Martinez-Lavin, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 9, 216.
- Martínez-Lavín, M., & Hermosillo, A. G. (2000). Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 29(4), 197-199.
- Martinez-Lavin, M., Hermosillo, A., Rosas, M., & Soto, M. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia – a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*, 41(11), 1966-171.
- Martínez-Martínez, L. A., Mora, T. V., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 20(3), 146-150.
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*, 4(1), 46-61.

- McDowell, C. P., Cook, D. B., & Herring, M. P. (2017). The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise*, 49(9), 1868-1876.
- Meyer, H. P. (2002). Myofascial pain syndrome and its suggested role in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Current pain and headache reports*, 6(4), 274-283.
- Mory, L. N., De Oliveira Fernandes, D., Mancini, C., Mouthon, M., & Chabwine, J. N. (2022). The affective dimension of pain appears to be determinant within a pain–insomnia–anxiety pathological loop in fibromyalgia: a case-control study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3296.
- Moss, D., & Shaffer, F. (2017). The application of heart rate variability biofeedback to medical and mental health disorders. *Biofeedback*, 45(1), 2-8.
- Mostoufi, S. M., Afari, N., Ahumada, S. M., Reis, V., & Wetherell, J. L. (2012). Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. *Journal of psychosomatic research*, 72(1), 39-44.
- Mostoufi, S. M., Afari, N., Ahumada, S. M., Reis, V., & Wetherell, J. L. (2012). Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. *Journal of psychosomatic research*, 72(1), 39–44.
- Mundal, I., Grawe, R., Bjorngaard, J., & Linaker, O. (2014). Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: The HUNT study. *BMC Musculoskeletal Disord*.
- Nijs, J., George, S., Clauw, D., Fernández-de-las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., . . . Huysmans, E. (2021). Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*, 3(5), 383-392.
- Offenbaecher, M. B., Jonge, S. D., Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism*, 42(11), 2482-2488.
- Papadopoulou, M., Papapostolou, A., & Bakola, E. (2022). Neurophysiological and ultrasonographic comparative study of autonomous nervous system in patients

- suffering from fibromyalgia and generalized anxiety disorder. *Neurol Sci*, 43, 2813-2821.
- Peters, M. L., Vlaeyen, J. W., & van Drunen, C. (2000). Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain*, 86, 283-292.
- Pham, T., Lau, Z. J., Chen, S. H., & Makowski, D. (2021). Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*, 21(12), 3998.
- Pham, T., Lau, Z., Chen, S., & Makowski, D. (2021). Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors (Basel)*, 21(12).
- Pisetsky, D. S., & McClean, G. (2009). Pain in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Pain Management Secrets*, 170-183.
- Pittig, A., Arch, J. J., Lam, C. W., & Craske, M. G. (2013). Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87(1), 19-27.
- Prados, G., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Pichot, V., Medina-Casado, M., & Chouchou, F. (2022). Effect of Cognitive-Behavioral Therapy on Nocturnal Autonomic Activity in Patients with Fibromyalgia: A Preliminary Study. *Brain sciences*, 12(7), 947.
- Pumprla, J., Howorka, K., Groves, D., Chester, M., & Nolan, J. (2002). Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International journal of cardiology*, 84(1), 1-14.
- Quartana, P., Campbell, C., & Edwards, R. (2009). Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*, 9(5), 745-758.
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(356).
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr. Opin. Neurobiol*, 12, 195-204.

- Raspe, H., & Croft, P. (1995). Fibromyalgia. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 9(3), 599-614.
- Reisine, S., Fifield, J., & Walsh, S. (2008). Employment and health status changes among women with fibromyalgia: a five year study. *Arthritis Rheum*, 59.
- Ren, K., & Dubner, R. (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine*, 16(11), 1267–1276.
- Reneau, M. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback to Treat Fibromyalgia: An Integrative Literature Review. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 21(3), 225-232.
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84(1), 65-75.
- Rodríguez-Almagro, D., Del Moral-García, M., López-Ruiz, M., Cortés-Pérez, I., Obrero-Gaitán, E., & R., L.-V. (2023). Optimal dose and type of exercise to reduce pain, anxiety and increase quality of life in patients with fibromyalgia. A systematic review with meta-analysis. *Front Physiol*, 12.
- Rodríguez-Liñares, L., Méndez, A. J., Lado, M. J., Olivieri, D. N., Vila, X. A., & Gómez-Conde, I. (2011). An open source tool for heart rate variability spectral analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, 103(1), 39-50.
- Rosen, J. B., & Schlinkin, J. (1998). From normal fear to pathological anxiety. *Psychological review*, 105(2), 325-350.
- Sammito, S., & Böckelmann, I. (2015). Heart rate variability analysis. *Heart*, 40(Suppl 1), 76-84.
- Sañudo, B., Carrasco, L., de Hoyo, M., Figueroa, A., & Saxton, J. M. (2015). Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise program for women with fibromyalgia. *Clinical and experimental rheumatology*, 33(1 suppl 88), 41-45.
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16.
- Schmidt, J. E., Joyner, M., Tonyan, M. T., Reid, I., & Hooten, M. (2011). Psychological and Physiological Correlates of a Brief Intervention to Enhance Self-Regulation in Patients with Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 20(3), 211-221.

- Seto, A., Han, X., Price, L., Harvey, W., Bannuru, R., & Wang, C. (2019). The role of personality in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 38(1), 149-157.
- Seung-Geun, L., & Geun-Tae, K. (2023). Etiopathogenesis of Fibromyalgia. *Journal of Electrodiagnosis and Neuromuscular Diseases*, 25(1), 1-18.
- Severeijns, R., Van den Hout, M. A., Vlaeyen, J. W., & Picavet, S. J. (2002). Pain catastrophizing and general health status in a large Dutch community sample. *Pain*, 99, 367-376.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*, 5, 258.
- Shaffer, F., & Venner, J. (2013). Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback*, 41(1), 13-25.
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*.
- Signorini, G. (2019). When fear does not serve survival: anxiety disorders viewed within a developmentally appropriate context. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28, 1-3.
- Silke, R., Dimitri, M. V., André, S., Geert, C., & Claus, V. (2017). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: Normal interoceptive, but reduced self-regulatory capacity. *Journal of Psychosomatic Research*, 93, 48-54.
- Siracusa, R., Paola, R., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol*, 22(8).
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338.
- Smith, H., Harris, R., & Clauw, D. (2011). Fibromyalgia. *Essentials of pain medicine*, 345-350.
- Smith, M., & Haythornthwaite, J. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, 119-132.
- Spaeth, M. (2009). Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 11(117).

- Stahl, S., & Briley, M. (2004). Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol*, 9-13.
- Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol*, 3(5), 475-483.
- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 52-54.
- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 52-64.
- Thieme, K., Rose, U., Pinkpank, T., Spies, C., Turk, D. C., & Flor, H. (2006). Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(5), 671-679.
- Thieme, K., Turk, D., & Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med*, 66(6), 837-44.
- Tillisch, J., Labus, B., Nam, J., Bueller, S., Smith, B., Suyenobu, J., . . . Mayer. (2012). Neurokinin-1-receptor antagonism decreases anxiety and emotional arousal circuit response to noxious visceral distension in women with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(3), 360-367.
- Tracey, K. J. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation*, 117(2), 289-296.
- Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-La-Peña, M. (2015). Suicidality in chronic pain: predictors of suicidal ideation in fibromyalgia. *Pain Pract*, 15(4), 323-332.
- Turk, D. C., Robinson, J. P., & Burwinkle, T. (2004). Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *The journal of pain*, 5(9), 483-490.
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., . . . Sommer, C. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 136(6), 1857-1867.

- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(3), 593-601.
- Vlaeyen, J. W., Crombez, G., & Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, *157*, 1588-1589.
- Vlaeyen, J., & Linton, S. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, *85*, 317-332.
- Walitt, B., Čeko, M., Khatiwada, M., Gracely, J. L., Rayhan, R., - VanMeter, J. W., & Gracely, R. H. (2016). Characterizing "fibrofog": Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *NeuroImage. Clinical*, *11*, 173-180.
- Walitt, B., Katz, R., Bergman, J., & Wolfe, F. (2016). Three-Quarters of Persons in the US Population Reporting a Clinical Diagnosis of Fibromyalgia Do Not Satisfy Fibromyalgia Criteria: The 2012 National Health Interview Survey. *PLOS ONE*, *11*(6).
- White, K., Speechley, M., & Ostbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *The Journal of Rheumatology*, *26*(7), 1570-1576.
- Wolfe, F., & Anderson J, H. D. (1997). Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum*, *40*.
- Wolfe, F., & Rasker, J. (2021). The Evolution of Fibromyalgia, Its Concepts, and Criteria. *Cureus*, *13*(11).
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., . . . Walitt, B. (2016). Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *46*(3).
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., . . . Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, *62*(5).
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., . . . Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for

- the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*, 32(2).
- Woo, A. (2010). Depression and Anxiety in Pain. *Rev Pain*, 4(1), 8-12.
- Wu, Y. L., Huang, C. J., Fang, S. C., Ko, L. H., & Tsai, P. S. (2018). Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychosomatic medicine*, 80(5), 432-438.
- Wuk, b., & Kwon, K. (2020). ECG PQRST complex detector and heart rate variability analysis using temporal characteristics of fiducial points. *Biomedical Signal Processing and Control*, 66.
- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. *Progress in cardiovascular diseases*, 55(3), 321-331.
- Yunus, M. (2008). Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*, 37, 339-352.
- Zetterman, T., Markkula, R., Miettinen, T., & Kalso, E. (2023). Heart rate variability responses to cognitive stress in fibromyalgia are characterised by inadequate autonomous system stress responses: a clinical trial. *Sci Rep*, 13, 700.