



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di PSICOLOGIA GENERALE

Corso di laurea magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea magistrale

**Un test per la discriminazione della
tensione muscolare in pazienti con
diagnosi di cefalea primaria**

**A muscle tension discrimination test in patients
diagnosed with primary headache**

Relatrice

Prof.ssa Daniela Palomba

Correlatrice

Dott.ssa Elisabetta Patron

Laureanda: Bianca Amadio

Matricola: 2058611

Anno accademico 2022/2023

INDICE

GLOSSARIO	3
RIASSUNTO	4
ABSTRACT	5
CAPITOLO 1: Dolore cronico e Cefalea	
1.1 Il dolore cronico.....	7
1.1.1 Prevalenza, incidenza e costi.....	8
1.1.2 I modelli di studio sul dolore cronico.....	10
1.1.3 La classificazione del dolore cronico.....	13
1.1.4 I fattori di rischio.....	23
1.2 La cefalea.....	27
1.2.1 I criteri di classificazione.....	27
1.2.2 Emicrania.....	28
1.2.3 Emicrania cronica.....	31
1.2.4 Cefalea tensiva cronica.....	32
1.2.5 I fattori predisponenti la cronicizzazione della cefalea e la comorbidità psicopatologica.....	34
CAPITOLO 2: Interocezione e percezione del dolore	
2.1 L'interocezione	38
2.2 La neurobiologia dell'interocezione.....	39
2.3 Le quattro dimensioni dell'interocezione.....	45
2.4 I questionari sull'interocezione e misure self-report	46
2.5 La compromissione dell'interocezione e il Sé Corporeo	53
2.6 La percezione del dolore e della tensione somatica	58
CAPITOLO 3: La ricerca	
3.1 Introduzione.....	64
3.2 Metodo.....	66
3.2.1 I partecipanti.....	69
3.2.2 Materiali.....	71
3.3 Procedura.....	72

3.4 Riduzione dei dati e analisi statistiche.....	73
3.5 Risultati.....	75
3.6 Discussione e conclusioni.....	78
BIBLIOGRAFIA.....	83

GLOSSARIO

- ACC: Anterior Cingula Cortex (Corteccia Cingolata Anteriore)
- AIC: Anterior Insular Cortex (Corteccia Insulare Anteriore)
- ATM: Articolazione Temporo-Mandibolare
- CDC: Centers for Disease Control (Centri per il Controllo delle Malattie)
- ICHD-II: International Classification of Headache Disorders (Classificazione Internazionale delle Cefalee-II)
- CRPS: Complex Regional Pain Syndrome (Sindrome Dolorosa Regionale Complessa)
- CTTH: Chronic Tension-Type Headache (Cefalea di Tipo Tensivo Cronica)
- CWP: Chronic Widespread Pain (Dolore Cronico Diffuso)
- FMD: Functional Motor Disorders (Disturbi Motori Funzionali)
- FMS: Fibromyalgia Syndrome (Sindrome da Fibromialgia)
- HDT: Heartbeat Discrimination Test (Test di Discriminazione dei Battiti Cardiaci)
- IAcc: Interoceptive Accuracy (Accuratezza Interocettiva)
- IASP: International Association for the Study of Pain (Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore)
- IC: Insular Cortex (Corteccia Insulare)
- IHS: International Headache Society (Società Internazionale delle Cefalee)
- PCC: Posterior Cingulate Cortex (Corteccia Cingolata Posteriore)
- SS1: Corteccia Somatosensoriale Primaria
- SS2: Corteccia Somatosensoriale Secondaria
- TAC: Trigeminal Autonomic Cephalalgias (Cefalee Autonomiche del Trigemino)
- THISQ: Three-Domain Interoceptive Sensations Questionnaire (Questionario sulle Sensazioni Interoceptive in Tre Domini)
- TMD: Temporomandibular Disorder (Disturbo Temporo-Mandibolare)
- TTH: Tension-Type Headache (Cefalea di Tipo Tensivo)
- VMPFC/OFC: Ventromedial Prefrontal Cortex/Orbitofrontal Cortex (Corteccia Ventromediale Prefrontale/Corteccia Orbitofrontale)

RIASSUNTO

La letteratura evidenzia come le persone affette da dolore cronico mostrino incrementati livelli di tensione muscolare, anche a riposo, e come questo possa portare dolore persistente. In questo contesto è stato suggerito che le persone affette da dolore cronico presentino anche una ridotta percezione della tensione muscolare, intesa come una alterata capacità nel discriminare diversi stati di tensione muscolare. Flor, Birbaumer e Turk (1990) hanno suggerito che una percezione inadeguata e la conseguente incapacità di regolare i livelli di tensione muscolare possono contribuire alla persistenza di un'elevata tensione muscolare e quindi dei livelli di dolore rilevati.

L'obiettivo del presente studio è stato testare un compito di discriminazione della tensione muscolare in un gruppo di pazienti con cefalea primaria cronica.

Sono stati reclutati pazienti con cefalea primaria cronica e un gruppo di controllo pareggiati per età e sesso presso il Servizio di Diagnosi e Terapia dei Disturbi d'Ansia e Psicosomatici del Centro Gruber di Bologna e il Servizio di Psicofisiologia del L.I.R.I.P.A.C. (Laboratori Interdipartimentali per la Ricerca Psicologica Applicata e Clinica) dell'Università degli Studi di Padova. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una rilevazione elettromiografica (EMG) del muscolo frontale (sito algico) e del muscolo bicipite (sito aspecifico) sia a riposo, che durante l'esecuzione del test di discriminazione della tensione muscolare e hanno completato il *Body Perception Questionnaire* (BPQ) come misura soggettiva di sensibilità dei segnali corporei. I partecipanti, infine, hanno compilato un questionario relativo alle disposizioni di coping abituali (tendenza alla catastrofizzazione o presenza di risorse) nei confronti del dolore.

Dai risultati è emerso che, rispetto al gruppo di controllo, pazienti con cefalea primaria cronica presentano: una maggiore tensione muscolare a riposo specifica per il distretto algico (muscolo frontale); una ridotta capacità discriminativa della tensione muscolare specifica per il distretto algico (muscolo frontale); una ridotta sensibilità ai segnali corporei rilevata tramite questionario self-report, rispetto al gruppo di controllo. Nei pazienti con cefalea è emersa inoltre una correlazione significativa tra la ridotta capacità discriminativa e il livello di tensione muscolare a riposo specifica per il distretto algico (muscolo frontale) e una correlazione tra capacità discriminativa e strategie di coping. Questi dati vanno a sostegno dell'ipotesi che una inadeguata discriminazione della

tensione muscolare possa associarsi ad una incapacità di regolare i livelli di tensione muscolare.

I risultati del presente studio lasciano ipotizzare che deficit nella percezione e discriminazione della tensione muscolare possano contribuire al dolore cronico nei pazienti con cefalea primaria. Studi futuri dovranno indagare se una inadeguata discriminazione della tensione muscolare possa essere un meccanismo che contribuisce alla cronicizzazione del dolore attraverso la valutazione di caratteristiche cliniche del dolore e di tratti di personalità associati al mantenimento del dolore (es. catastrofizzazione) in pazienti con cefalea primaria cronica.

Parole chiave: dolore cronico, cefalea, tensione muscolare, interocezione

Abstract

Scientific literature suggests that individuals with chronic pain often exhibit high muscle tension, even when at rest, which can be related to the persistence of pain. These individuals may have difficulty in perceiving muscle tension, or rather discriminating between different levels of it. According to Flor, Birbaumer, and Turk (1990), a lack of perception and inability to regulate muscle tension could contribute to the maintenance of elevated muscle tension and, consequently, pain.

The aim of this study was to test a muscle tension discrimination task in a group of patients with chronic primary headache. Patients with chronic primary headache and a control group matched for age and gender were recruited at the Servizio di Diagnosi e Terapia dei Disturbi d'Ansia e Psicosomatici (Centro Gruber, Bologna) and at the Servizio di Psicofisiologia del L.I.R.I.P.A.C. (Laboratori Interdipartimentali per la Ricerca Psicologica Applicata e Clinica), University of Padova.

All the subjects submitted the electromyographic (EMG) recordings of the frontal muscle (pain site) and the biceps muscle (non-pain site), both at rest and during the muscle tension discrimination test. They also completed the *Body Perception Questionnaire (BPQ)* as a measure of subjective sensitivity to bodily signals. Additionally, participants filled out a

questionnaire regarding their typical coping strategies (tendency to catastrophize or presence of resources) related to pain.

The results have shown that patients with chronic primary headache exhibited higher muscle tension at rest in the specific pain area (frontal muscle), comparing with the control group. They also displayed a reduced ability to discriminate muscle tension in the pain area (frontal muscle) and lower sensitivity to bodily signals in the self-report questionnaire, comparing with the control group. There was a significant correlation between reduced discrimination ability and muscle tension levels at rest in the pain area (frontal muscle) among patients with headache. Also, it was found a correlation between discrimination ability and coping strategies. These findings support the hypothesis that inadequate discrimination of muscle tension may be associated with an inability to regulate muscle tension levels.

The results of this study suggest that deficits in perceiving and discriminating muscle tension may contribute to chronic pain in patients with chronic primary headache. Future studies should investigate whether inadequate muscle tension discrimination contributes to the chronicity of pain, by evaluating clinical pain characteristics and personality traits associated with pain maintenance (e.g., catastrophizing) in patients with chronic primary headache.

Keywords: chronic pain, headache, muscle tension, interoception

CAPITOLO 1

Dolore cronico e Cefalea

1.1. Il dolore cronico

Il dolore è tra le esperienze più significative dell'umanità ed è comunemente inteso come segnale di danno all'integrità del corpo, come una conseguenza attesa di malattie acute, lesioni, interventi chirurgici e si risolve molto spesso con la guarigione.

L'esperienza di dolore cronico è una questione completamente diversa. Il dolore che persiste oltre il periodo previsto di guarigione o risoluzione della fonte del dolore ha uno scopo poco o nulla utile e può rappresentare un evento devastante per il proprio senso di benessere.

Sfortunatamente, diversi studi suggeriscono che la maggioranza delle persone che vivono nelle società occidentali possono soffrire di dolore persistente ad un certo punto della loro vita, alcuni hanno suggerito che il dolore cronico sia considerato una crisi di salute pubblica (Kerns et al., 2011).

Il dolore cronico è definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata o simile a quella collegata a un danno tissutale reale o potenziale. Tra le quattro principali cause di anni persi per disabilità, tre di queste (mal di schiena, disturbi muscoloscheletrici e dolore) sono condizioni di dolore cronico. Il dolore è il principale sintomo che induce una persona a consultare un medico. I primi dieci motivi di consultazione medica includono il mal di schiena, il mal di testa e l'artrosi la quale, pur non essendo un sintomo, è una condizione sottostante al dolore cronico.

Il Global Burden of Disease Study 2016 ha affermato che l'elevata importanza del dolore e delle malattie relative sono la principale causa di disabilità e carico di malattia a livello globale. In tutto il mondo, l'onere causato dal dolore cronico è in aumento: 1,9 miliardi di persone sono risultate affette da cefalee ricorrenti di tipo tensivo, che erano la condizione cronica sintomatica più comune (Mills et al., 2019).

L'epidemiologia, lo "studio della distribuzione e dei determinanti di stati o eventi relativi alla salute in popolazioni specifiche e le applicazioni di questo studio per controllare i problemi di salute", è fondamentale per comprendere il dolore cronico. Secondo

L'International Association for the Study of Pain, il dolore cronico è "dolore che è persistito oltre il normale tempo di guarigione dei tessuti", a cui, in assenza di altri fattori, si fa generalmente riferimento essere 3 mesi. L'epidemiologia, attraverso metodologie di rilevazione e campionamento, consente lo studio della distribuzione del dolore cronico, l'identificazione dei fattori di rischio ad esso associati e l'andamento della sua incidenza nel tempo, così da fornire stime sulla prevalenza di tale condizione in contesti geografici e temporali.

1.1.1. Prevalenza, incidenza e costi

La prevalenza rappresenta la porzione di individui, in una determinata popolazione a rischio, che nel momento attuale soffrono di una determinata condizione. Per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico, le stime variano ampiamente in base alla definizione del caso e ai metodi di accertamento, al luogo temporale e alla popolazione. Secondo uno studio condotto dai Centers for Disease Control (CDC), i tassi di prevalenza del dolore cronico variano in maniera significativa, dall'11% al 40%. Mentre vi è una scarsità di prove che esaminano il dolore cronico nei bambini e negli adolescenti, la letteratura disponibile suggerisce che i pazienti più anziani hanno una maggiore prevalenza di dolore cronico rispetto ai gruppi di pazienti più giovani. Gli anziani tendono a presentare più di una condizione medica cronica, oltre al dolore; la multimorbilità influenza l'esperienza e la gestione del dolore, che appaiono più complesse. Con l'aumentare dell'età aumenta la multi-morbilità; più è avanzata l'età di un paziente, più è probabile che abbia sperimentato stimoli nocivi o lesioni che possono scatenare dolore cronico. Tuttavia, il dolore cronico non è limitato ai gruppi di età più avanzata. Uno studio condotto in 42 paesi ha identificato che il dolore cronico auto-riferito tra le popolazioni adolescenti era comune: il 20,6% dei giovani ha provato dolore in almeno due siti di mal di testa, stomaco e mal di schiena. Il dolore cronico colpisce fino al 30% dei soggetti di età compresa tra 18 e 39 anni. L'età più giovane sembra essere un fattore di rischio per il dolore cronico post-chirurgico (Mills et al., 2019). I dati del CDC hanno rilevato tassi di prevalenza più elevati nelle donne, individui con background socioeconomici inferiori, veterani militari e persone che risiedono nelle aree rurali. Per quanto riguarda la razza e l'etnia, gli studi sono misti, con alcuni che riportano i tassi più alti tra i bianchi non ispanici, rispetto a qualsiasi altro gruppo, mentre la maggior parte ha riportato una

maggior prevalenza nelle minoranze razziali ed etniche, come gli afroamericani e le popolazioni indigene. Prove recenti suggeriscono che la prevalenza della lombalgia cronica, la condizione di dolore più comune, sta aumentando a tassi allarmanti (Cohen et al., 2021).

L'incidenza è un costrutto che, invece, si riferisce ai nuovi casi inerenti a una determinata condizione, che si sviluppano in un determinato periodo di tempo. Per quanto riguarda il dolore cronico, uno studio longitudinale condotto da Cohen e colleghi nel 2021 ha riportato un tasso di incidenza annuale pari al 8,3%, con un tasso di guarigione del 5,4% (Cohen et al., 2021). Numerose evidenze mostrano che le differenze sia nel sesso biologico che all'identità di genere sono correlate alla modalità con cui uomini e donne provano dolore: gli uomini hanno meno probabilità di riportare dolore cronico rispetto alle donne, perché appaiono meno inclini a renderlo noto. Le ragazze, al contrario, hanno maggiori probabilità di segnalare dolore in più siti rispetto ai ragazzi. Una recente revisione sistematica ha rilevato che le donne che soffrono di dolore hanno maggiori probabilità di utilizzare strategie di coping disadattive, che le predispongono al dolore cronico e a una minore capacità funzionale. È stato dimostrato che le donne che hanno una soglia del dolore e una tolleranza inferiori, hanno maggiori probabilità di sperimentare una maggiore intensità e spiacevolezza con il dolore (Mills et al., 2019).

I costi economici del dolore cronico sono notevoli. Un rapporto dell'Institute of Medicine, pubblicato nel 2010, ha stimato che il dolore cronico affligge circa un americano su tre, con un costo compreso tra 560 e 635 miliardi di dollari all'anno in spese mediche e perdita di produttività. Questa stima non include il costo delle cure per individui istituzionalizzati (come detenuti o pazienti di case di cura), personale militare e bambini, o i costi associati all'assistenza. Un rapporto più recente ha rilevato che il costo medio annuo per ognuno degli australiani che convivono con il dolore cronico, pari al 15,4% della popolazione, varia dai 22 mila ai 42 mila dollari australiani (Cohen et al., 2021). Negli ultimi decenni, il campo della medicina e della scienza del dolore si è sviluppato rapidamente, come dimostrato dall'aumento del volume di contenuti correlati al dolore nella letteratura scientifica, dallo sviluppo dei curricula sul dolore e dalla disponibilità di linee guida per la pratica clinica. Il Congresso degli Stati Uniti ha designato il periodo dal 2001 al 2010 come il Decennio del controllo e della ricerca sul dolore e nel 2001 la Joint Commission, la principale organizzazione di accreditamento sanitario negli Stati Uniti, ha promulgato

gli standard per la valutazione e la gestione del dolore. Nell'ultimo decennio, numerose iniziative legislative si sono fatte strada attraverso il Congresso e, più di recente, sono state firmate leggi a sostegno del miglioramento della cura del dolore nelle strutture sanitarie del Department of Veterans Affairs e del Department of Defense (Kerns et al., 2011).

1.1.2. I modelli di studio sul dolore cronico

Secondo la “teoria del controllo del cancello” di Melzack e Wall (1965), il dolore è il prodotto dell’interazione tra due tipi di segnali nel nostro sistema nervoso: gli input neurali ascendenti che viaggiano dai recettori periferici e i segnali discendenti provenienti dal sistema nervoso centrale. Essi agiscono come “cancelli” neurali e modulano la percezione del dolore, amplificandola o attenuandola. L’intensità del dolore è quindi suscettibile all’influenza di fattori diversi, che includono aspetti emotivo-affettivi, stress, aspettative e credenze inerenti al dolore.

Il modello biopsicosociale postula il dolore e la disabilità come interazioni multidimensionali e dinamiche tra fattori biologici, psicologici e sociali che si influenzano reciprocamente (si veda Figura 1.1).

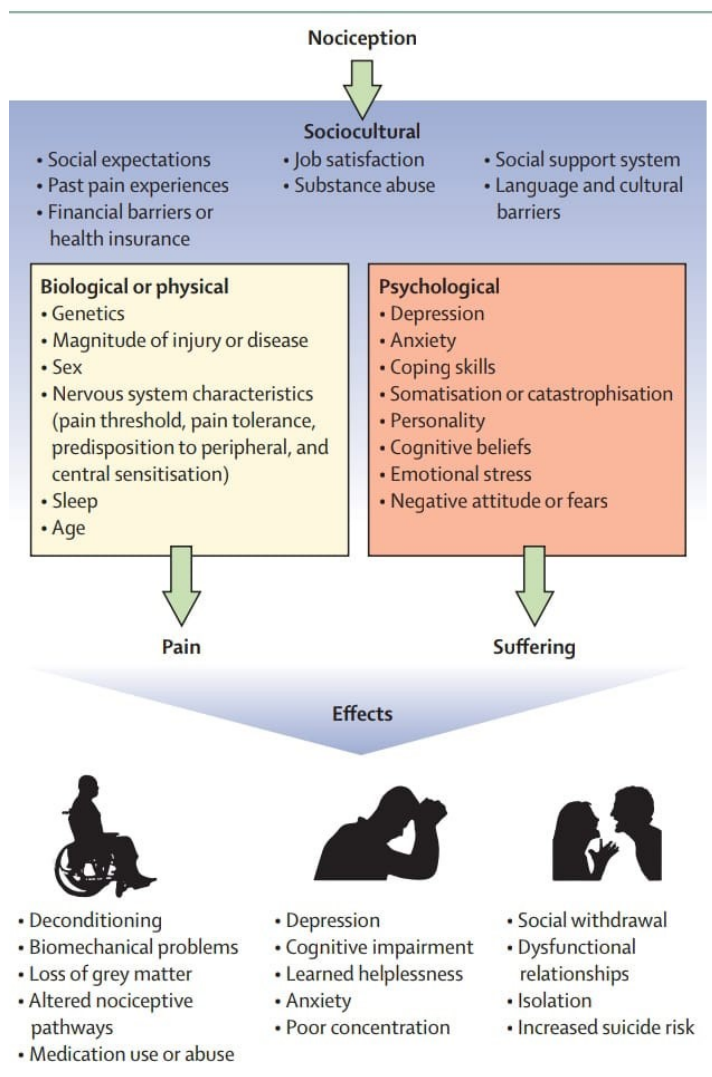


Figura 1.1: Il modello biopsicosociale che mostra la complessa interazione tra dolore cronico e fattori biologici, psicologici e sociali (Cohen et al., 2021).

I fattori biologici che contribuiscono alla genesi includono la genetica, l'età, il sesso, il sonno, gli ormoni e i sistemi endogeni di oppiacei. Il dolore cronico è associato a cambiamenti fisiopatologici e anatomici deleteri, tra cui la sensibilizzazione periferica e centrale, lo sviluppo di nuove connessioni neurali e alterazioni cerebrali specifiche della patologia. La sensibilizzazione periferica riguarda i recettori periferici che, essendo esposti in maniera continua e sistematica a stimoli dolorosi, sviluppano una maggiore sensibilità a tali stimoli e, di conseguenza, il tessuto circostante diventa più suscettibile al dolore. La sensibilizzazione centrale, invece, riguarda un incremento dell'eccitabilità dei neuroni del midollo spinale e una ristrutturazione delle vie neurali, con conseguente amplificazione dell'intensità e della durata del segnale doloroso (Cohen et al., 2021). I

cambiamenti neuroplastici che interessano le connessioni tra neuroni possono contribuire all'insorgenza e al mantenimento del dolore cronico e non sono necessariamente causati dalla nocicezione, ma anche da fattori psicosociali come stress, ansia, depressione e isolamento sociale (Cohen et al., 2021). Il dolore cronico ha un impatto diversificato sui processi biologici, uno degli effetti è la soppressione dell'immunità cellulo-mediata e dell'immunità umorale. Il dolore cronico, infatti, può influenzare negativamente il sistema immunitario e rendere il corpo più vulnerabile a infezioni e malattie. Un altro aspetto importante riguarda l'alterazione dell'espressione genica: il dolore cronico ha la capacità di modificare l'attività dei geni nei processi di infiammazione e di risposta al dolore, perpetuando la condizione dolorosa (Cohen et al., 2021). Inoltre, il dolore cronico è in grado di attuare una trasformazione dei nervi che normalmente trasmettono segnali non dolorosi, i quali acquisiscono la capacità di esprimere la sostanza P, coinvolta nella trasmissione dei segnali di dolore, diventando nervi nocicettivi (Cohen et al., 2021). I fattori socioculturali associati al dolore cronico includono il basso livello di istruzione, la cultura e lo scarso supporto sociale. Come principale causa di disabilità, il dolore cronico interferisce con la capacità di un individuo di lavorare e può portare a conseguenze finanziarie di povertà. Il dolore cronico influisce sulle relazioni e sull'autostima, ed è associato a più alti tassi di divorzio e suicidio e a un aumentato rischio di abuso di sostanze (Cohen et al., 2021).

Più recentemente, Melzack e altri hanno esteso la visione del modello biopsicosociale e descritto una "teoria neuromatrix del dolore" che evidenzia una firma neurale più complessa, ampiamente distribuita e caratteristica nel cervello (Melzack 2005). Una vasta, ampia e crescente letteratura empirica continua a fornire informazioni sempre più sofisticate sui fattori psicologici e comportamentali chiave che influenzano in modo affidabile la perpetuazione, se non lo sviluppo, del dolore e della disabilità correlata al dolore. I primi lavori si sono concentrati sull'identificazione di fattori di personalità ipotizzati essere causalmente correlati allo sviluppo del dolore cronico, come una predisposizione a negare il disagio emotivo e/o interpersonale, un focus somatico dell'attenzione o la visualizzazione di caratteristiche associate a una "propensione alla depressione" (Melzack 2005).

Il modello comportamentale operante di Fordyce (1976) ha permesso di comprendere il contesto dell'apprendimento sociale attraverso le euristiche, identificando il ruolo delle

contingenze sociali (ad esempio, espressioni di simpatia da parte di familiari e amici, indennità di invalidità e prescrizione di farmaci) per le espressioni palesi di dolore, definite "comportamenti del dolore" (ad esempio, verbali e paraverbali espressioni di dolore, visite mediche ed evitamento di attività lavorative e responsabilità sociali). La prospettiva cognitivo-comportamentale di Turk et al. (1983) rimane un modello dominante nel campo e continua a incoraggiare la ricerca che ha portato all'identificazione di fattori cognitivi e altri fattori psicologici che sembrano essere fortemente e attendibilmente associati positivamente alla gravità del dolore e alla disabilità. Tra i fattori che hanno il più forte supporto empirico ci sono costrutti come la catastrofizzazione del dolore, l'evitamento della paura, la bassa autoefficacia e la mancanza di controllo percepito e coping passivo del dolore.

1.1.3. La classificazione del dolore cronico

Una classificazione sistematica del dolore cronico è stata sviluppata da una task force dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP). Questa classificazione (si veda Figura 1.2) distingue le sindromi dolorose croniche primarie e secondarie, integra le diagnosi di dolore esistenti, comprese le cefalee, e fornisce definizioni precise e ulteriori caratteristiche del dolore cronico, le rispettive diagnosi secondo il modello di contenuto dell'OMS per l'ICD-11, inclusa la gravità del dolore, il suo decorso temporale e l'evidenza di fattori psicologici e sociali. Queste diagnosi del dolore sono state implementate nell'undicesima versione dell'ICD rilasciata dall'OMS nel giugno 2018 (Treede et al., 2019).

Il dolore cronico è stato precedentemente definito come dolore che persiste oltre il normale tempo di guarigione e quindi manca della funzione di avvertimento acuta della nocicezione fisiologica. Il concetto di persistenza oltre la normale guarigione può essere applicato al dolore dopo l'intervento chirurgico e il concetto di mancanza di funzione di avvertimento all'emivisione, ma questi concetti sono difficili da verificare in altre condizioni come i dolori muscolo scheletrici cronici o neuropatici. Pertanto, è stato scelto un criterio puramente temporale: il dolore cronico è un dolore che dura o ricorre per più di 3 mesi.

Il dolore cronico è il "codice genitore" per altri 7 codici che comprendono i gruppi

cl clinicamente rilevanti più comuni delle condizioni di dolore cronico (si veda figura 1.2): dolore primario cronico; dolore cronico correlato al cancro; dolore cronico post-operatorio o post-traumatico; dolore neuropatico cronico; cefalea secondaria cronica o dolore orofacciale; dolore viscerale secondario cronico; dolore muscoloscheletrico secondario cronico (Treede et al., 2019).

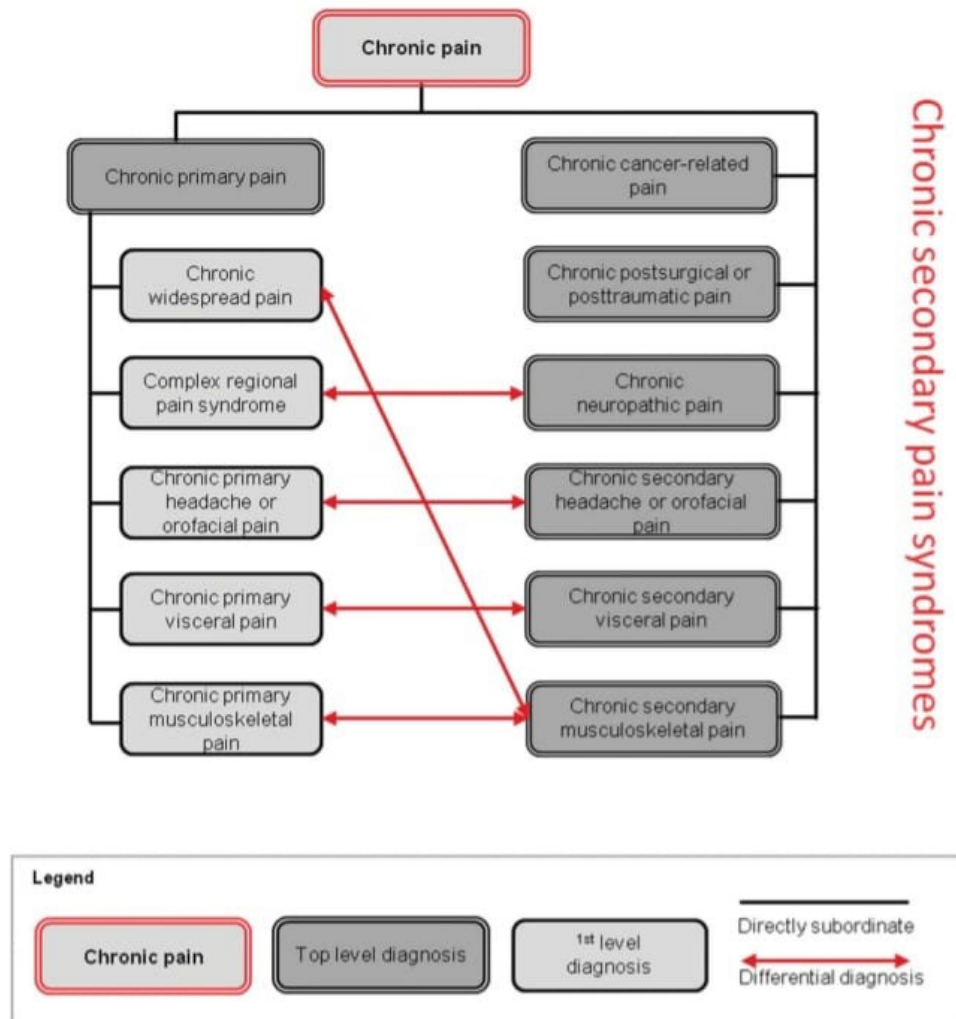


Figura 1.2. Struttura della classificazione IASP del dolore cronico. Nelle sindromi dolorose croniche primarie (a sinistra), il dolore può essere concepito come una malattia, mentre nelle sindromi dolorose croniche secondarie (a destra), il dolore si manifesta inizialmente come sintomo di un'altra malattia come il cancro, un incidente sul lavoro, la neuropatia diabetica, carie, malattia infiammatoria intestinale o artrite reumatoide. La diagnosi differenziale tra condizioni dolorose primarie e secondarie a volte può essere difficile (frecce), ma in entrambi i casi, il dolore del paziente necessita di cure speciali quando è moderato o grave. Dopo la guarigione spontanea o la gestione riuscita della malattia di base, il dolore cronico a volte può perdurare e quindi le diagnosi di dolore cronico secondario permangono e guidano il trattamento (adattato da Treede et al., 2019).

Il *dolore cronico primario* è definito come dolore in una o più regioni anatomiche che persiste o ricorre per più di 3 mesi ed è associato a significativo disagio emotivo o disabilità funzionale (interferenza con le attività della vita quotidiana e partecipazione a ruoli sociali) e che non può essere meglio giustificato da un'altra diagnosi. Le entità diagnostiche all'interno di questa categoria, come è possibile osservare nella Figura 1.3, sono suddivise in dolore cronico diffuso (ad es. fibromialgia), sindromi dolorose regionali complesse, cefalea primaria cronica e dolore orofacciale (p. es., emicrania cronica o disturbo temporomandibolare), dolore viscerale primario cronico (p. es., sindrome dell'intestino irritabile) e dolore muscoloscheletrico primario cronico (p. es., lombalgia aspecifica). Le sindromi dolorose croniche secondarie sono importanti diagnosi differenziali. Le cefalee primarie croniche sono referenziate in questa sezione facendo uso dell'opzione "parenting multiplo" dell'ICD-11, il che significa che l'emicrania cronica è elencata sia nella sezione sulla cefalea che nella sezione sul dolore cronico. Il termine "dolore cronico primario" può sembrare insolito ma è coerente con il linguaggio utilizzato in altre parti dell'ICD-11 (Treede et al., 2019).

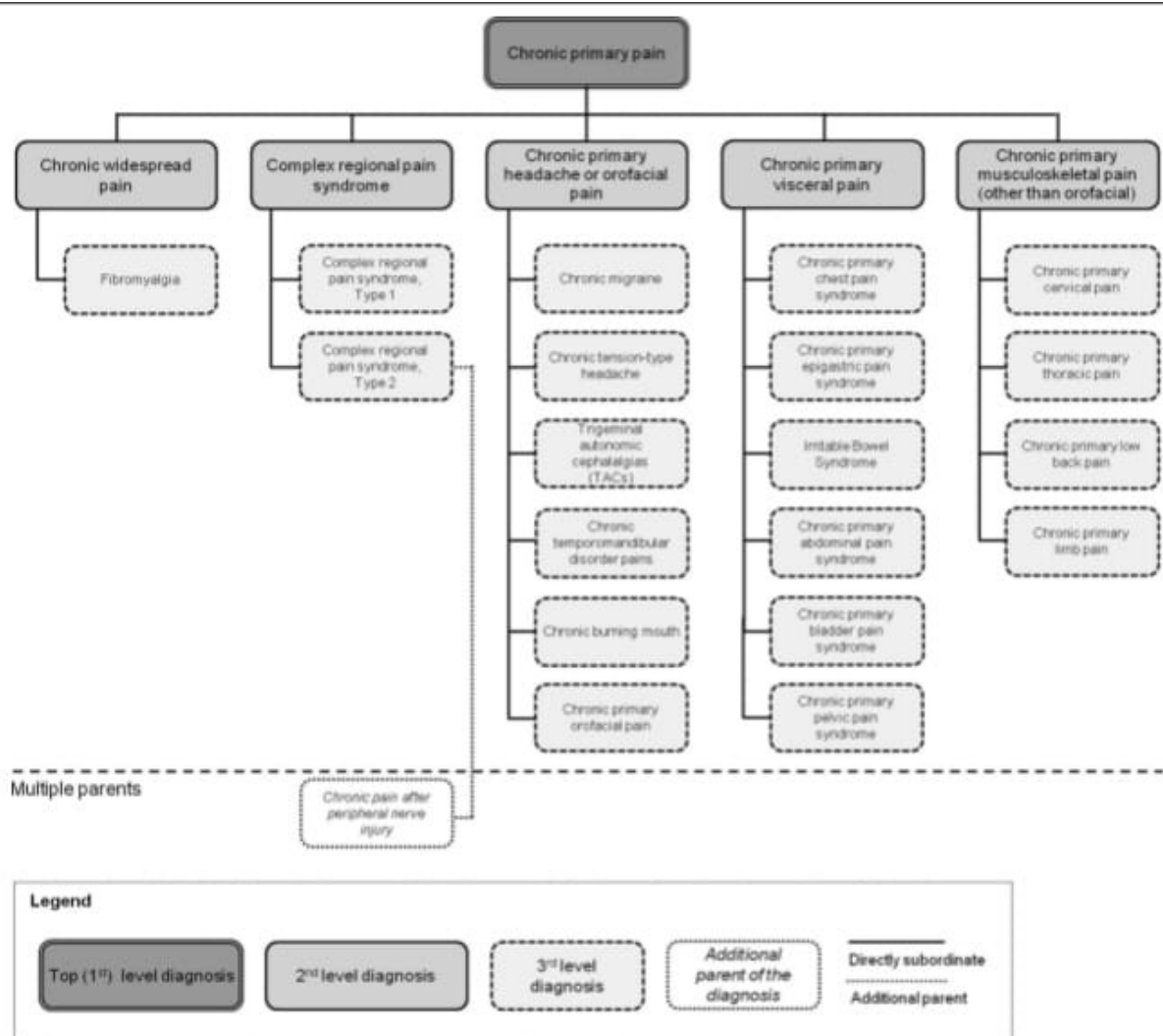


Figura 1.3. La struttura generale della classificazione del dolore cronico primario. I livelli 1 e 2 fanno parte della versione congelata del 2018 dell'ICD- 11; è stato inserito il livello 3 nello strato di fondazione. Secondo il nuovo concetto di genitorialità multipla in ICD-11, un'entità può appartenere a più di un gruppo di diagnosi (Adattato da Treede et al., 2019).

La tabella 1.1., di seguito, riassume la classificazione dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) del dolore primario cronico per l'ICD-11 (Nicholas et al., 2019):

Dolore cronico diffuso	Dolore muscoloscheletrico diffuso in almeno 4 delle 5 regioni del corpo e in almeno 3 o più quadranti del corpo (come definiti dalla parte superiore - inferiore/sinistra-destra del corpo) e dello scheletro assiale (collo, schiena, torace, e addome).
Sindrome	Forma di dolore cronico diffuso (CWP), definita come

fibromialgica	dolore in almeno 4 delle 5 regioni corporee (in almeno 3 o 4 quadranti corporei) e associato a disturbi del sonno, disfunzioni cognitive e sintomi somatici. I sintomi sono presenti a un livello simile da almeno 3 mesi e non sono meglio giustificati da un'altra diagnosi.
Sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS)	È caratterizzata da dolore a distribuzione regionale che di solito inizia distalmente in un'estremità dopo il trauma e che è sproporzionato in grandezza o durata rispetto al decorso tipico (del dolore) dopo un trauma tissutale simile. Il dolore è spontaneo ma tipicamente può anche essere evocato. C'è inoltre la presenza di segni che indicano alterazioni autonome e infiammatorie nella regione corporea interessata che possono variare tra i pazienti e nel tempo.
Cefalea primaria cronica o dolore orofacciale	Questo tipo di cefalea si manifesta almeno 15 giorni al mese per più di 3 mesi, per una durata giornaliera di almeno 2 ore (non trattata), o con diversi attacchi più brevi al giorno. Altre diagnosi di cefalea cronica o dolore orofacciale da prendere in considerazione sono elencate sotto cefalea cronica secondaria o dolore orofacciale. Le cefalee primarie croniche sono indicate nelle sindromi dolorose primarie croniche facendo uso dell'opzione "parenting multiplo" dell'ICD-11 (vedi figura 1.5), il che significa che l'emigrania cronica è elencata sia nella sezione sulla cefalea che nella sezione sul dolore cronico.
Emicrania cronica	Mal di testa che si verifica 15 o più giorni al mese per più di 3 mesi e che, per almeno 8 giorni al mese, presenta le caratteristiche dell'emigrania. L'emigrania è una cefalea ricorrente che si manifesta con attacchi che durano da 4 a 72 ore, caratterizzata da localizzazione unilaterale, qualità pulsante, intensità moderata o grave, aggravamento dovuto all'attività fisica di routine e associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia.
Cefalea cronica di tipo tensivo	Cefalea episodica frequente che si manifesta per almeno 2 ore al giorno per 15 o più giorni all'anno per più di 3 mesi. Tipicamente bilaterale, di qualità pressante o restringente e di intensità da lieve a moderata che dura da ore a giorni, ma può essere incessante. Il dolore non peggiora con l'attività fisica

	di routine ma può essere associato a lieve nausea, fotofobia o fonofobia.
Cefalee autonome del trigemino (TAC)	Condividono le caratteristiche cliniche della cefalea unilaterale e di quella craniale prominente con caratteristiche autonome parasimpatiche (p. es., lacrimazione, rinorrea, congestione nasale e edema palpebrale), che sono omolaterali alla cefalea. Le etichette diagnostiche comunemente utilizzate per le TAC includono cefalea a grappolo, emicrania parossistica, attacchi di cefalea nevralgica, forme unilaterali di breve durata ed emicrania continua. Questi sono considerati TAC cronici se gli attacchi di TAC persistono per 1 anno o più senza remissione o con periodi di remissione di durata inferiore a 3 mesi
Disturbo temporomandibolare cronico (TMD)	È uno dei dolori facciali cronici più comuni e include il dolore che colpisce le articolazioni temporomandibolari (ATM) e i muscoli masticatori con i tessuti associati. Il disturbo temporomandibolare è definito come dolore orofacciale cronico che si verifica per almeno 2 ore al giorno per almeno il 50% dei giorni per almeno 3 mesi. Esistono almeno 2 fenotipi distinti: dolore nei muscoli masticatori definito dolore miofasciale TMD e dolore nell'ATM o nei tessuti associati definito artralgia dell'ATM. Esistono anche forme di TMD secondario cronico.
Bruciore cronico alla bocca	Dolore orofacciale caratterizzato da bruciore intraorale o disestesia, che si ripresenta per più di 2 ore al giorno nel 50% dei giorni per più di 3 mesi, senza lesioni causative evidenti all'indagine clinica e all'esame.
Dolore orofacciale primario cronico	Dolore cronico nella zona della bocca e del viso associato a un significativo disagio emotivo e/o disabilità funzionale che non è meglio giustificato da altre diagnosi di dolore orofacciale cronico primario o cronico secondario.
Dolore viscerale primario cronico	Localizzato nella regione della testa o del collo, toracica, addominale o pelvica, il dolore viscerale primario cronico comprende dolore nei visceri testa/collo dell'apparato digerente; nella regione toracica (p. es., dolore toracico non cardiaco e ipersensibilità da reflusso); nella regione addominale derivante dai visceri dell'apparato digerente (p. es., sindrome del dolore epigastrico, IBS, sindrome del

	dolore addominale mediata centralmente e discinesia biliare) e nella regione pelvica a causa del coinvolgimento dei visceri dell'apparato digerente, urinario e genitale (p. es., sindrome del dolore alla vescica, spasmo anale, dolore pelvico cronico e dolore testicolare cronico).
Sindrome da dolore toracico primario cronico	Dolore retrosternale primario ricorrente presente da 3 mesi con insorgenza dei sintomi almeno 6 mesi prima della diagnosi con una frequenza di almeno una volta alla settimana.
Sindrome da dolore epigastrico primario cronico	CPP localizzata nella regione epigastrica e caratterizzata da dolore epigastrico fastidioso e/o bruciore abbastanza grave da avere un impatto sulle attività abituali. I sintomi devono essere presenti per almeno 1 giorno alla settimana negli ultimi 3 mesi con insorgenza almeno 6 mesi prima della diagnosi. Il dolore può essere percepito nei tessuti somatici della parete addominale (pelle, sottocute e muscolo) in aree che ricevono la stessa innervazione sensoriale dell'intestino tenue o crasso (dolore viscerale riferito).
Sindrome dell'intestino irritabile	È una delle più frequenti condizioni di dolore addominale primario cronico e consiste in un disturbo intestinale in cui il dolore addominale ricorrente si verifica in media per almeno 1 giorno/settimana negli ultimi 3 mesi, associato a 2 o più dei seguenti: correlato a defecazione; associato al cambiamento in frequenza di sgabello; e associato a un cambiamento nella forma (aspetto) delle feci. I criteri devono essere soddisfatti per gli ultimi 3 mesi con insorgenza dei sintomi 6 mesi prima della diagnosi.
Sindrome da dolore addominale primario cronico	CPP localizzato nella regione addominale e associato a significativo disagio emotivo e/o disabilità funzionale. Il dolore è solitamente continuo, con nessuna o solo occasionale associazione con eventi fisiologici (p. es., mangiare, defecare o mestruazioni).
Sindrome da dolore vescicale primario cronico	CPP percepita nella regione della vescica urinaria che è anche associata ad almeno un altro sintomo, come il peggioramento del dolore durante il riempimento della vescica e la frequenza urinaria durante il giorno e/o la notte.
Sindrome da dolore pelvico primario cronico	CPP localizzata nella regione pelvica, include il dolore nella regione pelvica del sistema digerente e urogenitale.

Dolore muscoloscheletrico primario cronico	CPP localizzata nei muscoli, nelle ossa, nelle articolazioni o nei tendini. Un esempio tipico è la lombalgia primaria cronica. Le sindromi da dolore muscoloscheletrico primario cronico si distinguono in base alla localizzazione: superiore (dolore cervicale primario cronico), medio (dolore toracico primario cronico), lombare (dolore lombare primario cronico) e arti (dolore primario cronico degli arti). I pazienti possono presentare dolore spontaneo o evocato nella regione interessata, accompagnato da allodinia e/o iperalgesia.
---	---

Tab. 1.1. classificazione dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) del dolore primario cronico per l'ICD-11 (Tratto da Nicholas et al., 2019)

Le *sindromi dolorose secondarie croniche*, riportate nella tabella 1.2 (Treede et al., 2019), sono legate ad altre malattie come causa sottostante, per le quali il dolore può essere inizialmente considerato un sintomo. I nuovi codici ICD-11 proposti diventano rilevanti come codiagnosi, quando questo sintomo richiede cure specifiche per il paziente. Questo segna la fase in cui il dolore cronico diventa un problema a sé stante. In molti casi, il dolore cronico può continuare oltre il successo del trattamento della causa iniziale; in tali casi, la diagnosi del dolore rimarrà anche dopo che la diagnosi della malattia di base non è più rilevante. Ci aspettiamo che questa nuova codifica faciliti i percorsi di cura (Treede et al., 2019).

Dolore cronico correlato al cancro	Dolore causato dal cancro stesso (dal tumore primitivo o dalle metastasi) o dal suo trattamento (chirurgia, chemioterapia e radioterapia). Diventa sempre più evidente che le sindromi da dolore cronico sono prevalenti nei sopravvissuti a lungo termine al cancro e che queste sindromi da dolore cronico secondario includono dolori neuropatici e muscoloscheletrici.
Dolore cronico post-chirurgico o post-traumatico	Questa sindrome è un ottimo candidato per i programmi di prevenzione da combinare con la consueta preparazione del paziente all'intervento chirurgico. Il dolore cronico post-traumatico è un problema importante nei programmi di riabilitazione e di ritorno al lavoro.

Dolore neuropatico cronico	Dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somato-sensoriale. Questo dolore viene percepito all'interno del territorio di innervazione che è rappresentato somato-tipicamente all'interno della struttura del sistema nervoso lesionato (dolore proiettato). Può essere spontaneo o evocato da stimoli sensoriali (iperalgisia e allodinia). Si divide in dolore neuropatico cronico periferico o cronico centrale. Sono stati pubblicati algoritmi per classificare la certezza diagnostica. La diagnosi di dolore neuropatico richiede una storia di lesione del sistema nervoso, per esempio, da un ictus, trauma nervoso o neuropatia diabetica e una distribuzione neuro anatomicamente plausibile del dolore.
Cefalea secondaria cronica o dolore orofacciale	Mal di testa o dolori orofacciali che si verificano per più di 2 ore al giorno per almeno il 50% dei giorni per almeno 3 mesi.
Dolore viscerale secondario cronico	Dolore persistente o ricorrente che origina dagli organi interni della regione testa/collo e dalle cavità toraciche, addominali e pelviche. Il dolore è solitamente percepito nei tessuti somatici della parete corporea (pelle, sottocute, e muscolo) in aree che ricevono la stessa innervazione sensoriale dell'organo interno all'origine del sintomo (dolore viscerale riferito). e ostruzione), meccanismi vascolari (ischemia e trombosi) o infiammazione persistente.
Dolore muscoloscheletrico secondario cronico	Dolore ricorrente e persistente che insorge direttamente come parte di un processo patologico che interessa ossa, articolazione, muscoli o tessuti molli correlati. Il dolore può essere spontaneo o indotto dal movimento. Questa categoria è limitata al dolore nocicettivo e non include il dolore che può essere percepito nei tessuti muscoloscheletrici ma che non deriva da esso, come il dolore della neuropatia da compressione o il dolore somatico riferito.

Tabella 1.2. Sindromi dolorose secondarie croniche (Treede et al., 2019).

In molti casi si verifica una sovrapposizione tra le condizioni di dolore cronico, ad esempio nel caso del cancro può essere causato dalla malattia ma anche dalle terapie impiegate per curare la stessa. Per una maggiore chiarezza ai fini della classificazione, l'ICD-11 ha introdotto il “*multiple parenting*”, che permette di attribuire entrambi i codici

“genitori” alla categoria di livello superiore, denominata “figlio”. Questo rende l’ICD–11 più flessibile rispetto alle versioni precedenti. Un esempio è mostrato nella figura 1.4.

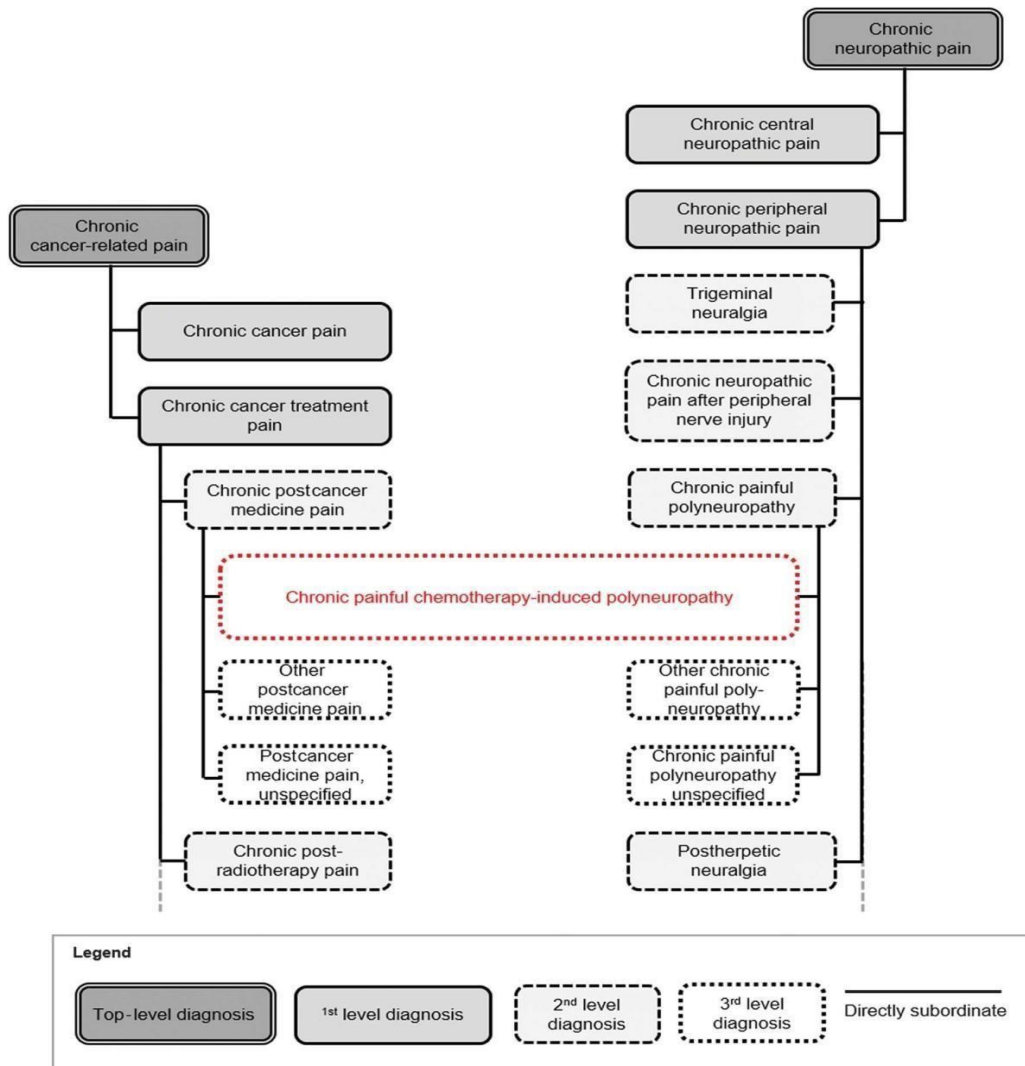


Figura 1.4. Concetto di “multiple parenting” dell’OMS per l’ICD-11. Contrariamente alla struttura strettamente lineare di tutte le versioni precedenti dell’ICD, l’ICD-11 consente a una data malattia (“bambino”) di appartenere a più di una sezione (“genitore”). L’esempio illustra la polineuropatia cronica dolorosa indotta dalla chemioterapia (Treede et al., 2019).

1.1.4. I fattori di rischio

Contesto socioeconomico

Gli studi sulla popolazione mostrano in modo affidabile che la prevalenza del dolore cronico è inversamente correlata a fattori socioeconomici. Coloro che sono svantaggiati dal punto di vista socioeconomico non solo hanno maggiori probabilità di provare dolore cronico rispetto alle persone provenienti da aree più ricche, ma hanno anche maggiori

probabilità di provare dolore più grave e un livello maggiore di disabilità correlata al dolore. Persone che hanno bassi livelli di istruzione, disparità di reddito percepite e alti livelli di privazione del vicinato hanno maggiori probabilità di provare dolore cronico rispetto a coloro che hanno livelli di istruzione più elevati, minori disparità di reddito percepite e che vivono in quartieri più ricchi (Mills et al., 2019).

Condizioni e fattori occupazionali

I fattori di rischio occupazionale per il dolore cronico includono scarso controllo del lavoro, aspettative di rientro al lavoro, paura ricorrente di un infortunio, mancanza di autonomia lavorativa o capacità di modificare il lavoro, soddisfazione sul lavoro e maggiore livello percepito di difficoltà dei requisiti del lavoro. Il dolore cronico al collo e alla spalla è risultato essere un predittore indipendente di dolore cronico e correlato allo stress lavorativo. I lavoratori non manuali hanno meno probabilità di segnalare dolore cronico rispetto alle persone che svolgono occupazioni manuali. In entrambi i sessi, più siti di dolore, fumo, minore istruzione e obesità appaiono correlati a un rischio più elevato di assenza dal lavoro a causa del dolore (Mills et al., 2019).

Stile di vita e comportamento

Fumo

Le persone con dolore cronico hanno maggiori probabilità di fumare rispetto a quelle senza dolore (Mills et al., 2019).

Alcol

Le proprietà analgesiche dell'alcol sono di breve durata; tuttavia, è comunemente usato dai pazienti per "automedicare" il dolore cronico. Quando l'alcol è usato in eccesso, le persone con il dolore cronico possono sviluppare resistenza ai suoi limitati effetti analgesici. Inoltre, l'astinenza da alcol può aumentare la sensibilità al dolore, che può promuovere un ciclo di crescente abuso di alcol al fine di ricercare effetti analgesici a dosi più elevate con l'aumentare della tolleranza e per evitare il dolore correlato all'astinenza da alcol. Ci sono prove che la dipendenza da alcol possa essere causata dalla stessa disregolazione dei neurocircuiti e della neurochimica del dolore che causa il dolore cronico (Mills et al., 2019).

Attività fisica

L'esercizio e l'attività fisica hanno effetti positivi nel dolore cronico, con una migliore qualità della vita e della funzione fisica, riducendo la gravità del dolore e pochi effetti avversi. Ci sono prove di beneficio per alcuni tipi di attività fisica in particolari condizioni di dolore cronico: l'esercizio acquatico può migliorare il mal di schiena cronico e migliorare la funzione fisica. È stato dimostrato che l'allenamento aerobico e di forza supervisionato riduce il dolore nei pazienti con fibromialgia, e ha un effetto benefico nel ridurre il dolore da artrite. Lo yoga ha anche dimostrato di avere un impatto benefico su coloro che soffrono di dolore cronico (Mills et al., 2019).

Peso corporeo

L'obesità, definita come un BMI superiore a 30, è correlata alla multimorbilità ed è un predittore indipendente di dolore cronico. Uno studio suggerisce che quasi il 40% delle persone obese soffre di dolore cronico e che il dolore che riferiscono è più probabile che sia da moderato a grave rispetto al dolore cronico in coloro che non sono obesi (Mills et al., 2019).

Multimorbilità e mortalità

Fino all'88% di popolazione con dolore cronico ha diagnosi croniche aggiuntive. Co-occorrenza di dolore cronico con depressione e malattie cardiovascolari. Circa un terzo dei pazienti con malattia polmonare cronica e malattia coronarica riferisce di soffrire di dolore cronico. Nelle persone con altre comorbidità mediche, il dolore cronico è un fattore di rischio indipendente per la mortalità per tutte le cause. I pazienti con diagnosi di dolore cronico grave hanno il doppio delle probabilità di morire 10 anni dopo per cardiopatia ischemica o malattia respiratoria rispetto a quelli che riferiscono dolore cronico lieve o erano senza dolore. Il dolore cronico è anche più diffuso negli adolescenti con disabilità fisiche; tuttavia, altri problemi di salute mentale, come l'insonnia, l'umore basso e l'ansia associati al dolore cronico, erano prevalenti nei soggetti senza alcuna disabilità fisica che soffrivano di dolore cronico (Mills et al., 2019).

Salute mentale

Il dolore cronico è collegato alla depressione e la combinazione di queste condizioni può raggrupparsi in famiglie. Depressione, ansia e convinzioni negative sul dolore sono tutte correlate non solo allo sviluppo di dolore cronico, ma anche ad avere esiti peggiori del dolore cronico. La depressione è fortemente correlata al dolore cronico: il 20-50% dei pazienti con dolore cronico ha comorbidità di depressione, e i pazienti con dolore intenso hanno maggiori probabilità di essere depressi. È probabile che l'eziologia è bidirezionale con il dolore cronico che causa e deriva da una cattiva salute mentale. L'ansia e la paura del dolore sono legate a una maggiore probabilità di sviluppare dolore cronico e a una prognosi peggiore di recupero dal dolore cronico. I comportamenti di evitamento della paura e la mancanza di movimento associata sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo del dolore cronico.

Nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD), il dolore cronico è comune, anche se la forza della relazione varia a seconda della causa del PTSD e del tipo di dolore cronico. Spesso la risoluzione dell'ansia e della depressione e un'analgesia efficace sono importanti al fine di consentire un efficace controllo del dolore nel dolore cronico. A causa della relazione bidirezionale tra dolore cronico e condizioni di salute mentale, dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per problemi di salute mentale nelle persone con dolore cronico e per il dolore cronico nelle persone con problemi di salute mentale (Mills et al., 2019).

Tendenza al pensiero catastrofico

La catastrofizzazione del dolore è legata, nei pazienti con dolore cronico, all'elevata gravità del dolore (Sullivan et al.1995). È definita come una tendenza a rimuginare, ingigantire e sentirsi impotenti riguardo al dolore (Sullivan et al.1995), e come valutazione automatica negativa di stimoli dolorosi radicati nell'attivazione di convinzioni disadattive o schemi dolorosi (Michael e Burns, 2004; Spanos et al., 1979; Sullivan et al., 2001). Lo stress fisico e psicologico può portare a contrazioni muscolari frequenti e intense o di basso livello ma sostenute (Sjegaard et al., 2000). Questa attività muscolare può aumentare il dolore attraverso l'ischemia e l'ipossia (Fields, 1987), e attraverso cambiamenti nella sensibilità dei meccanorecettori (Mense, 1993). Flor e colleghi (Flor et al.1985,1991,1992) hanno proposto un modello di "sintomo-specificità"

del dolore cronico, che propone che i pazienti con certi tipi di disturbi muscoloscheletrici possano essere distinti dai pazienti con altri tipi di disturbi muscoloscheletrici per la sostanziale tensione indotta dallo stress nei muscoli vicino al sito di dolore o alla ferita. I pazienti che tendono a catastrofizzare il dolore sono caratterizzati da una propensione a dirigere l'attenzione sugli elementi più affettivamente carichi negativi del dolore, provocando un maggiore stress a livello muscolare (Michael e Burns, 2004).

Disordini del sonno

È stato dimostrato che i disturbi del sonno colpiscono quasi la metà delle persone che riferiscono dolore cronico, con un quarto dei pazienti con dolore cronico che soffre di insonnia clinica. L'associazione è bidirezionale, con il dolore cronico che causa un sonno scarso e un sonno scarso che aumenta l'intensità e la durata del dolore cronico. La privazione del sonno è risultata essere un fattore di rischio per il dolore cronico in un'indagine prospettica su donne per un periodo di 17 anni (Mills et al., 2019).

I fattori di rischio associati con lo sviluppo di una sindrome dolorosa cronica sono riassunti nella tabella 1.3. (Mills et al., 2019).

Table 1 Factors associated with the development of chronic pain

Factor	
Demographic	Age Gender Ethnicity and cultural background Socio-economic background Employment status and occupational factors
Lifestyle and behaviour	Smoking Alcohol Physical activity Nutrition Sunshine and vitamin D
Clinical	Pain Multi-morbidity and mortality Mental health Surgical and medical interventions Weight Sleep disorders
Other	Genetics Attitudes and beliefs about pain History of violent injury, abuse, or interpersonal violence

Tab. 1.3. Fattori di rischio associati allo sviluppo di dolore cronico (Mills et al., 2019).

1.2. La cefalea

I disturbi del mal di testa colpiscono un'ampia parte della popolazione mondiale e rappresentano la seconda causa di anni vissuti con disabilità in tutto il mondo. Le cefalee si suddividono in primarie, causate da una condizione medica di base e si ritiene abbiano un'eziologia genetica, e secondarie, dovute a un disturbo medico.

I disturbi primari della cefalea sono classificati in 4 tipi: emicrania, cefalea di tipo tensivo (TTH), cefalee autonome del trigemino (TAC) inclusa la cefalea a grappolo e altri disturbi primari della cefalea come la nuova cefalea quotidiana persistente.

1.2.1. I criteri di classificazione

Nella prima classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 1988 venivano classificati solo i pazienti con cefalea tensiva cronica o con una coesistenza di emicrania e cefalea tensiva cronica (CTTH), e quelli con cefalea da abuso di sostanze. Questa classificazione prevedeva una forma cronica ed una episodica per la cefalea tensiva, e solo la forma episodica per l'emicrania.

La nuova classificazione dell'International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) del 2004 ha introdotto nuove entità: l'emicrania cronica, l'emicrania continua e la nuova cefalea quotidiana persistente. Questa classificazione ha stabilito che il criterio essenziale per definire la cefalea cronica è il fatto di essere presente per più di 15 giorni al mese e per più di 3 mesi consecutivi.

Nel 2018, l'International Classification of Headache Disorders ha aggiornato i criteri diagnostici per i disturbi della cefalea dell'International Headache Society (come è visibile nella Tabella 1.4).

Typical characteristic	Migraine	Tension-type headache	Cluster headache
Pain	Throbbing; unilateral or bilateral; any aspect of the head; moderate to severe	Pressurelike; bilateral; frontal, temporal; mild to moderate	Searing, sharp, throbbing; frontal; severe
Associated symptoms	Nausea, vomiting; photophobia; phonophobia	Uncommon	Ipsilateral cranial autonomic (conjunctival injection, rhinorrhea); migraine-associated present; photophobia
Headache and activity	Aggravated by movement	No significant change	Restlessness
Attack duration	4 to 72 h	30 min to 7 d	30 min to 3 h
Attack frequency	Variable ^a	Variable ^b	Every other day to 8/d
Other features	Premonitory symptoms; aura; postdrome; attack triggers	Attack triggers common	Circadian attack periodicity; restricted triggers only
Chronic form	Chronic migraine: ≥ 15 d/mo for ≥ 3 mo, of which half of all days fulfill migraine attack criteria or respond to a migraine-specific treatment	Chronic tension-type headache: ≥ 15 d/mo for ≥ 3 mo	Chronic cluster headache or with remission period
Pathophysiology	Primary neuronal dysfunction, altered cortical hyperexcitability and connectivity; hypothalamic and brainstem activation; cortical spreading depression (aura); trigeminovascular activation, with release of inflammatory neuropeptides such as CGRP, pituitary adenylate cyclase-activating peptide; sensitization of peripheral and central pain processing pathways	Peripheral myofascial activation or sensitization of nociceptors may underlie episodic tension-type headache; secondary sensitization with repeated peripheral activation of central nervous system pain pathways may be associated with chronic tension-type headache	Central (hypothalamic) and trigeminoautonomic reflex trigeminovascular activation

Tab. 1.4: Caratteristiche delle principali cefalee primarie secondo l'International Classification of Headache Disorders

1.2.2. Emicrania

L'emicrania è caratterizzata da grave cefalea unilaterale della durata da 4 a 72 ore, aggravata dall'attività fisica di routine e accompagnata da sintomi quali fotofobia e fonofobia, nausea, vomito, aura, sintomi premonitori e da una fase post dromica che segue la crisi della cefalea (Robbins, 2021).

In uno studio condotto su 162576 individui negli Stati Uniti, i sintomi dell'emicrania sono stati riportati nell'11,7% dei partecipanti, compreso il 17,1% delle donne e il 5,6% degli uomini. La prevalenza dell'emicrania è più alta nelle persone di età compresa tra 20 e 50 anni e colpisce maggiormente le donne (Pérès et al., 2019). La maggior parte delle persone soffre di emicrania episodica, definita da una frequenza di attacco inferiore a 15 giorni al mese. Ogni anno, il 2,5% dei pazienti con emicrania episodica accertata progredisce verso l'emicrania cronica (Robbins, 2021).

Vi sono due principali categorie di emicrania: l'emicrania senza aura e l'emicrania con aura.

Emicrania senza aura

Caratterizzata da ricorrenti crisi di cefalea che durano tra le 4 e le 72 ore, unilaterali, pulsanti e di intensità da moderata a grave, aggravata dall'attività fisica. I sintomi riportati sono nausea, vomito, fotofobia e fonofobia (Pérès et al., 2019). I criteri della crisi di emicrania senza aura sono stati definiti dall'International Headache Society.

Almeno cinque crisi di cefalea che soddisfano i seguenti criteri:

- durata tra 4 e 72 ore (senza trattamento);

almeno due delle seguenti caratteristiche:

- topografia unilaterale
- carattere pulsante
- intensità da moderata a grave
- aggravata dall'attività fisica normale;

almeno uno dei due seguenti segni di accompagnamento:

- nausea e/o vomito
- fonofobia e fotofobia.

Emicrania con aura

L'aura più comune dell'emicrania è visiva, con un inizio graduale di luci scintillanti o linee a zig-zag insieme a visione offuscata in un campo visivo nell'arco di 5-60 minuti. In genere, colpisce il 30% dei pazienti con emicrania ed è associato a rischio di ictus aumentato di circa 2 volte nelle donne di età inferiore ai 45 anni (Robbins, 2021).

Le diagnosi differenziali evocate di fronte a un'aura sono un attacco ischemico transitorio

nel lobo occipitale che colpisce la vista, si verifica improvvisamente e tipicamente non è associato a luci scintillanti o a zig-zag, o una crisi epilettica.

I criteri di una crisi di emicrania con aura, secondo l'International Headache Society (IHS), sono presentati di seguito. Almeno due episodi di aura che soddisfano i seguenti criteri:

uno dei seguenti sintomi neurologici completamente reversibile:

- visivo
- sensoriale
- fasico
- motorio
- retinico;

almeno due delle seguenti caratteristiche:

- almeno uno dei sintomi deve instaurarsi gradualmente per più di cinque minuti
- due o più sintomi devono susseguirsi
- ogni sintomo preso singolarmente deve durare tra i 5 e i 60 minuti
- almeno uno dei sintomi è unilaterale (l'afasia è un sintomo unilaterale)
- almeno uno dei sintomi dell'aura è positivo
- l'aura è accompagnata o seguita entro 60 minuti da una cefalea;

nessuna diagnosi migliore nella classificazione.

L'aura sembra originare da alterazioni nella corteccia occipitale e si traduce in uno scotoma scintillante che interessa entrambi gli occhi, fino a coinvolgere un emicampo o tutto il campo visivo. Quando i segni visivi si attenuano, può comparire l'aura sensoriale che consiste in parestesie unilaterali o intorpidimento che iniziano in un arto o nel viso e si spostano lungo lo stesso lato del corpo.

I cambiamenti dell'umore, il dolore al collo, la poliuria e il desiderio di cibo possono essere sintomi premonitori associati agli attacchi di emicrania. L'aura emicranica può includere sintomi transitori del linguaggio, come la disfasia, o raramente sintomi del tronco encefalico o motori, come diplopia, tinnito, diminuzione dell'udito ed emiparesi (Robbins, 2021).

1.2.3. Emicrania cronica

L'ICD-11 classifica l'emicrania cronica come una complicanza dell'emicrania. La sua diagnosi richiede la conferma dei criteri per l'emicrania e la cefalea deve essere presente per più di 15 giorni al mese per più di tre mesi in assenza di iperuso di analgesici.

L'emicrania cronica è precedentemente denominata anche emicrania evolutiva, emicrania progressiva o cefalea mista, si presenta generalmente in pazienti con una storia pregressa di emicrania episodica (nel 90% dei casi emicrania senza aura), cominciata nell'infanzia o adolescenza (Silberstein et al, 1996).

I pazienti riferiscono un processo di trasformazione, caratterizzato da un aumento di frequenza della cefalea nel corso dei mesi e degli anni, accompagnato da una riduzione della severità e della frequenza dei sintomi associati (nausea, vomito, fotofobia e fonofobia) (Mathew et al, 1982; Mathew 1993). Anche il dolore diminuisce di intensità e non sempre mantiene il carattere pulsante tutto il tempo. I pazienti arrivano quindi a presentare un quadro, che per le caratteristiche cliniche, assomiglia ad un misto tra una cefalea tensiva cronica (CTTH) e un'emicrania.

Questo tipo di cefalea si distingue dalla CTTH per la presenza di alcune caratteristiche emicraniche: peggioramento con il ciclo mestruale e presenza di altri fattori trigger riconosciuti, unilateralità e sintomi vegetativi associati seppur lievi. Molti pazienti riconoscono attacchi emicranici veri di intensità maggiore sulla base della loro cefalea cronica più lieve. Questa trasformazione spesso si verifica in concomitanza con l'incremento dell'uso di analgesici e se si riesce a sospendere il loro utilizzo, solitamente la cefalea migliora.

Non bisogna però dimenticare che in un 20% dei casi si può verificare anche in assenza di iperuso (Mathew et al, 1982). Generalmente la trasformazione da una forma episodica in cronica si manifesta tra la terza e la quarta decade di vita e nelle donne che presentano un tipico peggioramento della severità delle crisi legate al ciclo mestruale. Lo stesso Mathew, già nel 1982, aveva osservato che le forme che tendono più frequentemente a cronicizzare sono quelle con attacchi premestruali, un dato confermato successivamente anche da Manzoni (1991).

Molti pazienti con emicrania cronica hanno una familiarità positiva per cefalea primaria (più del 50% dei casi), in particolare per emicrania. Vengono, inoltre, segnalate in questi pazienti anomalie del ritmo sonno-veglia con difficoltà all'addormentamento, frequenti

risvegli notturni e maggiore frequenza di russamento, in particolare nei pazienti con abuso di analgesici (71% dei casi secondo Mathew et al, 1993).

1.2.4. Cefalea tensiva cronica

La cefalea di tipo tensivo (TTH) è il più diffuso disturbo neurologico in tutto il mondo. Questa cefalea primaria è caratterizzata da cefalee ricorrenti di intensità da lieve a moderata. Le cefalee tendono ad essere bilaterali e sono talvolta descritte come un modello simile a una "banda", sebbene il dolore possa verificarsi anche nella fronte, nelle regioni posteriori della testa e nel collo. I mal di testa sono caratterizzati anche dall'assenza di sintomi di accompagnamento come fotofobia, fonofobia e nausea (Ashina et al., 2021).

Quando le crisi sono rare, le cefalee tensive sono vissute come una cefalea moderata "normale" che i pazienti gestiscono da soli. D'altra parte, quando le crisi sono più frequenti o quasi quotidiane, l'impatto sulla qualità della vita può diventare molto importante e motivare il ricorso al medico.

A differenza di altre cefalee primarie, le cefalee tensive hanno poche caratteristiche specifiche e possono imitare molte cefalee secondarie o altre cefalee primarie. In certi casi, la cefalea tensiva possiede alcune caratteristiche delle crisi di emicrania (Pérès et al., 2019).

La diagnosi di TTH si basa sui criteri clinici della terza edizione dell'International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), come riportato nella Tabella 1.5.

Box 1 | Diagnostic criteria for tension-type headache according to the ICHD-3

Infrequent ETTH

Meeting the following criteria A and B, in addition to criteria C–E, below.

A. Frequency: at least 10 headache episodes occurring on average <1 day/month (that is, <12 days/year)

B. Duration: 30 min to 7 days

Frequent ETTH

Meeting the following criteria A and B, in addition to criteria C–E, below.

A. Frequency: at least 10 headache episodes occurring on average 1–14 days/month for >3 months (≥12 and <180 days/year)

B. Duration: 30 min to 7 days

CTTH

Meeting the following criteria A and B, in addition to criteria C–E, below.

A. Frequency: headache occurring on ≥15 days/month on average for >3 months (≥180 days/year)

B. Duration: hours to days, or unremitting

C. At least two of the following four characteristics:

1. bilateral location
2. pressing or tightening (non-pulsating) quality
3. mild or moderate intensity
4. not aggravated by routine physical activity such as walking or climbing stairs

D. Both of the following:

for infrequent and frequent ETTH:

1. no nausea or vomiting
2. no more than one of photophobia or phonophobia

for CTTH:

1. no more than one of photophobia, phonophobia or mild nausea
2. neither moderate or severe nausea nor vomiting

E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

CTTH, chronic tension-type headache; ETTH, episodic tension-type headache; ICHD-3, International Classification of Headache Disorders, third edition. Data from ICHD-3 (REF. 1).

Tab. 1.5: Criteri diagnostici per la cefalea di tipo tensivo secondo l'International Classification of Headache Disorders (ICHD-3).

La prevalenza globale di cefalea tensiva cronica (CTTH) è di circa il 2-3% nella maggior parte degli studi sulla popolazione ed è più alta nelle donne/ragazze che negli uomini/ragazzi (range 3,0–3,9% contro 1,1–2,0%, rispettivamente) (Ashina et al., 2021). I fattori di rischio per la cefalea tensiva (TTH) sono stati studiati in sezione trasversale e in studi longitudinali. In uno studio longitudinale dalla Danimarca, utilizzando multi-modelli variabili, giovane età, sesso femminile, scarsa autovalutazione etnia e altre caratteristiche demografiche delle popolazioni. I dati del Global Burden of Disease Study (GBD) stimano che nel 2017 c'erano circa 2,33 miliardi di persone con cefalea tensiva (TTH) in tutto il mondo con 121,6 milioni negli USA. La prevalenza è aumentata del 31,7% negli Stati Uniti dal 1990 al 2017. Nell'Unione Europea, la prevalenza di cefalea tensiva (TTH) era ~173,7 milioni nel 2017 (Ashina et al., 2021).

In una coorte di anziani a Taiwan (≥ 65 anni con età media $75,0 \pm 7,9$ anni), sono emersi come fattori di rischio per la cefalea tensiva cronica (CTTH) l'uso eccessivo di farmaci per la cefalea acuta, una storia di emicrania e una depressione grave. Inoltre, l'utilizzo eccessivo di farmaci è emerso come fattore prognostico sfavorevole per predire la persistenza di cefalea cronica quotidiana (CDH) in 2 anni (Ashina et al., 2021).

1.2.5. I fattori predisponenti la cronicizzazione della cefalea e la comorbidità psichiatrica

Diversi sono i fattori coinvolti nella cronicizzazione della cefalea primaria: profili di personalità anomali, ripetuti stressors psicosociali esterni, somministrazione prolungata di farmaci sintomatici e insorgenza di altre patologie. Gli aspetti psicologici sono rilevanti, ma non è ancora noto se il loro ruolo effettivo sia quello di causare la cronicizzazione o se rappresentino l'effetto del dolore cronico. Il Gruppo di collaborazione italiano per lo studio dei fattori psicopatologici nelle cefalee primarie ha osservato che almeno un evento di stress psicosociale o un disturbo psichiatrico è stato rilevato nel 66,2% dei pazienti con emicrania con o senza aura e nell'84,8% dei pazienti con sindrome di tipo tensivo (Cerbo et al., 2000).

L'abuso di analgesici è un fattore di predisposizione alla cronicizzazione poiché comporta una disregolazione recettoriale nocicettiva nei pazienti con cefalea primaria. Queste alterazioni possono essere geneticamente determinate. Infatti, in un gran numero di casi, è stata osservata una storia familiare di abuso di droghe. L'abuso può essere correlato a un tratto biologico, con disturbi serotoninergici e dopaminergici coinvolti nella regolazione dell'umore e delle sensazioni di piacere e dolore. Disturbi a livello di tali sistemi possono contribuire all'insorgenza e alla persistenza dell'abuso di analgesici. (Cerbo et al., 2000).

Un fattore di rischio riguardo le caratteristiche della cefalea, è il numero di attacchi all'esordio. Anche il tipo di cefalea e la durata della cefalea primaria sono influenti per la predisposizione alla cronicizzazione.

Fattori predisponenti somatici sono stati presi in considerazione in un numero minore di studi rispetto agli aspetti di comorbidità psichiatrica e all'abuso.

L'ipertensione arteriosa si associa all'emicrania cronica con e senza iperuso di analgesici (Mathew et al, 1982; Bigal et al, 2002). Nel 2005, Pietrini e colleghi hanno determinato

la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in un gruppo di pazienti con cefalea ed hanno riscontrato che l'ipertensione è più frequente nelle forme di cefalea croniche rispetto a quelle episodiche (Pietrini et al., 2005). In particolare, essa era particolarmente comune nella cefalea da iperuso di analgesici (60.6%), cefalea tensiva cronica (55.3%) ed emicrania cronica (35%). In tutti i gruppi, compresi quelli della cefalea episodica, la prevalenza dell'ipertensione era più alta che nella popolazione generale, in tutti i gruppi d'età. Confrontando i tipi di cefalea, emerge che l'ipertensione è più frequente nelle forme tensive rispetto alle forme emicraniche. Essi, quindi, concludono che l'ipertensione potrebbe essere uno dei fattori favorevoli al peggioramento dell'intensità e frequenza della cefalea.

Le abitudini di vita possono rappresentare un fattore di cronicizzazione ed esse comprendono sonno irregolare, pasti e inattività fisica, lo stress e la gestione complessa dei trigger. Sono stati fatti alcuni studi sull'assunzione cronica di caffeina, ma i risultati sono controversi. Secondo Bigal e colleghi, l'assunzione giornaliera di più di 100 mg di caffeina è un fattore di rischio per l'emicrania cronica con e senza abuso. Tale dato, confermato da Scher e colleghi nel 2004, non è confermato dal lavoro di Wang e colleghi nel 2000.

L'assunzione di alcol per più di 3 volte a settimana si associa alla NDPH secondo Bigal e colleghi (Bigal et al, 2002).

Lo stato socioeconomico (SES) è associato ad un aumento del rischio di cefalea. Secondo uno studio prospettico condotto in Norvegia, il SES basso definito dal livello di istruzione e dall'occupazione è collegato a un rischio più elevato di soffrire di mal di testa frequente e cronico. Avere un SES basso può comportare una maggiore prevalenza di cefalea frequente e cronica. La bassa classe è associata ad un'alta frequenza di emicrania in entrambi i sessi (Hagen et al., 2002).

La cefalea è risultata più comune nelle donne, in persone di età superiore ai 40 anni, nella razza bianca, in persone con bassi livelli di istruzione, in persone precedentemente sposate (divorziati, separati, vedovi) (Hagen et al 2002).

La comorbilità psicopatologica è stata uno dei fattori di rischio più ampiamente studiati per la cronicizzazione della cefalea a causa del ruolo significativo che può svolgere in questo processo.

L'associazione tra cefalea primaria e disturbi dell'umore, in particolare ansia e

depressione, è ben documentata in letteratura. Diversi studi basati sulla popolazione hanno dimostrato un'associazione tra emicrania e depressione maggiore e disturbi d'ansia, disturbo di panico e altri disturbi psichiatrici.

In letteratura, emerge una forte attenzione alle condizioni di comorbidità e da diversi studi emergono i seguenti punti:

1. Il rischio di depressione maggiore e disturbi d'ansia è più alto per gli emicranici che per i non emicranici.
2. Questa influenza è bidirezionale. L'emicrania aumenta il rischio di un successivo episodio di depressione maggiore (rischio relativo aggiustato circa 5,0) e la depressione maggiore aumenta il rischio di emicrania successiva (rischio relativo aggiustato circa 3,0).
3. L'ansia concomitante e la depressione portano ad un aumento della disabilità e contribuiscono a rendere il mal di testa intrattabile.
4. Il disagio psicologico è maggiore nelle cefalee più frequenti e croniche.
5. La depressione è implicata nella trasformazione della cefalea di tipo tensivo episodica e cronica.
6. Alcuni disturbi della personalità rivelano una maggiore incidenza di mal di testa di quanto ci si aspetterebbe altrimenti (Andrasik, 2003).

Uno studio condotto nel 2013, riporta che i disturbi più frequentemente diagnosticati nei pazienti con cefalea sono i disturbi dell'umore e d'ansia (43,6%). Questi dati sono in linea con parte della letteratura precedente, indicando che le condizioni psichiatriche più comuni correlate all'emicrania erano depressione, disturbi bipolari, ansia e disturbi somatoformi. (Rausa et al., 2013). I pazienti con cefalea cronica quotidiana (CDH) infatti hanno mostrato, in diversi studi, livelli più alti di ansia e depressione rispetto a quelli con emicrania episodica (Radat et al., 2005) ed è stata inoltre ipotizzato, nei pazienti con cefalea da abuso di farmaci (MOH), un comportamento correlato alla dipendenza, dato non ancora confermato da ricerche più recenti (Fuh et al., 2005).

Precedenti risultati MMPI-2 sottolineavano la presenza del “profilo MMPI-2 nevrotico” nei pazienti con cefalea, un profilo caratterizzato da un alto livello di depressione, ipocondria e isteria. Lo studio sopra citato, ha scoperto che nel campione analizzato la triade nevrotica è stata rilevata solo nei pazienti con comorbidità psichiatrica, mentre i pazienti senza comorbidità psichiatrica avevano un punteggio elevato solo nella

sottoscala dell'ipocondria, indicando un'elevata preoccupazione per il loro stato di salute. La presenza del "profilo nevrotico MMPI-2" nella cefalea cronica è già stata al centro di studi precedenti sostenendo che questi tratti della personalità sembravano essere una reazione al dolore cronico piuttosto che una caratteristica specifica dei pazienti con mal di testa. I nostri risultati suggeriscono per la prima volta che il "profilo nevrotico MMPI-2" non era associato alla cefalea di per sé, ma era una caratteristica dominante nei pazienti con cefalea (Rausa et al., 2013).

CAPITOLO 2

Interocezione e percezione del dolore

2.1 L'interocezione

Le sensazioni che percepiamo dal nostro corpo includono temperatura, dolore, prurito, solletico, tocco, sensazioni muscolari e viscerali, vampate vasomotorie, fame, sete e altre relative allo stato del corpo. I primi fisiologi tedeschi consideravano tali sensazioni corporee generali come *Gemeingefühl*, o 'sensazione comune', e le distinguevano dai cinque sensi. Sir Charles Sherrington ha concettualizzato il senso del "me materiale" considerando l'interazione tra queste sensazioni, le quali costituiscono la base per il senso del proprio sé fisico.

William James, filosofo e psicologo statunitense del XIX secolo, ha proposto argomentazioni filosofiche di natura naturalista, in cui le sensazioni corporee assumono un ruolo cruciale nell'autocoscienza e nell'esperienza emotiva dell'essere umano. Tuttavia, Sherrington, neurofisiologo britannico del XX secolo, ha in seguito codificato i sensi in modalità telorecettiva (vista e udito), propriocettiva (posizione degli arti), esterocettiva (tatto), chemorecettiva (olfatto e gusto) e interocettiva (viscerale), e ha classificato la temperatura e il dolore come aspetti del tatto (Craig, 2002).

Si ritiene che l'interocezione svolga un ruolo di primo piano nella salute fisica e mentale e nei processi patologici. Essa è ampiamente definita come "l'elaborazione conscia e inconscia degli stimoli corporei interni da parte del sistema nervoso", che va dalla mera osservazione e percezione delle sensazioni interne all'attenzione specifica per le sensazioni interne all'interpretazione e all'autovalutazione della presenza o intensità delle sensazioni corporee e discriminazione tra queste (Khalsa et al., 2018, p. 501). secondo alcuni autori l'interocezione è riconducibile sia alla percezione di stati legati ad organi interni (battito cardiaco, temperatura corporea, sensazione di stanchezza, fame, sete, sonno e dolore), che a condizioni legate al sistema muscolare e scheletrico (postura e tensione muscolare) (Dellantonio e Pastore, 2017, cap.5).

L'interocezione si riferisce all'elaborazione di informazioni provenienti dall'interno del corpo. In origine era sinonimo di viscerocezione; successivamente è stata proposta anche l'inclusione di informazioni somatosensoriali e propriocettive (Horváth et al., 2021). Comprende la viscerocezione (elaborazione e percezione di segnali interni) e la

propriocezione (elaborazione di segnali riguardanti la pelle e l'apparato muscolo-scheletrico per controllare il corpo nello spazio). Se la propriocezione debba essere inclusa nel concetto di abilità interoceptive è attualmente in discussione, quindi ci concentreremo solo sulla viscerocezione e useremo il termine interocezione per descrivere l'elaborazione e la percezione dei segnali provenienti dagli organi interni come la frequenza cardiaca, la respirazione o la fame (Pollatos & Herbert, 2018). Seguendo Mehling et al., l'interocezione contribuisce all'aspetto centrale della consapevolezza corporea, definita come focalizzazione dell'attenzione e consapevolezza delle sensazioni corporee interne (Mehling et al., 2009).

2.2 La neurobiologia dell'interocezione

Prove convergenti identificano la corteccia insulare (Insular Cortex, IC) (vedi la Figura 2.1) come il substrato cerebrale alla base delle rappresentazioni interoceptive di ordine superiore: ad esempio, studi condotti con tecniche di neuroimaging indicano che l'IC posteriore sinistra è impegnata in modo significativo quando l'attenzione è diretta al proprio battito cardiaco, rispetto a un focus esteroceptivo. Inoltre, l'attività della corteccia insulare anteriore (Anterior Insular Cortex, AIC) predice l'accuratezza delle prestazioni oggettive sui compiti interoceptivi. In particolare, l'attivazione della corteccia insulare anteriore (AIC) destra prevede l'accuratezza interoceptiva in un compito di discriminazione del battito cardiaco, il suo volume predice la sensibilità interoceptiva (Quadt et al., 2018). La corteccia insulare (IC) è sepolta tra i lobi frontali e temporali adiacenti. L'organizzazione cellulare dell'insula non è uniforme e, spostandosi dalla regione posteriore alla corteccia insulare anteriore (AIC) si assiste ad una progressiva perdita dello strato di cellule granulari e ad altre differenze subregionali nell'organizzazione cellulare. La corteccia insulare (IC) è collegata in modo bidirezionale alle cortecce temporali cingolate, prefrontali, parietali e mediali e sottocorticalmente ai gangli della base: la corteccia insulare anteriore (AIC) è fortemente connessa con la corteccia cingolata anteriore (ACC), probabilmente formando un'unità funzionale con l'amigdala e la corteccia ventromediale/orbitofrontale (VMPFC/OFC), reciprocamente collegate. L'insula posteriore (PI) ha connessioni reciproche più forti con la seconda corteccia somatosensoriale e riceve input afferenti diretti dal talamo interoceptivo (nucleo ventromediale posteriore, che ha una proiezione corollaria più leggera all'ACC),

trasmettendo informazioni interocettive e nocicettive. Le informazioni interocettive sono proiettate all'interno della corteccia viscerosensoriale primaria (PI) implicata nelle rappresentazioni oggettive primarie dei segnali corporei e rostralmente all'insula anteriore (AIC), che serve a rappresentare e integrare i segnali interocettivi con le informazioni esteroceettive e motivazionali (Quadt et al., 2018).

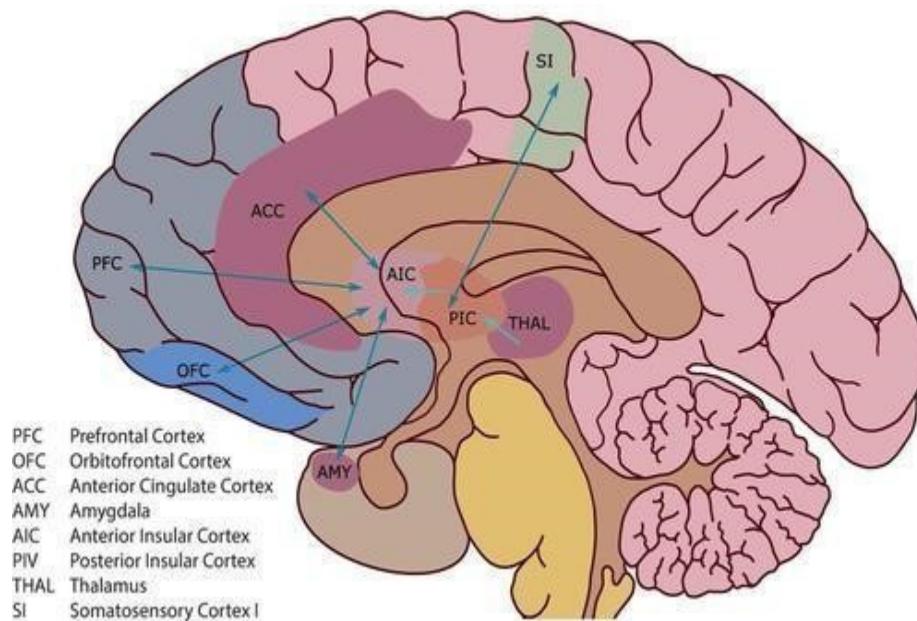


Figura 2.1: Diagramma della connettività dell'insula. La corteccia insulare si divide nell'insula posteriore (PIC) e anteriore (AIC). La PIC riceve input afferenti dal talamo (THAL) ed è reciprocamente connessa con la corteccia somatosensoriale primaria (SI). All'interno dell'insula, la PIC proietta informazioni interocettive all'AIC. L'AIC si connette fortemente bidirezionalmente con la corteccia cingolata anteriore (ACC), l'amigdala (AMY), la corteccia prefrontale (PFC) e la corteccia orbitofrontale (OFC), formando una rete funzionale (Quadt et al., 2018).

Prima della corteccia insulare (IC), le informazioni viscerosensoriali afferenti vengono elaborate all'interno delle regioni sottocorticali e del tronco encefalico che supportano l'omeostasi (vedi Figura 2.2). Il nucleo del tratto solitario (NTS) è la regione principale in cui gli input neurali viscerali (laminare spinale 1 e nervo vago) convergono all'interno del tronco encefalico ed è di fondamentale importanza per il controllo dello stato fisiologico (ad esempio, controllo della pressione sanguigna) (Quadt et al., 2018). Il nucleo del tratto solitario (NTS) è costituito da una serie di nuclei puramente sensoriali ed è organizzato in base alla posizione anatomica, dove i neuroni che ricevono input da organi distinti e tipi di recettori viscerali sono in stretta vicinanza. Questa organizzazione specifica suggerisce l'integrazione precoce dei segnali viscerosensoriali attraverso

modalità correlate. Il nucleo del tratto solitario (NTS) proietta all'ipotalamo, al midollo ventrolaterale e al nucleo parabrachiale e attraverso queste regioni fornisce un primo livello di controllo delle efferenze ormonali, immunitarie e autonome. Le sostanze chimiche che circolano nel flusso sanguigno accedono al cervello attraverso strutture circumventricolari specializzate (area postrema, organo vascoloso della lamina terminale e organo subfornicale). L'informazione viene proiettata all'ipotalamo e al nucleo del tratto solitario (NTS), contribuendo al controllo del feedback negativo e alle risposte omeostatiche intermodali mediate dagli ormoni ipofisari e dal sistema nervoso autonomo (Quadt et al., 2018).

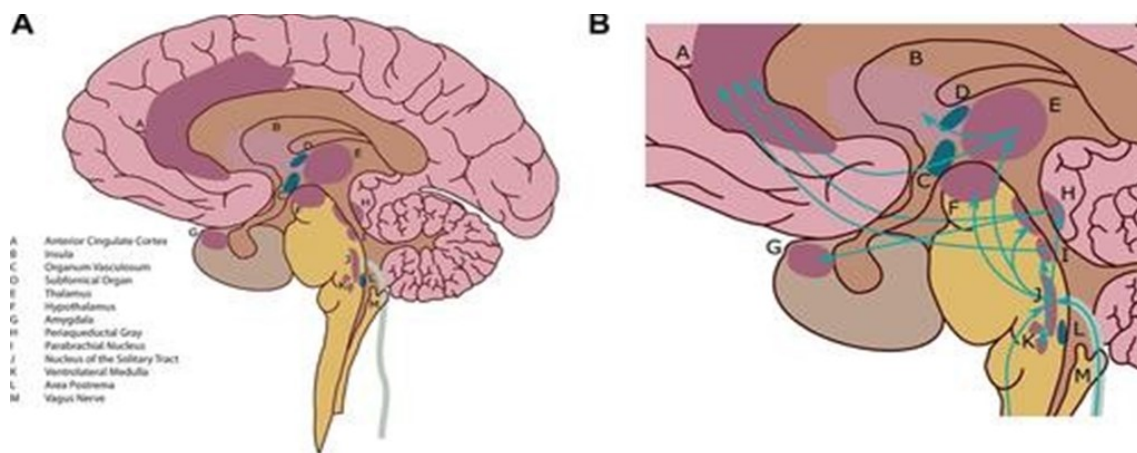
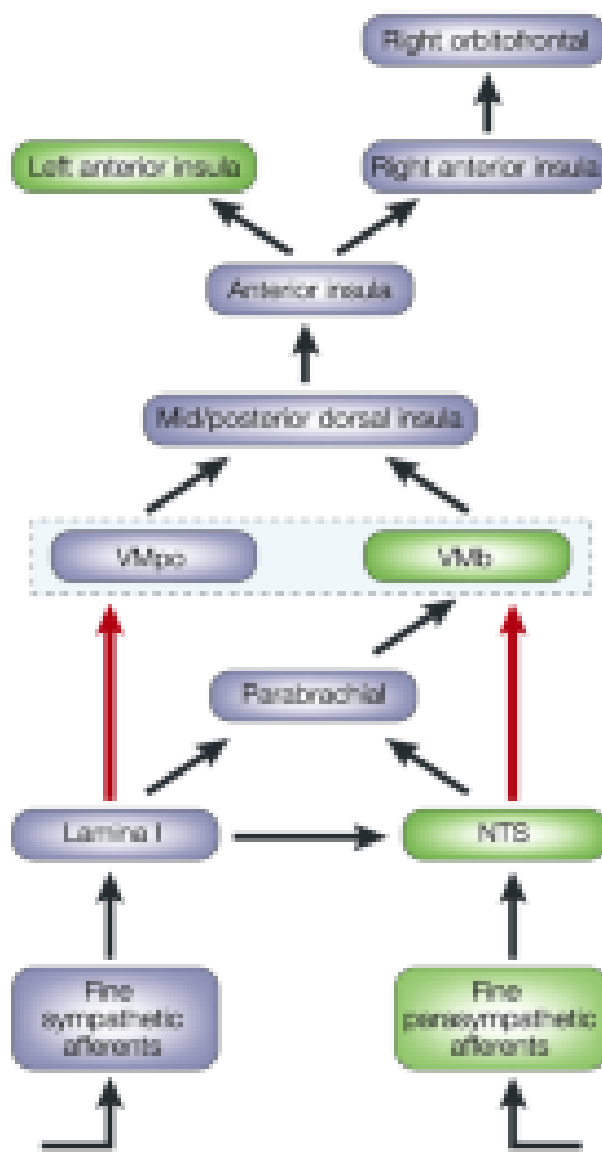


Figura 2.2: Rappresentazione schematica dei centri cerebrali interocettivi e dei percorsi sottocorticali. Sono rappresentati schematicamente i centri cerebrali interocettivi (A) e le vie viscerosensoriali (B) del cervello umano. Gli organi circumventricolari - area postrema (L), organum vasculosum (C) e organo subfornicale (D) forniscono l'accesso al cervello per le sostanze chimiche che circolano nel flusso sanguigno. Le afferenze viscerali (frecche blu) entrano nel midollo spinale (lamina 1) e nel tratto spinotalamico, con uscite nel nucleo del tratto solitario (NTS; J), nel nucleo parabrachiale (I) e nel grigio periacqueduttale (H), che terminano nel talamo (E). Gli input viscerosensoriali (frecche verdi) salgono principalmente dal nervo vago (M) e terminano nel nucleo del tratto solitario (J). L'NTS proietta al midollo ventrolaterale (K), nucleo parabrachiale (I) e grigio periacqueduttale (H) (Quadt et al., 2018).

Il nucleo del tratto solitario (NTS) riceve dai neuroni afferenti viscerali spinali con corpi cellulari nel ganglio della radice dorsale contenenti informazioni motivazionali dai nervi cranici, in particolare il nervo vago. Gli input sensoriali che provengono dagli organi interni, con corpi cellulari situati nei gangli del nervo vago, terminano nel nucleo del tratto solitario (NTS), proiettandosi sul nucleo parabrachiale pontino e sulla sostanza grigia periacqueduttale, prima di passare attraverso una stazione di rilascio nel talamo

ventromediale posteriore. Tali percorsi pre-talamici del mesencefalo si estendono anche verso ipotalamo e amigdala, in quella che è la principale via sensoriale interna talamocorticale verso la corteccia insulare (CI) e la corteccia cingolata anteriore (ACC). È importante sottolineare che tutti i livelli del sistema nervoso che rappresentano le informazioni enterocettive sono implicati nel controllo autonomo dello stato fisiologico interno e dei processi che modellano emozioni, sentimenti, comportamento e cognizione. In definitiva, l'interazione tra corpo e cervello dipende dalla messaggistica di segnali bidirezionali, in cui le regioni cerebrali di livello superiore potrebbero influenzare i processi corporei dall'alto verso il basso e i segnali afferenti influenzano i processi cerebrali dal basso verso l'alto. Questa interazione complessa e dinamica è teoricamente catturata da un framework sempre più importante, Predictive Processing (PP) o, più specificamente, Interoceptive Predictive Processing (IPP) (Quadt et al., 2018).

Recenti scoperte sull'anatomia funzionale del sistema spinotalamocorticale indicano che l'interocezione dovrebbe essere ridefinita come il senso della condizione fisiologica dell'intero corpo, non solo dei visceri. Questo sistema consta di un percorso afferente omeostatico che trasmette segnali dalle fibre nervose, che rappresentano lo stato fisiologico di tutti i tessuti del corpo. I segnali sensoriali vengono inviati prima a regioni del midollo spinale e del tronco encefalico, responsabili del controllo delle funzioni autonome e del mantenimento dell'omeostasi, fornendo così il complemento afferente mancante del sistema nervoso autonomo. Il nucleo del tratto solitario (NTS) trasmette segnali sensoriali relativi allo stato del corpo, che vengono rappresentati nel sistema talamocorticale nel talamo e trasmesse alla corteccia. Questi meccanismi hanno un ruolo cruciale nelle sensazioni come il dolore, la temperatura, il prurito e altre sensazioni somatiche (Craig, 2002). La figura 2.3. rappresenta graficamente il sistema dell'interocezione (Craig, 2002). Insieme al sistema spinotalamocorticale, questi segnali sensoriali vengono elaborati nel talamo (una parte del cervello) e quindi trasmessi alla corteccia cerebrale nei primati.



Nature Reviews | Neuroscience

Fig. 2.3. Organigramma dell'interocezione (tratto da Craig, 2002). VMpo=Nucleo Ventrale Mediale Posteriore del Talamo; VMb=Nucleo Basale Mediale del Talamo; NTS =Nucleo del Tratto Solitario.

Un insieme distinto di componenti neurali è incaricato di mappare centralmente l'ampia gamma di riconfigurazioni fisiologiche che si verificano continuamente all'interno di un organismo. Questo apparato è noto come sistema nervoso intero-cettivo (INS), una raccolta diversificata di strutture che includono nervi e gangli nel sistema nervoso

periferico (PNS), nonché percorsi e nuclei che attraversano ogni livello del sistema nervoso centrale (Carvalho & Damasio, 2021).

Il processo interocettivo inizia con il rilevamento periferico dei cambiamenti omeostatici, sia viscerali che umorali, per gentile concessione di un'ampia gamma di sensori molecolari. Questi includono i recettori accoppiati alla proteina G, i recettori puminerfici dell'ATP P2X e P2Y, e i canali ionici, come i recettori a potenziale transiente (TRP) o meccanosensibili PIEZO1/2, meccanosensori versatili implicati in un'ampia gamma di fenomeni fisiologici, dalla rilevazione della vescica al coordinare la minzione nell'urotelio, al rilevamento della pressione sanguigna nell'arco aortico, al funzionamento come sensori di allungamento delle vie aeree fondamentali per la regolazione della respirazione.

Insieme, questa gamma diversificata raccoglie informazioni che abbracciano parametri meccanici, metabolici, immunitari e neuroendocrini dalla muscolatura liscia, dalle mucose, dalle ghiandole e da altri visceri in tutto il corpo (Carvalho & Damasio, 2021). I segnali interocettivi raccolti perifericamente vengono trasmessi al sistema nervoso centrale per un'ulteriore elaborazione. Il nervo vago e la via della lamina I (spinothalamocorticale) sono due importanti condotti di informazioni interocettive.

L'INS comprende anche i gangli (ad es., i gangli spinali e del trigemino), le aree della rete autonoma centrale e altri territori corticali come l'insula, le cortece somatosensoriali e il cingolo. Queste strutture monitorano continuamente lo stato del corpo e orchestrano le risposte (Carvalho & Damasio, 2021).

Il sistema nervoso interocettivo (INS) costituisce un'unità funzionale coesiva fondamentale per le funzioni fisiologiche ma è sovrapposto e interconnesso ad altri sistemi neurali. Esso non opera dunque in modo isolato, ma è strettamente legato ad altri meccanismi.

Come accennato in precedenza, il sistema nervoso interocettivo (INS) è allo stesso tempo centrale e periferico, comprendendo numerose strutture sia nel sistema nervoso centrale (SNC) che nel sistema nervoso periferico (SNP). Inoltre, il sistema nervoso interocettivo (INS) condivide numerose strutture con il sistema nervoso autonomo (ad esempio, le afferenze viscerali come il nervo vago integrano sia l'apparato interocettivo che quello autonomo), ma si estende anche al di là di esso (ad esempio, il percorso della lamina I e la corteccia insulare gioca un ruolo fondamentale nell'interocettazione ma non appartiene

alla rete autonoma in senso stretto). Ci sono anche alcune somiglianze tra interocezione e propiocezione, alcuni autori classificano addirittura quest'ultima come un senso "interocettivo" (Carvalho & Damasio, 2021). Ma sostanziali differenze funzionali e anatomiche giustificano la separazione della propiocezione dall'interocezione, una distinzione notata per la prima volta più di un secolo fa da Sherrington, e supportato da evidenze successive. Infine, c'è un'ampia integrazione di informazioni viscerali e somatosensoriali, un processo che alcuni autori chiamano 'afferenza somatoviscerale. Sorprendentemente, sottoinsiemi di fibre C originari in specifici territori cutanei mediano esperienze tattili affettive che sono state denominate "tocco sensuale" e proiettano alla corteccia insulare, offuscando la distinzione tra funzione interocettiva e sensi esterocettivi. Questo esempio degno di nota indica che la pelle, confine fisico tra l'interno e l'esterno dell'organismo, è allo stesso tempo interno ed esterno, territorio interocettivo ed esterocettivo (Carvalho & Damasio, 2021).

In conclusione, il sistema nervoso interocettivo (INS) è una vasta collezione di strutture neurali (alcune viscerosensoriali, alcune somatosensoriali, alcune autonome, alcune periferiche, alcune centrali) che cooperano per produrre una mappa in tempo reale dello stato omeostatico del corpo.

2.3. Le quattro dimensioni dell'interocezione

Il modello più noto (Garfinkel et al., 2015) propone che l'interocezione sia un costrutto tridimensionale, composto da tre componenti principali:

1. Accuratezza interocettiva: indica le capacità di un individuo di percepire e distinguere le sensazioni interne in maniera accurata. Viene misurata con strumenti che permettono un riscontro oggettivo, come, per esempio, il monitoraggio del battito cardiaco, della pressione sanguigna, della respirazione e di altre funzioni fisiologiche. Si riferisce all'acuità della percezione dei cambiamenti e degli stati interni valutati con metodi comportamentali. Può essere definita come la capacità di rilevare segnali dall'interno del corpo come il battito cardiaco, la fame o la sete (Pollatos & Herbert, 2018).
2. Sensibilità interocettiva: La sensibilità interocettiva riflette la percezione soggettiva che una persona ha riguardo alla propria capacità di percepire le sensazioni interne. Essa viene comunemente misurata tramite questionari e altri

metodi di self-report, che indagano anche le credenze riguardanti la propria interocezione.

3. Consapevolezza interocezionale o insight interocezionale: si tratta di una misura metacognitiva che indica la corrispondenza tra le altre componenti di accuratezza e sensibilità (Murphy et al., 2019). Questa dimensione riguarda anche il modo in cui l'interocezione può influenzare la valutazione e l'esperienza emotiva di una persona.

È possibile aggiungere una quarta dimensione, la valutazione emotiva interocezionale (IE), che riguarda la modalità con cui l'interocezione può influire sull'esperienza emotiva di un individuo. Si veda la figura 2.4 (Herbert et al., 2012).

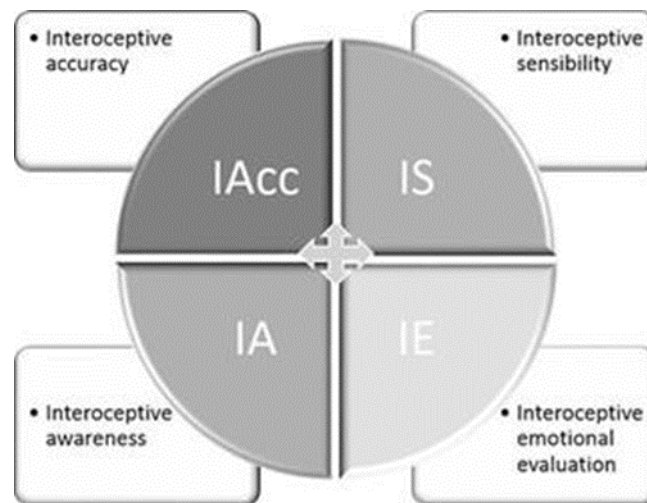


Fig. 2.4. Dimensioni dei processi interocezionali (Herbert et al., 2012).

2.4 I questionari sull'interocezione e misure self-report

I questionari che valutano l'interocezione mirano a misurare l'esperienza soggettiva consapevole e le convinzioni sulla propria percezione degli stati e cambiamenti del proprio corpo.

Per quanto riguarda i metodi di misura delle componenti percettive dell'interocezione, l'accuratezza interocezionale viene misurata con il Mental Tracking Method introdotto da Schandry (1981), un compito di percezione del battito cardiaco attraverso il tracciamento mentale. Consiste in tre prove di conteggio del battito cardiaco della durata di 25, 45 e 35 s presentate in ordine casuale tra i partecipanti. I partecipanti sono invitati a contare

silenziosamente i propri battiti cardiaci e riportare verbalmente il numero di battiti contati al termine di ogni fase di conteggio. L'inizio e la fine degli intervalli di conteggio sono indicati dallo sperimentatore o da un tono. Durante il conteggio del battito cardiaco, ai partecipanti viene chiesto di non misurare il proprio polso o tentare di utilizzare altre forme di manipolazione che supportano il conteggio dei propri battiti cardiaci. Inoltre, non ricevono alcuna informazione circa la durata delle fasi di conteggio o la qualità delle loro prestazioni (Pollatos & Herbert, 2018).

Un altro metodo importante che utilizza il battito cardiaco è l'Heartbeat Discrimination Task (HDT) introdotto da Whithead (Whitehead et al., 1977). Vengono presentati i toni in sincronia o in modo asincrono rispetto ai propri battiti cardiaci e i partecipanti devono decidere se i toni presentati sono o meno sincronizzati con i propri battiti cardiaci. È importante affermare che entrambi i test hanno alcuni problemi metodologici legati alla richiesta di attenzione, ma mostrano una sostanziale sovrapposizione nelle prestazioni calcolate come esaminato da Knoll e Hodapp (1992). Il metodo Schandry è stato specificamente adattato per l'uso nei bambini più piccoli (Koch & Pollatos, 2014).

Entrambe le metodologie sono state oggetto di discussione in merito a parametri come l'accuratezza e la validità di costrutto e alcuni ricercatori hanno messo in dubbio le caratteristiche psicometriche e la capacità di questi compiti di misurare accuratamente l'interocezione (Brenner & Ring, 2016; Ring et al., 2015; Zamariola et al., 2018).

Il metodo degli stimoli costanti (Yates et al., 1985) e le 6 scelte forzate alternative (Brenner & Kluvitse, 1988) sono le varianti dell'HDT, e superano alcuni problemi psicometrici presentando i toni uditivi con ritardi multipli rispetto la presenza dei battiti effettivi del cuore dei partecipanti. I partecipanti, quindi, indicano quali toni hanno percepito come sincroni, con la coerenza dei ritardi relativi ai toni scelti che indicizzano l'accuratezza interocettiva (Suksasilp & Garfinkel, 2022).

La sensibilità interocettiva soggettiva (Interoceptive Sensibility, IS) in genere viene valutata mediante autovalutazione e sono disponibili diversi questionari. Il *Body Perception Questionnaire* di Porges (1993) è un questionario usato spesso. Gli item si riferiscono alla consapevolezza quotidiana attraverso un elenco di descrizioni caratteristiche come "la mia bocca è secca", "tensione muscolare nelle braccia e nelle gambe" o "quanto batte forte il mio cuore". Un item sembra valutare il funzionamento cognitivo non interocettivo. Cabrera e colleghi hanno sviluppato e convalidato le versioni

a 26 e 12 voci del BPQ- BA (rispettivamente BPQ-BA-26 e BPQ-BA-12). Qui, il costrutto valutato dal questionario è definito come "l'esperienza soggettiva di informazioni derivanti dall'interno del corpo". La maggior parte degli item si riferisce a sensazioni principalmente legate allo stress (es. "tensione muscolare del viso" e "palmi sudati"). Pertanto, la valutazione affettiva negativa sembra essere necessariamente inclusa nel costrutto. Si è anche sostenuto che il BPQ-BA è collegato a uno stile di attenzione interocettiva disadattivo associato a somatizzazione, ipocondria e ansia. In linea con queste considerazioni teoriche, il punteggio BPQ-BA-26 è risultato positivamente associato alla reattività allo stress e all'amplificazione somatosensoriale, che è stata considerata una prova di validità convergente (Vig et al., 2022). Ulteriori ricerche hanno mostrato che punteggi più alti sul BPQ-BA erano associati a una peggiore qualità del sonno in individui con depressione clinica e ansia, Sindrome di Tourette, avversione al rischio, depressione concomitante, alessitimia e segnalazione dei sintomi.

La sottoscala consapevolezza corporea di 26 elementi della forma abbreviata del questionario sulla percezione corporea (BPQ-BA-26) misura la sensibilità ai processi corporei legati all'ansia. La versione originale di 122 item del *Body Perception Questionnaire* è stata sviluppata da Porges, al fine di misurare la consapevolezza del corpo, la risposta allo stress, la reattività del sistema nervoso autonomo, lo stile di stress e anamnesi sanitaria. La forma abbreviata di BPQ include solo le sottoscale Consapevolezza corporea (26 item) e Reattività autonoma (20 item), Gli item sono valutati su una scala Likert a 5 punti (1 = Mai, 5 = Sempre). Il Body Awareness Questionnaire (BAQ) misura le convinzioni circa la sensibilità percepita a processi corporei normali (cioè non patologici), non emotivi. La valutazione pone l'accento sulla sensibilità ai cicli e ai ritmi corporei, sulla capacità di rilevare piccoli cambiamenti corporei normali causati da affaticamento, fame, mancanza di reazioni. Gli autori di BAQ miravano a sviluppare una misura che valuta la consapevolezza disposizionale di normali processi corporei non emotivi. BAQ, come si usa oggi, è unidimensionale, e valuta la tendenza al riconoscimento corporeo spontaneo e le sensazioni; l'attenzione intenzionalmente diretta non è coinvolta in nessuno degli elementi. Il costrutto include la cognizione di livello superiore, ad esempio la previsione di futuri stati corporei (Vig et al., 2022).

Un altro questionario recentemente sviluppato è il "*Multidimensional Assessment of*

Interoceptive Awareness," proposto da Mehling e colleghi nel 2012. E' composto da 32 item, suddivisi in otto scale, che valutano la capacità di notare, evitare distrazioni, non preoccuparsi e regolare l'attenzione, insieme alla consapevolezza emotiva, all'autoregolazione, all'ascolto del corpo e alla fiducia. Il questionario propone item come: "Quando sono teso, sono in grado di notare dove si concentra la tensione nel mio corpo" o "Quando mi sento in ansia, prendo del tempo per esplorare le sensazioni nel mio corpo." La consapevolezza interocettiva (*Interoceptive awareness*, IA) può essere calcolata mediante corrispondenza confidenza- accuratezza (Garfinkel et al., 2015). Il MAIA (18, versione riveduta: 25) è stato sviluppato per fornire chiarezza sul costrutto di "consapevolezza interocettiva (del corpo)" e distinguere tra aspetti adattativi e disadattivi del focus corporeo auto-riferito. Il MAIA è multidimensionale; tuttavia, in un recente studio che ha valutato le proprietà psicometriche del questionario su un ampio campione, sei delle otto sottoscale (*Noticing*, *Attention Regulation*, *Emotional Awareness*, *Self-Regulation*, *Body Listening*, and *Trusting*) erano fortemente correlati a un singolo fattore sottostante (denominato fattore MAIA-g), che era strettamente associato ($r = .58$, $p < .001$) con il BAQ; le restanti due sottoscale (*Not-Distracting*, *Not-Worrying*; entrambe fortemente correlate all'affetto negativo), erano largamente indipendenti dal fattore MAIA-g. Ciò mette in discussione la pretesa multidimensionalità del costrutto valutato; infatti, supporta la classica distinzione tra adattamento e disadattamento piuttosto che l'esistenza di molteplici aspetti indipendenti (Vig et al., 2022).

Per quanto riguarda la valutazione emotiva dei segnali interocettivi (Pollatos & Herbert, 2018), tipicamente al partecipante viene chiesto come interpreta qualsiasi sensazione corporea che si verifica quando si presta attenzione in un determinato contesto.

Inoltre, negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi questionari per misurare i costrutti che sembrano strettamente correlati. In primo luogo, l'adattività/disadattività dell'attenzione focalizzata sul corpo è una questione spesso discussa nella letteratura di interocezione. Un approccio dominante evidenzia gli effetti terapeutici e potenzialmente benefici della focalizzazione sul corpo, ad esempio, in relazione alle pratiche terapeutiche definite mente-corpo. Ad esempio, il *Body Responsiveness Questionnaire* e la maggior parte delle sottoscale della *Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness* (MAIA) sono progettati da questa prospettiva. Questi costrutti di solito mostrano

un'associazione positiva con l'affettività positiva. Al contrario, è noto anche il "lato oscuro" della focalizzazione sul corpo, associato all'affettività negativa e alla percezione patologica del corpo, come nell'ansia per la salute/ipocondria e tendenza alla somatizzazione (Vig et al., 2022). Un altro esempio di misura clinicamente rilevante di interocezione è l'*Interoceptive Sensitivity and Attention Questionnaire (ISAQ)*, che differenzia i controlli sani e i diversi gruppi di pazienti per tre fattori (sensibilità alle sensazioni corporee neutre, attenzione alle sensazioni corporee spiacevoli e difficoltà a disimpegnarsi dalle sensazioni corporee spiacevoli).

In secondo luogo, quasi tutti i questionari che valutano l'interocezione funzionano con approcci unidimensionali. Mehling e colleghi hanno sostenuto, tuttavia, che un costrutto multidimensionale è più adatto a cogliere tutte le caratteristiche terapeuticamente rilevanti dell'interocezione. Lo sviluppo del MAIA si è basato su questo punto di vista. In linea con la presunta multidimensionalità, l'uso del punteggio totale non è raccomandato per il MAIA (Vig et al., 2022).

In terzo luogo, ci sono differenze sostanziali tra i vari costrutti relativi all'interocezione rispetto all'estensione dell'elaborazione cognitiva delle sensazioni corporee. Da un lato, alcune misure valutano principalmente o esclusivamente la tendenza a notare i cambiamenti corporei e ad essere consapevoli dei processi corporei (es. la *Body Awareness Subscale of the Body Perception Questionnaire, BPQ-BA*). Questo appartiene all'aspetto esperienziale della consapevolezza cosciente, chiamato anche primaria coscienza (Vig et al., 2022).

La versione breve dell'*International Positive and Negative Affect Schedule-Short Form (I-PANAS-SF)* consiste in due sottoscale: affetto positivo simile a un tratto (PA; contenente una varietà di stati d'animo piacevoli, ad es. entusiasmo) e affetto negativo (NA; contenente stati d'animo avversi, ad esempio, nervosismo); ciascuno misurato da 5 elementi. I soggetti devono valutare su una scala Likert a cinque punti, quanto ciascuna affermazione descrive come si sentono di solito (da 1 = molto poco o per niente a 5 = molto). Il coefficiente omega di McDonald's per la scala degli affetti positivi era 0,769 e quello per la scala degli affetti negativi era 0,761 (Vig et al., 2022).

Il *Somatosensory Amplification Scale (SSAS)* valuta la tendenza individuale a sperimentare una sensazione somatica come intensa, nociva e disturbante. Il questionario è composto da 10 item che coprono sensazioni di disagio che di solito non sono correlate

a malattie gravi. I soggetti devono valutare su una scala Likert a 5 punti quanto sono d'accordo con ciascuna affermazione (1 = per niente; 5 = estremamente). La coerenza interna (coefficiente omega di McDonald's) è di 0,668 (Vig et al., 2022).

L'*Interoception Sensory Questionnaire* (ISQ; Fiene et al., 2018) è un questionario interocettivo sulla sensibilità e l'attenzione, mira a valutare in modo specifico la confusione sugli stati interocettivi e le deviazioni dalla normalità.

L'*Interoceptive Sensitivity and Attention Questionnaire* (ISAQ) è stato progettato specificamente per distinguere tra la consapevolezza delle sensazioni neutre e l'attenzione alle sensazioni corporee negative (Vlemincx et al., 2021). Contrariamente alla maggior parte dei questionari incentrati sulle convinzioni autoriferite di attenzione e consapevolezza delle sensazioni interocettive, lo IAS è stato recentemente progettato per valutare le convinzioni auto-riferite di accuratezza interocettiva (Murphy et al., 2020).

Il *Three-Domain Interoceptive Sensations Questionnaire* (THISQ) è stato sviluppato molto recentemente e si concentra sulla percezione auto-riferita di sensazioni interne neutre che non sono descritti come parte di uno stato emotivo o cognitivo e che non sono intrinsecamente associati a emozioni fortemente valenzate e cognizioni associate (Vlemincx et al., 2021). Il *Three-Domani Interoceptive Sensations Questionnaire* (THISQ) fornisce una misura alternativa del rilevamento autoriferito delle sensazioni interocettive risultanti dal sistema gastroesofageo e cardiorespiratorio, indipendente dalle proprietà cognitive, emotive e con valenza fortemente negativa di queste sensazioni.

Il THISQ include tre scale che valutano sistematicamente l'interocezione auto-riferita in tre domini separati: il dominio respiratorio, cardiaco e gastroesofageo. Gli item sono bilanciati a seconda delle sensazioni derivanti dall'attivazione sia simpatica che parasimpatica e ciò consente una valutazione più completa delle associazioni tra interocezione auto-riportata e processi di salute e malattie. Inoltre, gli item valutano la frequenza con cui le persone notano, percepiscono o provano (cambiamenti nelle) sensazioni corporee interne, e quindi si concentrano sulla consapevolezza e sull'osservazione delle sensazioni corporee interne (Vlemincx et al., 2021).

Il THISQ valuta l'interocezione auto-riferita, che è definita come la consapevolezza o l'osservazione auto-riferita di sensazioni neutre risultanti da tre sistemi corporei (respiratorio, cardiaco e gastroesofageo), valutata dalla velocità con cui le persone notano o sentono (cambiamenti in) queste sensazioni corporee interne (Vlemincx et al., 2021).

La valutazione dell'interocezione comprende sia misure di self-report (precedentemente denominate "soggettive" o "sensibilità"), che richiedono ai partecipanti di riferire le loro esperienze e convinzioni sulle loro sensazioni interocettive, sia credenze interocettive, che possono essere espresse come priori percettivi in un quadro di elaborazione predittiva. L'autovalutazione dell'interocezione di solito si basa su scale basate su questionari, di cui esiste una varietà che pretende di valutare diverse dimensioni simili a tratti. *La scala di accuratezza interocettiva* (IAS; Murphy et al., 2020) valuta l'accuratezza auto-riferita, o quanto accuratamente gli individui credono di percepire i segnali corporei (indicato anche come sensibilità interocettiva; Garfinkel et al., 2015). Altre scale includono elementi che valutano sia l'accuratezza che l'attenzione auto-riportata. Alcune scale di autovalutazione mirano a una gamma di costrutti interocettivi, come la valutazione multidimensionale della consapevolezza interocettiva (Mehling, 2016; Mehling et al., 2018), che mira a valutare il modo in cui gli individui notano, valutano e regolano i segnali interocettivi, misure che possono essere molto rilevanti in condizioni cliniche.

Anche le valutazioni di fiducia, o giudizi sulla precisione con cui un individuo esegue un'attività di interocezione, rientrano nella categoria delle misure di autovalutazione. Le valutazioni di fiducia differiscono dalle misure del questionario prendendo di mira una credenza simile allo stato nel momento, su base prova per prova (Garfinkel et al., 2015). La recente letteratura sull'interocezione ha fatto riferimento alle misure di autovalutazione come "soggettive" e alle misure del compito comportamentale (ad esempio, di accuratezza e attenzione) come "oggettive" (Garfinkel et al., 2015; Murphy et al., 2019). Tuttavia, vale la pena notare che le misure di autovalutazione "soggettive" forniscono la loro preziosa visione; queste misure presentano strumenti per la osservazione scientifica di diversi livelli di elaborazione interocettiva relativi all'esperienza soggettiva, alla fenomenologia e all'accesso cosciente. In effetti, da un punto di vista clinico, le misurazioni possono, in alcuni casi, rivelarsi migliori predittori dello stato clinico rispetto alle misure comportamentali o basate sul cervello (Suksasilp & Garfinkel, 2022). Le credenze come priori percettivi costituiscono la base di molteplici modelli computazionali di interocezione e regolazione fisiologica che forniscono nuovi quadri concettuali per comprendere le condizioni cliniche, come la depressione e l'ansia (Barrett et al., 2016; Paulus et al., 2019), dipendenza (Keramati et al., 2017), e disturbi funzionali (Edwards et al., 2012). L'applicazione di modelli computazionali alle dimensioni interocettive basate

sul cervello e comportamentali può produrre marcatori individuali e quantitativi dell'elaborazione centrale delle informazioni sia nel funzionamento normativo che nei gruppi clinici, come dimostrato in un crescente corpo di lavoro (Mayelli et al., 2021a; Smith et al., 2020). Il lavoro recente ha anche sviluppato una procedura comportamentale per quantificare le credenze interocettive, che è suscettibile sia dal rilevamento del segnale che dalle analisi di elaborazione predittiva (Legrand et al., 2021). La ricerca sulle credenze interocettive all'interno di un quadro di elaborazione predittiva ha il potenziale per fornire una nuova comprensione dei processi patologici nei disturbi psichiatrici e psicosomatici.

2.5 Il concetto di sé e del corpo e la compromissione dell'interocezione

L'interocezione alterata è associata a un'ampia gamma di disturbi psicosomatici e psicopatologici (Khalsa & Lapidus, 2016), e i deficit interocettivi sono rilevanti nelle sfaccettature subcliniche della personalità associate alla "consapevolezza emotiva" disadattata e alle disfunzioni della costruzione di un "senso di sé" stabile e unificato. Il senso di "sé" (vedi figura 2.5) può essere considerato come una struttura integrativa della mente che organizza e coordina le funzioni affettive, cognitive, sociali, sensomotorie e vegetative (Amianto et al., 2016) e al centro del "sé" c'è l'esperienza del nostro corpo, cioè il nostro "sé corporeo": il punto di partenza per comprendere la consapevolezza di sé e le interazioni sociali.



Figura 2.5: La rappresentazione centrale del corpo è il frutto della sovrapposizione tra i sistemi enterocettivo, esterocezionale e propriocettivo.

L'insula è una struttura neuroanatomica dell'interocezione ed è stata suggerita per collegare gli input multisensoriali dal corpo e dal mondo esterno (Pollatos & Herbert, 2018). Stabilire l'integrazione multisensoriale degli input corporei sensoriali esterocezionali e interocezionali è suggerito come un prerequisito per lo sviluppo dell'autoconsapevolezza (Tsakiris, 2017). A sostegno di questa visione, Simmons et al. (2013) hanno utilizzato il neuroimaging funzionale fornendo una mappa di come la consapevolezza interocezionale, esterocezionale ed emotiva sono integrate all'interno della corteccia insulare.

Zakiri (2017) suggerisce che le componenti interocezionali ed esterocezionali del "sé corporeo" siano integrate dalla sottoregione posteriore a quella anteriore della corteccia insulare. Di conseguenza, questo processo è suggerito per sostenere l'esperienza del "sé corporeo". Zakiri (2017) sottolinea inoltre che la consapevolezza del corpo interocezionale può essere particolarmente importante per garantire unità e stabilità del senso del sé (cioè, per sperimentare un sé unificato), perché l'interocezione può agevolare la gestione dei segnali sensoriali. Una dimensione rilevante del sé corporeo è lo speciale stato percettivo del proprio corpo che rende le sensazioni corporee uniche per sé stessi, cioè la sensazione che "il mio corpo" mi appartenga.

Questo è indicato come "proprietà del corpo" ed è stato dimostrato che dipenda dall'integrazione multisensoriale delle percezioni corporee esteroceettive e interoceettive (Tsakiris, 2017).

È stato dimostrato che gli individui con ridotta accuratezza interoceettiva (IAcc) sperimentano cambiamenti più intensi nella proprietà del corpo e nell'autoidentificazione, indicativi di una predominanza della percezione del corpo "dall'esterno", ovvero una maggiore attenzione informazioni esteroceettive su informazioni interoceettive (Tsakiris, 2017). Una maggiore accuratezza interoceettiva (IAcc) qui è suggerita come critica per garantire la stabilità psicofisiologica dell'organismo e del "sé corporeo" così come la sua unità in un ambiente che cambia (Tsakiris, 2017). È ovvio che i disturbi in questo complesso processo, con l'interocezione come fondamento dell'integrazione multisensoriale, si traducono in un senso di sé instabile e disintegrato, come prominente in una serie di popolazioni cliniche (Pollatos & Herbert, 2018).

L'interocezione è fondamentale per l'omeostasi e la sua disfunzione è implicata in molteplici disturbi fisici e psicologici. Deficit nella rappresentazione interoceettiva e nella percezione ed interpretazione dei segnali interni del corpo influenzano diverse componenti neurali e influenzano l'interazione tra corpo e cervello in maniera bidirezionale: le "credenze" cognitive di ordine superiore o la disfunzione emotiva possono guidare risposte disadattive espresse attraverso il sistema endocrino, immunitario, infiammatoria, somatica, cardiovascolare e canali neurologici. I meccanismi interoceettivi disfunzionali sono particolarmente implicati nei sintomi cronici che caratterizzano uno specifico insieme di disturbi fisici e mentali (Bonaz et al., 2021).

I pazienti affetti da schizofrenia, ad esempio, mostrano scarso discernimento e anomalie di integrità neurale strutturale all'interno di "circuiti interoceettivi"; il grado di insight ridotto è associato alla riduzione della materia grigia nella corteccia insulare (IC) destra (implicata nella consapevolezza interoceettiva e nella valutazione emotiva). Allo stesso modo, la cognizione aberrante nella schizofrenia è associata alla patologia funzionale nelle reti della corteccia insulare (IC). Gli individui con disturbo da deficit di attenzione e iperattività mostrano deficit anche nella capacità interoceettiva: caratteristiche di impulsività possono essere attribuite ad anomalie all'interno della corteccia cingolata e nei circuiti neurali ad essa connessi (Bonaz et al., 2021).

Gli individui con elevati livelli di ansia mostrano tipicamente una maggiore sensibilità interocettiva soggettiva (sensibilità), spesso con ridotta accuratezza interocettiva. Questa ridotta capacità di riportare segnali interocettivi veridici è presente anche nei pazienti depressi, intensificando la "sorpresa" interocettiva ed esagerando la risposta all'interazione delle afferenze interocettive. Sia depressione che l'ansia può rappresentare diverse conseguenze di stati di credenza predittivi interocettivi autoreferenziali amplificati rumorosamente. Non sorprende che attraverso neuroimaging funzionale è possibile notare che la corteccia insulare (IC) gioca un ruolo centrale negli stati emotivi negativi e più in generale comporta sintomi di ineffettività, motivazionali e cognitivi in una vasta gamma di disturbi psichiatrici. L'iperattività nella corteccia insulare (IC) si osserva nei disturbi d'ansia, mentre la connettività dell'IC è ridotta anche a riposo nei pazienti con disturbo di depressione maggiore (Bonaz et al., 2021).

Nei disturbi dello spettro autistico, le differenze e le difficoltà con il funzionamento sociale ed emotivo, l'elaborazione sensoriale e la flessibilità comportamentale possono originarsi, almeno in parte, da differenze nell'interocezione rispetto agli individui neurotipici. Allo stesso modo, i deficit interocettivi sono alla base dell'alessitimia, un problema fondamentale nell'elaborazione delle emozioni che è altamente in comorbidità con l'autismo (Bonaz et al., 2021).

I disturbi neurologici funzionali, quali ad esempio i sintomi neurologici e motori funzionali, che si verificano indipendentemente dalla neuropatologia strutturale, occupano un'area grigia tra la neurologia e la psichiatria. Si tratta di sintomi relativamente comuni. Nell'afta epizootica, una malattia che implica febbre e lesioni ulcerose, i sintomi motori sono accompagnati da un'anomala allocazione selettiva dell'attenzione al corpo: in questo caso, è stato osservato che le anomalie nella sensibilità interocettiva sono correlate con la propensione dei pazienti affetti da afta epizootica a concentrarsi sulle caratteristiche corporee esterne. I pazienti con crisi prive di causa organica mostrano anche problemi nella percezione interna del loro corpo. Queste difficoltà possono essere associate a sintomi dissociativi. Una prospettiva interocettiva può fornire preziose informazioni per la comprensione e l'intervento in queste condizioni difficili da gestire. Disturbi multidimensionali dell'interocezione, vedi Figura 2.6, sono stati osservati in pazienti con sclerosi multipla (SM), inclusi deficit nella percezione del gusto e della temperatura insieme a dolore e affaticamento. I pazienti con SM mostrano anomalie

strutturali del CI, risposte neurali ridotte e schemi di connettività cerebrale aberranti durante l'interocezione cardiaca. Tuttavia, come altrove, sono necessarie ulteriori ricerche per collegare i deficit interocezionali causalmente ipotizzati alla fatica nella SM. Nella malattia di Parkinson, sono riportati anche deficit nell'interocezione cardiaca e possono differenziare i sottotipi di questa malattia. L'integrità strutturale e le funzioni anomale dell'IC sono associate a sintomi interocezionali, cognitivi e affettivi (non motori) della malattia di Parkinson (Bonaz et al., 2021).

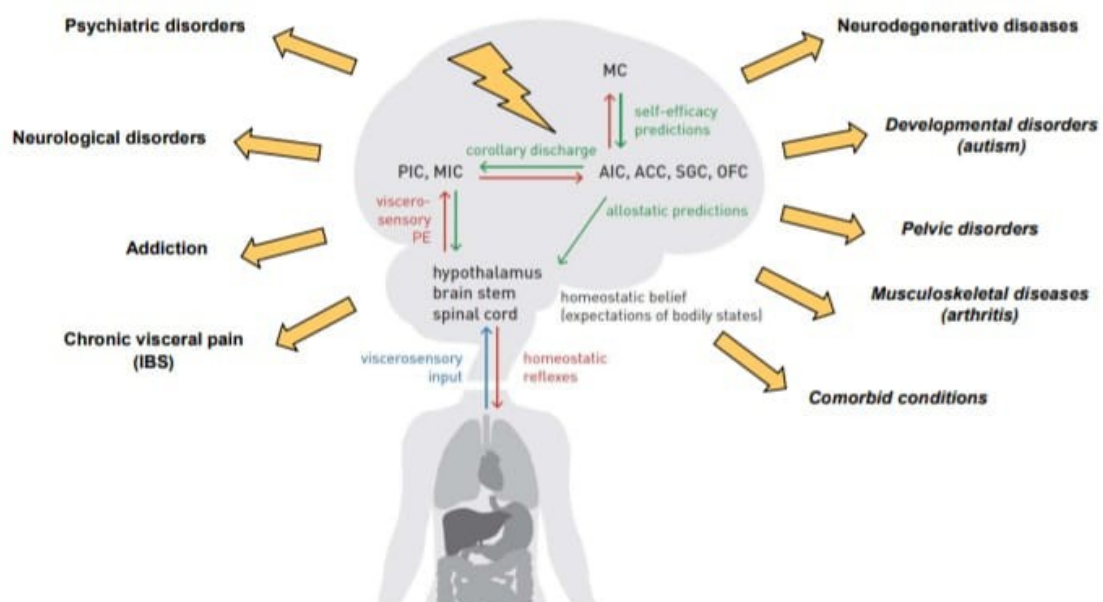


Figura 2.6: Il modello della “autoefficacia allostatica”, proposto da Stephan, Petzschner e colleghi, permette di comprendere i collegamenti tra disturbi neurologici, psicopatologici e somatici.

Il circuito rappresenta l'interocezione e la regolazione allostatica: le rappresentazioni cerebrali superiori, come quelle emotive e motivazionali, hanno un ruolo centrale nella regolazione delle reazioni automatiche del nostro corpo. Le discrepanze tra le sensazioni corporee attese e le percezioni effettive provocano una sorpresa interocezionale che in sistema nervoso tenta di ridurre attraverso l'adattamento.

A livello metacognitivo, valutiamo la nostra capacità di gestione del nostro corpo, ovvero l'autoefficacia. La difficoltà nella gestione delle sensazioni corporee può condurre a un senso di stanchezza e a sintomi depressivi. Questi processi coinvolgono diverse strutture neurali, come la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia insulare anteriore (AIC) e la corteccia orbitofrontale (OFC). (Bonaz et al., 2021).

Una disfunzione nella percezione corporea (rappresentata dal fulmine nella figura) può condurre alla manifestazione di disturbi di natura fisica o psicologica, come la sindrome dell'intestino irritabile.

Abbreviazioni: ACC, corteccia cingolata anteriore; AIC, corteccia insulare anteriore; IBS, sindrome dell'intestino irritabile; MC, strato metacognitivo; MIC, corteccia medioinsulare; OFC, corteccia orbitofrontale; PE, errore di previsione; PIC, corteccia insulare posteriore; SGC, corteccia sottogenuale.

Inoltre, i meccanismi interocettivi sembrano centrali nei disturbi somatici delle interazioni cervello-corpo, inclusi i disturbi digestivi funzionali e il dolore cronico. Pur comprendendo i contributi dell'interocezione a questi disturbi sta progredendo costantemente, rimane una lacuna di conoscenza che deve essere colmata se vogliamo stabilire misure interocettive come predittori clinici ai fini della diagnosi, della prognosi e della selezione del trattamento.

Il miglioramento della comprensione dei processi interagenti, e di quelli che sono spesso nascosti, all'interno dei sistemi interocettivi viene accolto dall'emergere tempestivo di nuovi approcci analitici, strutture neuroscientifiche e modelli computazionali, in particolare all'interno del crescente campo del calcolo psicosomatico (Bonaz et al., 2021).

2.6 La percezione del dolore e della tensione somatica

Il punto di vista rappresentato nella maggior parte dei libri di testo considera il dolore e la temperatura come sensazioni cutanee distinte, discriminanti che vengono trasmesse alle aree somatosensoriali della corteccia dal complesso talamico ventrobasale come è visibile nella figura 2.7. Le sensazioni viscerali sono assegnate a un sistema che trasmette l'attività afferente vagale, glossofaringea, facciale e spinale attraverso il nucleo parabrachiale del tronco encefalico allo stesso complesso ventrobasale, e poi alla corteccia insulare - un fatto che viene utilizzato per spiegare perché tali sensazioni sono meno distinte (Craig, 2002).

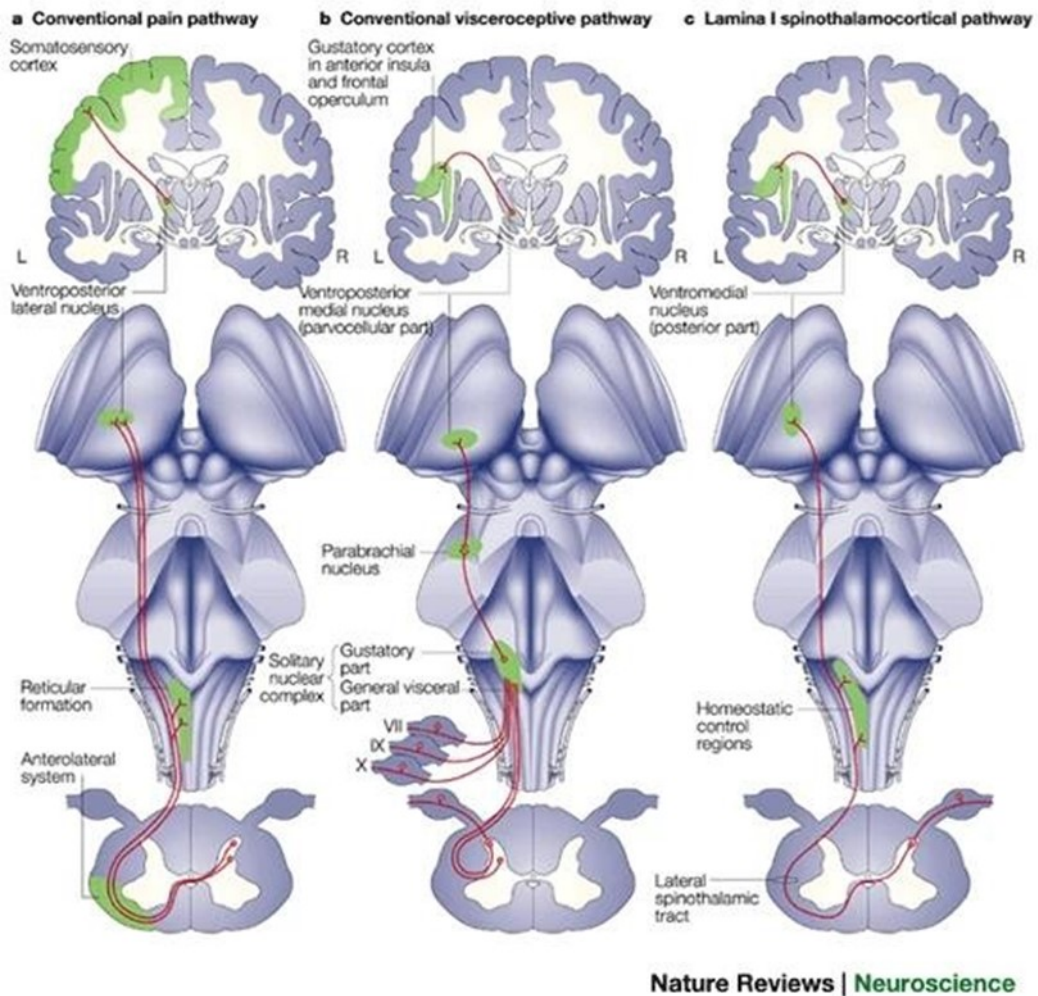


Figura 2.7: Confronto degli organigrammi di: a. la visione convenzionale delle vie del dolore, b. la visione convenzionale delle vie viscerocettive e c. la via spinothalamicocorticale della lamina I (Craig, 2002).

La lamina I, lo strato più superficiale del corno dorsale spinale (e del trigemino), è l'unica regione neurale che riceve afferenze monosinaptiche da fibre afferenti primarie di piccolo diametro (A δ e C), che innervano essenzialmente tutti i tessuti del corpo. La lamina II adiacente (substantia gelatinosa) una volta era descritta come la regione di elaborazione del dolore del corno dorsale, ma contiene solo interneuroni locali nel gatto e nella scimmia e riceve essenzialmente fibre C solo dalla pelle. (Nei roditori, la lamina II è meno distinta dalla lamina I.) La lamina I è la fonte di uscita dal corno dorsale superficiale, contribuendo per metà dell'input spinale al tronco encefalico e al talamo. Di solito è associato a "dolore e temperatura" e, in effetti, le sue proiezioni contengono linee etichette (neuroni anatomicamente e fisiologicamente distinti che sono specificatamente associati a

particolari sensazioni) che specificatamente assecondano queste sensazioni. Tuttavia, l'evidenza indica che questi sono semplicemente aspetti particolari dell'interocezione e che i neuroni della lamina I rappresentano fundamentalmente molti aspetti della condizione fisiologica dei tessuti del corpo (Craig, 2002).

L'imaging funzionale con tomografia a emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) e risonanza magnetica funzionale (fMRI), verifica che il campo di proiezione, parte posteriore del nucleo ventromediale (VMpo) e parte parvicellulare del nucleo mediale ventroposteriore) identificato anatomicamente nella corteccia insulare dorsale, sia attivato da temperatura, dolore e numerosi modalità interocettive che provocano sensazioni dal corpo, coerenti con i dati anatomici funzionali sulla lamina I, come è possibile notare dalla figura 2.8. Questo sito è distinto dalle corteccie somatosensoriali parietali, a sostegno dell'idea di una distinzione neurale dell'interocezione dall'esterocezione (Craig, 2002).

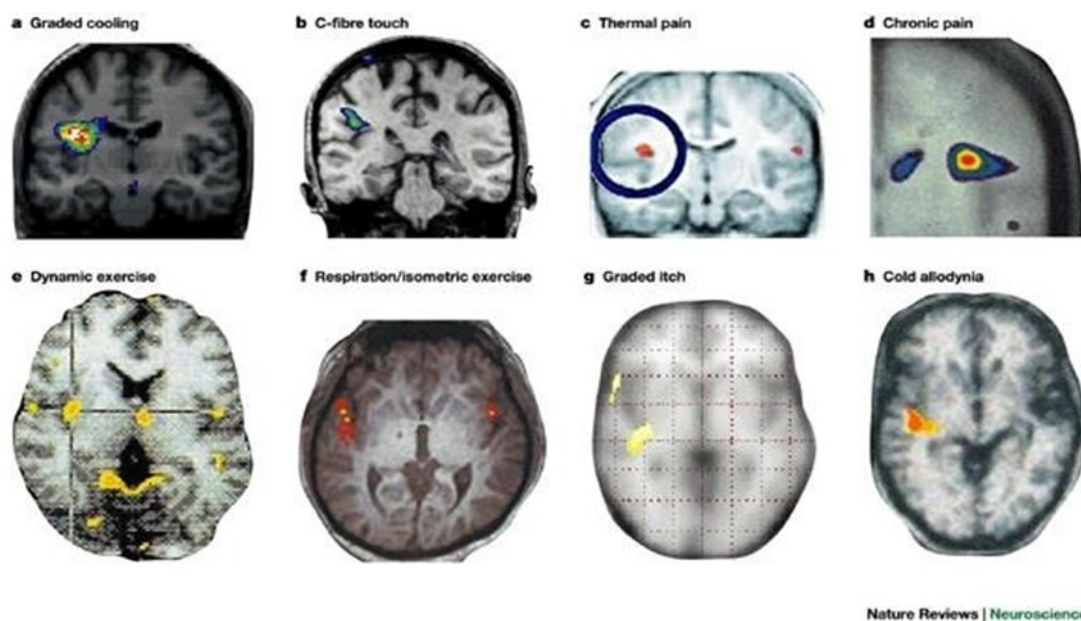


Figura 2.8: Attivazione della corteccia interocettiva nell'insula posteriore dorsale mediante: a. un raffreddamento graduato; b. Tocco sensuale (limbico) evocato dallo spazzolamento lento in un paziente con polineuropatia con solo attivazione del meccanorecettore C; c. Dolore termico; d. Dolore cronico; e. Esercizio dinamico in bicicletta; f. Respirazione forzata ed esercizio isometrico con una presa della mano; g. Prurito graduato provocato dall'iniezione cutanea di istamina; h. Allodinia fredda (tutto riprodotto da Ref nel 2000 International Association for the Study of Pain).

Questa stessa regione nell'insula posteriore dorsale (sebbene leggermente più rostrale) mostra un'attività in ogni studio di imaging che utilizza il calore nocivo applicato alla mano. Mostra un'attività continua nei pazienti con dolore cronico, così come l'attività evocata nei pazienti con dolore neuropatico, in cui il dolore può essere causato da stimoli normalmente innocui.

Nei primati, la corteccia insulare dorsale contiene una rappresentazione sensoriale dell'attività afferente di piccolo diametro che si riferisce alla condizione fisiologica dell'intero corpo. Questa regione corticale sembra costituire un'immagine interocettiva primaria delle afferenze omeostatiche.

Quindi, incorporate nella corteccia interocettiva ci sono le rappresentazioni corticali di diverse sensazioni distinte e altamente risolte, tra cui temperatura, dolore, prurito, sensazioni muscolari e viscerali, tocco sensuale e altre sensazioni dal corpo.

La percezione degli stimoli dolorosi è profondamente influenzata da variabili emotive. A livello neurobiologico, la percezione del dolore è il risultato di complessi processi neurali che vanno oltre l'esperienza sensoriale e coinvolgono aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali strettamente interconnessi. Prezzo (2000) ha proposto un modello per l'interazione tra le diverse componenti della percezione del dolore che descrive un duplice percorso di elaborazione affettiva del dolore. Oltre ad un'attivazione diretta attraverso le vie spinoalamiche, viene descritta una via corticolimbica che passa dalle cortecce somatosensoriali primarie e secondarie alle strutture corticali insulari e parietali, quindi all'amigdala, alla corteccia peririnale e all'ippocampo. Questo secondo percorso, illustrato nella figura 2.9, integra le caratteristiche del dolore sensoriale con informazioni da altri sistemi sensoriali così come l'apprendimento e la memoria, aggiungendo così un aspetto cognitivo riguardante conseguenze a lungo termine per l'elaborazione affettiva del dolore (Klossika et al., 2006).

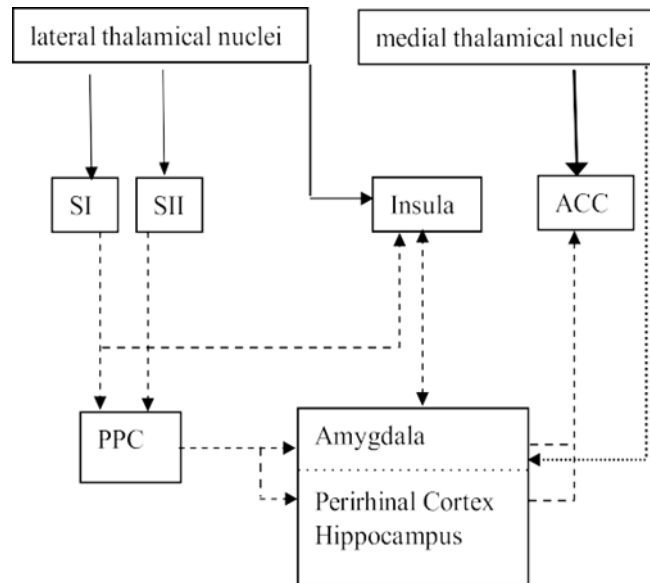


Figura 2.9: Vie neurali e aree cerebrali della percezione del dolore secondo Treede et al. (1999) & Prezzo (2000) (semplificato e modificato). SI, corteccia somatosensoriale primaria; SII, corteccia somatosensoriale secondaria; ACC, corteccia cingolata anteriore; PPC, corteccia parietale posteriore. Le linee rette indicano percorsi corticolimbici diretti che attivano le strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione sensoriale e affettiva del dolore. Le linee tratteggiate indicano un percorso corticolimbico che integra aspetti del dolore sensoriale, cognitivo e affettivo come descritto da Price ("affettività secondario"). La linea tratteggiata illustra un'attivazione talamica diretta dell'amigdala.

La corteccia prefrontale (PFC) è importante per l'elaborazione del dolore. Le cortecce somatosensoriali primarie e secondarie, corteccia insulare, corteccia cingolata anteriore e talamo sono aree cerebrali implicate nella percezione del dolore. La discriminazione dell'intensità del dolore attiva un percorso diretto ventralmente, che si estende bilateralmente dalla corteccia insulare alla corteccia prefrontale (PFC), mentre la discriminazione degli aspetti spaziali del dolore coinvolge un percorso diretto dorsalmente dalla corteccia parietale posteriore alla corteccia dorsolaterale. Le principali aree del cervello che sono maggiormente attivate in condizioni dolorose sono la corteccia insulare e la corteccia somatosensoriale secondaria (Ong et al., 2019).

La tensione muscolare è un fenomeno psicofisiologico complesso composto da diverse componenti oggettive e soggettive: enterocezione, capacità discriminativa e metacognitiva. La maggior parte della popolazione descrive la tensione (quando non accompagnata da altri specificatori) come qualcosa sperimentato esclusivamente nei loro muscoli, il 25% la vive esclusivamente come stato mentale. Quindi, il termine tensione,

se non accompagnato dallo specifico termine muscolare, può essere interpretato in modo molto diverso da individui diversi. Inoltre, è importante distinguere tale concetto da quello di interocezione. Mentre la tensione muscolare consiste infatti in una sensazione puramente fisica e localizzabile nei muscoli, l'interocezione è una capacità più generale necessaria per percepire, a livello globale, sensazioni e condizioni fisiologiche corporee ed include le sensazioni viscerali e somatiche. Negli individui che presentano disturbi mentali, l'interocezione della tensione muscolare potrebbe risultare maggiormente sensibile a piccole variazioni dell'attività dei muscoli rispetto a quanto accade ai soggetti sani. Questo dipende dall'influenza di tali disturbi nei processi percettivi ed interpretativi delle sensazioni interne (Pluess et al., 2009). Comprendere la differenza tra la tensione muscolare e l'interocezione permette una migliore analisi della modalità in cui queste esperienze variano da individuo a individuo.

Come emerge dalla letteratura, la percezione della tensione muscolare, oltre ad essere una submodalità propriocettiva, rappresenta un sintomo somatico cruciale nei disturbi d'ansia, i quali sono spesso in comorbidità clinica con condizioni di stress e disturbi dell'umore, come la depressione. Numerose ricerche, tra le quali gli studi di Pluess e colleghi (Pluess et al., 2009), hanno posto interrogativi sulle modalità di valutazione della tensione muscolare e sulle sue caratteristiche di validità e affidabilità. Gli studi che analizzano la tensione muscolare sono fondati soprattutto su due approcci: l'autovalutazione soggettiva e la misurazione fisiologica tramite elettromiografia (EMG) in diverse condizioni. L'approccio apparso più efficace è quello integrato che, combinando le due misurazioni, permette di raccogliere più informazioni e di analizzarle con più accuratezza. Nella letteratura scientifica, fino a questo momento, non esiste una concezione univoca della relazione tra tensione muscolare e stati ansiosi, depressivi e di stress e solo pochi studi si sono occupati di indagare l'interazione complessa tra tensione muscolare, stati ansiosi, depressivi e di stress e i processi di regolazione delle emozioni.

CAPITOLO 3

La ricerca

3.1 Introduzione

I pazienti con dolore cronico, oltre ai sintomi specifici, sembrano mostrare disfunzioni enterocettive, soprattutto in ambito somato-motorio. Alterazioni funzionali nell'attività di alcune aree cerebrali che identificano la specifica rappresentazione neurofisiologica del dolore (Kucyi and Davis, 2015) confermano che disfunzioni dell'enterocezione giocano un ruolo importante nell'alterazione della percezione del dolore e quindi nella cronicizzazione del dolore.

Tra i processi interocettivi, in particolare, la discriminazione della percezione dell'attività muscolare è regolata da proiezioni corticali di recettori intramuscolari coscientemente percepiti; quindi, la percezione dei livelli di tensione muscolare può essere utilizzata per modificare un comportamento (McCloskey, 1978). Le persone affette da dolore cronico mostrano incrementati livelli di tensione muscolare, anche a riposo (Flor et al., 1985), e questo potrebbe portare a dolore persistente. In questo contesto, Flor, Birbaumer e Turk (1990) hanno suggerito che una percezione inadeguata e la conseguente incapacità di regolare i livelli di tensione muscolare possono contribuire alla persistenza di un'elevata tensione muscolare e quindi dei livelli di dolore rilevati.

La relazione tra la percezione dei livelli di tensione muscolare e il livello di dolore è stata finora studiata nei pazienti con emicrania, dolore cervicale e dorsale. Un primo studio non ha evidenziato differenze significative nella discriminazione della tensione muscolare tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo (Fowler & Kraft, 1974). In questo studio né i pazienti né i controlli sono stati in grado di percepire in maniera adeguata i livelli di tensione ed inoltre, i livelli di tensione del gruppo sperimentale con dolore muscolare cronico erano più variabili rispetto a quelli dei controlli sani.

Successivamente, alcuni studi hanno rilevato che i pazienti con dolore cronico, tra cui pazienti con cefalea, hanno una percezione imprecisa della tensione muscolare nel sito algico (Appelbaum et al., 1989; Bischoff, 1989; Blanchard et al., 1981), ed essa sembrerebbe rappresentare il fattore determinante per la cronicizzazione di elevati livelli di tensione muscolare che potrebbero condurre al dolore persistente (Flor et al., 1985).

Quindi, l'obiettivo specifico dello studio riportato in questo elaborato è di testare un compito di discriminazione della tensione muscolare (sulla base di quello proposto da Flor e colleghi, 1992) in un gruppo di pazienti con cefalea primaria. I pazienti hanno eseguito un test di percezione della tensione, mentre sono stati sottoposti ad una rilevazione elettromiografica (EMG) del muscolo frontale (sito algico) e del muscolo bicipite (sito aspecifico) sia a riposo, che durante l'esecuzione del test. Inoltre, sono state valutate la sensibilità soggettiva rispetto ai segnali corporei e le strategie di coping abituali (ad esempio, tendenza alla catastrofizzazione o presenza di risorse) tramite questionari.

Si è ipotizzato che i pazienti con cefalea primaria presentassero maggiori livelli di tensione muscolare relativi al sito algico a riposo rispetto al gruppo di controllo, mentre non ci si aspettava differenze tra i gruppi nei livelli di tensione muscolare a riposo del sito aspecifico. Si è ipotizzato inoltre una ridotta capacità di discriminare la tensione nel muscolo frontale (sito algico) rispetto al gruppo di controllo e che non emergano differenze nel discriminare la tensione muscolare del bicipite (sito aspecifico). Inoltre, ci si aspetta che i pazienti con cefalea primaria mostrino minore consapevolezza corporea e peggiori strategie di coping (maggiore catastrofizzazione, mancanza di risorse e minore coping attivo). Infine, si è ipotizzata una associazione tra la capacità di discriminazione della tensione muscolare nel sito algico, il livello di tensione muscolare nello stesso sito, la consapevolezza corporea e le strategie di coping misurate tramite questionari.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Il presente studio è stato realizzato attraverso la collaborazione tra il Servizio di Diagnosi e Terapia dei Disturbi d'Ansia e Psicosomatici del Centro Gruber e il Servizio di Psicofisiologia del L.I.R.I.P.A.C. (Laboratori Interdipartimentali per la Ricerca Psicologica Applicata e Clinica) dell'Università degli Studi di Padova. È stato condotto su un campione di 42 soggetti pareggiati per età e sesso: 20 pazienti con diagnosi di cefalea primaria cronica e 22 soggetti di controllo.

I criteri di inclusione per il gruppo con cefalea primaria cronica prevedono:

- età compresa fra i 18 e i 65 anni;
- almeno 5 anni di scolarità;
- ottenimento del consenso informato di partecipazione allo studio,
- assenza di condizioni cliniche tra cui disturbi neurologici (pregressi traumi cranici, disturbi neurologici degenerativi, stroke ecc), disturbi cardiovascolari e disturbi psichiatrici (ad esempio depressione maggiore, psicosi ecc);
- presenza di diagnosi di: emicrania cronica, emicrania cronica con aura, cefalea cronica, formulata da un neurologo secondo i criteri ICHD-3.

I criteri di inclusione per il gruppo di controllo prevedono:

- età compresa fra i 18 e i 65 anni;
- almeno 5 anni di scolarità;
- assenza di dolore cronico localizzato (cefalea cronica o episodica) o diffuso secondo i criteri diagnostici ICHD-3; assenza di condizioni cliniche tra cui disturbi neurologici (pregressi traumi cranici, disturbi neurologici degenerativi, stroke ecc), disturbi cardiovascolari e disturbi psichiatrici (ad esempio depressione maggiore, psicosi ecc);
- Presenza di almeno un episodio occasionale di dolore acuto negli ultimi 6 mesi;
- l'ottenimento del consenso informato di partecipazione allo studio.

Il reclutamento è avvenuto tramite il L.I.R.I.P.A.C. dell'Università di Padova e il Centro Gruber di Bologna. Per i pazienti del gruppo con cefalea primaria e il gruppo di controllo

è stata seguita la seguente procedura: i responsabili del Centro di riferimento individuavano le persone potenzialmente idonee alla partecipazione alla ricerca; illustravano loro gli obiettivi della ricerca, chiedendone eventuale interesse e disponibilità alla partecipazione; in caso affermativo, richiedevano l'autorizzazione alla comunicazione del nominativo allo sperimentatore; lo sperimentatore procedeva con il contatto e, successivamente, con la firma del consenso informato e la somministrazione. Il reclutamento è stato condotto tramite l'affissione di annunci sulle bacheche universitarie per il gruppo di controllo.

Il campione totale della ricerca si compone di 33 femmine (79%) e 9 maschi (21%) con età media \pm deviazione standard (DS) di $25,19 \pm 6,34$ anni e scolarità media \pm DS di $16,48 \pm 2,20$ anni. Rispetto alle abitudini di vita, i partecipanti del campione totale hanno riferito una media \pm DS di ore di sonno giornaliera, pari a $7,05 \pm 0,88$, 15 (37%) partecipanti fumano, e 23 (55%) hanno riferito di assumere alcol abitualmente (in media $2,11 \pm 0,93$ unità alcoliche alla settimana). Alcol e fumo rappresentano i fattori inerenti le abitudini di vita più rilevanti nella cefalea cronica.

Dal confronto tra i gruppi con cefalea primaria e di controllo per quanto riguarda le variabili sociodemografiche e di abitudini di vita non emergono differenze significative tra i due gruppi (tutti i $p > 0,065$; si veda Tabella 3.1).

Tabella 3.1 Informazioni sociodemografiche del campione di riferimento dello studio.

	Cefalea primaria n = 20 M (DS)	Controllo n = 22 M (DS)	t/ χ^2	p
Età (anni)	26,70 (8,83)	23,82 (1,92)	-1,49	0,143
Sesso			0,05	0,830
Maschi; N (%)	4 (20%)	5 (23%)		
Femmine; N (%)	16 (80%)	17 (77%)		

Scolarità (anni)	16,20 (2,61)	16,73 (1,78)	0,77	0,445
Ore di sonno notturno	7,03 (0,76)	7,07 (0,99)	0,14	0,886
Presenza di consumo di alcol			1,47	0,226
SI, N (%)	9 (45%)	14 (64%)		
NO, N (%)	11 (55%)	8 (36%)		
Abitudine al fumo			3,39	0,065
SI, N (%)	10 (50%)	5 (23%)		
NO, N (%)	10 (50%)	17 (77%)		

La tabella mostra medie (M) e deviazioni standard (DS) per le variabili continue e numero e percentuale per le variabili categoriali. IMC = Indice di Massa Corporea.

Il gruppo di pazienti con cefalea primaria include diverse diagnosi, come l'emicrania cronica con e senza aura e la cefalea cronica; l'eterogeneità del disturbo mette in luce la sua complessità e la necessità di operare una valutazione accurata ai fini diagnostici. L'emicrania e la cefalea croniche condividono alcune manifestazioni sintomatologiche, ma le cause e le caratteristiche del disturbo sono soggette ad ampia variabilità individuale. Nello specifico, nel gruppo di pazienti con cefalea primaria le diagnosi erano in 9 dei pazienti (45%) di emicrania cronica, in 1 paziente (5%) di emicrania cronica con aura, in 7 pazienti (35%) di cefalea cronica mentre 3 pazienti (15%) avevano sia la diagnosi emicrania cronica che di cefalea cronica. Come riportato nella Tabella 3.2, la maggior parte dei pazienti (14 persone, 70%) assumeva farmaci o psicofarmaci per la gestione del disturbo. Appare necessario monitorare il paziente per valutare l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia farmacologica, personalizzandola in base alla diagnosi del paziente e alla sua risposta al trattamento.

Tabella 3.2 Diagnosi e consumo di farmaci e/o psicofarmaci nel gruppo con cefalea primaria.

	Emicrania cronica n = 9	Emicrania cronica con aura n = 1	Cefalea Cronica n = 7	Emicrania cronica + Cefalea Cronica n = 3
<i>Nessun farmaco</i>	1 (11%)	1 (11%)	3 (43%)	1 (33%)
<i>Antidepressivi</i>	4 (44%)	0	3 (43%)	0
<i>Benzodiazepine</i>	1 (11%)	0	1 (14%)	0
<i>Antidolorifici</i>	2 (22%)	0	0	1 (33%)
<i>Triptani</i>	4 (44%)	0	0	0
<i>Antiepilettici</i>	0	0	2 (28%)	1 (33%)

3.2.2 Materiali

Lo studio prevedeva un assessment multidimensionale, che comprendeva la somministrazione di questionari, e lo svolgimento di due compiti di discriminazione della tensione muscolare (relativi al dito algico e ad un sito aspecifico), con contemporanea misurazione e registrazione del segnale elettromiografico

Questionari self-report somministrati in entrambi i gruppi.

Questionario per la rilevazione delle auto-affermazioni relative al dolore (FSS) (Pain Related Control Scale- PRCS Flor et al., 1992; adattamento italiano a cura di Ferrari et al., 2004) e ***Questionario per la rilevazione delle convinzioni relative al dolore*** (FSK) (Flor et al., 1992; Pain Related Self Statements Scale PRSS, adattamento italiano a cura di Ferrari et al., 2004). Il PRSS valuta gli aspetti specifici della situazione della gestione cognitiva del paziente con il dolore, mentre il PRCS misura gli atteggiamenti generali nei confronti del dolore. Il PRSS è formato da due scale denominate "Catastrophizing" e "Coping"; il PRSC è costituito dalle sottoscale "Impotenza" e "Intraprendenza". Entrambi

i questionari self-report consentono una migliore comprensione delle credenze e dei pensieri legati al dolore cronico: il PRCS ha lo scopo di valutare gli schemi cognitivi dei pazienti affetti da dolore, mentre il PRSS analizza pensieri specifici generati da pazienti in situazioni di dolore che possono promuovere o ostacolare le risposte di coping.

Body perception questionnaire – short form (BPQ-SF, Porges, 1933; adattamento italiano di Poli et al., 2021). Il BPQ-SF è una misura di autovalutazione della consapevolezza corporea e della reattività autonoma.

Gli item di cui si compone permettono di indagare l'organizzazione del sistema nervoso autonomo, costituito da vie neurali che inviano al corpo informazioni sulla condizione di organi e tessuti. Vengono esplorate le esperienze soggettive relative al corpo, proponendosi come un indice degli aspetti enterocettivi e propriocettivi, i quali concorrono, insieme alle informazioni di natura esterocettiva, a generare il senso del proprio sé fisico e la propria rappresentazione corporea. Il questionario si compone in totale di 22 item, con una scala di risposta Likert da 1 a 3 (dove 1 = “mai”, 2 = “occasionalmente” e 3 = “spesso”). Il BPQ-SF è costituito da 3 sotto-scale:

1. **Body Awareness (BOA)**: questa sotto-scala permette di indagare la consapevolezza corporea del soggetto, descrivendo la sensibilità ai propri segnali corporei;
2. **Supradiaphragmatic Reactivity (SUP)**: questa sotto-scala si riferisce alla componente sopradiaframmatica della reattività del sistema nervoso autonomo, ossia alla reattività degli organi al di sopra del diaframma (es. attività respiratoria, attività del cuore);
3. **Subdiaphragmatic Reactivity (SUB)**: questa sotto-scala si riferisce alla componente sottodiaframmatica della reattività del sistema nervoso autonomo, ossia alla reattività degli organi posti al di sotto del diaframma (es. attività intestinale).

La reattività sopradiaframmatica e la reattività sottodiaframmatica riflettono gli effetti del complesso vagale ventrale (VVC) e del complesso vagale dorsale (DVC). Secondo la teoria polivagale (Porges, 2009), il VVC comprende le vie efferenti che regolano i muscoli striati del viso e della testa, nonché gli organi al di sopra del diaframma, mentre

il DVC contiene vie efferenti che originano dal nucleo motorio dorsale, regolando gli organi viscerali al di sotto del diaframma.

Rilevazioni elettromiografiche

È stato registrato l'elettromiogramma (EMG), rilevato dai muscoli frontale sinistro (sito algico) e dal muscolo bicipite sinistro (sito aspecifico), con una frequenza di campionamento impostata a 2048 Hz. La fase di montaggio degli elettrodi è stata preceduta da una meticolosa fase di pulizia della zona interessata con alcool e pasta dermoabrasiva al fine di rimuovere il sebo e lo strato corneo. A questo punto, si procedeva con l'applicazione degli elettrodi in Ag/AgCl (argento cloruro d'argento), il cui interno è stato riempito con un gel elettroconduttore. Per entrambe (muscolo frontale sinistro e bicipite sinistro), sono stati applicati due elettrodi posti parallelamente all'andamento del muscolo seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali (Hermens et al., 1999). Come riferimento elettricamente neutro è stato applicato un elettrodo a livello della mastoide. La registrazione psicofisiologica è stata pianificata e controllata utilizzando l'amplificatore Flex Comp Thought Technology LTD (Montreal West, QC, Canada).

Il test di discriminazione della tensione muscolare

Il test di discriminazione della tensione muscolare (Flor et al., 1992), ha una durata complessiva di 4 minuti e 30 secondi. Durante tutta la durata del compito è stata rilevato l'EMG. Prima di iniziare il compito, ai partecipanti veniva chiesto di produrre il massimo livello di tensione muscolare (per 15 s) e poi di rilassare il muscolo il più possibile (per 15 s) al fine di rilevare il range di riferimento per quel muscolo (cioè muscolo frontale sinistro o muscolo bicipite sinistro) per quel partecipante. Successivamente, al partecipante veniva mostrata una schermata con due barre di riferimento, che rappresentano rispettivamente la tensione muscolare minima e la tensione muscolare massima (vedi Figura 3.3).

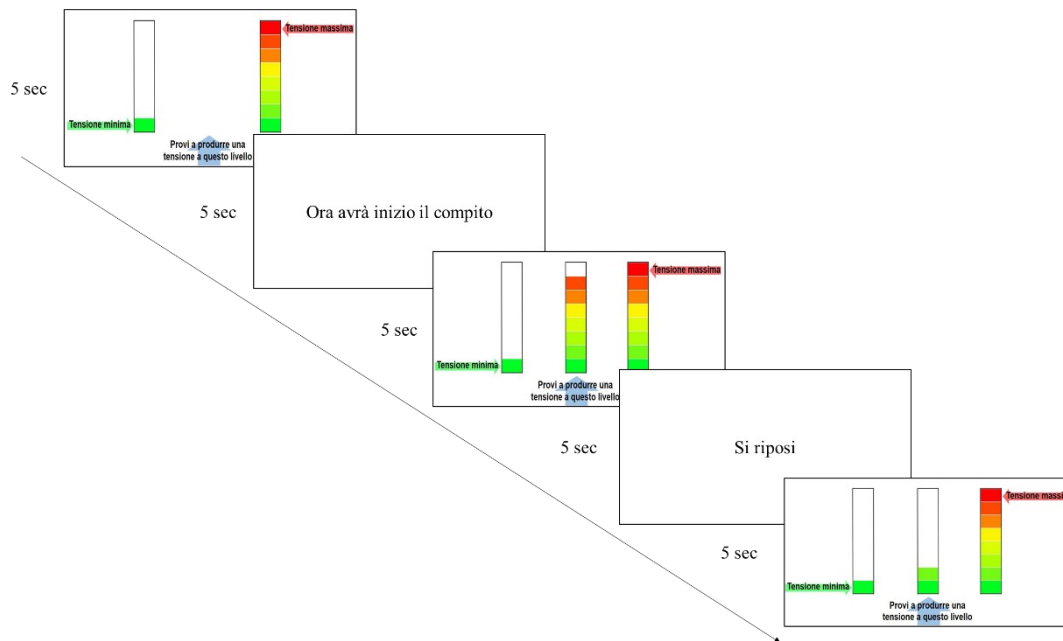


Figura 3.3 Rappresentazione schematica del compito di discriminazione di tensione muscolare. In alto a sinistra prima di iniziare il compito vengono presentate le due barre che rappresentano il livello di tensione muscolare massimo e il livello di tensione muscolare minimo per quel muscolo. Successivamente al partecipante viene richiesto di produrre il livello di tensione muscolare rappresentato dalla barra al centro.

Il compito presentato è composto di 24 trial della durata di 5 s con un intervallo tra i trial di 5 s. Un trial inizia con la presentazione di tre barre verticali (una a destra, una a sinistra e una al centro) sullo schermo di fronte al partecipante. La barra di sinistra rappresenta la tensione minima prodotta prima del compito da quel partecipante con quel muscolo, la barra di destra la tensione massima prodotta da quel partecipante con quel muscolo, mentre la barra al centro rappresenta il livello di tensione muscolare atteso per quel trial, che deve essere prodotto dal partecipante. Questa barra può assumere otto livelli, dal minimo al massimo.

Il compito include 3 blocchi composti da otto trial ciascuno per un totale di 24 trial presentati in ordine quasi random.

3.3 Procedura

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una valutazione multidimensionale attraverso la compilazione dei questionari e a una breve intervista semi-strutturata in cui si raccolgono dati sociodemografici e di abitudini di vita (alcol, fumo, medie ore sonno e farmaci). Quindi si procedeva all'applicazione dei sensori per la registrazione del segnale EMG, in

corrispondenza del muscolo frontale sinistro e del muscolo bicipite sinistro. Il partecipante veniva fatto abituare al setting (circa 15 minuti di abituação) e posto in una condizione di ridotta illuminazione per facilitare il suo rilassamento. Successivamente veniva rilevata la tensione muscolare a riposo (5 minuti), nello specifico veniva richiesto di respirare normalmente, di non incrociare le gambe e le braccia e di restare il più fermo possibile per evitare artefatti di registrazione. Successivamente venivano presentati i due compiti di discriminazione della tensione muscolare (uno per il muscolo frontale sinistro, sito algico, e uno per il muscolo bicipite sinistro, sito aspecifico) in ordine controbilanciato. È stato fatto un debriefing alla fine del test per valutare l'eventuale stato di affaticamento, dolore e le emozioni negative associate.

3.4 Riduzione dei dati e analisi statistiche

È stato effettuato lo scoring dei questionari self-report somministrati. Per quanto riguarda il questionario FSS sono stati calcolati i punteggi riguardanti la catastrofizzazione e il coping attivo, mentre per il FSK sono stati calcolati i punteggi ottenuti nella mancanza di risorse e nella presenza di risorse. Per quanto riguarda il BPQ, sono stati calcolati 3 punteggi differenti, ognuno per ogni sotto-scala. Dunque, è stato calcolato un punteggio per la consapevolezza corporea (BOA), un altro per la reattività sopradiaframmatica (SUP) e l'ultimo per la reattività sottodiaframmatica (SUB).

Sono stati effettuati una serie di T-test a campioni indipendenti per le variabili continue o test chi quadro (χ^2) per variabili categoriali per confrontare i due gruppi rispetto a variabili sociodemografiche (età, sesso, scolarità) e di abitudini di vita (media ore di sonno, abitudine al fumo e consumo di alcol). Sono stati effettuati una serie di T-test a campioni indipendenti tra i due gruppi per confrontare i punteggi ottenuti ai vari questionari FSS e FSK.

Il segnale EMG rilevato dal muscolo frontale sinistro e dal muscolo bicipite sinistro è stato filtrato (10-200 Hz) rettificato e corretto per artefatti legati al movimento. Successivamente seguendo la procedura suggerita da Flor et al., (1992) sono stati calcolati per ogni partecipante e ogni gruppo muscolare i valori attesi per ciascuno degli otto livelli

di tensione muscolare sulla base del range di tensione muscolare rilevato all'inizio del compito (si veda Equazione 1):

Equazione 1

$$\frac{(\text{tensione muscolare massima} - \text{tensione muscolare minima})}{8} = \text{valore atteso di tensione muscolare } (\mu\text{V})$$

Sono stati calcolati i livelli di tensione muscolare prodotta dal partecipante per ogni gruppo muscolare per ciascuno degli otto livelli inclusi nel compito, attraverso la media dell'EMG durante le tre prove per ciascun livello di intensità. Al fine di normalizzare la distribuzione, i valori di tensione muscolare attesa (si veda Equazione 1) e prodotta (EMG medio effettivamente rilevato) sono stati sottoposti a trasformazione logaritmica. Infatti, facendo riferimento agli studi di Stilson et al. (1980), l'accuratezza della discriminazione della tensione muscolare è stata definita calcolando la correlazione tra il logaritmo del livello di tensione atteso [$\log(S)$; S = livello atteso] che il soggetto avrebbe dovuto produrre in base al range calcolato inizialmente e il logaritmo del livello di tensione (EMG) effettivamente prodotto [$\log(\text{EMG})$] (Stilson et al., 1980). I logaritmi dei livelli di tensione attesi e dei livelli di tensione effettivamente prodotti sono stati utilizzati per ridurre l'esponenziale a una funzione lineare (Stevens, 1961). Infine, è stata calcolata la correlazione R di Spearman tra il logaritmo dei valori attesi [$\log(S)$] e il logaritmo dei valori prodotti di tensione muscolare [$\log(\text{EMG})$] per ciascun partecipante (Flor et al., 1992). Più alto il valore di questa correlazione, maggiore la capacità di discriminazione della tensione muscolare di quel partecipante.

Sono state utilizzate delle analisi della varianza (ANOVA) a una via per confrontare la tensione muscolare a riposo, la tensione muscolare minima e massima prodotte prima del compito di discriminazione della tensione muscolare, gli indici di discriminazione della tensione muscolare, le sottoscale del questionario che valuta gli aspetti di consapevolezza corporea (BPQ) e i questionari che valutano le auto-affermazioni relate al dolore (FSS) e le convinzioni relate al dolore (FSK). Sulle variabili che dalle analisi ANOVA sono risultate significativamente diverse tra i due gruppi, per indagare la possibile relazione tra le misure di enterocezione (la prestazione al compito di discriminazione della tensione muscolare, e le sotto-scale del questionario BPQ, FSS e FSK) sono state condotte delle analisi correlazionale (R di Pearson). Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il

programma Jamovi versione 2.3 (The jamovi project, 2022). Il p-value $< 0,05$ è stato considerato significativo.

3.5 Risultati

Misure di interocezione e di coping in pazienti con cefalea primaria

Dall'ANOVA sulle sottoscale del BPQ è emerso come i pazienti con cefalea primaria presentano punteggi minori alla sottoscala di consapevolezza corporea (BOA, $F_{(1,40)} = 8,32$, $p = 0,006$, $\eta^2p = 0,18$) non emergono differenze alle altre sottoscale (SUP, $F_{(1,40)} = 0,08$, $p = 0,774$, $\eta^2p = 0,00$; SUB, $F_{(1,40)} = 1,74$, $p = 0,195$, $\eta^2p = 0,04$; si veda Figura 3.4).

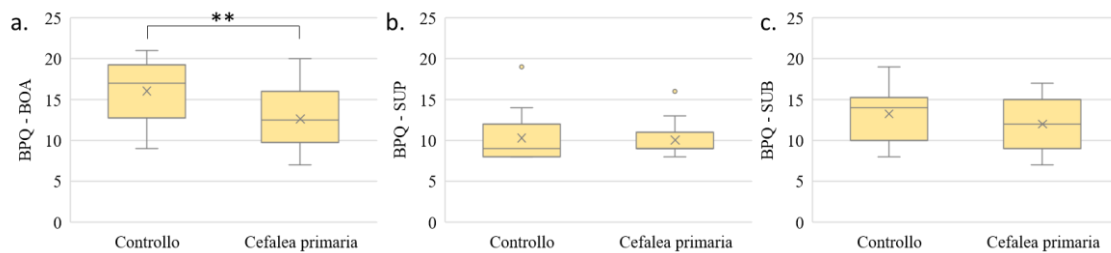


Figura 3.4 Confronto tra gruppi con cefalea primaria e controllo nei punteggi alle sottoscale del questionario Body Perception Questionnaire a) Body Awareness (BPQ - BOA), b) Supradiaphragmatic Reactivity (BPQ - SUP) e c) Subdiaphragmatic Reactivity (BPQ - SUB).

Dall'ANOVA sulle sottoscale dei questionari FSS e FSK è emerso come i pazienti con cefalea primaria presentano punteggi maggiori alle sottoscala catastrofizzazione ($F_{(1,40)} = 18,55$, $p < 0,001$, $\eta^2p = 0,32$) mancanza di risorse ($F_{(1,40)} = 9,00$, $p = 0,005$, $\eta^2p = 0,18$) e punteggi significativamente minori alla scala coping attivo ($F_{(1,40)} = 4,43$, $p = 0,042$, $\eta^2p = 0,10$). Non emergono differenze tra i due gruppi alla scala presenza di risorse ($F_{(1,40)} = 0,04$, $p = 0,839$, $\eta^2p = 0,00$; si veda Figura 3.5).

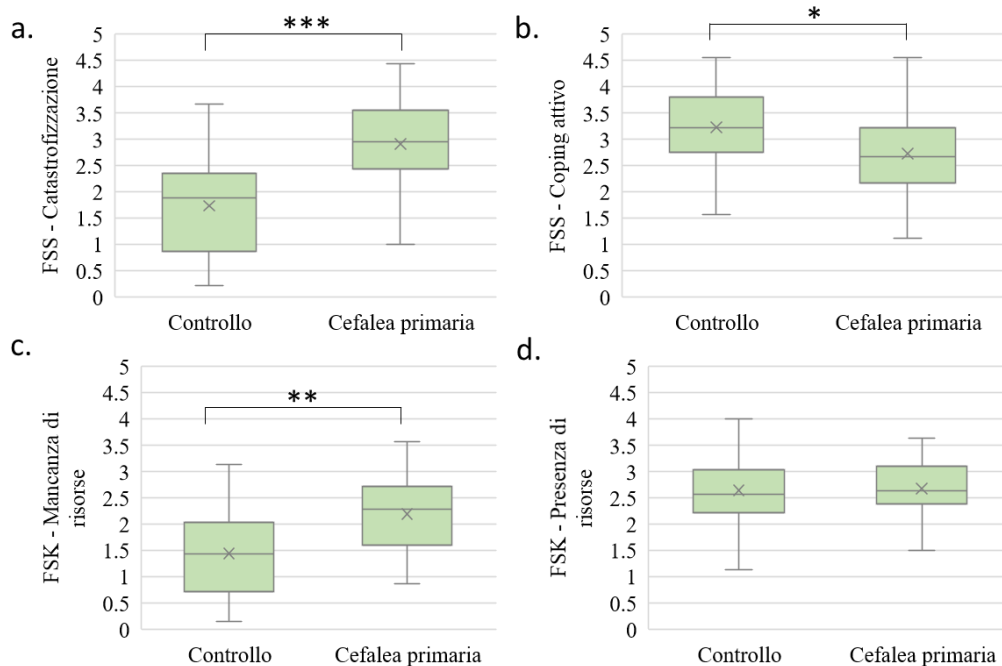


Figura 3.5 Confronto tra gruppi con cefalea primaria e controllo nei punteggi alle sottoscale del questionario FSS a) Catastrofizzazione, b) Coping attivo e del questionario FSK c) Mancanza di risorse, d) Presenza di risorse.

Dalle ANOVA è emerso che i pazienti con diagnosi di cefalea primaria mostrano una tensione muscolare significativamente maggiore al muscolo frontale sinistro a riposo rispetto al gruppo di controllo ($F_{(1,40)} = 8,01, p = 0,007, \eta^2p = 0,17$). Non emergono differenze rispetto alla tensione muscolare del muscolo bicipite sinistro tra i due gruppi ($F_{(1,40)} = 0,02, p = 0,884, \eta^2p = 0,00$; si veda Figura 3.6).

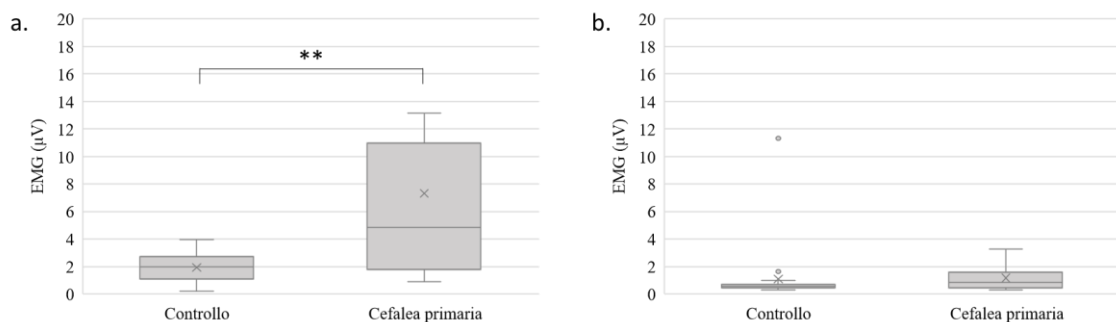


Figura 3.6 Confronto nei livelli di tensione muscolare (EMG) a riposo nel gruppo di pazienti con cefalea primaria e di controllo rilevati dal a) muscolo frontale sinistro (sito algico) e b) muscolo bicipite sinistro (sito aspecifico)

Non emergono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la tensione muscolare minima e massima prodotte dal muscolo frontale sinistro [minima ($F_{(1,40)} = 0,42, p = 0,519, \eta^2p = 0,01$); massima ($F_{(1,40)} = 0,03, p = 0,869, \eta^2p = 0,00$)] e prodotte dal muscolo

bicipite sinistro [minima ($F_{(1,40)} = 1,95, p = 0,172, \eta^2p = 0,05$); massima ($F_{(1,40)} = 2,04, p = 0,163, \eta^2p = 0,06$)].

La prestazione al compito di discriminazione della tensione muscolare del muscolo frontale sinistro (sito algico; $F_{(1,40)} = 8,15, p = 0,007, \eta^2p = 0,17$) è peggiore nei pazienti con diagnosi di cefalea primaria rispetto al gruppo di controllo (Figura 3.7). Non emergono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la prestazione al compito di discriminazione di tensione muscolare del muscolo bicipite (sito aspecifico; $F_{(1,40)} = 0,98, p = 0,327, \eta^2p = 0,02$).

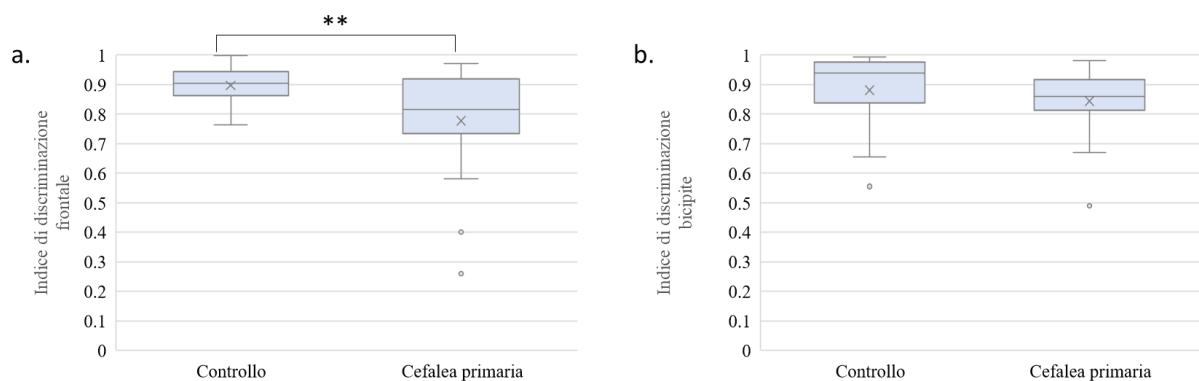


Figura 3.7 Confronto tra gruppi con cefalea primaria e controllo nella prestazione al test di discriminazione della tensione muscolare del a) muscolo frontale sinistro e b) muscolo bicipite sinistro.

Dalle analisi correlazionali condotte per indagare la relazione tra la discriminazione della tensione muscolare relativa al sito algico, la tensione muscolare rilevata dal sito algico a riposo, la sottoscala del questionario *Body Perception Questionnaire BOA* e gli indici di catastrofizzazione, coping attivo e mancanza risorse sono emerse due correlazioni negative: la prima tra l'indice di discriminazione e la tensione muscolare a riposo rilevata dal muscolo frontale ($R = -0,58; p < 0,001$) e la seconda tra la discriminazione e la catastrofizzazione ($R = -0,31; p = 0,047$) (Figura 3.8). Come atteso, a maggiore catastrofizzazione corrisponde una maggiore mancanza di risorse ($R = 0,56; p < 0,001$) e coping attivo ($R = -0,41; p = 0,008$).

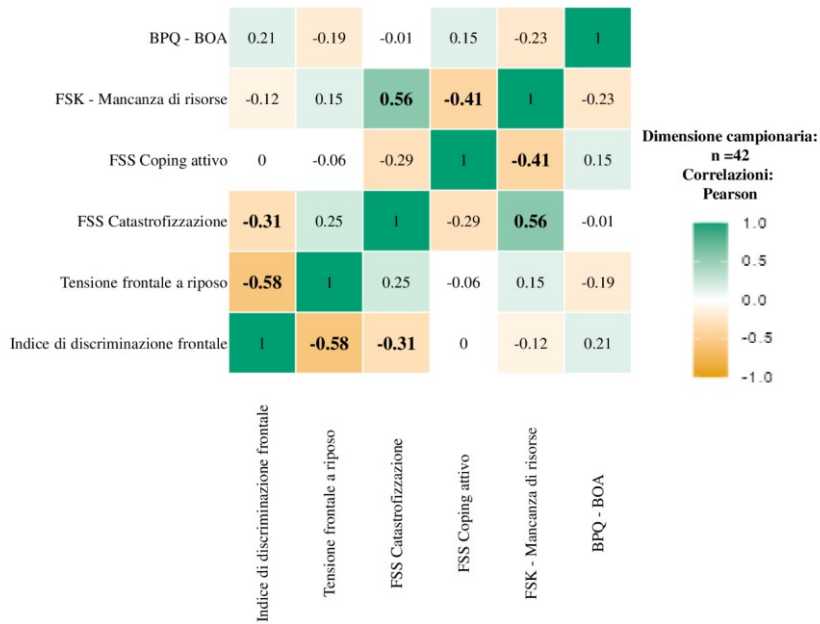


Figura 3.8 Matrice di correlazione. Il numero all'interno di ciascun quadrato rappresenta il valore di R di Pearson per la correlazione tra le due variabili coinvolte, il colore rappresenta l'andamento (colori caldi rappresentano correlazioni negative, colori freddi rappresentano correlazioni positive) e l'intensità della relazione (più è intenso il colore più stretta è la correlazione). Le correlazioni significative sono scritte in grassetto.

3.6 Discussione e conclusione

Il presente studio aveva lo scopo di valutare il test di discriminazione della tensione muscolare, proposto da Flor e colleghi (1992), in un gruppo di pazienti con cefalea primaria a confronto con un gruppo di controllo, e di mettere in relazione lo stesso con alcune variabili psicologiche considerate rilevanti per la cronicizzazione del dolore.

In linea con le ipotesi dello studio, dai risultati è emerso che i soggetti con diagnosi di cefalea primaria hanno una tensione muscolare a riposo relativamente al sito algico (muscolo frontale) significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo. Non emergono differenze per quanto riguarda il sito aspecifico (muscolo bicipite). Inoltre, nella fase preliminare del compito di discriminazione muscolare veniva richiesto a tutti i partecipanti di produrre il massimo livello di tensione muscolare per 15 secondi e di produrre il massimo livello di rilassamento per 15 secondi. È interessante notare come

non siano emerse differenze statisticamente significative nel livello di tensione muscolare prodotto durante questa fase né per il sito algico (muscolo frontale) né per il sito aspecifico (muscolo bicipite). Sembrerebbe che i pazienti con cefalea primaria siano in grado di produrre un rilassamento nel muscolo relativo al sito algico, ma che a riposo (quindi senza istruzioni) abbiano un livello di tensione muscolare costantemente elevata. Si potrebbe ipotizzare che questo sia un meccanismo alla base del mantenimento e della cronicizzazione del dolore (Flor et al., 1985).

Durante il compito di discriminazione della tensione muscolare è emersa una prestazione peggiore nel gruppo con cefalea primaria rispetto al gruppo di controllo nella discriminazione della tensione muscolare nel sito algico (muscolo frontale). Non sono emerse differenze relativamente alla prestazione al compito nel sito aspecifico (muscolo bicipite). Questi dati sono in linea con la letteratura che ha evidenziato come pazienti con cefalea, hanno una percezione imprecisa della tensione muscolare nel sito algico (Appelbaum et al., 1989; Bischoff, 1989; Blanchard et al., 1981). Sulla base dei dati emersi sembrerebbe che i pazienti con cefalea primaria abbiano una difficoltà specifica nella discriminazione della tensione muscolare a livello dei gruppi muscolari strettamente coinvolti nel dolore cronico (nel caso della cefalea, il muscolo frontale). In linea con questi dati, uno studio precedente di Flor et al. (1992) ha evidenziato peggiori capacità di discriminare i livelli di tensione muscolare in pazienti che soffrono di problemi di dolore muscoloscheletrico cronico rispetto ai controlli. Nello specifico, pazienti con lombalgia cronica avevano una peggiore discriminazione a livello del muscolo erettore spinale e pazienti con dolore temporo-mandibolare avevano una peggiore discriminazione a livello del muscolo massetere. Studi futuri dovranno testare il medesimo compito di discriminazione della tensione muscolare su pazienti con diverse diagnosi di dolore cronico e i rispettivi siti algici per valutare la generalizzazione di questi risultati.

Questi risultati suggeriscono che una capacità deficitaria di discriminazione della tensione muscolare potrebbe associarsi a una risposta ritardata, inadeguata o aumentata di questi pazienti ai livelli di tensione muscolare e quindi contribuire alla cronicizzazione del dolore.

Inoltre, è emerso come i pazienti con cefalea primaria mostrino minore consapevolezza corporea rilevata attraverso il questionario self report. Questo risultato supporta l'ipotesi

che i pazienti con cefalea primaria abbiano una generale peggiore sensibilità ai propri segnali corporei, che potrebbe contribuire, insieme alla scarsa capacità di discriminare i livelli di tensione muscolare, al mantenimento e alla cronicizzazione del dolore.

Inoltre, come ipotizzato, il gruppo con cefalea primaria ha mostrato più alti livelli di catastrofizzazione, mancanze di risorse, e minori strategie di coping attivo. Questi risultati sono in linea con la letteratura (Wolff et al., 2008) e supportano l'ipotesi secondo cui intercorre una relazione tra catastrofizzazione, povertà di strategie di coping e dolore cronico.

In linea con le ipotesi, dalle analisi correlazionali è emerso che una peggiore prestazione al compito di discriminazione della tensione muscolare frontale si associa sia ad una maggiore tensione muscolare a riposo nello stesso sito che a maggiori livelli di catastrofizzazione. Questi dati supportano la relazione tra meccanismi di consapevolezza corporea, strategie di coping disadattivo, ed elevati livelli di tensione muscolare, che potrebbero contribuire all'esperienza di dolore.

Questi dati sono a sostegno del fatto che sarebbe utile valutare gli aspetti di enterocezione (discriminazione della tensione muscolare e consapevolezza corporea) in fase diagnostica e per identificare linee di trattamento più efficaci per il paziente. Infatti, l'identificazione di alterazioni negli aspetti di enterocezione, è vantaggioso per l'individuazione di quei pazienti che possono maggiormente beneficiare di un trattamento psicofisiologico, come ad esempio il biofeedback, per aiutarli ad incrementare la consapevolezza corporea e la capacità di discriminare diversi livelli di attivazione e tensione muscolare.

Nel gruppo di cefalea primaria, contrariamente a quanto ipotizzato, non è emersa alcuna correlazione tra le misure di enterocezione e di coping. Dato che nei pazienti con dolore cronico, soprattutto quelli con cefalea, è stato spesso riscontrato uno stile di coping disfunzionale e alterate misure di enterocezione, entrambi identificati come meccanismi alla base del mantenimento del dolore cronico, era plausibile aspettarsi un'associazione tra questi. È possibile che il campione, essendo ridotto, non permetta di individuare l'associazione tra queste due variabili o che sia necessario utilizzare altre scale per meglio evidenziare gli aspetti correlati tra i due costrutti.

Il presente studio ha alcuni limiti: innanzitutto, la numerosità del campione risulta ridotta, dunque, bisogna essere prudenti nel generalizzare tali risultati; per migliorare il presente studio è possibile ampliare la numerosità del campione. Inoltre, i soggetti del gruppo sperimentale presentano diverse diagnosi di cefalea primaria (emicrania cronica, emicrania cronica con aura, cefalea cronica e cefalea cronica con emicrania cronica), quindi è possibile che i risultati risentano dell'effetto della diagnosi. Sarebbe opportuno fare uno studio con campioni distinti in base a specifiche diagnosi che differenziano le varie forme di cefalea cronica per comprendere in maniera più accurata le relazioni con la discriminazione della tensione muscolare e gli item dei questionari.

In più, nel presente studio non è stato rilevato il livello di dolore percepito dai partecipanti. Per studi successivi potrebbe essere un fattore da tenere in considerazione per poter studiare più approfonditamente la relazione tra l'esperienza di dolore e la capacità di discriminazione della tensione muscolare.

Infine, essendo uno studio correlazionale, non è possibile inferire un rapporto di causalità tra le variabili considerate.

In conclusione, i risultati di questo studio pilota, suggeriscono che pazienti con diagnosi di cefalea primaria presentano elevati livelli di tensione muscolare a riposo e deficit nella percezione della tensione muscolare specifici per il sito algico (muscolo frontale). Inoltre, lo studio ha evidenziato, associazioni tra deficit nella discriminazione della tensione muscolare, elevati livelli di tensione muscolare a riposo e catastrofizzazione. Ciò conferma l'ipotesi che la presenza di una strategia di coping disfunzionale come la catastrofizzazione possa interferire nelle abilità enteroceettive. Le implicazioni cliniche riguardano il fatto che la valutazione di pazienti con dolore cronico dovrebbe includere aspetti di enterocezione come il test di discriminazione della tensione muscolare di Flor et al. (1992) poiché potrebbe suggerire l'utilizzo di trattamenti psicologici specifici per facilitare i processi di discriminazione e percezione della tensione e la loro associazione con la cronicizzazione del dolore (Flor et al., 1991). È importante considerare la possibilità di utilizzare altre strategie, oltre al biofeedback, per migliorare la discriminazione della tensione muscolare, tra cui il rilassamento progressivo di Jacobs e altri tipi di terapia psicofisiologica, a causa della complessità dei meccanismi legati alla tensione muscolare e al dolore cronico.

BIBLIOGRAFIA

- Amianto, F., Northoff, G., Abbate Daga, G., Fassino, S., & Tasca, G. A. (2016). Is Anorexia Nervosa a Disorder of the Self? A Psychological Approach. *Frontiers in psychology*, 7, 849
- Andrasik, F. (2003). Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neurological Sciences*, 24(S2), s80–s85. <https://doi.org/10.1007/s100720300048>
- Applebaum, K. A., Blanchard, E. B., & Andrasik, F. (1989). Muscle discrimination ability at three muscle sites in three headache groups. *Biofeedback and Self-Regulation*.
- Ashina, S., Mitsikostas, D. D., Lee, M. J., Yamani, N., Wang, S.-J., Messina, R., Ashina, H., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Jensen, R. H., Diener, H.-C., & Lipton, R. B. (2021). Tension-type headache. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
- Barrett, L. F., Quigley, K. S., & Hamilton, P. (2016). An active inference theory of allostasis and interoception in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708), Article 20160011. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0011>
- Bigal, M. E., Sheftell, F. D., Rapoport, A. M., Lipton, R. B., & Tepper, S. J. (2002). Chronic daily headache in a tertiary care population: correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions of criteria for chronic daily headache. *Cephalalgia*; 22: 432-438.
- Bischoff, C. (1989). *Wahrnehmung der Muskelspannung [Perception of muscle tension]*. Göttingen: Hogrefe.
- Bischoff, C., & Wilker, F.-W. (1979). *Wahrnehmung von Muskelspannung bei Personen mit Spannungskopfschmerz [Tension perception in patients with tension headache]*. In L. H. Eckensberger (Ed.), *Bericht über den 31. Kongress der DGfPs in Mannheim 1978, Bd. 2 [Proceedings of the 31st Convention of the German Psychological Association in Mannheim 1978, Vol. 2]* (pp. 175-177). Göttingen: Hogrefe.
- Blanchard, E. B., Jurish, S. E., Andrasik, F., & Epstein, L. H. (1981). The relationship between muscle discrimination ability and response to relaxation training in three kinds of headache. *Biofeedback and Self-Regulation*, 6, 537-545.

- Bonaz, B., Lane, R. D., Oshinsky, M. L., Kenny, P. J., Sinha, R., Mayer, E. A., & Critchley, H. D. (2021). Diseases, Disorders, and Comorbidities of Interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.009>
- Brener, J., & Kluitse, C. (1988). Heartbeat detection: Judgments of the simultaneity of external stimuli and heartbeats. *Psychophysiology*, 25(5), 554–561.
- Brener, J., & Ring, C. (2016). Towards a psychophysics of interoceptive processes: The measurement of heartbeat detection. *Psychophysiology*, 25(5), 554–561.
- Carvalho, G. B., & Damasio, A. (2021). Interoception and the origin of feelings: A new synthesis. *BioEssays*, 43(6), 2000261. <https://doi.org/10.1002/bies.202000261>
- Cerbo, R., Prudenzano, M. P., Barbanti, P., Savarese, M., Gallai, V., Albert, A., Nicolodi, M., Canova, S., Bussone, G., D'Amico, D., Libro, G., Grazi, L., Granella, F., Zanchin, G., Sandrini, G., Verri, A. P., Nider, G., & Relja, G. (2000a). The importance of anxiety and depression as factors in chronicization of primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 1(S1), S45–S48. <https://doi.org/10.1007/s101940070025>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 655–666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Pare'es, I., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, 135(11), 3495–3512. <https://doi.org/10.1093/brain/aww129>
- Ferrari, R., Fipaldini, E., Birbaumer, N. (2004). La valutazione del controllo percepito sul dolore: la versione italiana del "Pain Related Self-Statement Scale" e del "Pain Related Control Scale". *Giornale italiano di psicologia*, 1, 187-208.
- Fields, H. L. (1987). *Pain*. New York: Raven.
- Fiene, L., Ireland, M. J., Brownlow, C. (2018). The Interoception Sensory Questionnaire (ISQ): A scale to measure interoceptive challenges in adults. *J Autism and Dev Disord*, 48(10):3354–66. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3600-3> PMID: 29748924
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. M., & Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology*, 29, 452–460.

- Flor, H., Birbaumer, N., Schulte, W., & Roos, R. (1991). Stressrelated electromyographic responses in patients with chronic temporomandibular pain. *Pain*, 46, 145–152.
- Flor, H., Turk, D. C., & Birbaumer, N. (1985). Assessment of stressrelated psychophysiological reactions in chronic back pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53, 354–364.
- Fowler, R. S., & Kraft, G. H. (1974). Tension perception in patients having pain associated with chronic muscle tension. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 55, 28-30.
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology*, 104, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.004>
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol*; 104:65–74
- Grazzi, L., Andrasik, F., D'Amico, D., Usai, S., Rigamonti, A., Leone, M., & Bussone, G. (2003). Treatment of chronic daily headache with medication overuse. *Neurological Sciences*, 24(S2), s125–s127. <https://doi.org/10.1007/s100720300059>
- Hagen, K., Vatten, L., Stovner, L., Zwart, J.-A., Krokstad, S., & Bovim, G. (2002). Low Socio-Economic Status is Associated with Increased Risk of Frequent Headache: A Prospective Study of 22718 Adults in Norway. *Cephalalgia*, 22(8), 672–679. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00413.x>
- Hermens, H. J., Freriks, B., Merletti, R., Stegeman, D., Blok, J., Rau, G., ... & Hägg, G. (1999). European recommendations for surface electromyography. *Roessingh research and development*, 8(2), 13-54
- Horváth, Á., Vig, L., Ferentzi, E., & Köteles, F. (2021). Cardiac and Proprioceptive Accuracy Are Not Related to Body Awareness, Perceived Body Competence, and Affect. *Frontiers in Psychology*, 11, 575574. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.575574>
- Keramati, M., Durand, A., Girardeau, P., Gutkin, B., & Ahmed, S. H. (2017). Cocaine addiction as a homeostatic reinforcement learning disorder. *Psychological Review*, 124(2), 130.

- Kerns, R. D., Sellinger, J., & Goodin, B. R. (2011). Psychological Treatment of Chronic Pain. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7(1), 411–434. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-090310-120430>
- Khalsa, S. S. & Lapidus, R. C. (2016). Can Interoception Improve the Pragmatic Search for Biomarkers in Psychiatry? *Frontiers in Psychiatry*, 7, 121.
- Khalsa, S. S., Adolphs, R., Cameron, O. G., Critchley, H. D., Davenport, P. W., Feinstein, J. S., ... Zucker, N. (2018). Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(6), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.004>
- Klossika, I., Flor, H., Kamping, S., Bleichhardt, G., Trautmann, N., Treede, R.-D., Bohus, M., & Schmahl, C. (2006). Emotional modulation of pain: A clinical perspective. *Pain*, 124(3), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.007>
- Knoll, J. F., & Hodapp, V. (1992). A comparison between two methods for assessing heartbeat perception. *Psychophysiology*, 29(2), 218–222.
- Koch, A., & Pollatos, O. (2014). Cardiac sensitivity in children: Sex differences and its relationship to parameters of emotional processing. *Psychophysiology*, 51, 932–941. <https://doi.org/10.1111/psyp.12233>
- Kucyi, A., & Davis, K. D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends in Neurosciences*, 38(2), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.11.006>
- Legrand, N., Nikolova, N., Correa, C., Brændholt, M., Stuckert, A., Kildahl, N.... Allen, M. (2021). The heart rate discrimination task: A psychophysical method to estimate the accuracy and precision of interoceptive beliefs. *BioRxiv*.
- Manzoni, G. C., Granella, F., Sandrini, G., Cavallini, A., Zanferrari, C., & Nappi, G. (1995). Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria: limits and new proposal. *Cephalalgia*; 15: 37-43.
- Mathew, N. T. (1993). Transformed migraine. *Cephalalgia*; 13 (suppl 12): 78-83.
- Mathew, N. T., Stubits, E., & Nigam, M. P. (1985) Transformation of migraine into daily headache: analysis of factors. *Cephalalgia*; 5(suppl 2): 195-199.
- Mayeli, A., Al Zoubi, O., White, E. J., Chappelle, S., Kuplicki, R., Smith, R., ... Khalsa, S. S. (2021a). Neural indicators of human gut feelings [Preprint]. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.430867>

- McCloskey, D. I. (1978). Kinesthetic sensibility. *Physiological Reviews*, 58(4), 763–820.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1978.58.4.763>
- McKillop, J. M., & Nielson, W. R. (2011). Improving the Usefulness of the Multidimensional Pain Inventory. *Pain Research and Management*, 16(4), 239–244.
<https://doi.org/10.1155/2011/873424>
- Mehling, W. (2016) Differentiating attention styles and regulatory aspects of self-reported interoceptive sensibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 371(1708):20160013.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0013> PMID: 28080970
- Mehling, W. E., Gopisetty, V., Daubenmier, J., Price, C. J., Hecht, F. M., & Stewart, A. (2009). Body awareness: construct and self-report measures. *PLoS One*, 4(5), e5614.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005614>
- Mehling, W.E., Acree, M., Stewart, A., Silas, J., Jones, A. (2018). The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, version 2 (MAIA-2). *PLoS One*; 13(12):e0208034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208034> PMID: 30513087
- Melzack, R. (1961). The Perception of Pain. *Scientific American*, 204(2), 41–49.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0261-41>
- Mense, S. (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain*, 54, 241–289.
- Michael, E. S., & Burns, J. W. (2004). Catastrophizing and pain sensitivity among chronic pain patients: Moderating effects of sensory and affect focus. *Annals of Behavioral Medicine*, 27, 185–194.
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Murphy, J., Brewer, R, Plans, D., Khalsa, S. S., Catmur, C., Bird, G. (2020). Testing the independence of self-reported interoceptive accuracy and attention. *Q J Exp Psychol*, 73(1):115–33. <https://doi.org/10.1177/1747021819879826> PMID: 31519137
- Murphy, J., Catmur, C., & Bird, G. (2019). Classifying individual differences in interoception: Implications for the measurement of interoceptive awareness. *Psychonomic Bulletin & Review*, 26(5), 1467–1471. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01632-7>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J.,

- Treede, R.-D., & The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, 160(1), 28–37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Ong, W.-Y., Stohler, C. S., & Herr, D. R. (2019). Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1137–1166. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>
- Osman, A., Barrios, F. X., Gutierrez, P. M., Kopper, A., Merrifield, T., & Grittmann, L. (2000). The Pain Catastrophizing Scale: Further Psychometric Evaluation with Adult Samples. *Journal of Behavioral Medicine*.
- Paulus, M. P., Feinstein, J. S., & Khalsa, S. S. (2019). An active inference approach to interoceptive psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15(1), 97–122. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095617>
- Pèrès, R., Roos, C., & Jouvent, E. (2019). Cefalee primarie. *EMC - AKOS - Trattato di Medicina*, 21(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1634-7358\(19\)41598-2](https://doi.org/10.1016/S1634-7358(19)41598-2)
- Pluess, M., Conrad, A., & Wilhelm, F. H. (2009). Muscle tension in generalized anxiety disorder: A critical review of the literature. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.016>
- Poli, A., Maremmani, A. G. I., Chiorri, C., Mazzoni, G.-P., Orrù, G., Kolacz, J., Porges, S. W., Conversano, C., Gemignani, A., & Miccoli, M. (2021). Item Reduction, Psychometric and Biometric Properties of the Italian Version of the Body Perception Questionnaire—Short Form (BPQ-SF): The BPQ-22. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3835. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073835>
- Pollatos, O., & Herbert, B. M. (2018). Interoception: Definitions, Dimensions, Neural Substrates. In G. Hauke & A. Kritikos (A c. Di), *Embodiment in Psychotherapy* (pp. 15–27). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92889-0_2
- Porges, S. (1993). Body Perception Questionnaire.
- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(4 suppl 2), S86–S90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Quadt, L., Critchley, H. D., & Garfinkel, S. N. (2018). The neurobiology of interoception in health and disease: Neuroscience of interoception. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1428(1), 112–128. <https://doi.org/10.1111/nyas.13915>

- Rausa, M., Cevoli, S., Sancisi, E., Grimaldi, D., Pollutri, G., Casoria, M., Grieco, D., Bisi, A., Cortelli, P., Pozzi, E., & Pierangeli, G. (2013). Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: An observational study in a tertiary care headache center. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-22>
- Ring, C., Brener, J., Knapp, K., & Mailloux, J. (2015). Effects of heartbeat feedback on beliefs about heart rate and heartbeat counting: A cautionary tale about interoceptive awareness. *Biological Psychology*, 104, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.12.010>
- Rosenstiel, A. K., & Keefe, F. J. (1983). The use of coping strategies in chronic low back pain patients: Relationship to patient characteristics and current adjustment: *Pain*, 17(1), 33–44. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90125-2)
- Scher, A. I., Stewart, W. F., & Lipton, R. B. (2004). Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*, 63(11), 2022-2027.
- Silberstein, S. D., Lipton, R. B., & Sliwinski M. (1996). Classification of daily and near-daily headaches. *Neurology*; 47: 871-875.
- Simmons, W. K., Avery, J. A., Barcalow, J. C., Bodurka, J., Drevets, W. C., & Bellgowan, P. (2013). Keeping the body in mind: Insula functional organization and functional connectivity integrate interoceptive, exteroceptive, and emotional awareness. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2944–2958. <https://doi.org/10.1002/hbm.22113>
- Sjegaard, G., Lundberg, U., & Kudefors, R. (2000). The role of muscle activity and mental load in the development of pain and degenerative processes of the muscle cell level during computer work. *European Journal of Applied Physiology*, 83, 99–105.
- Smith, R., Kuplicki, R., Feinstein, J., Forthman, K. L., Stewart, J. L., Paulus, M. P., & Tulsa 1000 Investigators & Khalsa, S. S. (2020). A Bayesian computational model reveals a failure to adapt interoceptive precision estimates across depression, anxiety, eating, and substance use disorders. *PLOS Computational Biology*, 16(12), Article e1008484. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008484>
- Spanos, N. P., Radtke-Bodorik, L., Ferguson, J. D., & Jones, B. (1979). The effects of hypnotic susceptibility suggestions for analgesia, and the utilization of cognitive strategies on the reduction of pain. *Journal of Abnormal Psychology*, 3, 282–292.
- Stevens, S. S. (1961). To Honor Fechner and Repeal His Law. *Science*, 133(3446), 80– 86. <https://doi.org/10.1126/science.133.3446.80>

- Stilson, D. W., Matus, I., & Ball, G. (1980). Relaxation and subjective estimates of muscle tension: Implications for a central efferent theory of muscle control. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5(1), 19–36. <https://doi.org/10.1007/BF00999061>
- Stilson, D. W., Matus, I., & Ball, G. (1980). Relaxation and subjective estimates of muscle tension: Implications for a central efferent theory of muscle control. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5(1), 19–36. <https://doi.org/10.1007/BF00999061>
- Suksasilp, C., & Garfinkel, S. N. (2022). Towards a comprehensive assessment of interoception in a multi-dimensional framework. *Biological Psychology*, 168, 108262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2022.108262>
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (s.d.). *The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation*.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–532.
- Sullivan, M. J. L., 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, 52–64.
- three muscle sites in three headache groups. *Biofeedback and Self-Regulation*.
- Todd, J., Swami, V., Aspell, J. E., Furnham, A., Horne, G., & Stieger, S. (2022a). Are some interoceptive sensibility components more central than others? Using item pool visualisation to understand the psychometric representation of interoception. *PLOS ONE*, 17(12), e0277894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277894>
- Todd, J., Swami, V., Aspell, J. E., Furnham, A., Horne, G., & Stieger, S. (2022b). Are some interoceptive sensibility components more central than others? Using item pool visualisation to understand the psychometric representation of interoception. *PLOS ONE*, 17(12), e0277894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277894>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>
- Tsakiris, M. (2017). The multisensory basis of the self: From body to identity to others. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), *70*(4), 597–609 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214748/>
- Verra, M. L., Angst, F., Staal, J. B., Brioschi, R., Lehmann, S., Aeschlimann, A., & De Bie, R. A. (2012). Reliability of the Multidimensional Pain Inventory and stability of the MPI classification system in chronic back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *13*(1), 155. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-155>
- Vig, L., Köteles, F., & Ferentzi, E. (2022). Questionnaires of interoception do not assess the same construct. *PLOS ONE*, *17*(8), e0273299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273299>
- Vlemincx, E., Walentynowicz, M., Zamariola, G., Van Oudenhove, L., & Luminet, O. (2021). A novel self-report scale of interoception: The three-domain interoceptive sensations questionnaire (THISQ). *Psychology & Health*, 1–20. <https://doi.org/10.1080/08870446.2021.2009479>
- Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R., Liu, C. Y., Hsu, L. C., Wang, P. N., & Liu, H. C. (2000). Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*, *54*(2), 314-314.
- Waters, W. F., Williamson, D. A., Berard, B., Bryan, A., Blouin, D. C., & Faulstich, M. E. (1987). Test-retest reliability of psychophysiological assessment. *Behaviour Research and Therapy*, *25*, 213-221.
- Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P., & Blackwell, B. (1977). Relation of heart-rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and Self-Regulation*, *2*(4), 371–392 Retrieved from: ISI:A1977ER30100004.
- Wolff, B., Burns, J. W., Quartana, P. J., Lofland, K., Bruehl, S., & Chung, O. Y. (2008). Pain catastrophizing, physiological indexes, and chronic pain severity: Tests of mediation and moderation models. *Journal of Behavioral Medicine*, *31*(2), 105–114. <https://doi.org/10.1007/s10865-007-9138-z>

- Yates, A. J., Jones, K. E., Marie, G. V., & Hogben, J. H. (1985). Detection of the heartbeat and events in the cardiac cycle. *Psychophysiology*, 22(5), 561–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1985.tb01651.x>
- Zamariola, G., Maurage, P., Luminet, O., & Corneille, O. (2018). Interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. *Biological Psychology*, 137, 12–17.

