

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BERGAMO

Dipartimento di Scienze Umane e Sociali

Dottorato di Ricerca in Psicologia Clinica

XXVII Ciclo

FIB_NOSIS

Psicoterapia ipnotica per il trattamento ospedaliero

della Sindrome Fibromialgica

Relatore: Chiar.mo Prof. Enrico Molinari

Candidata

Dott.ssa Stefania Corti

Matricola: 1022303

INDICE

1.	INTRODUZIONE	3
2.	LA SINDROME FIBROMIALGICA	7
2.1.	Criteri diagnostici	8
2.1.1.	I primi criteri diagnostici introdotti dall' <i>American College of Rheumatology</i> nel 1990	8
2.1.2.	La revisione dei diagnostici approvati dall' <i>American College of Rheumatology</i> del 2010	11
2.2.	Diagnosi differenziale	16
2.3.	Comorbidità	19
2.4.	Eziologia	20
2.5.	Patogenesi	28
2.5.1.	Sindromi da Sensibilità Centrale	28
2.5.2.	La Sindrome Fibromialgica verso una prospettiva Psico-Neuro-Endocrino-Immunologica	35
2.5.2.1.	Interazioni tra asse ipotalamo-ipofisi-surrene e Sistema Nervoso Simpatico	37
2.5.2.2.	Effetti dei glucocorticoidi sul Sistema Immunitario	39
2.5.2.3.	Effetti dell'ipocortisolismo sul Sistema Immunitario	42
2.5.2.4.	Effetti delle catecolamine sul Sistema Immunitario	46
2.5.2.5.	Il paradigma Th1-Th2	48
2.5.2.6.	La comunicazione tra Sistema Immunitario e cervello: la risposta di malattia indotta dalle citochine	52
2.5.2.7.	La trasmissione umorale e neurale del messaggio delle citochine	55
2.5.2.8.	Il sintomo del dolore	58
2.6.	Indagini radiologiche e di laboratorio	62
2.6.1.	Neuroimaging	63
2.7.	Aspetti psicologici della Sindrome Fibromialgica	73
2.8.	Aspetti neuropsicologici della Sindrome Fibromialgica	79
2.9.	Epidemiologia	85
2.10.	Trattamenti	93
2.10.1.	Trattamento farmacologico	94
2.10.2.	Interventi psicologici	102

3.	IPNOSI E PSICOTERAPIA IPNOTICA	110
3.1.	Cos'è l'ipnosi – Definizione	110
3.2.	Storia dell'ipnosi	116
3.3.	Milton H. Erickson e la 'nuova' psicoterapia ipnotica	132
3.4.	L'ipnosi verso una prospettiva Psico-Neuro-Endocrino-Immologica	142
3.5.	Neurofisiologia dell'ipnosi	147
3.5.1.	Effetti neurofisiologici dell'ipnosi sul dolore	151
3.6.	L'ipnosi per il trattamento del dolore	155
3.6.1.	Ipnosi e il trattamento della Sindrome Fibromialgica. Revisione della letteratura.	160
4.	FIB_NOSIS. PSICOTERAPIA IPNOTICA PER IL TRATTAMENTO OSPEDALIERO DELLA SINDROME FIBROMIALGICA	168
4.1.	Introduzione	168
4.2.	Metodi	169
4.2.1.	Procedura	170
4.2.2.	Intervento	170
4.2.3.	Strumenti	178
4.3.	Analisi dei dati	193
4.4.	Discussione	206
4.5.	Conclusioni	208
5.	CONCLUSIONI	212
6.	BIBLIOGRAFIA	219

1. Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito, nel 1947, la salute come *“uno stato di benessere fisico, psichico e relazionale”* (OMS, 1947). Ne consegue che, nel momento in cui uno di questi tre elementi appare alterato, si può rilevare lo stato di ‘malattia’. Nella malattia fisica sono sempre osservabili, oltre agli aspetti biologici rappresentati dalle modificazioni fisiche del corpo, anche gli aspetti psicologici: essi consistono nella reazione del paziente ai sintomi e agli impedimenti imposti dalla malattia o dalle terapie, nell’impatto della malattia sulle relazioni con gli altri, in eventuali ripercussioni sul lavoro o rispetto ai propri progetti di vita.

Ognuno di noi, nella sua vita, può dire di aver sperimentato, almeno una volta, il dolore fisico: una forte emicrania, un attacco di lombalgia o uno strappo muscolare, quando si manifestano, possono condizionare in modo anche molto negativo la nostra vita. La presenza di una componente psichica nel dolore risulta evidente già nella sua definizione come *“una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale”* fornita dall’Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (AISD, 2009). Proprio perché il dolore è un’esperienza sia sensoriale sia emotiva in cui le due esperienze si rinforzano a vicenda costituendo un circolo vizioso, risulta talvolta difficile valutare quando e quanto possa essere attribuibile a una condizione fisica e quando e quanto a una condizione psicologica. La presenza del dolore tende, quindi, a modificare e ad alterare lo stato di equilibrio interno della persona rendendola spesso insofferente, irritabile e più suscettibile a qualunque situazione di disagio quotidiano, anche il più banale.

Esistono casi, poi, in cui le persone vengono ininterrottamente tormentate per mesi o, addirittura, per anni da dolori continui, ormai cronicizzati. In questi casi il dolore fisico tende a divenire uno sgradevole compagno, che complica e rende più difficile ogni passo della vita. Effetto secondario della cronicizzazione del dolore è

quello dell'avvento, quasi sotterraneo e inaspettato, di una vera e propria reazione depressiva, che risulta come diretta conseguenza di tutte le limitazioni nella vita quotidiana e delle problematiche generate dal dolore continuo. A questo punto, però, è chiaro che il dolore fisico non è più solo: esso, infatti, si accompagna a un dolore interno e preoccupante, un misto di tristezza, paura e angoscia. Il paziente che è chiamato a convivere con il dolore, a questo punto, perde la propria capacità di distinguere tra tutti i disagi connessi al dolore fisico vero e proprio e quelli derivati dalla componente emotiva, che tendono a loro volta a cronicizzarsi e per divenire una reale malattia a sé stante. Viene a crearsi, così, una sorta di cassa di risonanza reciproca tra le due componenti, fisica e psicologica, alimentando un circolo vizioso che tende a peggiorare progressivamente entrambe le componenti.

Attualmente in Italia le statistiche affermano che una persona su quattro soffre di dolore cronico. La medicina si sta muovendo nell'ottica di identificare e applicare cure e tecniche sempre più innovative che consistono, in primo luogo, nel riconoscimento del diritto della persona a un sollievo dal dolore, quando questo appare evitabile. Questo diritto è da tempo applicato alla gravidanza. La possibilità di ricorrere all'anestesia durante il parto e l'utilizzo di tecniche di rilassamento possono agire sulla componente emotiva del dolore, riducendone la percezione soggettiva. La terapia delle patologie terminali ha visto, da quasi un decennio in Italia, l'accostarsi delle cure palliative alla medicina tradizionale, che forniscono al paziente una gamma di alternative, terapeutiche e di assistenza, al fine di migliorarne la qualità di vita. La cura delle patologie croniche impone l'adozione del criterio di benessere: nel trattamento dolore cronico, in particolare, questa ricerca diventa un compito da svolgere insieme al paziente, che partecipa alla definizione, qualitativa e quantitativa, del dolore che prova.

La Sindrome Fibromialgica è una patologia che rientra nella sfera delle sindromi da dolore cronico ancora poco conosciuta e poco compresa, caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, sonno non ristoratore, stanchezza, deterioramento cognitivo e stress psicologico (M. B. Yunus, 2007). Ancora oggi l'eziologia nella Sindrome non è chiara, anche se molti dati suggeriscono che la sensibilizzazione centrale sia uno dei meccanismi coinvolti nel processamento disfunzionale del dolore in questi pazienti (Julien, Goffaux, Arsenault, & Marchand, 2005). Le recenti raccomandazioni EULAR (Carville, et al., 2008) sembrano suggerire che un approccio multimodale alla

problematica possa fornire un maggiore beneficio rispetto a interventi isolati. Tra questi, un discreto interesse è stato posto per gli interventi non farmacologici. La valutazione in campo scientifico di queste terapie complementari e alternative nel trattamento della Sindrome Fibromialgica appare ancora molto limitata.

I risultati clinici dell'uso dell'ipnosi nel trattamento del dolore sono chiaramente da tempo riconosciuti e, tra tutti, l'esempio del *training* per la preparazione alla nascita appare come quello più rappresentativo. L'utilizzo dell'ipnosi per il trattamento del dolore risulta interessante soprattutto nel caso del dolore cronico, a causa della spesso scarsa efficacia della farmacoterapia analgesica o della sua tendenza a far insorgere effetti collaterali o, addirittura, iatrogeni. Da qui l'esigenza per il paziente di assimilare strategie efficaci per il controllo del dolore, soprattutto per quanto riguarda la sua componente soggettiva ed emotiva. Già dal XIX secolo l'azione analgesica dell'ipnosi era conosciuta e veniva utilizzata durante gli interventi chirurgici, prima e dopo la scoperta dell'anestesia con etere e cloroformio. Tuttavia, è solo dalla metà degli anni Cinquanta che l'ipnosi è stata approvata dalle società medico-chirurgiche come forma di analgesia chirurgica e di trattamento clinico sia del dolore acuto (ustioni, traumi) sia del dolore cronico (nevralgia del trigemino, neuropatie periferiche, dolore talamico, ecc.). Oggi l'ipnosi è inserita a pieno titolo nella prassi ospedaliera, in particolar modo in anestesia e chirurgia. Recentemente, l'utilizzo dell'ipnosi ha avuto riscontri molto positivi anche nel trattamento del dolore oncologico (Flory & Lang, 2008; Richardson, Smith, McCall, & Pilkington, 2006). L'ipnosi è stata, quindi, ormai ufficialmente accettata dalla medicina dell'evidenza per le numerose prove che dimostrano, più o al pari di altre tecniche psicologiche, una efficacia nel controllo del dolore. Essa è stata ampiamente valutata nel contesto del trattamento del dolore sia acuto che cronico, evidenziando generalmente una maggiore efficacia di altri interventi non farmacologici quali tecniche di *mindfulness*, fisioterapia e psicoeducazione (Huet, Lucas-Polomeni, Robert, Sixou, & Wodey, 2011; M. Jensen & Patterson, 2006; Lew, Kravits, Garberoglio, & Williams, 2011; Patterson, Jensen, Wiechman, & Sharar, 2010). Più recentemente si è sviluppato un particolare interesse rivolto alla comprensione degli effetti del trattamento ipnotico sulle componenti sensoriali e affettive del dolore. I risultati delle svariate indagini non sono ancora del tutto conclusive, ma sembra ormai sufficientemente accettato dalla comunità scientifica l'evidenza che l'ipnosi giochi una

maggior influenza sugli aspetti emotivi del dolore, piuttosto che sulla sua componente sensoriale (M. P. Jensen, 2009; Patterson & Jensen, 2003; Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell, & Duncan, 1999). Allo stato attuale dell'arte, gli studi clinici pubblicati che hanno valutato l'efficacia dell'ipnosi nel contesto della Sindrome Fibromialgica sono pochi e dai risultati contrastanti. Anche se positivi, i risultati emersi da queste indagini necessitano quindi di ulteriori conferme e approfondimenti.

2. La Sindrome Fibromialgica

Resoconti dettagliati dell'esistenza della Sindrome Fibromialgica (SF) sono stati riportati già alla metà del 1800. François Velleix descrisse per la prima volta i *tender point* nel 1841 sottolineando “*se, nell'intervallo di dolori pungenti, uno chiede al paziente quale sia il sito del dolore, esso risponde indicando punti delimitati. È solo grazie all'aiuto della pressione che uno può scoprire esattamente l'estensione dei punti dolorosi*” (Reynolds, 1983). Sir William Gowers coniò il termine ‘*fibrositis*’ nel 1904, sebbene in realtà esso descrisse delle sindromi dolorose generiche (Gowers, 1904). Kellgren, negli anni '30, fornì una descrizione estesa di una sintomatologia algica muscolare in seguito ad una iniezione di soluzione salina ipertonica nel tessuto muscolare profondo (Kellgren, 1938). Durante la metà del secolo successivo la ‘fibrosite’, come veniva chiamata all'epoca, era considerata da alcuni come una causa comune di dolore muscolare (Goldenberg, 2003), da altri come una manifestazione di ‘tensione’ o ‘reumatismo psicogenico’, e dalla comunità reumatologica in generale come una entità sconosciuta. Prima degli anni '70 e '80, la SF rappresentava un insieme di sintomi amorfi e poco definiti, caratterizzato da dolore locale, regionale o diffuso con o senza altri sintomi associati. Reynolds (Reynolds, 1978), rifacendosi ad un'intuizione di Halliday (Halliday, 1938) introdusse l'idea di ‘reumatismo psicogenico’, identificando con questo termine una condizione clinica caratterizzata da dolore diffuso, scarsa risposta alla terapia farmacologica, mancanza di chiari segni che rimandassero a una diagnosi reumatologica e una sintomatologia diffusa ostica da verbalizzare da parte del paziente (Wolfe, Walitt, & Hauser, 2014).

2.1. Criteri diagnostici

2.1.1. I primi criteri diagnostici introdotti dall'*American College of Rheumatology* nel 1990

L'interesse internazionale verso la SF nacque con l'articolo pubblicato nel 1977 da Smythe (Smythe & Moldofsky, 1977). Per la prima volta, infatti, la SF – o 'fibrosite', come sin ora veniva chiamata – fu definita come una sindrome clinica in termini di sintomi (dolore diffuso) e segni (multipli *tender point*). Con la loro dipendenza da segni fisiologici come strumenti per la diagnosi clinica, questi criteri determinarono sino a quel punto il concetto di SF. A seguito di questa pubblicazione, furono sviluppati proposti svariati set di criteri clinici, tutti similmente generalmente basati su qualche combinazione di esame dei *tender point* e dei sintomi (Campbell, Clark, Tindall, Forehand, & Bennett, 1983; Lautenschlager, Bruckle, Seglias, & Muller, 1989; Wolfe & Cathey, 1985; Wolfe, et al., 1990; M. Yunus, Masi, Calabro, Miller, & Feigenbaum, 1981; M. B. Yunus, Masi, & Aldag, 1989).

Nel 1986, un consorzio di centri clinici e di ricerca interessati allo studio della SF, si sono impegnati nello studio dei criteri per la diagnosi della Sindrome. Gli obiettivi specifici che si pose il comitato furono quattro: 1) fornire una definizione condivisa di SF; 2) definire nuovi criteri per la classificazione della patologia; 3) studiare la relazione tra SF 'primaria' e 'secondaria' o 'concomitante'; 4) accertare quanto i criteri precedenti fossero efficaci all'interno di un *set* di dati multicentrico, stabilendo una relazione coi nuovi (Wolfe, et al., 1990). Il concetto di SF subì un'evoluzione e, nella mente di molti, differì significativamente dall'idea della patologia descritta 30-50 anni prima (Kelly, 1946; Kraft, Johnson, & LaBan, 1968; Reynolds, 1983). In parte, questi cambiamenti furono il risultato di criteri diagnostici che si proponevano di definire chiaramente la sindrome. Quindi, l'enfasi sulla Sindrome del Colon Irritabile (SCI) e sui fattori modulatori avanzata da Yunus (M. Yunus, et al., 1981) aggiunse una dimensione multifattoriale alla Sindrome come era stata definite da Smythe e Moldofsky (Smythe, 1981). Nelle opinioni di alcuni ricercatori, comunque, la SF poteva essere pensata come un disordine psicologico (Hadj-Djilani & Gerster, 1984; Rosenhall, Johansson, &

Orndahl, 1987) o, ad esempio, come una Sindrome da Dolore Miofasciale (Simons, 1988).

Lo studio, che coinvolse sedici centri situati negli Stati Uniti e in Canada e un totale di 270 pazienti, stabilì il consenso all'uso del termine '*fibromyalgia*', per la prima volta utilizzato da Hench nel 1976 (P. K. Hench, 1976), abbandonando l'espressione '*fibrositis*' sino ad allora utilizzata. Venne applicata la definizione di 'secondaria' o 'concomitante' in presenza di altri disordini reumatologici che potessero essere causati o semplicemente associati alla SF (Smythe, 1981; M. B. Yunus, 1983).

Al fine di porre diagnosi di SF, si rese quindi necessaria la presenza dei seguenti criteri:

- storia di dolore diffuso;
- dolore in almeno 11 su 18 *tender point* alla palpazione.

Allo scopo di accertare la presenza di dolore diffuso, venne utilizzata una procedura dolorimetrica con dolorimetro Chatillon (Chatillon).

L'esame dolorimetrico venne eseguito su 6 siti 'attivi': regione di inserzione muscolare sub occipitale dell'occipite destro; punto mediano del bordo superiore del muscolo trapezio destro, 3 cm a lato della mediana del muscolo para spinale a livello della scapola, la seconda giunzione costocondrale destra, 2 cm a destra dell'epicondilo; il ginocchio destro a livello del corpo adiposo prossimo alla linea di congiunzione. Vennero, inoltre, misurati tre siti di controllo: avambraccio destro all'altezza del terzo distale dorsale, unghia del pollice destro, punto mediale del dorso del terzo metatarso destro.

L'esame dei *tender point* venne valutata tramite palpazione con pollice o con le prime due o tre dita della mano, applicando una pressione di circa 4 kilogrammi. Vennero esaminati 24 siti 'attivi' (dodici paia, Fig. 1): intersezioni muscolari occipitali e sub occipitali, cervicale bassa nel punto anteriore degli spazi intertrasversari a C5-C7; muscolo trapezio al punto mediano del bordo superiore, punto di origine del muscolo sovraspinato, sopra la spina scapolare vicino al bordo mediano, 3 cm a lato della mediana del muscolo paraspinale a livello della scapola, seconda costola a livello della seconda giunzione costocondrale, a lato delle giunzioni della superficie superiore, muscolo pettorale laterale a livello della quarta costola a livello della linea di riferimento toracico, 2 cm a destra dell'epicondilo, epicondilo mediale, muscolo gluteo nel quadrante superiore esterno in piegamento anteriore, grande trocantere nel punto

posteriore della prominenza trocanterica, le ginocchia a livello del corpo adiposo prossimo alla linea di congiunzione. Vennero, altresì, misurati sei siti (tre paia) di controllo: avambraccio destro all'altezza del terzo distale dorsale, unghia del pollice, punto mediale del dorso del terzo metatarso destro. Venne utilizzata la seguente classificazione della severità dei *tender point*: 0 = nessun dolore; 1 (debole) = lamentato dolore senza smorfia, sussulto o ritiro; 2 (moderato) = dolore con smorfia o sussulto; 3 (severo) = dolore con marcato sussulto e ritiro; 4 (insopportabile) = paziente 'intoccabile', ritiro senza palpazione. Per 'smorfia' si intende 'espressione facciale'. Con 'sussulto' si definisce un 'leggero movimento del corpo', mentre un marcato sussulto viene definito come un 'esagerato movimento del corpo'. Con 'ritiro' si intende 'allontanare il corpo dall'esaminatore'. La positività del *tender point* venne identificata da un punteggio di 1 o maggiore. In seguito all'analisi statistica dei dati, emerse uno scarso potere discriminatorio di alcuni *tender point* (epicondilo mediale, muscolo pettorale laterale, siti paraspinali) che, quindi, vennero eliminati riducendo il numero totale di *tender point* a 18. La positività di 11 di 18 *tender point*, alla presenza di accertato dolore diffuso, risultarono formare il set di criteri statisticamente il più sensibile (90.1%), specifico (77.7%) e accurato (84.2%) per la diagnosi di SF.

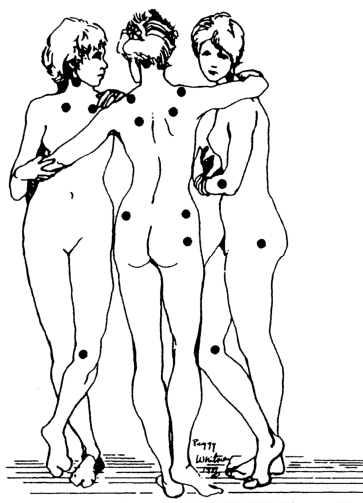


Fig.1 – Localizzazione dei *tender point* secondo la classificazione dell'*American College of Rheumatology* del 1990. Tratto da "Le tre grazie", Jean Baptiste Regnault, 1793 – Museo del Louvre, Parigi.

Tra le variabili introdotte nello studio di Wolfe, data la loro frequente apparizione anche nelle indagini precedenti, figurarono anche disturbi del sonno, fatica, rigidità mattutina, ansia, Sindrome del Colon Irritabile, frequenti emicranie, fenomeno di Raynaud, Sindrome di Sjögren, pregressa depressione, parestesie, e dolore esteso. A seguito dell'analisi statistica, emerse che i sintomi più caratteristici della Sindrome risultarono essere fatica, disturbi del sonno e rigidità mattutina, con una prevalenza del 73-85% dei pazienti. Dolore esteso, parestesie, emicranie e ansia si presentavano come sintomi moderatamente comuni, nel 45-69% dei casi. La sintomatologia meno comune (<35% dei casi) era rappresentata da Sindrome del Colon Irritabile (SCI), fenomeno di Raynaud e Sindrome di Sjögren (SdS).

I risultati dell'indagine dimostrarono che, grazie all'introduzione dei nuovi criteri, la SF poteva essere identificata con una buona sensibilità (88.4%) e specificità (81.1%) all'interno dell'intera gamma delle condizioni reumatologiche (Wolfe, 1990). La distinzione tra 'SF primaria' e 'SF secondaria', date le variabili prese in considerazione dallo studio, è risultata essenzialmente impossibile, dando motivo alla commissione di abolire la distinzione a livello diagnostico.

2.1.2. La revisione dei diagnostici approvati dall'*American College of Rheumatology* del 2010

L'introduzione, ormai trent'anni fa, dei criteri diagnostici della SF da parte dell'*American College of Rheumatology* ha dato il via a un progressivo riconoscimento della sindrome da parte della comunità scientifica (Wolfe, et al., 1990). Nel corso del tempo, però, è stata posta una serie di obiezioni alla classificazione, sia di natura pratico-applicativa che di ordine filosofico.

Innanzitutto, la misurazione per *tender point* risultò elusiva: si rilevò che, in molti casi, i medici non avevano una competenza adeguata nella valutazione dei *tender point* e, quindi, spesso veniva omessa (Buskila, Neumann, Sibirski, & Shvartzman, 1997). Nei casi in cui questa veniva praticata, spesso veniva applicata in modo incorretto (Fitzcharles & Boulos, 2003). La valutazione dei *tender point*, in particolare, cervicale era complessa e difficile. Spesso, inoltre, non veniva applicata la forza di 4kg

raccomandata per la valutazione. Di conseguenza, nella pratica clinica, la diagnosi di SF era frequentemente posta sulla base di una valutazione della sola sintomatologia.

In secondo luogo, si evidenziò come i criteri posti dal Comitato Multicentrico dell'*American College on Rheumatology* si focalizzassero esclusivamente su una valutazione della sintomatologia algica, ma non tenessero in debita considerazione il ruolo principe che i sintomi correlati, quale fatica, sintomi cognitivi e gli svariati sintomi psico-somatici (E. H. Choy & Mease, 2009; Mease, 2005; Mease, et al., 2007; Mease, et al., 2009), occupavano tra le caratteristiche della patologia. Un buon numero di esperti della patologia, inoltre, ritennero che la metodologia tramite *tender point* erroneamente connettesse la SF ad anomalie delle muscolatura periferica (Crofford & Clauw, 2002). Risultò evidente, infatti, come circa il 20% nei pazienti affetti da altre patologie reumatiche (artrite reumatoide, patologie dei tessuti connettivi, osteoartrite, patologie dei tessuti molli, soddisfassero i criteri per SF posti nel 1990 (Clauw & Katz, 1995). Infine emerse come la specificità della SF fosse, appunto, quella di manifestarsi come una sindrome a tutti gli effetti, quindi difficilmente identificabile alla luce di criteri dicotomici (Wolfe & Michaud, 2009).

Non da ultimo, affiorò un'ulteriore complicazione all'applicazione della metodologia diagnostica del '90: i pazienti che, grazie alle terapie, miglioravano o coloro i quali sperimentavano una diminuzione dei *tender point* rilevati potevano non soddisfare più i criteri per la diagnosi di SF, rendendo così poco chiaro come classificarli o valutare tale casistica. Inoltre, i criteri dell'*American College of Rheumatology* ponevano limiti così stringenti alla diagnosi che, tra i pazienti diagnosticati, si correva il rischio di rilevare una scarsissima varietà di sintomi. Grazie a queste ultime due considerazioni venne posta la domanda se fosse opportuno introdurre una più ampia scala di valutazione della severità della patologia, che permettesse una buona differenziazione tra i pazienti in base alla gravità dei sintomi della sindrome (Wolfe, Clauw, et al., 2010).

Sulla base delle considerazioni viste in precedenza, nel 2010 (Wolfe, Clauw, et al., 2010) venne così condotto un nuovo studio multicentrico, allo scopo di implementare la ricerca sulla diagnosi di SF e sulla severità dei sintomi. I pazienti coinvolti erano, in questo caso, soggetti diagnosticati con SF per il gruppo sperimentale e pazienti affetti da altre problematiche reumatologiche, di natura non infiammatoria (ad

esempio sindrome da cervicalgia o dorsalgia degenerativa, osteoartrite, tendinite) per il gruppo di controllo. Gli obiettivi di questo studio furono: 1) identificare criteri diagnostici per la SF non basati sui *tender point* (i nuovi criteri non andranno a sostituire quelli precedenti posti dall'*American College of Rheumatology*, ma rappresenteranno una metodologia diagnostica alternativa); 2) integrare, ai criteri, una scala di valutazione della gravità dei sintomi, costruita sulle caratteristiche proprie della SF (questi criteri potranno rivelarsi utili nel contesto delle cure primarie e come strumento di valutazione longitudinale del paziente); 3) sviluppare una scala di valutazione della severità della sintomatologia associata alla SF.

Al fine di soddisfare gli obiettivi sopra descritti, è stato implementato uno studio in due fasi, così composte:

- 1° fase: raccolta, tramite questionari somministrati a pazienti e medici, di un vasto set di variabili circa la patologia (514 pazienti coinvolti, tra affetti da SF e soggetti di controllo), inclusi un indice di estensione del dolore (*'wispread pain index'*, WPI) e caratteristiche sintomatologiche. Dai risultati dell'analisi statistica venne sviluppato un modello per una nuova classificazione della patologia, per identificare nuovi criteri diagnostici e per la costruzione di una scala di gravità.
- 2° fase: valutazione, da parte dei medici, di 315 tra pazienti e soggetti di controllo, con l'uso di un ridotto set di variabili sotto forma di questionario. Lo scopo della seconda fase dello studio fu quello di verificare l'efficacia diagnostica del questionario in forma breve, rispetto a quello in forma estesa utilizzato nella prima fase.

Dai risultati dello studio emerse come i criteri diagnostici posti dall'*American College of Rheumatology* vennero utilizzati nel 63.6% delle diagnosi di SF, mentre nel 36.4% vennero utilizzati altri indici clinici. Il 74.5% dei pazienti già precedentemente diagnosticati come affetti da SF, contro il 2.0% dei soggetti di controllo, soddisfavano i criteri del 1990. Sulla base di questi dati, vennero suddivisi i pazienti in tre categorie: 196 pazienti attualmente affetti da SF (criteri *American College of Rheumatology* positivi, diagnosi clinica posta dal medico positiva); 67 pazienti precedentemente affetti da SF (criteri *American College of Rheumatology* negativi, diagnosi clinica posta dal medico positiva); 251 pazienti di controllo (criteri *American College of Rheumatology* negativi, diagnosi clinica posta dal medico negativa). Tra i gruppi emersero chiare

differenze nei risultati clinici e nella severità dei sintomi. I pazienti attualmente diagnosticati con SF mostravano una maggiore gravità dei sintomi rispetto a coloro in precedenza affetti da SF. Tuttavia, al fine della valutazione dei sintomi somatici riferiti dai pazienti, la scala dei sintomi somatici compilata dai medici e la *Severity Scale* riportarono dati di poco differenti tra i due gruppi. La verifica dei *tender point* si rivelò, insieme alla variabile relativa ai disturbi del sonno, il criterio più discriminante tra i tre gruppi. Nel complesso, i dati raccolti dimostrarono che circa il 25% dei pazienti considerati come affetti da SF da parte dei propri medici non soddisfacevano i criteri posti dall'*American College of Rheumatology*. Sulla base dei risultati ottenuti, vennero condotte analisi statistiche allo scopo di identificare una definizione alternativa di SF e al fine di costruire una Scala di Gravità dei Sintomi (*Severity Scale*).

Venne, così, posto un nuovo set di criteri diagnostici al fine di meglio identificare la SF. Il paziente soddisfa i criteri diagnostici per SF se vengono verificate le tre condizioni seguenti:

- 1) WPI (*Wispread Pain Index*) ≥ 7 e Scala di Gravità dei Sintomi (*Severity Scale*) ≥ 5 ;
- 2) i sintomi sono presenti, senza variazioni, da almeno 3 mesi;
- 3) il paziente non soffre di altre condizioni che possano spiegare il dolore.

Il punteggio della scala WPI viene identificato contando il numero di aree, tra quelle indicate (cingolo scapolare sinistro, cingolo scapolare destro, avambraccio sinistro, avambraccio destro, braccio sinistro, braccio destro, gluteo sinistro, gluteo destro, gamba sinistra, gamba destra, coscia sinistra, coscia destra, mascella sinistra, mascella destra, petto, addome, parte superiore della schiena, parte inferiore della schiena, collo), nelle quali il paziente ha avvertito dolore. Il punteggio ha un intervallo da 0 a 19.

Il punteggio della Scala di Gravità dei Sintomi si ottiene attribuendo un punteggio da 0 a 3 (0 = nessun problema; 1 = lievi problemi, generalmente blandi o intermittenti; 2 = moderati, considerabili problemi, spesso presenti e/o di livello moderato; 3 = grave: problemi pervasivi, continui e disturbanti la vita) a tre sintomi: fatica, risveglio non riposato, sintomi cognitivi. A questo, va aggiunta una valutazione della gravità dei sintomi somatici su una scala da 0 a 3 (0 = nessun sintomo; 1 = pochi sintomi; 2 = moderato numero di sintomi; 3 = gran quantità di sintomi). I sintomi somatici che

possono essere considerati sono: dolore muscolare, Sindrome del Colon Irritabile, fatica, rimuginio mentale, debolezza muscolare, cefalea, dolore/crampi addominali, intorpidimento/formicolio, vertigini, insonnia, depressione, costipazione, dolore nella parte alta dell'addome, nausea, nervosismo, dolore al petto, visione sfuocata, febbre, diarrea, bocca asciutta, prurito, respiro difficoltoso, Fenomeno di Raynauld, orticaria/lividi, ronzio alle orecchie, vomito, bruciore di stomaco, ulcere orali, perdita/modifica del gusto, crisi epilettiche, occhi asciutti, respiro corto, perdita di appetito, eruzione cutanea, sensibilità al sole, difficoltà di udito, facilità di ecchimosi, perdita di capelli, iperuria, minzione dolorosa, spasmi vescicali. Il punteggio della Scala di Gravità dei Sintomi ha un intervallo tra 0 e 12.

I criteri diagnostici qui sopra elencati non vennero introdotti allo scopo di sostituire la precedente classificazione posta dall'*American College of Rheumatology* nel 1990, ma allo scopo di affrontare inevitabili realtà applicative (Wolfe, Clauw, et al., 2010). Prima fra tutte la constatazione di come, nella realtà delle cure primarie, la diagnosi di SF spesso non coinvolga la verifica dei *tender point* o la sua corretta esecuzione, qualora venga effettuata. In secondo luogo, la consapevolezza di una modifica della definizione della sindrome, con il riconoscimento dell'importanza dei sintomi cognitivi e somatici, elementi non presi in considerazione tra i precedenti criteri di classificazione.

Così come i criteri posti nel 1990, però, anche quelli introdotti nel 2010 presentano criticità di ordine pratico. Chiedendo al medico di intervistare il paziente e di determinare la gravità dei sintomi di fatica, problemi del sonno e problemi cognitivi, oltre che il grado generale di gravità dei sintomi somatici riferiti, ci si espone alla variabilità personale nella valutazione, oltre che all'interpretazione della gravità delle lamentele dei pazienti. Allo scopo di ovviare a questa problematica, ma con unico obiettivo di ricerca, venne sviluppata una versione auto-somministrata al paziente dell'intervista clinica. I risultati hanno dimostrato una buona capacità della modalità auto-somministrata di diagnosticare con accuratezza la SF (Ferrari & Russell, 2013).

2.2. Diagnosi differenziale

È ormai chiaro come esista una buona parte di sovrapposizione tra la sintomatologia riconducibile a SF e a quella di altre condizioni ‘funzionali’, tra le quali ad esempio emicrania, Sindrome da Affaticamento Cronico, lombalgia, Sindrome del Colon Irritabile, Disordini Temporomandibolari, Depressione Maggiore, ansia, attacco di panico, Disturbo Post-traumatico da Stress, ecc. (Schur, et al., 2007). In un lavoro del 2001, Martínez-Lavín propone una classificazione delle principali patologie reumatiche e non che, con grande probabilità, in ambito clinico vengono spesso confuse con la SF (Martinez-Lavin, 2001b). Tra le patologie reumatiche, possono essere annoverate Osteoartrite, Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante, Polimialgia Reumatica, Lupus Eritematoso Sistemico, Sindrome di Sjögren, Malattia di Lyme cronica, Osteomalacia, Polimiosite.

Se abbinata alla SF, l’Osteoartrite (OA) risulta essere una delle patologie reumatiche più frequenti in ambito epidemiologico e clinico (V. L. Johnson & Hunter, 2014). Ne risulta, quindi, un’importante facilità di sovrapposizione clinica e diagnostica. Una recente indagine di Hawker, infatti, ha evidenziato come circa l’11% di pazienti affetti da OA presentassero concomitante SF (Hawker, et al., 2010), di fatto confermando le evidenze già proposte da Wolfe (Wolfe & Cathey, 1983). L’OA risulta presente in larga parte nella popolazione sopra i 50 anni di età, nella maggior parte dei casi in modo asintomatico. Ne consegue che una buona proporzione di pazienti affetti da SF, se sottoposta a indagine radiografica, presenti segni di OA. Ciò porta, in molti casi, al sofismo seguente: il paziente lamenta cervicalgia, la radiografia evidenzia segno di OA, quindi la cervicalgia è causata da OA. Allo scopo di non cadere in questo errore, è importante determinare se il paziente lamenti esclusivamente cervicalgia, oppure se possa soffrire di dolore nelle altre aree ‘sensibili’ connesse alla SF.

Artralgie diffuse e una sensazione di avere le mani ‘gonfie’ sono sintomi comuni e diffusi tra i pazienti affetti da SF. Risulta, quindi, fondamentale condurre un’indagine medica accurata allo scopo di verificare l’effettiva presenza di sinovite. In caso di Artrite Reumatoide (AR), inoltre, è importante verificare la presenza di un’aumentata velocità di eritrosedimentazione (VES), titoli elevati di fattori reumatoidi e la risposta positiva della sintomatologia algica all’uso di anti-infiammatori.

Pazienti affetti da Spondilite Anchilosante (SA) possono lamentare dolore vertebrale e rigidità al risveglio, motivi per i quali spesso può essere presa in considerazione per la diagnosi differenziale con SF. Spesso, infatti, la sacroileite può non manifestarsi con chiarezza nelle prime fasi del decorso della SA. I punti cardine che possono condurre il medico a porre diagnosi di SA sono: ridotta mobilità cervicale e lombare, presenza di entesopatia, storia familiare positiva per SA e buona risposta alla cura anti-infiammatoria.

Similmente alla SF, la Polimialgia Reumatica (PR) è caratterizzata da sintomatologia algica diffusa e significativa rigidità mattutina. Tra i segni distintivi che permettono di condurre una buona diagnosi differenziale, troviamo l'aumento della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) che nella PR si verifica. È da sottolineare, però, come in alcuni studi si sia verificato che, in caso di PR, non sempre i valori di VES si siano discostati dalla media (Martinez-Taboada, Blanco, & Rodriguez-Valverde, 2000). Al fine di differenziare le patologie risulta, quindi, discriminatoria la risposta a una terapia con prednisone: in caso di PR si verifica un'importante risposta clinica con pressoché scomparsa di tutti i sintomi nell'arco di 24-48 ore dalla somministrazione; se il paziente è affetto da SF, invece, non si avranno risposte apprezzabili.

Il coinvolgimento sintomatologico multisistemico che caratterizza la SF da una parte e l'ipersensibilità dei metodi di rilevamento degli anticorpi antinucleari (Martinez-Lavin, Leon, Pineda, Amigo, & Hermosillo, 1999) dall'altra, possono spesso condurre ad un'errata diagnosi di Lupus. La presenza di sintomi quali artralgie, gonfiore delle mani, Fenomeno di Raynaud, eritema a farfalla e sincope neurocardiogenica, rendono il paziente affetto da SF un paziente con 'sintomi-tipo-lupus'. Per una diagnosi differenziale viene, quindi, richiesto un franco riconoscimento di danno d'organo e la positività di anticorpi antinucleari specifici (anti-Sm, anti-DNA, anti-SSA[Ro] o SSB[La]) (Martinez-Lavin, et al., 1999).

La Sindrome di Sjögren (SdS) è una malattia infiammatoria cronica su base autoimmune, caratterizzata dalla distruzione di ghiandole esocrine (ghiandole salivari minori, ghiandole lacrimali, parotidi) mediata dai linfociti T. Tra i sintomi frequentemente associati a questa sindrome possono essere elencati fatica e artralgie generalizzate. È altresì possibile che si riscontri secchezza delle mucose tra i pazienti

con SF. Elemento che, però, distingue chiaramente la SdS dalla SF è la presenza massiccia, nella prima, di linfociti nelle ghiandole salivari. Inoltre, la SdS è caratterizzata da un danno nell'epitelio oculare. Dalle indagini ematiche emergono, inoltre, chiari segni di problematiche autoimmuni (alti titoli di fattori reumatoidi e/o di anticorpi antinucleari).

La Malattia di Lyme (ML), encefalopatia esito di una precedente infezione da *Borrelia burgdorferi*, è caratterizzata da problematiche a carico della memoria, polineuropatia sensitiva con dolore spinale e parestesie distali; sintomatologia facilmente sovrapponibile a quella della SF. Altra fonte di confusione deriva dalla scarsa standardizzazione dei test sierologici per identificare l'infezione da *B. burgdorferi*.

Ciò che contraddistingue SF e Osteomalacia, patologia caratterizzata da dolore osseo diffuso e sensibilità alla palpazione dell'osso, è la presenza in quest'ultima di ipofosfatemia e il riscontro radiografico di osteopenia con pseudofratture (Reginato, Falasca, Pappu, McKnight, & Agha, 1999).

Allo scopo di condurre un'attenta diagnosi differenziale tra SF e Polimiosite, deve essere verificata la presenza di profonda debolezza dei muscoli prossimali accompagnata da dolore e di livelli alterati di creatina chinasi.

Tra le patologie non reumatiche frequentemente confuse con SF, possono essere annoverate Sindrome da Affaticamento Cronico, disfunzioni tiroidee e Sindrome di Arnold-Chiari.

La storia legata alla Sindrome da Affaticamento Cronico (SAC) presenta somiglianze impressionanti rispetto a quella della SF: il termine 'nevrastenia' venne coniato da George Beard per indicare tutti quei pazienti accomunati da fatica cronica non chiaramente spiegabile. L'ipotesi di una connessione tra affaticamento cronico e infezioni virali venne avanzata tra gli anni '30 e '40, durante l'epidemia di poliomielite. In questo periodo, alcuni autori enfatizzarono la presenza di sintomi neuropsichiatrici cronici, utilizzando il termine 'encefalomielite benigna cronica'. La ricerca epidemiologica, però, non confermò in seguito l'eziologia infettiva della malattia. La diagnosi di SAC, così come nel caso della SF, viene posta sulla base della rilevazione di segni e sintomi. Il sintomo cardine per porre diagnosi di SAC è la presenza di fatica cronica e debilitante in assenza di altre patologie che ne potrebbero determinare i

sintomi. Ciò che, invece, sembra distinguere SF da SAC è la presenza, in quest'ultima, di un processo infiammatorio subclinico che si manifesta attraverso febbre lieve, ingrossamento delle ghiandole linfatiche ed esordio acuto della malattia.

Manifestazioni caratteristiche dell'ipotiroidismo sono profondo affaticamento, debolezza muscolare e indolenzimento generale. Dall'altra parte, tra i sintomi di ipertiroidismo troviamo fatica e ansietà. È, quindi, evidente che, allo scopo di non sovrapporre la sintomatologia riferibile alle disfunzioni tiroidee con quella della SF, sia necessario un'adeguata valutazione dei test di funzionamento tiroideo.

La Sindrome di Arnold-Chiari (AC) è un insieme di segni e sintomi associato a una rara malformazione della fossa cranica posteriore, di norma contenente il tronco encefalico e il cervelletto. Se la fossa cranica risulta poco sviluppata, le strutture encefaliche escono dalla loro sede naturale per erniarsi attraverso il forame magno, entrando nel canale spinale. Questa erniazione produce una varietà di sintomi neurologici conseguenti alla sofferenza cerebellare e alla compressione del midollo spinale cervicale sovrapponibili a quelli della SF, tra i quali: atassia, vertigini e nistagmo, cefalea e la rigidità nucale, apnee notturne e aritmie cardiache, senso di debolezza muscolare, anestesia e disturbi del tono muscolare, disturbi del sonno (Heffez, 2011; Heffez, et al., 2004; Thimineur, Kitaj, Kravitz, Kalizewski, & Sood, 2002). Alcuni studi, tra cui quello di Milhorat (Milhorat, et al., 1999), hanno trovato svariate similarità tra la AC e SF: l'età media del campione era 36 anni, con una maggioranza di popolazione femminile; il 24% dei partecipanti ha riportato l'avvento di traumi come evento precipitante. Sono attualmente ancora in corso una serie di studi che stanno indagando la sovrapposizione tra AC e SF, così come sulla risposta all'intervento di decompressione cranica. Si dimostra comunque necessario, nei casi poco chiari, il ricorso a indagini di risonanza magnetica sulla giunzione craniovertebrale per accertare la diagnosi.

2.3. Comorbidità

Lo studio delle patologie concomitanti la SF è stato condotto da alcune ricerche, nel più disparati contesti. Weir (Weir, et al., 2006), analizzando un vasto *database* sulla popolazione statunitense, ha affermato che il soggetto affetto da SF ha dalle 2 alle 7

volte più probabilità di presentare una o più delle seguenti patologie: depressione, ansia, cefalea, Sindrome del Colon Irritabile (SCI), Sindrome da Affaticamento Cronico (SAC), Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Artrite Reumatoide (AR). Dati raccolti negli Stati Uniti (Wolfe, Michaud, Li, & Katz, 2010) hanno evidenziato una associazione significativa tra SF e ipertensione, altre problematiche cardiovascolari, depressione, diabete, asma, patologie neurologiche, polmonari, tiroidee, renali, gastrointestinali, urogenitali e del fegato, psicopatologia, allergie gravi. I pazienti affetti da SF hanno dimostrato una comorbidità molto maggiore, per queste patologie, rispetto a quelli affetti da Artrite Reumatoide. Nella popolazione statunitense ospedalizzata è stata rilevata una comune comorbidità tra SF e dolore al petto non specificato, disturbi dell'umore, spondiloartrosi e patologie del disco intervertebrale, ipertensione essenziale, disturbi del metabolismo dei lipidi, aterosclerosi coronarica, psicopatologia (Haviland, Banta, & Przekop, 2011) Un'indagine condotta in Spagna (Castells, Coscolla, Sunyol, Cegarra, & Comas) ha sottolineato come l'84% dei pazienti con SF presenti una o più patologie concomitanti, in particolare: il 67% presentava altre patologie muscoloscheletriche, il 35% problematiche psicologiche, il 27% patologie dell'apparato gastrointestinale e il 19% malattie di natura endocrinologica. La compresenza di svariate tipologie di cefalea con la SF è stata ampiamente documentata. La SF è prevalente sia in pazienti che soffrono di emicrania episodica o cronica, sia in pazienti con forme tensive di cefalea (de Tommaso, et al., 2009; M. F. Peres, Young, Kaup, Zukerman, & Silberstein, 2001).

2.4. Eziologia

Lo studio delle cause della SF è stato argomento di dibattito per più di un secolo, e continua a destare dubbi e stimolare la ricerca. È ormai largamente accettata l'idea che, come del resto per la maggioranza delle patologie connesse al dolore cronico, sia improbabile individuare un singolo fattore 'causa' della SF. Molti dei pazienti affetti da questa patologia trovano difficile, se non impossibile, individuare un unico fattore precipitante i propri sintomi. Uno studio di Bennett (R. M. Bennett, Jones, Turk, Russell, & Matallana, 2007) ha riportato i dati relativi a una vasta indagine condotta via internet su 2569 partecipanti circa le principali cause scatenanti della SF. Tra i fattori

più frequentemente individuati possono essere elencati quattro ordini di cause: patologie virali, traumi fisici, traumi emotivi e predisposizione genetica.

Conosciamo ormai l'esistenza di un'etiologia virale di alcuni disturbi da dolore neuropatico (Sprott, 2011). Ne sono esempio l'*herpes zoster*, le neuropatie HCV correlate o l'influenza del dolore neuropatico causato da *herpes simplex* di tipo 1 (R. W. Johnson, et al., 2010; Martins, et al., 2010; Yoon, et al., 2011). Esistono evidenze circa la sieroprevalenza del *parvovirus* B19 nella SF (Buyukkose, Kozanoglu, Basaran, Bayramoglu, & Yarkin, 2009) o del virus linfotropico umano a cellule T di tipo I (Cruz, Catalan-Soares, & Proietti, 2006), ma esiste anche un egual numero di pubblicazioni che contraddicono i risultati appena citati (Narvaez, Nolla, & Valverde-Garcia, 2005; Narvaez, Nolla, & Valverde, 2005). Uno studio condotto da Rivera (Rivera, de Diego, Trinchet, & Garcia Monforte, 1997) ha mostrato come i pazienti affetti da SF abbiano una maggiore prevalenza (15%) di anticorpi contro il virus HCV se comparati a un campione di pazienti affetti da AR (5%). La maggioranza dei soggetti con anticorpi era anche HCV RNA positivo nel siero, prova di una infezione al momento attiva. Dall'altra parte, circa il 10% dei pazienti con diagnosi di HCV soddisfaceva i criteri per SF. Da questi dati si potrebbe dedurre che l'HCV possa rappresentare uno dei molteplici fattori scatenanti della SF. Alcuni dati che hanno indagato la relazione tra SF e HIV, hanno rilevato la presenza della sindrome nel 41% dei pazienti HIV positivi con sintomi muscoloscheletrici e nell'11% della totalità dei soggetti sieropositivi. I pazienti con diagnosi di SF hanno avuto una durata complessiva dell'infezione HIV significativamente più lunga e hanno riportato con più frequenza sintomi depressivi rispetto a coloro che non rispondevano ai criteri per SF (Goldenberg, 1993; Simms, et al., 1992). È esperienza comune tra i pazienti nella fase acuta della mononucleosi lo sviluppo di dolore diffuso. Uno studio ha indagato la prevalenza della SF tra questi pazienti, attestandosi al 20% (Rea, Russo, Katon, Ashley, & Buchwald, 1999), sebbene sei mesi dopo l'infezione virale questa risultasse dell'1%. Alcune ricerche hanno evidenziato come circa il 25-40% dei pazienti con diagnosi documentata di ML, trattati in modo appropriato con terapia antibiotica, sviluppassero sintomatologia algica persistente e fatica, in accordo con le indicazioni diagnostiche della SF e della SAC (Goldenberg, 1993; Hsu, Patella, & Sigal, 1993). Benché non si sia rilevata l'evidenza di una infezione di Lyme persistente, i sintomi cronici riportati sono stati spesso trattati

con terapia antimicrobica prolungata. Studi randomizzati controllati hanno, però, dimostrato come questi trattamenti antibiotici non abbiano migliorato la problematica algica cronica e la fatica della ‘Sindrome post-Lyme’ (Klempner, et al., 2001).

Tra gli esperti che si occupano di SF esiste una sostanziale concordanza a supporto dell’idea di una relazione causale tra trauma fisico e l’insorgenza della sindrome (Buskila & Mader, 2011; Buskila & Neumann, 2000; McLean, Williams, & Clauw, 2005). Yunus identifica nel trauma il fattore scatenante della sensibilizzazione centrale (M. B. Yunus, 2013) e Clauw parla di eventi ‘scatenanti’, ‘avviati’ e ‘stimolanti’ riferendosi ad avvenimenti che includono “*traumi, emozioni; stress, o interruzione di attività aerobica. Gli individui possono risultare asintomatici lungo il corso della vita sino all’avvento di un evento stimolante, ma più comunemente esiste una storia passata o presente di molte di queste condizioni (ad esempio, SCI, cefalee, disturbi affettivi, dismenorrea, cistiti non batteriche) prima dell’avvento dell’evento scatenante.*” (Clauw, 1995). Questo concetto appare pervasivo e consistente all’interno della letteratura sulla SF. Siccome “trauma, emozione e distress” sono condizioni universali mentre la SF è una patologia piuttosto non comune, gli autori hanno sostenuto che il trauma “*giochi un ruolo eziologico [leggi causale] nello sviluppo della SF in alcuni, ma non in tutti, i pazienti*” (Jain, et al., 2003; M. B. Yunus, Bennett, Romano, & Russell, 1997). Occorre, però, operare una distinzione terminologica tra ‘scatenante’ e ‘causa’ a proposito del trauma: sarebbe forse più opportuno, infatti, specificare che “*il trauma non causa la SF, la scatena*” (Wolfe, Hauser, et al., 2014). Emerge qui chiaramente una base multifattoriale a origine della SF. Sono stati condotti molti studi che hanno cercato di identificare un nesso causale lineare tra trauma e lo sviluppo della sindrome ma, se ne è dedotto, che la relazione tra trauma e SF debba essere riconsiderata in una relazione con “*...altri fattori, come la vulnerabilità biologica individuale, fattori psicosociali, fattori culturali, e così di seguito.*” (McLean, et al., 2005). Questa componente multifattoriale, però, è complessa da descrivere e difficile da misurare.

Nella popolazione, l’esposizione a stress e a traumi psicologici è diffusa e caratterizzata da un’ampia gamma di risposte ed esiti cognitivi e comportamentali tra coloro che ve ne vengono a contatto (Adams & Boscarino, 2006). L’associazione tra Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD, *Posttraumatic Stress Disorder*) e altre

condizioni mediche è ad oggi ben conosciuto (Leskin, Woodward, Young, & Sheikh, 2002). Sebbene in letteratura vi sia riscontro di una associazione tra PTSD ed eventi traumatici, spesso i soggetti che ne hanno il vissuto non rientrano nei criteri previsti per il Disturbo dal DSM-IV, presentando però una discreta varietà di sintomi psico-somatici (Sack, Seeley, & Clarke, 1997). Nella pratica clinica si è evidenziata una notevole sovrapposizione sintomatologica e alti valori di comorbidità tra alcune patologie quali Sindrome da Affaticamento Cronico, Sindrome del Colon Irritabile, cefalee primarie, SF, disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare, depressione maggiore, attacchi di panico e PTSD (Asmundson, Coons, Taylor, & Katz, 2002). Non è inusuale per i pazienti affetti da dolore cronico descrivere livelli significativi di *distress* e sintomatologia connessa al PTSD. Uno dei primi studi in questo campo è stato condotto investigando i *pattern* di dolore cronico nei veterani del Vietnam che presentavano PTSD. Questi pazienti, se confrontati con coloro che non presentavano sintomatologia post-traumatica, erano caratterizzati da alti livelli di somatizzazione (Beckham, et al., 1997). Studi epidemiologici hanno evidenziato una relazione tra l'esposizione a eventi traumatici e un maggior utilizzo delle risorse mediche, esiti di salute peggiori, sviluppo di alcune specifiche patologie e morte prematura. Alcune caratteristiche del trauma, in particolare la risposta cognitiva peritraumatica e le cognizioni connesse, sembrano connesse a un aumento del rischio di PTSD (Keane, Marshall, & Taft, 2006). I risultati di uno studio *cross-sectional* su 3982 gemelli hanno evidenziato una elevata comorbidità tra la Sindrome da Affaticamento Cronico, dolore lombare, Sindrome del Colon Irritabile, cefalea tensiva cronica, SF, disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare, depressione maggiore, disturbo di panico e PTSD, suggerendo che queste condizioni mediche ancora poco chiare possano condividere un'eziologia comune (Schur, et al., 2007). Il modo in cui le persone processano gli stress può essere critico nel determinare se il trauma verrà esperito o se no, così come può variare la costellazione di sintomi correlati al trauma. Il trauma e la dissociazione tendono a essere interconnessi, e molte delle caratteristiche proprie della SF rimandano a quelle del PTSD. Come abbiamo già visto, i soggetti con sintomi da PTSD spesso presentano problematiche algiche e viceversa (Sack, et al., 1997). PTSD e dolore cronico sono due condizioni che si mantengono mutualmente; i percorsi attraverso i quali le due problematiche possono essere coinvolti nell'*escalation* sintomatica e del *distress* a

seguito del trauma sono molti (Roy-Byrne, et al., 2004). Nel corso degli ultimi anni la letteratura circa il PTSD si è gradualmente evoluta, producendo teorie e metodi di trattamenti efficaci (J. F. Peres, McFarlane, Nasello, & Moores, 2008). Nonostante ciò, allo stato attuale dell'arte, l'attenzione rivolta alla co-occorrenza delle due problematiche è scarsa, nonostante gli elevati indici di comorbidità. Naring e collaboratori hanno esaminato la frequenza delle esperienze traumatiche e delle dissociazioni somatoformi nei pazienti con diagnosi di SF riportando livelli significativamente più elevati in alcune forme di trauma e di dissociazione, oltre che una correlazione significativa tra trauma e dissociazione somatoforme (Naring, van Lankveld, & Geenen, 2007). Un'altra indagine ha investigato la comorbidità tra PTSD e SF in un gruppo di uomini dopo un evento traumatico intenso e definito. Tra i pazienti con PTSD, il 49% soddisfaceva i criteri posti dall'*American College of Rheumatology* per la SF ($p < 0.0001$) suggerendo una elevata associazione tra le due problematiche oltre che una relazione tra il grado e l'impatto di questi disordini (Amital, et al., 2006). I pazienti affetti dalla Sindrome presentavano varie forme di trauma e di dissociazione rispetto a pazienti con altre forme di dolore cronico. Ad esempio, nei pazienti con SF, ma non nei pazienti con diagnosi di AR, si rilevava una correlazione significativa tra trauma e sintomi dissociativi (Amital, et al., 2006). Uno studio condotto su 1042 gemelli monozigoti e 828 gemelli eterozigoti, è stato volto a determinare se i sintomi di PTSD fossero connessi a SF e se questa associazione fosse dovuta a fattori genetici o familiari. I sintomi di PTSD sono stati valutati tramite la somministrazione della Impact of Events Scale (IES, (Horowitz, Wilner, & Alvarez, 1979). Questi ultimi sono risultati fortemente associati con la diagnosi di SF ($p < 0.0001$). Sebbene i risultati alla IES fossero più significativamente associati alla SF tra i gemelli eterozigoti rispetto ai monozigoti, la differenza non si rivelò significativa. Questi risultati suggeriscono che i sintomi riconducibili a PTSD, come misurati dalla IES, siano fortemente associati alla Sindrome, ma questa associazione non sembra spiegata da una vulnerabilità genetica o familiare per entrambe le condizioni (Arguelles, et al., 2006). I pazienti adulti con diagnosi di SF spesso presentano un tasso più elevato di traumi nell'infanzia. In questa popolazione sono state, altresì, evidenziate anomalie neuroendocrine. È stato, così, condotta un'analisi esplorativa che ha testato la relazione tra racconti retrospettivi di traumi infantili e livelli di cortisolo salivare diurno in 85 donne con diagnosi di SF. Gli

abusi in età infantile si sono rivelati predittivi di ritmi diurni di cortisolo abbassati e di aumenti delle risposte di cortisolo al risveglio. Alcuni dati hanno suggerito che esperienze di grave trauma infantile possano essere un fattore precipitante nello sviluppo in età adulta delle disregolazioni neuroendocrine proprie dei pazienti con SF (Weissbecker, Floyd, Dedert, Salmon, & Sephton, 2006). Un altro studio ha evidenziato che le donne con diagnosi di SF riportano più frequentemente una storia di abuso sessuale o fisico rispetto ai soggetti sani, evidenziando che lo stress cronico nella forma del PTSD possa mediare la relazione tra l'abuso sessuale e la SF (Cicchone, Elliott, Chandler, Nayak, & Raphael, 2005). In contrasto rispetto a un'ipotesi monomodale di "fattore di rischio", uno studio condotto nell'area di New York e del New Jersey (n = 1312) ha proposto tre spiegazioni alternative alla comorbidità tra SF e PTSD: 1) la associazione è dovuta a un *bias* di campionamento nello studio; 2) la SF si caratterizza come un ulteriore fattore aggravante che mette alla prova le risorse di *coping* del soggetto nel momento in cui si confronta con lo stress; 3) i sintomi di SF e PTSD vengono spesso confusi. La probabilità di sviluppare PTSD è risultata di tre volte maggiore nella popolazione che presentava sintomatologia riconducibile a SF; i risultati non sono, inoltre, risultati variati dall'aggiustamento per i fattori confondenti. Questi dati, quindi, rigettano le possibili spiegazioni alternative per la compresenza di PTSD e SF; quindi l'ipotesi che SF e PTSD possano condividere fattori di rischio psicobiologici comuni resta plausibile (Raphael, Janal, & Nayak, 2004). Uno studio sulla frequenza del PTSD dei pazienti affetti dalla Sindrome e sull'influenza del genere hanno dimostrato che il 57% dei soggetti con SF presentava PTSD (H. Cohen, Neumann, et al., 2002). I pazienti con diagnosi di FM e PTSD riportavano livelli significativamente maggiori di evitamento, iperattivazione, riproposizione dell'evento traumatico, ansia e depressione rispetto ai pazienti senza livelli significativi di sintomi di PTSD. La prevalenza di PTSD tra i pazienti con diagnosi di SF si è rivelata significativamente maggiore che nella popolazione generale. Le donne con SF e PTSD hanno riferito più eventi traumatici nel passato delle loro controparti maschili. Questi dati suggeriscono, ancora, un'ampia sovrapposizione tra SF e PTSD, in accordo con i criteri diagnostici attuali di entrambe le problematiche. Queste ultime appaiono come spesso indotte da stress a breve termine seguito da una patologia cronica, suggerendo che lo stress possa indurre un circolo vizioso auto-perpetuante (Pall, 2001). Le dissociazione somatoformi tipiche sia di SF e

PSTD richiedono, quindi, un ruolo importante attribuito alla psicologia. La storia di trauma dovrebbe essere valutata ampiamente e, come indicato da alcune linee guida internazionali, dovrebbe essere previsto un intervento psicosociale come parte del trattamento della SF (Weissbecker, et al., 2006). Il focus dell'intervento dovrebbe essere posto sia sulla dimensione fisica che emotiva delle problematiche di SF e PSTD (37).

Vari studi hanno evidenziato il ruolo della componente genetica nello sviluppo della SF (Arnold, et al., 2004; Buskila, Neumann, Hazanov, & Carmi, 1996; Pellegrino, Waylonis, & Sommer, 1989). Lo studio condotto nel 1996 da Buskila ha indagato la co-occorrenza della patologia su 58 figli di donne affette da SF, diagnosticate tramite i criteri ACR del 1996. La SF si è rivelata presente nel 28% dei figli (Buskila, et al., 1996). In accordo con questi dati lo stesso autore ha rilevato, su un campione di 30 pazienti, una prevalenza del 26% della SF tra consanguinei (genitori, fratelli e figli) (Buskila & Neumann, 1997). In uno studio più recente (Arnold, et al., 2004) è stata indagata l'aggregazione familiare della SF su 533 consanguinei di primo grado di 78 pazienti affetti dalla Sindrome e comparata con i dati raccolti tra 272 consanguinei di primo grado di 40 pazienti affetti da AR. I risultati hanno dimostrato che la probabilità di sviluppare SF in un consanguineo di paziente con la Sindrome era di 8.5 volte quella di un consanguineo di paziente affetto da AR ($p < 0.001$). Inoltre, è stato evidenziato come tra i parenti dei pazienti con SF il conteggio dei *tender point* fosse significativamente più elevato di coloro che erano parenti di soggetti con AR. Oltre ad aver osservato una componente familiare nello sviluppo della Sindrome, alcuni studi hanno indicato come il rischio di sviluppare disturbi dell'umore tra i membri della famiglia di un paziente con SF fosse più elevato che nella popolazione generale. Ad esempio, due studi di Hudson (Hudson, Goldenberg, Pope, Keck, & Schlesinger, 1992; Hudson, Hudson, Pliner, Goldenberg, & Pope, 1985) poi replicati da Arnold (Arnold, et al., 2004), hanno riportato più alte percentuali di disturbi maggiori dell'umore tra i familiari di pazienti con SF. Ne è derivata l'ipotesi che la SF e i disturbi dell'umore possano condividere fattori comuni che, quindi, possano essere trasmissibili a livello ereditario. A supporto di questa ipotesi, sono stati condotti alcune ricerche che hanno evidenziato un calo dei livelli di serotonina tra i pazienti affetti dalla Sindrome (Russell, et al., 1992; Samborski, Stratz, Schochat, Mennet, & Muller, 1996; Wolfe, Russell, Vipraio, Ross, & Anderson, 1997). Allo stesso modo, è stata supposta la presenza di

disturbi nel sistema serotoninergico nei pazienti affetti da disturbi depressivi (Byerley & Risch, 1985; Maes & Meltzer, 1995; Rosa-Neto, et al., 2004). Ne consegue che l'utilizzo di antidepressivi triciclici e di inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e norepinefrina, esercitando entrambi parziali sul sistema serotoninergico, si sia rivelato utile sia per il trattamento della SF che dei disturbi depressivi. Per ciò che riguarda la SF, indipendentemente dal livello di *distress* o depressivo del paziente, si sono osservati miglioramenti rispetto al dolore e alla fatica (Arnold, et al., 2005; Gendreau, et al., 2005). Indagini genetiche recenti hanno verificato le potenziali associazioni tra la patologia e il polimorfismo nei geni relati alla serotonina. Uno studio ha indagato il polimorfismo genetico del recettore 5-HT_{2A}, definito da una transizione da T a C della posizione 102 (polimorfismo T102C), evidenziando una differenza significativa nella distribuzione del genotipo nei pazienti con SF rispetto ai soggetti di controllo con una diminuzione nel genotipo T/T omozigote e un aumento con i portatori C/T e C/C (Bondy, et al., 1999). Un altro studio non ha confermato questa correlazione tra il polimorfismo T102C nel paziente affetto da SF, ma gli autori hanno riportato che il genotipo T/T era positivamente associato con una ridotta soglia del dolore e con la gravità dei sintomi psichiatrici del paziente (Gursoy, Erdal, Herken, Madenci, & Alasehirli, 2001). Offenbaecher e colleghi hanno esaminato i genotipi nella regione promotore (5-HTTLPR) del gene trasportatore della serotonina (5-HTT) nei pazienti con SF, trovando una più alta frequenza di genotipo *Short/Short* (S/S) tra questi pazienti. Questo era connesso a livelli più alti di depressione e di *distress* psicologico (Offenbaecher, et al., 1999). L'associazione tra il genotipo corto del 5-HTTLPR e SF è stato, inoltre, confermato da un successivo studio del 2002 condotto su 99 donne affette dalla Sindrome e 559 soggetti di controllo (H. Cohen, Buskila, Neumann, & Ebstein, 2002). In questo studio, la percentuale di pazienti con SF che mostravano il genotipo S/S era il doppio di quella osservata nel campione di controllo (35% vs 17%). In contrasto con questi dati, un'altra indagine condotta su 53 pazienti con SF non affette da problematiche psicologiche e 60 soggetti sani, non ha identificato una correlazione tra il polimorfismo del 5-HTTLPR e la Sindrome (Gursoy, 2002). Uno studio più recente condotto sulla popolazione brasiliana affetta da SF (n = 51) ha posto come scopo quello di valutare la frequenza del polimorfismo del gene recettore della serotonina 5-HT_{2A} e dell'enzima Catecolo O-Metiltransferasi (COMT) e di comparare questi dati con un

gruppo di soggetti sani (n = 51) (Matsuda, et al., 2010). I risultati di questa indagine, in accordo con quelli ottenuti da Gursoy in Turchia (Gursoy, et al., 2001), non hanno evidenziato relazioni tra il polimorfismo del 5-HT_{2A} e SF. Un altro meccanismo che è apparso correlato alla fisiopatologia della Sindrome è quello del malfunzionamento della codifica genetica dell'enzima COMT, che inattiva le catecolamine, incluse dopamina e farmaci ad azione catecolaminergica (Mannisto & Kaakkola, 1999). Questo enzima è il responsabile di disordini neuroendocrinologici caratterizzati da un funzionamento anomalo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Gursoy, et al., 2003). Gli autori hanno, quindi, concluso che non si possa evidenziare una relazione diretta tra polimorfismo del recettore della serotonina con lo sviluppo della SF. D'altra parte, però, hanno evidenziato che, se comparati con i soggetti sani, il genotipo L/L si presentava con maggior frequenza all'interno della popolazione affetta dalla Sindrome. Ne risulta che i portatori di genotipo L/L potrebbero essere più suscettibili allo sviluppo di SF. I dati sin qui riportati indicano, quindi, che la relazione tra SF e il polimorfismo dei geni connessi alla serotonina necessita di ulteriori indagini.

2.5. Patogenesi

Nello studio dei processi fisiopatologici attraverso cui avvengono le alterazioni dello stato fisiologico che portano allo stabilirsi e allo svilupparsi della SF devono essere considerati svariati fattori, che possono essere ricondotti allo studio delle Sindromi da Sensibilità Centrale (SSC) e nell'ambito della Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI) (Bellato, et al., 2012).

2.5.1. Sindromi da Sensibilità Centrale

La sensibilizzazione centrale si manifesta con un anomalo e intenso aumento del dolore da parte dei meccanismi del sistema nervoso centrale (SNC). Il segnale doloroso comporta l'attivazione di una varietà di nocicettori periferici, sia nei tessuti somatici che e viscerali. Tale attivazione solitamente si sviluppa in conseguenza ad un'inflammatione, ad un trauma o ad un'irritazione (S. A. Cohen, 2004), rilasciando

mediatori infiammatori come, ad esempio, bradichinina, serotonina, istamina, prostaglandine e sostanza P (SP). Gli impulsi nocicettivi periferici attraversano le fibre A δ e C verso i neuroni nocicettivi e verso quelli ad ampio spettro dinamico (*wide dynamic range*, WDR) del corno dorsale del midollo spinale. Le fibre A β trasportano gli impulsi non-nocicettivi. Sia le fibre nervose nocicettive che quelle non-nocicettive convergono nei neuroni WDR di second'ordine. Le fibre A δ trasportano uno stimolo doloroso acuto, pungente e ben localizzato, noto come dolore primario; le fibre C, invece, veicolano un tipo di dolore definibile come lento, sordo o bruciante, definito dolore secondario. Sono proprio queste ultime a essere coinvolte nella problematica del dolore cronico. I neuroni WRD rispondono a una varietà di intensità dello stimolo, da quello non doloroso (es. sfioramento) a quello estremamente nocivo. Così, le cellule WDR integrano l'*input* dalle fibre non-nocicettive A β e nocicettive A δ e C. Il fenomeno dell'allodinia si verifica quando le fibre A β , attraverso la prossimità con i neuroni nocicettivi nell'area WDR, acquistano una funzione nocicettiva; così, uno stimolo che normalmente viene percepito come non doloroso, ora viene percepito come nocicettivo. Le fibre postsinaptiche del midollo spinale si innestano nel talamo, nell'ipotalamo, nel sistema limbico e, infine, nella corteccia somato-sensoriale; queste strutture sovraspinali sono coinvolte in svariati modi nell'elaborazione delle numerose dimensioni del dolore, quali quella sensoriale, valutativa e affettiva (Besson, 1999; S. A. Cohen, 2004; Staud, 2005). I C-nocicettori attivati esprimono vari neurotrasmettitori e neuromodulatori sui terminali nervosi afferenti nel corno dorsale. A seguito di una stimolazione periferica, queste sostanze inviano una quantità di impulsi provocando un ipereccitamento dei neuroni postsinaptici nel corso dorsale, prevalentemente nella lamina I e II, dove terminano i neuroni afferenti. I recettori della neurochinina 1 vengono attivati dalla SP; i recettori di N-metil-D-aspartato (NMDA), ammino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolepropionate (AMPA), glutammina e metabotropici (mGlu) vengono attivati dal glutammato; i recettori della tirosina chinasi B (Trk-B) sono attivati dal fattore di crescita nervoso (NGF). Nel midollo spinale si è identificata la copresenza di recettori di oppioidi e di SP, sia in siti pre- che postsinaptici del sistema nervoso centrale. Quindi, i recettori degli oppioidi sembrano giocare un ruolo importante nell'attenuazione della neurotrasmissione da parte della SP. Gli oppioidi possono, inoltre, modulare l'attività dei recettori NMDA (Mao, 1999). La SP ha un ruolo importante nella trasmissione del

dolore e nella sua amplificazione, causando sensibilizzazione centrale. Questa svela i recettori silenti nelle sinapsi che contribuiscono all'aumento dell'eccitabilità neuronale di second'ordine. Inoltre, la SP può diffondersi andando ad eccitare altri neuroni oltre il suo punto d'origine, contribuendo all'espansione anatomica dell'area dolorosa, che è caratteristica nella sensibilizzazione centrale (S. A. Cohen, 2004; Staud, 2005). Il rilascio di SP e di altre sostanze, come NGF e glutammato, all'interno delle sinapsi provoca ipereccitabilità, che a sua volta rimuove il blocco da magnesio dal canale recettoriale del NMDA, permettendo al glutammato di attivare i recettori di NMDA sul neurone post-sinaptico. L'ossido nitrico, importante messaggero con azione retroattiva, è anch'esso coinvolto nell'attivazione dei recettori NMDA (Staud, 2005). L'attivazione dei recettori di NMDA è seguita da un aumento dell'entrata di calcio intracellulare, da cambiamenti delle membrane e dall'attivazione della proteina chinasi, dei polifosfati e dell'ossido nitrico sintasi, nonché espressione di c-Fos, che contribuiscono tutte a un grado significativo di sensibilizzazione centrale (Besson, 1999; S. A. Cohen, 2004; Staud, 2005). I recettori NMDA appaiono come i maggiori responsabili dell'*escalation* dell'ipereccitabilità dei neuroni di second'ordine. Questi cambiamenti fenomenologici secondari generano neuroplasticità, portando a un'eccessiva amplificazione di un stimolo periferico, così da rendere doloroso anche uno stimolo innocuo. Anche la dopamina gioca un ruolo importante nel fenomeno della sensibilizzazione centrale. È stato dimostrato che i recettori D1-simili (che includono D1 e D5) aumentano l'eccitabilità nocicettiva neuronale (S. A. Cohen, 2004; Mao, 1999; Vallone, Picetti, & Borrelli, 2000), mentre i d2-simili (che includono D2, D3 e D4) la inibiscono (S. A. Cohen, 2004; Millan, 2002). In supporto a queste evidenze, è stato dimostrato come il pramipexolo, un agonista di D3, risulti efficace sulla sintomatologia connessa a SF (Holman & Myers, 2005). Alcuni studi hanno dimostrato il ruolo dei canali ionici (Besson, 1999; Staud, 2005), delle citochine rilasciate dalla microglia e dagli astrociti nella generazione dello stimolo doloroso in seguito a stimoli infiammatori o traumatici. In conclusione si verifica un progressivo aumento della percezione del dolore, con una risposta nei neuroni di second'ordine a una stimolazione ripetitiva delle fibre C periferiche. Questo fenomeno, noto come sommatoria temporale, nella sensibilizzazione centrale si verifica in parallelo (Staud, 2005). La sommatoria temporale include la produzione di dolore secondario, lasciando una spiacevole sensazione in seguito alla

stimolazione. Viene ormai generalmente accettata l'idea che i recettori di NMDA medino la sommatoria temporale, fenomeno che viene inibito da parte degli antagonisti dei recettori di NMDA come la chetamina (Arendt-Nielsen, et al., 1995). Il fenomeno della sensibilizzazione centrale è fisiologicamente caratterizzato da iperalgesia, allodinia, espansione del campo recettoriale (che spiega verosimilmente il dolore diffuso), risoluzione elettrofisiologica prolungata (che può spiegare la natura cronica del dolore) e da presenza di dolore che perdura più a lungo che nei soggetti di controllo dopo lo stimolo (Besson, 1999; S. A. Cohen, 2004; Staud, 2005). A causa della significativa generale ipereccitazione dei neuroni centrali, il fenomeno della sensibilizzazione centrale può spiegare l'ipersensibilità e numerosi stimoli ambientali (ad esempio rumore, clima, stress) e chimici (ad esempio pesticidi e farmaci). A causa della plasticità a lungo termine del sistema nervoso centrale, la sensibilizzazione centrale diventa un fenomeno che si autoalimenta anche in mancanza di ulteriori stimoli. La sensibilizzazione centrale viene smorzata dal meccanismo fisiologico intrinseco dell'inibizione del dolore. Diversi percorsi discendenti dal sistema cortico-reticolare, dal locus ceruleus, dall'ipotalamo, dal tronco encefalico e dagli interneuroni locali del midollo spinale utilizzano neurotrasmettitori, tra i quali serotonina, noradrenalina, acido ammino-butirrico (GABA), encefaline, e adenosina. Le evidenze hanno dimostrato che il sottotipo 5-HT₃ abbia una funzione facilitatoria, mentre il recettore HT_{1A} risulta inibitorio (S. A. Cohen, 2004). L'arresto della funzione inibitoria di 5-HT_{1A} aumenta la sensibilizzazione centrale nel corno dorsale con il risultato di iperalgesia e allodinia (S. A. Cohen, 2004; Millan, 2002). I percorsi ascendenti e discendenti non hanno funzioni dicotomiche, ma piuttosto interattive e bidirezionali; entrambe le vie hanno la capacità sia di inibire che di stimolare il dolore, a seconda del sito di azione e del sottotipo di neurotrasmettitore coinvolti. La dimensione affettiva del sintomo dolorifico, ad esempio la sgradevolezza di quest'ultimo e la reazione emotiva, sono mediate dai percorsi spinali verso le strutture limbiche, i nuclei mediali del talamo, la corteccia insulare anteriore, la corteccia cingolata anteriore e le aree corticali somatosensoriali (Price, 2000).

In tutti i pazienti affetti da SF si verifica una sovra risposta di dolore alla pressione digitale, indicando la presenza del fenomeno della sensibilizzazione centrale. Studi hanno dimostrato, altresì, una risposta iperalgesica anche a stimolazioni non

digitali, ad esempio tramite dolorimetri o palpometri (Agargun, et al., 1999; Carli, Suman, Biasi, & Marcolongo, 2002; Desmeules, et al., 2003; Granges & Littlejohn, 1993; Graven-Nielsen, et al., 2000; Kosek, Ekholm, & Hansson, 1996; Lautenbacher, Rollman, & McCain, 1994; McDermid, Rollman, & McCain, 1996; Petzke, Clauw, Ambrose, Khine, & Gracely, 2003; Sorensen, Graven-Nielsen, Henriksson, Bengtsson, & Arendt-Nielsen, 1998). La maggioranza di queste ricerche è andata a indagare, tramite test quantitativi sensoriali, anche una svariato numero di altri stimoli oltre la pressione, quali calore, freddo, elettricità. I pazienti affetti dalla Sindrome risultano ipersensibili al calore (Carli, et al., 2002; Desmeules, et al., 2003; Geisser, et al., 2003; Hurtig, Raak, Kendall, Gerdle, & Wahren, 2001; Kosek, et al., 1996; Lautenbacher, et al., 1994; Petzke, et al., 2003; Price, et al., 2002; Staud, Price, Robinson, Mauderli, & Vierck, 2004; Staud, Vierck, Cannon, Mauderli, & Price, 2001), al freddo (Carli, et al., 2002; Desmeules, et al., 2003; Hurtig, et al., 2001; Kosek, et al., 1996; Lautenbacher, et al., 1994; Price, 2000), all'elettricità cutanea (Lautenbacher, et al., 1994; Sorensen, et al., 1998; Vecchiet, 1994), all'elettricità intramuscolare (Graven-Nielsen, et al., 2000; Sorensen, et al., 1998), all'elettricità sul nervo surale misurata tramite il riflesso nocicettivo spinale (Banic, et al., 2004; Desmeules, et al., 2003), al dolore ischemico (Carli, et al., 2002) e all'iniezione di soluzione salina ipertonica (Graven-Nielsen, et al., 2000; Sorensen, et al., 1998). È stata inoltre documentata allodinia in risposta al riscaldamento (Geisser, et al., 2003; Kosek, et al., 1996), al freddo (Kosek, et al., 1996; Lautenbacher, et al., 1994) e alla pressione (Geisser, et al., 2003). Il fenomeno di sommatoria temporale è stato dimostrato attraverso l'uso di calore (Geisser, et al., 2003; Hurtig, et al., 2001), freddo (Staud, et al., 2001) e stimoli elettrici intramuscolo (Sorensen, et al., 1998). Una sensibilità al rumore, come spesso viene lamentata dai pazienti con diagnosi di SF, è stata dimostrata da studi di laboratorio attraverso un generatore di rumore (McDermid, et al., 1996). Un aumentata sensibilità al dolore è stata riportata nei pazienti con SF attraverso l'uso di risonanza magnetica funzionale (fMRI), attraverso l'applicazione di stimoli pressori periferici (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002) e l'uso di calore nocivo e non nocivo (Cook, et al., 2004). Uno studio recente ha evidenziato, tramite l'analisi dei potenziali evocati tramite EEG, una carenza di controllo inibitorio nel cervello rispetto a stimoli somatosensoriali non dolorosi ripetitivi (Montoya, et al., 2006), lasciando supporre la presenza del fenomeno di

sensibilizzazione centrale. Soprattutto a livello legale, viene spesso sollevato il problema della verifica della risposta allo stimolo nocicettivo che, nella maggior parte dei casi, è verbale e quindi soggettiva per natura. Uno dei metodi per ottenere una valutazione oggettiva del fenomeno della sensibilizzazione è il riflesso nocicettivo (o flessorio) (NFR), che può essere dimostrato attraverso la stimolazione elettrica diretta del nervo surale e la misurazione della risposta elettromiografica del bicipite femorale. Questa metodologia consente di bypassare i nocicettori periferici e non richiede una risposta verbale allo stimolo. La presenza di riflesso flessorio accentuato è stata riscontrata nei pazienti con diagnosi di SF (Desmeules, et al., 2003). Attraverso l'uso di stimoli di calore e di pressione, è stato dimostrato che i bias soggettivi (ad esempio le aspettative o l'ipervigilanza) non sembrano giocare un ruolo significativo nella risposta al dolore nei test sensoriali quantitativi da parte dei pazienti affetti dalla Sindrome (Petzke, et al., 2003).

L'associazione tra dolore cronico, tra cui le patologie che rientrano nello spettro delle Sindromi da Sensibilizzazione Centrale (tra cui SF, Sindrome del Colon Irritabile, Sindrome da Affaticamento Cronico, cefalea muscolo-tensiva, emicrania, disordini temporomandibolari, Sindrome delle Gambe Senza Riposo, dismenorrea primaria, cistite interstiziale, Disturbo Post-Traumatico da Stress) e depressione è stata largamente confermata. Studi prospettici suggeriscono una natura bidirezionale della relazione: la presenza di dolore cronico predice quella di depressione (Currie & Wang, 2004) e viceversa (Carroll, Cassidy, & Cote, 2004). Una larga parte dei pazienti con sintomi depressivi presenta anche dolore cronico (S. M. Banks & Kerns, 1996). Curiosamente, però, pazienti che presentano una deflessione del tono dell'umore presentano soglie di dolore più alte rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, il numero di *tender point* nei pazienti depressi è significativamente più basso rispetto a coloro i quali hanno una diagnosi di SF (Fassbender, Samborsky, Kellner, Muller, & Lautenbacher, 1997). Negli studi di laboratorio, la percezione dolorifica e la soglia di dolore risulta aumentata nei pazienti con sintomi depressivi, anche attraverso l'applicazione di svariate modalità di stimolo (Dickens, McGowan, & Dale, 2003). Si è, infatti, verificata una ridotta sensibilità al dolore attraverso stimolazioni pressorie, di calore (Bar, et al., 2005; Lautenbacher, Sernal, Schreiber, & Krieg, 1999) e di elettricità cutanea (Bar, et al., 2005). D'altra parte, però, si è verificata una diminuita tolleranza a stimoli di natura

ischemica (Pinerua-Shuhaibar, et al., 1999; Suarez-Roca, Pinerua-Shuhaibar, Morales, & Maixner, 2003). Al di là della tipologia di stimolazione, uno dei fattori che sembra giocare un ruolo principale nella sensibilizzazione nella depressione maggiore è la lateralizzazione. Nel paziente depresso, la parte sinistra del corpo risulta più reattiva allo stimolo doloroso (Bar, et al., 2005; Otto, Yeo, & Dougher, 1987). Questo dato potrebbe supportare la teoria che gli effetti negative possano stimolare l'emisfero cerebrale destro che, a sua volta, potenzia successivi stimoli avversi, tra cui dolore. Uno studio sull'irrorazione sanguigna cerebrale ha mostrato una asimmetria nelle regioni prefrontali e del cingolo anteriore, evidenziando una minore attivazione dell'emisfero sinistro nei pazienti depressi (Holthoff, et al., 2004). Questo supporterebbe, indirettamente, il ruolo attivo dell'emisfero destro nella depressione. Riassumendo, la relazione tra dolore e depressione è complessa e influenzata da numerosi fattori, quali la modalità di stimolazione, la lateralizzazione, il genere, la tipologia di sintomatologia depressiva (ad esempio unipolare o bipolare, acuta o cronica), lo stato emotivo, lo sviluppo della farmacologia al momento dello studio (Bar, et al., 2005). Secondo Yunus, presenta meccanismi di sensibilizzazione centrale differente dalle altre patologie che rientrano sotto la definizione di Sindromi da Sensibilizzazione Centrale (M. B. Yunus, 2007). L'attivazione di determinate regioni dell'emisfero destro possono produrre una sensibilizzazione verso affetti negativi ("sensibilizzazione negativa") e stimoli negativi, quali ad esempio il dolore, causando una maggiore sensibilizzazione a quest'ultimo nella parte sinistra del corpo. Stimoli emotivi negativi (ad esempio lo stress associato a esperienze infantili spiacevoli) possono attivare l'emisfero destro e causare la compresenza di sintomatologia depressiva e dolore. È anche possibile che l'attivazione e la sensibilizzazione dell'emisfero destro siano preesistenti, sulla base di una predisposizione genetica. Viene quindi da domandarsi se possa la depressione essere classificata anch'essa all'interno delle Sindromi da Sensibilizzazione Centrale. Il dato certo è che questa sia associata a tutte le patologie che compongono questa categoria. Delle evidenze che dimostrano la presenza del fenomeno della sensibilizzazione centrale nel paziente depresso esistono, sebbene si limitino a test condotti con stimoli ischemici (Panina-Bordignon, et al., 1997; Suarez-Roca, et al., 2003). È stata, inoltre, accertata una ridotta sensibilità a stimoli pressori, al calore e alla stimolazione elettrica cutanea. Esistono altresì dati che dimostrano la compresenza di

depressione con le altre Sindromi da Sensibilizzazione Centrale tra i parenti di pazienti di primo grado di affetti da sindrome depressiva (Hudson, et al., 2003), così come avviene tra depressione e SF (Arnold, et al., 2004). Sebbene questi dati depongano a favore dell'inclusione della depressione tra le Sindromi da Sensibilizzazione Centrale, va sottolineato che queste si sovrappongono solo in maniera parziale. Svariati studi hanno dimostrato che la biologia della sintomatologia depressiva e della SF sono differenti. Ad esempio, da uno studio degli elettroencefalogrammi durante il sonno, si sono identificate anomalie nella fase REM dei pazienti con sintomi depressivi (Benca, Cirelli, Rattenborg, & Tononi, 2005), mentre in quella non-REM per i pazienti affetti da SF (Moldofsky, Scarisbrick, England, & Smythe, 1975). Il test di soppressione notturno condotto con desametasone rivela una non-soppressione nella depressione maggiore (Benca, et al., 2005), contrariamente a ciò che avviene con i pazienti con SF (Griep, Boersma, & de Kloet, 1993). L'HPA risulta iperattivo e ipercortisolemico nella depressione (Dinan & Scott, 2005), mentre il paziente affetto da SF si presenta ipocortisolemico (Griep, et al., 1993; Neeck & Crofford, 2000). Risultati simili e opposti a depressione e SF si sono rilevati per altre patologie che rientrano nella categoria delle Sindromi da Sensibilizzazione Centrale, in particolare riguardo al sonno alpha-delta (Moldofsky, Wong, & Lue, 1993) e al test di soppressione con desametasone (Bohmelt, Nater, Franke, Hellhammer, & Ehlert, 2005; Gaab, et al., 2002). Gli studi sull'ansia sono a oggi limitati. Due studi sui disturbi di panico hanno evidenziato risposte normali agli stimoli pressori, al caldo, al freddo (Lautenbacher, et al., 1999) e a stimoli elettrici (Roy-Byrne, Uhde, Post, King, & Buchsbaum, 1985).

2.5.2. La Sindrome Fibromialgica verso una prospettiva Psico-Neuro-Endocrino-Immunologica

La Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia è una disciplina che si occupa delle relazioni fra il funzionamento del sistema nervoso, del sistema immunitario e del sistema endocrino. La sua nascita si basa sui lavori di Hans Selye sullo stress degli anni trenta. Esiste una sempre maggiore evidenza che fattori comportamentali e psicologici possano esercitare un'influenza non trascurabile sul sistema immunitario e che questi effetti possano contribuire allo sviluppo della

patologia. Questi fattori possono includere l'esposizione allo stress, sintomi di natura psicologica come la depressione, l'abuso di alcool, di oppioidi o altri farmaci. Cambiamenti psicoimmunologici possono, quindi, essere il risultato diretto di processi centrali mediati dal sistema neurologico o neuroendocrino, modificati dallo stile comportamentale, come l'esposizione a farmaci attivi sul sistema immunitario o dal cambiamento di stile di vita, della qualità del sonno o dello stile alimentare (Schleifer, Marbach, & Keller, 1990). Gli effetti psicoimmunologici possono, altresì, essere amplificati o mitigati nel paziente grazie alla concomitanza con altre problematiche mediche che comportano effetti immunologici.

Sappiamo ancora poco circa i processi immunologici coinvolti nel dolore cronico (Magni, 1987), ma sappiamo che questi stati sono caratterizzati da un numero di fattori che possono essere facilmente riconducibili ad una alterazione del sistema immunitario. I pazienti che soffrono di dolore cronico spesso esperiscono elevati livelli di stress, demoralizzazione e depressione; tendono spesso a utilizzare un'ampia gamma di medicinali prescritti dal medico o di automedicazione che possono, potenzialmente, influire sul sistema immunitario; possono, inoltre, soffrire di altre patologie sistemiche che possono anch'essere influire negativamente.

All'interno del quadro concettuale della PNEI, si pensa che il processo di modulazione dello stress possa ridurre la secrezione degli ormoni dello stress, mentre l'aumento dello stress percepito si crede sia associato all'immunosoppressione (McCain, Gray, Walter, & Robins, 2005). Alcuni ricercatori hanno riportato come il livello di stress percepito sia la variabile più predittiva della variabilità sintomatologica associata alla SF (Wallace, 2006). Sono ancora pochi, però, gli studi che si sono focalizzati sull'indagine approfondita della SF in un'ottica Psico-Neuro-Endocrino-Immunologica. Una recente ricerca di Menzies ha valutato la relazione tra stress, dolore, fatica, tono dell'umore, alcuni *biomarkers* (citochine e proteina C-reattiva) e livello funzionale in pazienti affetti da SF, dimostrando l'effettiva relazione tra alcuni di essi (Menzies, Lyon, Archer, et al., 2013; Menzies, Lyon, Elswick, Montpetit, & McCain, 2013).

L'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, il Sistema Nervoso Simpatico e il sistema immunitario sono apparati complessi che interagiscono reciprocamente in molti modi

differenti. Al fine di inquadrare meglio la tematica, si rende quindi necessaria una panoramica generale sulle interazioni che intercorrono tra questi sistemi.

2.5.2.1. Interazioni tra asse ipotalamo-ipofisi-surrene e Sistema Nervoso Simpatico

Nel 1932, Walter Cannon coniò il termine ‘*omeostasi*’, dal greco *homoios* (simile, uguale) e *stasis* (stare). Il termine, ancora oggi, riflette la proprietà degli organismi viventi di sopravvivere mantenendo un equilibrio complesso e dinamico dello stato interno, controllato dalla regolazione interconnessa di multipli meccanismi. L’Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA, dall’inglese *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*) e il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) costituiscono i rami più periferici del sistema di gestione dello stress, la cui funzione principale è quella di mantenere una omeostasi basale e connessa allo stato di stress. Entrambi i sistemi vengono attivati quando l’omeostasi viene disturbata o minacciata da cambiamenti interni o esterni all’organismo – quali minacce al sistema immunitario –, determinando un aumento dei livelli di glucorticoidi e catecolamine periferici che agiscono in combinazione allo scopo di conservare stabile lo stato interno dell’organismo (Elenkov, Chrousos, & Wilder, 2000; Elenkov, Wilder, Chrousos, & Vizi, 2000). Nel 1930 Hans Selye si riferì a tale reazione definendola ‘*Sindrome da adattamento generale allo stress*’. I due componenti centrali della risposta di adattamento generale sono l’ormone di rilascio della corticotropina, abbreviato in CRH (dall’inglese *Corticotropin-releasing hormone*), e il sistema locus coeruleus-norepinefrina (LC-NE)/SNS. Mentre il sistema CRH viene localizzato nel nucleo paraventricolare (PVN) dell’ipotalamo, il sistema LC-NE/SNS viene localizzato nel tronco cerebrale (Chrousos & Gold, 1992). A livello funzionale i due sistemi sembrano partecipare a un feedback positivo e ricorsivo, implicando che l’attivazione di un sistema tenda ad attivare anche l’altro. In supporto a questa assunzione, alcuni studi hanno dimostrato che il CHR aumenti l’indice di scarico spontaneo del locus coeruleus e aumenti il rilascio di norepinefrina nella corteccia prefrontale (Smagin, Swiergiel, & Dunn, 1995; Valentino, 1988; Valentino, Foote, & Page, 1993). D’altro canto, è stata evidenziata la presenza di proiezioni di fibre noradrenergiche dal sistema LC-NE verso il PVN dell’ipotalamo, indicando effetti attivanti della norepinefrina centrale sul HPA (Elenkov, Chrousos, et al., 2000;

Elenkov, Wilder, et al., 2000). Mentre il CRH esercita effetti stimolanti sul sistema LC-NE/SNS, sono state trovate evidenze che suggeriscono che l'effetto di glucocorticoidi sul rilascio delle catecolamine sia inibitorio. I risultati della ricerca sugli animali, come ad esempio ratti adrenalectomizzati, hanno mostrato che i glucocorticoidi endogeni frenano risposte come il *turnover* della sintesi delle catecolamine e il rilascio nelle innervazioni simpatiche durante lo stress di immobilizzazione (Kvetnansky, et al., 1993; Pacak, Palkovits, Kvetnansky, Fukuhara, et al., 1993; Pacak, Palkovits, Kvetnansky, Kopin, & Goldstein, 1993). Inoltre, i risultati del rilascio del CRH indotto da stress nel LC nei ratti adrenalectomizzati supporta l'importanza del ruolo dei glucocorticoidi nel processo di *feedback* negativo nella regolazione del CRH che del sistema LC-NE/SNS (Pavcovich & Valentino, 1997). Studi sugli esseri umani hanno confermato una associazione negativa tra la concentrazione di glucocorticoidi e la risposta del SNS. Ad esempio, uno studio di una settimana di trattamento su soggetti sani con 20 mg di prednisone di sintesi, ha evidenziato una riduzione dell'attività del SNS e la presenza di una concentrazione di norepinefrina plasmatica tra il 23 e il 27% (Golczynska, Lenders, & Goldstein, 1995). È interessante notare come sia stata riportata una concentrazione più elevate di catecolamine in alcuni studi a proposito della PTSD, una problematica che appare connessa a moderato ipocortisolismo. Su questo argomento, Geraciotti e colleghi sono andati a indagare i livelli di norepinefrina nel fluido cerebrospinale di veterani affetti da PTSD (Geraciotti, et al., 2001). Un altro studio sul medesimo argomento ha identificato che i soggetti affetti da PTSD presentassero valori più elevati di catecolamine plasmatiche durante l'esposizione sperimentale a suoni di combattimento militare, rispetto a un gruppo di controllo che non presentava sintomi psicologici (Blanchard, Kolb, & Prins, 1991; Blanchard, Kolb, Prins, Gates, & McCoy, 1991). Sulla base degli studi citati possiamo, quindi, concludere che esista un *feedback* ricorsivo tra il CRH e il sistema LC-NE/SNS. Dall'altra parte, i glucocorticoidi sembrano esercitare un effetto negativo su entrambi i sistemi, indicando che una deficienza di glucocorticoidi possa provocare una aumentata attività di CRH e del sistema LC-NE/SNS.

2.5.2.2. Effetti dei glucocorticoidi sul Sistema Immunitario

A partire dal lavoro di Hans Selye (Selye, 1936) lo stress è stato associato ad un'attivazione del HPA, con conseguente aumento del rilascio di cortisolo dalle ghiandole surrenali. Tuttavia, mentre Selye e altri autori affermarono che i glucocorticoidi aumentassero la risposta allo stress, un punto di vista revisionista postulò la visione opposta, ovvero che i glucocorticoidi invece sopprimessero la risposta allo stress prevenendo una sovra-attivazione patologica (Munck, Guyre, & Holbrook, 1984). Questa idea apparve per la prima volta tra i ricercatori negli anni '40, epoca della scoperta del potere antiinfiammatorio dei glucocorticoidi (P. S. Hench, Kendall, & et al., 1949; P. S. Hench, Kendall, Slocumb, & Polley, 1949). Sulla base di questa osservazione che mal concordava con il concetto dei glucocorticoidi come stimolanti la risposta allo stress, Munch e colleghi (Munck, et al., 1984) proposero che *“a) la funzione fisiologica dell'aumento dei livelli di glucocorticoidi indotti dallo stress sia quella di proteggere l'organismo dalla fonte stessa dello stress, ma contro le normali risposte di difesa solitamente attivate dallo stress; e b) che i glucocorticoidi svolgano questa funzione disattivando queste risposte difensive, proteggendole da un'iper-attivazione che potrebbe minacciare l'omeostasi.”* Come detto da Sapolsky e colleghi (R. M. Sapolsky, Romero, & Munck, 2000), l'intuizione di Munck di questo meccanismo tutelante l'omeostasi, fu già avanzata nei primi anni '50 da Marius Tausk, sebbene mai pubblicata, che metaforicamente comparò lo stress a un fuoco e attribuì ai glucocorticoidi un ruolo di protettore di fronte ai possibili danni che l'acqua per spegnerlo potrebbe causare. In anni più recenti, il ruolo anti-infiammatorio dei glucocorticoidi è stato variamente investigato. Durante le prime, innate risposte immunitarie, i glucocorticoidi promuovono la sopravvivenza e la proliferazione dei granulociti neutrofili, mentre questi inducono l'apoptosi degli eosinofili (Meagher, Cousin, Seckl, & Haslett, 1996). Essi sono, inoltre, atti a stimolare la capacità di fagocitosi dei macrofagi e l'assorbimento dell'antigene (Liu, et al., 1999), così da supportare una rapida risoluzione dell'infiammazione aumentando la *clearance* dell'antigene esterno. Mizobe e il suo gruppo di ricercatori hanno osservato che, nel topo, uno stress acuto produce un effetto soppressivo sulla migrazione dei granulociti e dei macrofagi, mentre la migrazione delle cellule *Natural Killer* (NK) rimane

relativamente inalterata. Nell'animale il trattamento con RU486, antagonista del glucocorticoide, porta a un recupero dello stato immunosoppressivo, indicando che l'aumento dei livelli di glucocorticoidi stress-correlati sono responsabili dell'inibizione della migrazione delle cellule immunosopresse (Mizobe, et al., 1997). Un altro studio ha verificato che nel ratto, dopo una sessione di stimoli stressanti della durata di due ore, è stata osservata una diminuzione delle cellule T, delle cellule B, delle cellule NK e dei monociti. Il ritorno ai valori di *baseline* si è verificato entro tre ore dall'interruzione dello stress (Dhabhar, Miller, McEwen, & Spencer, 1995a, 1995b). Sulla base dell'osservazione che, nella fase di recupero, il numero di leucociti tendeva a tornare con relativa rapidità ai valori basali, Dhabhar e i colleghi hanno suggerito che il decremento del numero di leucociti nel sangue indotto dallo stress rappresenti, piuttosto che una perdita o una distruzione dei leucociti, una redistribuzione delle cellule immunitarie dal sangue alle aree in cui ve ne sia necessità, come ad esempio aree di infiammazione cutanea. In termini di adattamento immunitario, i glucocorticoidi modulano da differenziazione, la maturazione e il funzionamento delle cellule dendritiche, diminuendo la loro capacità di presentare l'antigene al linfocita T e secernendo citochine (Piemonti, et al., 1999). I glucocorticoidi, inoltre, bloccano la secrezione di interleuchina-12 (IL-12) da parte dei monociti (Blotta, DeKruyff, & Umetsu, 1997) e sopprimono la responsività di IL-12 delle cellule NK e delle cellule T (Franchimont, et al., 2000; Wu, Wang, McDyer, & Seder, 1998), con una risultante soppressione dell'immunità cellulare (T-helper T_{H1}) e la promozione dell'immunità (T_{H2}). Quest'ultimo, dopo il trattamento con glucocorticoidi, viene ulteriormente incrementato da un aumento dell'espressione antiinfiammatoria delle citochine, come IL-4 e IL-13 del linfocita T (Ramirez, Fowell, Puklavec, Simmonds, & Mason, 1996). L'impatto dei glucocorticoidi sulla produzione di citochine è, probabilmente, la via più studiata tramite la quale essi esercitano il proprio effetto antiinfiammatorio. Svareti studi hanno dimostrato che i glucocorticoidi sono in grado di inibire la sintesi, il rilascio e l'efficacia delle citochine e dei loro mediatori, come IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, fattore di necrosi tumorale- α (TNF), interferone- γ (IFN), IL-8, istamina, ossido nitrico e cicloossigenasi 2 (COX-2) (R. M. Sapolsky, et al., 2000). È stato dimostrato che i glucocorticoidi applicano il loro effetto antiinfiammatorio per via citoplasmatica, attraverso i recettori dei glucocorticoidi legati alle proteine dello shock termico.

Esistono due varianti del glucocorticoide umano, isoforma α (GR α) e β (GR β), a seconda del differente uso dell'esone 9 α o 9 β . Mentre GR α è un acido 777 amino-proteico, GR β è composto da 742 aminoacidi, con i primi 727 aminoacidi identici nel dominio N-terminale di entrambe le isoforme. GR α possiede 50 aminoacidi addizionali, mentre GR β ne possiede 15, che sono non omologhi (Bamberger, Schulte, & Chrousos, 1996). Diversamente da GR α , che si lega ai glucocorticoidi e traduce la loro attività biologica, GR β non si connette ad alcun ligando sin ora esaminato e non attiva la trascrizione (Bamberger, Bamberger, de Castro, & Chrousos, 1995). GR β può, inoltre, formare eterodimeri con GR α , così da interferire con la funzione di questa proteina ottenendo una minore attività trascrizionale se comparata con l'omodimero GR α (DeRijk, Schaaf, & de Kloet, 2002). Sono stati descritti tre meccanismi attraverso i quali il complesso glucocorticoide GR α agisce sulle cellule *target*:

- 1) dopo aver creato una connessione col suo ligando, GR α si dissocia dalla proteina dello shock termico ed entra nel nucleo dove si lega a un omodimero in una sequenza DNA specifica, chiamata elementi responsivi glucocorticoidi (GREs), che sono situati nella regione promotrice di geni specifici. Il GR α esercita sia effetti transattivanti che transrepressivi stimolando o inibendo la gli indici di trascrizione di questi geni. Per questo processo il ligando attivato dal GR α forma dei complessi con co-regolatori della trascrizione, come ad esempio proteine co-attivatrici o co-repressori e con svariati modulatori della cromatina. Quest'ultimo altera la struttura della cromatina e aumenta o inibisce la trascrizione del RNA polimerase (Hebbar & Archer, 2003; McKenna, Lanz, & O'Malley, 1999);
- 2) i glucocorticoidi esercitano molti dei loro effetti antiinfiammatori attraverso le interazioni tra proteine note per stimolare l'infiammazione, come il fattore nucleare NF- κ B. La trascrizione del fattore NF- κ B è una proteina eteromericata composta di due subunità p65 e p50, che si trovano in forma inattiva nel citoplasma, stabilizzate dalla proteina inibitoria I κ B α . Una volta liberato, NF- κ B trasloca nel nucleo e si lega a elementi κ B responsivi nella regione promotrice del gene NF- κ B responsivo. NF- κ B gioca un ruolo centrale nell'induzione di un vasto numero di geni immunoregolatori, inclusi quelli che codificano IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-8, istamina, ossido nitrico e COX-2 (McKay & Cidlowski, 1999). I glucocorticoidi bloccano l'attivazione di NF- κ B tramite il

legame di GR α con la subunità 65 nel citoplasma o con elementi κ B responsivi, così da inibire la traslocazione di NF- κ B nel nucleo e neutralizzando l'attività trascrizionale pro-infiammatoria di κ B (Franchimont, Kino, Galon, Meduri, & Chrousos, 2002);

- 3) il terzo meccanismo costituisce una via non-genomica attraverso la quale il segnale del glucocorticoide attraversa la membrana associata al recettore e secondo messaggero. Questo meccanismo coinvolge la rapida attivazione della sintesi dell'ossido nitrico endoteliale (eNOS), con la produzione di ossido nitrico. Hafezi-Moghadam e colleghi hanno osservato che una massiccia somministrazione di glucocorticoidi nel topo produce una diminuzione dell'infiammazione vascolare e una riduzione della dimensione dell'infarto del miocardio dopo l'ischemia (Hafezi-Moghadam, et al., 2002).

2.5.2.3. Effetti dell'ipocortisolismo sul Sistema Immunitario

Le conseguenze per il deficit di glucocorticoidi sulle funzioni immunitarie sono state ampiamente investigate in studi con animali adrenalectomizzati. Già nel '22 Kepinov osservò una importante sensibilizzazione verso l'anafilassi bronchiale in maiali della Guinea adrenalectomizzati. La procedura di adrenalectomia è ben nota per provocare ipertrofia del timo e di altri organi linfoidei (Rhen & Cidlowski, 2005). Altri studi hanno dimostrato che l'adrenalectomia aumentava la febbre e la mortalità a seguito di una sepsi batterica indotta da endotossina nei ratti, mentre il trattamento con glucocorticoidi ne ribaltava gli effetti (Coelho, Souza, & Pela, 1992; Morrow, McClellan, Conn, & Kluger, 1993). In aggiunta, sia per i ratti adrenalectomizzati che per quelli intatti, il trattamento con l'antagonista del glucocorticoide RU486 portava a livelli plasmatici più elevati di IL-6 in seguito all'iniezione dell'endotossina, effetto che veniva attenuato dalla somministrazione di glucocorticoidi (Hawes, Rock, Keogh, Lowry, & Calvano, 1992; Morrow, et al., 1993). Rispetto ai dati riportati sulla sperimentazione sull'uomo, Addison aveva già documentato nel 1855 la presenza di livelli elevati di linfociti nei pazienti affetti da insufficienza surrenale. Takasu e colleghi hanno osservato un'esacerbazione della disfunzione tiroidea autoimmune in seguito ad una adrenalectomia unilaterale in pazienti affetti da Sindrome di Cushing, a causa di un

adenoma surrenale (Takasu, Komiya, Nagasawa, Asawa, & Yamada, 1990). In aggiunta, i clinici hanno riconosciuto per molti anni che pazienti con deficienza di glucocorticoidi (ad esempio, affetti da Malattia di Addison) richiedono un ricambio più elevato di questi ultimi durante episodi di febbre, infezioni o infiammazioni allo scopo di prevenire gli effetti tossici delle citochine (Kapcala, Chautard, & Eskay, 1995). Sauer e colleghi hanno riportato una elevata secrezione di IL-2 stimolata da fitoemoagglutinina (PHA) da parte dei linfociti periferici nei pazienti con insufficienza surrenale, se comparati con pazienti affetti da Sindrome di Cushing (Sauer, Stalla, Muller, & Arzt, 1994). Questi risultati, presi insieme, suggeriscono una connessione tra disinibizione dell'attività infiammatoria, incluse del citochine pro-infiammatorie, e bassi livelli di glucocorticoidi negli animali e negli umani.

Per ciò che riguarda l'attività dell'HPA, sono state osservate basse concentrazioni di cortisolo nei pazienti con SF in termini di livelli di cortisolo libero nelle urine sulle 24 h (Crofford, et al., 1994; Griep, et al., 1998; Lentjes, Griep, Boersma, Romijn, & de Kloet, 1997) e di livelli basali di cortisolo nel sangue (Griep, et al., 1998; Gur, Karakoc, Erdogan, et al., 2002; Gur, Karakoc, Nas, et al., 2002; Lentjes, et al., 1997). Si può, quindi, ipotizzare per questi pazienti la presenza di un lieve ipocortisolismo. Inoltre, i test di stimolazione farmacologica hanno evidenziato risposte allo stress ipocortisolemiche a livello surrenalico nei pazienti affetti dalla Sindrome. Ad esempio, sono state individuate risposte anomale dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) ai test di tolleranza insulinica e ai test CRH (Crofford, Engleberg, & Demitrack, 1996; Crofford, et al., 1994; Griep, et al., 1993; Griep, et al., 1998). Questo è stato interpretato come una iperreattività a livello ipofisario e una concomitante ridotta responsività surrenale a elevati livelli di ACTH nei pazienti con SF. Questa ipotesi è stata in parte supportata da studi che hanno riportato un ridotto aumento del cortisolo in risposta sia 1 µg che a 250µg di ACTH (Calis, et al., 2004; Kirnap, et al., 2001). I risultati degli studi che hanno utilizzato come metodica l'esercizio fisico, hanno identificato più bassi livelli di cortisolo post-esercizio nei pazienti con SF rispetto ai controlli sani (Paiva, Deodhar, Jones, & Bennett, 2002; van Denderen, Boersma, Zeinstra, Hollander, & van Neerbos, 1992). È da sottolineare che alcuni studi hanno riportato risultati contrastanti circa i livelli della concentrazione di cortisolo basale nel sangue, nella saliva o nell'urina dei pazienti con SF rispetto ai soggetti sani (Adler, Kinsley, Hurwitz, Mossey, &

Goldenberg, 1999; Catley, Kaell, Kirschbaum, & Stone, 2000; Maes, et al., 1998; Riedel, Layka, & Neeck, 1998). Uno studio ha riportato una ridotta reattività ad ACTH in risposta all'iniezione di insulina, mentre i livelli di cortisolo non differivano tra i pazienti affetti dalla Sindrome e i controlli sani (Adler, et al., 1999). Un altro studio che ha comparato pazienti affetti da SF e soggetti di controllo non ha trovato differenze nei livelli di cortisolo e di ACTH nel test CRH (Riedel, Schlapp, Leck, Netter, & Neeck, 2002). Tuttavia, sembra che la maggior parte degli studi che indagano la reattività HPA in risposta allo stress farmacologico e all'esercizio fisico nei pazienti con SF, abbia trovato risposte allo stress ipocortisolemiche a livello surrenale, evidenziato da blandi incrementi di cortisolo. Tenendo in considerazione gli effetti inibitori sopra descritti dei glucocorticoidi sulla SNS, nei pazienti con ipocortisolismo si tenderebbe ad attendere un'attività disinibita del SNS. A sostegno di questa ipotesi, studi di variabilità della frequenza cardiaca, condotte su delle osservazioni a riposo di 24h, hanno indicato un'iperattività simpatica sia in pazienti maschi che femmine affetti dalla Sindrome (H. Cohen, et al., 2001; H. Cohen, et al., 2000; Martinez-Lavin, Hermosillo, Rosas, & Soto, 1998). Inoltre, uno studio ha riportato la presenza di dolore noradrenalina-evocato dopo l'iniezione di 10 mcg di noradrenalina nel 80% dei pazienti affetti da SF, mentre l'iniezione ha causato dolore in solo il 30% dei pazienti con artrite reumatoide e nel 30% dei controlli sani. L'intensità del dolore era, inoltre, più elevata nei pazienti con SF rispetto agli altri soggetti (Martinez-Lavin, et al., 2002). Sulla base dei loro e altri risultati, Martinez-Lavin e colleghi hanno ipotizzato che la SF costituisca una sindrome dolorosa mantenuta dal sistema simpatico, in cui un'iperattività simpatica permanente potrebbe causare sensibilizzazione dei nocicettori primari portando come conseguenza i tipici sintomi caratterizzanti la Sindrome (Martinez-Lavin, 2001a, 2004; Martinez-Lavin, et al., 2002). In contrasto con un'attività basale elevata del SNS, alcuni studi che hanno valutato le risposte allo stress del SNS hanno riportato una ridotta reattività del SNS nei pazienti con diagnosi di SF, così come osservato in uno studio di variabilità della frequenza cardiaca utilizzando un paradigma di stress ortostatico e mentale (Friederich, et al., 2005). D'altro canto, Torpy e colleghi hanno identificato nei pazienti con SF non solo elevati livelli basali di noradrenalina, ma anche un significativo aumento di quest'ultima in seguito all'iniezione di L-6. Gli autori, invece, non hanno riscontrato alcun aumento significativo di norepinefrina nei pazienti di controllo dopo

l'iniezione di IL-6 (Torpy, et al., 2000). Le catecolamine esercitano effetti distinti sul sistema immunitario. La loro somministrazione nell'uomo porta a una mobilitazione di linfociti entro 30 minuti, seguita da un aumento di granulociti e una perdita nei livelli di linfociti. Quest'ultima fase raggiunge il suo picco 2-4 ore dopo la somministrazione di catecolamine. È stato dimostrato che, soprattutto le cellule NK e i granulociti, siano fortemente colpiti dall'infusione di catecolamine, mentre il numero delle cellule T e B tendono a cambiare in misura minore (Benschop, Rodriguez-Feuerhahn, & Schedlowski, 1996). Per quanto riguarda lo stress psicologico acuto, un aumento transitorio dei linfociti, in particolare del numero di cellule NK, è stato osservato in associazione ad elevati livelli di catecolamine, che giocano un ruolo ormai documentato nei cambiamenti nelle cellule immunitarie (Elenkov, Wilder, et al., 2000). È interessante notare come una prolungata attività simpatica possa esercitare effetti opposti sul numero delle cellule NK rispetto ad un aumento acuto di catecolamine (Maisel, Knowlton, et al., 1990). Così, mentre un incremento significativo dell'attività del SNS causa la mobilitazione delle cellule NK, un aumento a lungo termine delle catecolamine porta alla diminuzione del numero di cellule NK nel sangue periferico. Questo potrebbe rappresentare una importante osservazione nel contesto degli studi sulla SF, data l'ipotesi che l'attività del SNS nei pazienti affetti dalla Sindrome risulti essere cronicamente elevata. Solo pochi studi hanno affrontato la questione delle alterazioni delle cellule immunitarie nei pazienti con SF, riportando dati tra l'altro piuttosto incoerenti. Mentre Hernanz e colleghi hanno identificato un numero ridotto di cellule T con il marker di attivazione CD25+ (recettori di IL-2) e CD69+ (marker molecolare di induzione dell'attivazione) nei pazienti affetti dalla Sindrome rispetto ai controlli sani (Hernanz, et al., 1994), un altro studio ha riportato un minor numero nella conta dei linfociti accompagnato, però, dall'aumento dei livelli di cellule CD25+ T nel gruppo di pazienti malati (Russell, et al., 1999). In uno studio recente, Landis e colleghi hanno confrontato i marcatori del sistema immunitario in donne con e senza SF. I ricercatori hanno identificato una diminuzione del numero di cellule NK e una più alta percentuale di cellule NK che esprime il recettore IL-2 nei pazienti con SF rispetto ai soggetti di controllo, ma queste differenze non risultavano più significative a seguito della correzione di Bonferroni (Landis, Lentz, Tsuji, Buchwald, & Shaver, 2004). Ne consegue che i risultati della ricerca non ci permettano di identificare una direzione

chiara rispetto ai cambiamenti delle cellule immunitarie nei pazienti affetti dalla Sindrome. Inoltre nessuno studio ha, a oggi, ancora verificato i cambiamenti di cortisolo, catecolamine e le alterazioni dei parametri del sistema immunitario a seguito di stress psicosociale.

2.5.2.4. Effetti delle catecolamine sul Sistema Immunitario

Il ruolo del SNS, uno dei componenti maggiori del sistema nervoso autonomo, nelle interazioni neuroendocrino-immunologiche ha, sin ora, ricevuto meno attenzioni di quelle che ha ricevuto l'HPA. Ciò nonostante, le evidenze scientifiche raccolte nelle ultime tre decadi hanno confermato le ipotesi sull'innervazione del SNS di tutti gli organi linfoidei e sulla modulazione di svariati parametri immunologici da parte delle catecolamine (Elenkov, Wilder, et al., 2000). I prodotti principali del SNS, epinefrina e norepinefrina, esercitano i loro effetti fissandosi con specifici recettori adrenergici che vengono espressi sulla superficie dei leucociti. Questi recettori possono essere divisi in α -adrenergici e β -adrenergici, che a loro volta possono essere categorizzati in sottotipi a seconda delle loro proprietà farmacologiche, biochimiche e molecolari (Hoffmann, Leitz, Oberdorf-Maass, Lohse, & Klotz, 2004; Kable, Murrin, & Bylund, 2000). Svariati studi hanno rivelato che tutti i linfociti maturi con l'eccezione del clone Th2 esprimono recettori β -adrenergici che principalmente appartengono alla sotto-classe β_2 (Sanders, et al., 1997). Questi recettori sono espressi in modo diverso nei sottoinsiemi dei linfociti. Ad esempio, alcune indagini hanno rivelato che la densità dei recettori β_2 -adrenergici nelle cellule B è maggiore che nelle cellule T; le cellule NK esprimono più recettori β_2 -adrenergici le cellule T-helper; la densità dei recettori nelle cellule T citotossiche è maggiore che nelle cellule T-helper (Landmann, 1992; Van Tits, et al., 1990). Maisel e colleghi hanno fornito le evidenze che la densità dei recettori β_2 -adrenergici sia maggiore nelle cellule NK, seguito dalle citotossiche T e dalle cellule B, mentre la più bassa densità è stata riscontrata nelle cellule T-helper (Maisel, Harris, Rearden, & Michel, 1990). La stimolazione dei recettori adrenergici da parte di epinefrina e norepinefrina ha come risultato una attivazione delle proteine G che regolano la trasduzione dei segnali transmembrana dai recettori della superficie della cellula ai recettori intracellulari. In generale, i recettori β_2 -adrenergici si affiancano alla

subcategoria α delle proteine G (Gs), che vanno a stimolare la ciclasi che si traduce nella produzione di un secondo messaggero: l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Oltre alle differenze nella densità dei recettori che abbiamo menzionato sopra, l'accoppiamento tra i recettori β 2-adrenergici e la ciclasi può differire nelle sotto-classi di linfociti, implicando che alti livelli di densità dei recettori β 2-adrenergici non necessariamente si traducano in una elevata risposta cAMP dopo la loro stimolazione (Elenkov, Chrousos, et al., 2000). Quindi, mentre le cellule NK e le citotossiche T possiedono recettori altamente affini, con il risultato di un rapido accumulo di cAMP, le cellule B sembrano avere una prevalenza di recettori scarsamente affini (Knudsen, Kjaersgaard, & Christensen, 1995; Maisel, Fowler, Rearden, Motulsky, & Michel, 1989). Il SNS gioca un ruolo importante nella migrazione dei linfociti e nella loro circolazione. In questo contesto, molti studi hanno dimostrato che stress acuti inducono un aumento di linfociti, con il più ampio incremento nelle cellule NK (Benschop, et al., 1996). I dati indicano che gli effetti del SNS sulla migrazione e circolazione dei linfociti sono almeno in parte modulati dalle catecolamine attraverso i recettori β 2-adrenergici. Ad esempio, in uno studio è stato dimostrato come l'infusione di epinefrina e norepinefrina in soggetti sia sani che splenectomizzati provocasse l'aumento transitorio di sottogruppi di linfociti, con il più alto aumento nelle cellule NK. Questi cambiamenti potevano essere inibiti da un pre-trattamento con propranololo (antagonista non selettivo dei recettori β 2-adrenergici), mentre il bisoprololo (antagonista dei recettori β 1-adrenergici) non aveva alcun effetto sulla migrazione dei linfociti, supportando l'idea che i recettori β 2-adrenergici siano coinvolti nella modulazione della migrazione dei linfociti (Schedlowski, et al., 1996). È interessante notare come, mentre uno stress acuto ed esercizio fisico inducano un aumento transitorio del numero di linfociti, una attivazione cronica del SNS determini una riduzione delle cellule T citotossiche e delle cellule NK (Maisel, Knowlton, et al., 1990). Rispetto agli effetti delle catecolamine, Maisel ha indicato che un aumento acuto dell'attività del SNS può comportare un effetto opposto sul numero di cellule NK rispetto a un'attivazione cronica del SNS: nel breve termine, le catecolamine mobilizzano le cellule NK, mentre sul lungo periodo le catecolamine tendono a ridurre il numero di linfociti, specialmente il numero di cellule NK nel sangue periferico. Altre cellule che esprimono i recettori β 2-adrenergici includono timociti, neutrofili, basofili ed eosinofili (Elenkov, Wilder, et al., 2000). Le

evidenze, inoltre, hanno dimostrato l'effetto che sia catecolamine che glucocorticoidi ottengono sulla regolazione della funzione cellulare dendritica (Panina-Bordignon, et al., 1997). Similmente agli effetti anti-infiammatori dei glucocorticoidi, esiste una crescente evidenza che dimostra gli effetti inibitori sulla produzione delle citochine Th1, incluse IL-2 (Sekut, Champion, Page, Menius, & Connolly, 1995), IL-12 (Elenkov, Papanicolaou, Wilder, & Chrousos, 1996), IFN- γ (Borger, et al., 1998), TNF- α (Severn, Rapson, Hunter, & Liew, 1992), dell'aumento dei livelli di cAMP attraverso la stimolazione dei recettori β 2-adrenergici. Al contrario, la produzione di citochine Th2 rimane invariata o aumenta, rispettivamente, dopo la stimolazione di catecolamine come osservato per IL-4 (Sanders, et al., 1997), IL-10 (Elenkov, et al., 1996) e IL-6 (Papanicolaou, et al., 1996); l'ultima delle quali con caratteristiche sia pro che anti-infiammatorie. Dato che le cellule Th2 non esprimono i recettori β 2-adrenergici, gli effetti delle catecolamine su queste ultime sono presumibilmente indiretti, nei termini di una rimozione delle restrizioni inibitorie su queste cellule che sono altrove esercitate da citochine pro-infiammatorie. Un percorso importanti sulla modulazione della produzione delle citochine da parte delle catecolamine è quello della cAMP/proteina chinasi A (PKA). Le stimolazioni del cAMP hanno come risultato una attivazione del PKA, che si traduce in una soppressione pro-infiammatoria e nell'aumento dell'attività anti-infiammatoria. Neumann e colleghi hanno dimostrato che la stimolazione PKA delle cellule T-helper inibisce la trascrizione del gene IL-2 attraverso l'interferenza con l'accoppiamento del NF- κ B nel sito κ B nella regione promotrice del gene, sito che risulta mancante del promotore IL-4 (Neumann, et al., 1995). Gli stessi autori hanno inoltre osservato una traslocazione compromessa della subunità NF- κ B p65 nel nucleo, che era correlata con una degradazione ritardata del I κ B α . Quindi, l'aumento dell'attività PKA sembra non solo interferire con l'accoppiamento del NF- κ B con il promotore IL-2, ma anche con il rilascio di p65 da parte del suo inibitore citosolico.

2.5.2.5. Il paradigma Th1-Th2

Come già esposto in precedenza, i glucocorticoidi rappresentano gli ormoni anti-infiammatori più potenti nel nostro corpo, capaci di provocare uno spostamento dal braccio del sistema immunitario cellulare Th1 al braccio umorale Th2. In modo simile,

le catecolamine sono in grado di indurre uno spostamento verso una immunità Th2. La classificazione delle cellule helper CD4+ in tipo Th1 e tipo Th2 è stata descritta per la prima volta nei tardi anni '80 grazie a studi condotti sui topi (Cherwinski, Schumacher, Brown, & Mosmann, 1987; Mosmann, Cherwinski, Bond, Giedlin, & Coffman, 1986). Alcuni anni più tardi, i *pattern* Th1 e Th2 sono stati identificati anche nell'uomo (Del Prete, et al., 1991). La categorizzazione delle cellule T-helper nei due sottoinsiemi dicotomici, solitamente, viene posta sulla base delle citochine che questi producono. Ad esempio, le cellule Th1 producono alti livelli di citochine pro-infiammatorie, come IL-2, TNF- β e INF- γ , con il risultato di un'attivazione di macrofagi, cellule NK e cellule T citotossiche che costituiscono i componenti maggiori della risposta immunitaria cellulare contro i patogeni intracellulari. Le cellule Th2, dall'altra parte, producono una varietà di citochine anti-infiammatorie, tra cui IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, così da promuovere la risposta immunitaria umorale contro i patogeni extracellulari attivando eosinofili, mastociti e portando le cellule B a differenziarsi per la produzione di immunoglobuline (Ig), tra cui immunoglobuline M (IgM), immunoglobuline A (IgA) e, in particolare, immunoglobuline E (IgE) (Elenkov & Chrousos, 1999; Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2001). È da sottolineare che la mutua inibizione incrociata tra le citochine di Th1 e Th2 polarizza le risposte funzionali delle cellule T-helper nella risposta immunitaria cellulare o umorale (Opal & DePalo, 2000). Ad esempio, IFN- γ e IL-12 sottoregolano l'attività di Th2, mentre IL-4 e IL-10 sottoregolano l'attività di Th1 (Romagnani, 1997). Forti evidenze suggeriscono che le cellule Th1 e Th2 non derivino da distinte stirpi, ma piuttosto si sviluppino da un medesimo precursore delle antigeni-*naïf* delle cellule T-helper. Dopo l'esposizione alle cellule che presentano l'antigene (APCs) del sistema immunitario innato, tra cui monociti/macrofagi, cellule dendritiche e cellule B, il precursore delle cellule T-helper si differenzia attraverso la stimolazione autocrina via IL-2 di una cellula non coinvolta chiamata Th0. Si ritiene che questo stadio di differenziazione delle cellule T rappresenti una popolazione di cellule che producono una grossa varietà di citochine (Bucy, et al., 1995; Romagnani, 1997). È stato ipotizzato uno svariato numero di fattori che possono impattare sullo sviluppo delle cellule Th1 e Th2 a partire da Th0. In questo contesto, le citochine prodotte da APCs sembrano giocare un ruolo essenziale: l'IL-12 rilasciata dalle APCs attivate risultano essere il maggior promotore di immunità cellulare e

agiscono in concerto con le IFN- γ derivate dalle NK per promuovere le risposte Th1 (Trinchieri & Scott, 1995). In aggiunta, le APC derivate da IL-12 e TNF- α insieme con le cellule Th1 stimolano l'attività funzionale delle cellule T citotossiche, delle cellule NK e dei macrofagi attivati, così come la sintesi dell'ossido nitrico e di altri mediatori infiammatori, facendone la citochina pro-infiammatoria principale (Mosmann & Sad, 1996; Trinchieri & Scott, 1995). Per contro, IL-4 e IL-10, risultando essere le citochine con maggior potere anti-infiammatorio, promuovono l'immunità umorale stimolando la crescita e l'attivazione di mastociti ed eosinofili, oltre che la differenziazione delle cellule B principalmente in cellule B secernenti IgE. Queste citochine inibiscono l'attivazione dei macrofagi, la proliferazione di cellule T, la produzione di citochine pro-infiammatorie e quindi inibiscono la risposta Th1 (Elenkov & Chrousos, 1999; Mosmann & Sad, 1996).

Accanto all'impatto di determinate citochine sulla differenziazione delle cellule T-helper, l'influenza sul paradigma Th1-Th2 viene svolta anche da altre sostanze. Ad esempio, sia i glucocorticoidi e le prostaglandine E_2 (PGE_2) inducono una sottoregolazione delle citochine pro-infiammatorie, così da stimolare uno spostamento verso una risposta immunitaria Th2 (Franchimont, Kino, Galon, Meduri, & Chrousos, 2003; Snijdwint, Kalinski, Wierenga, Bos, & Kapsenberg, 1993). Inoltre, la differenziazione delle cellule Th0 in Th1 e Th2 può dipendere dalla tipologia di APC coinvolte: Schmitz e colleghi hanno dimostrato che, se l'antigene è presentato da un macrofago, le cellule T-helper si differenziano in Th1 secernendo IL-2 e IFN- γ . La presentazione dell'antigene da parte delle cellule B, invece, stimola lo sviluppo di cellule Th2 (Schmitz, Assenmacher, & Radbruch, 1993). Ad eccezione della natura delle APC, la differenziazione delle cellule T può dipendere anche dalla quantità dell'antigene presentato. Così, dosi molto alte o molto basse di cellule dendritiche e di cellule B attivate promuovono lo sviluppo di cellule Th2 secernenti prevalentemente IL-4, mentre livelli moderati di antigeni predispongono le cellule Th0 a diventare Th1, secernendo livelli più elevati di IFN- γ (Hosken, Shibuya, Heath, Murphy, & O'Garra, 1995) (Fig. 2).

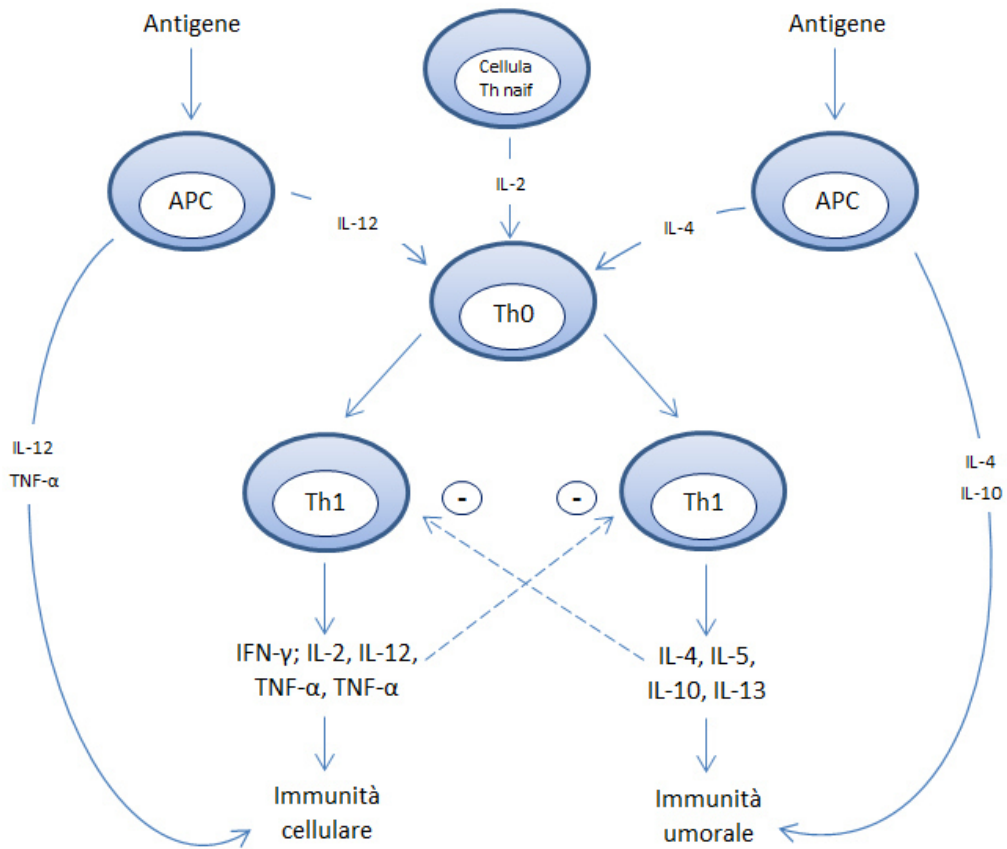


Fig.2 – Differenziazione Th1-Th2

Ricordiamo che il paradigma Th1-Th2 può essere considerato una semplificazione di una parte essenziale dell'attività immunitaria che è caratterizzata, invece, da un'enorme complessità. Ad esempio, visto che IL-10 è considerata una delle maggiori citochine anti-infiammatorie, studi sull'uomo hanno dimostrato che sia Th1 che Th2 producano IL-10 (Katsikis, Cohen, Londei, & Feldmann, 1995). Allo stesso modo, IL-6 possiede proprietà sia pro- che anti-infiammatorie. Nella sua complessità il paradigma Th1-Th2 è stato lungamente dibattuto e variamente ridefinito, ed è ancora oggetto di critiche a causa della sua linearità su un tema di ricerca così complesso.

2.5.2.6. La comunicazione tra Sistema Immunitario e cervello: la risposta di malattia indotta dalle citochine

Negli anni '70, Besedovsky e il suo gruppo di ricerca hanno fornito le prime evidenze della comunicazione tra cervello e Sistema Immunitario, sino a quel momento considerato come auto-regolato (Besedovsky & Sorkin, 1977; Besedovsky, Sorkin, Felix, & Haas, 1977). Pochi anni dopo è divenuto evidente che i segnali immunitari verso il cervello sono mediati da citochine, quali IL-1, IL-6 e TNF- α , con conseguente attivazione di HPA e SNS e livelli elevati di ormone adrenocorticotropo (ACTH), glucocorticoidi e catecolamine nella periferia (Chrousos, 1995; Dunn, 1988, 2000; R. Sapolsky, Rivier, Yamamoto, Plotsky, & Vale, 1987), altrimenti detti "risposta di malattia". Accanto alla stimolazione della risposta endocrina e simpatica allo stress, la malattia implica svariati meccanismi fisiologici come l'aumento della temperatura corporea, cambiamenti nel metabolismo del fegato, alterazioni del ferro plasmatico, dello zinco, del rame e dei leucociti, aumento del numero di globuli bianchi, aumento del sonno e decremento delle onde lente del sonno (Maier & Watkins, 1998). Accanto a questi, studi su animali e umani, hanno verificato la presenza di cambiamenti nel comportamento come la riduzione dell'alimentazione e dell'introito idrico, dell'attività fisica, un decremento dei comportamenti sociali e sessuali, umore depresso, alterazioni cognitive e un aumento della sensibilità al dolore (Larson & Dunn, 2001). Alla fine degli anni '80, Hart ha formulato l'ipotesi a tutt'oggi largamente accettata che i cambiamenti osservati durante la malattia costituiscano una risposta altamente organizzata e adattiva del corpo all'infezione virale e batterica (Hart, 1988). Secondo questa teoria, i sintomi di malattia non sono in sé patologici o segni di debilitazione prodotti dall'infezione, ma piuttosto rappresentano la risposta difensiva promossa al fine di controllare l'infezione. Ad esempio, una riduzione di ferro plasmatico durante un'infezione può essere considerata adattiva in quanto numerosi microorganismi necessitano proprio del ferro per riprodursi (Maier & Watkins, 1998). La febbre, che si presenta non solo nei mammiferi ma anche negli uccelli, negli anfibi, nei rettili e nei pesci, è un altro esempio di adattamento dell'organismo mentre combatte l'infezione. Come indicato da Kluger e colleghi, la febbre può essere considerata come una strategia di aumento delle difese (Kluger, Kozak, Conn, Leon, & Soszynski, 1996). Come

risultato la riproduzione dei microbi è molto minore, che invece prediligono temperature dell'organismo ospitate molto più basse. In aggiunta, la febbre può potenziare le risposte immunitarie adattive, ad esempio aumenta la velocità di moltiplicazione dei globuli bianchi e, tramite processi enzimatici migliorati, aumenta la capacità immunitaria dei fagociti (Maier & Watkins, 1998). Rispetto alle componenti comportamentali connesse alla situazione di malattia, è stato concluso che la loro funzione sia quella di ridurre il costo energetico di accumulare energia utile alla produzione di febbre, che richiede un incremento notevole dell'indice metabolico (Kluger, 1979). In aggiunta, una riduzione di attività, di interazioni sociali, di comportamenti sessuali e del tono dell'umore, così come un aumento del sonno, riducono l'esposizione della superficie corporea diminuendo il dispendio di calore (Maier & Watkins, 1998). Gli effetti benefici dell'aumento dell'attività HPA nel prevenire un sovra-funzionamento del Sistema Immunitario sono già stati esposti in precedenza. Numerosi studi hanno fornito evidenze che dimostrano come la risposta di malattia sia principalmente mediata da citochine pro-infiammatorie. Un'ampia *review* della letteratura sugli animali svolta da Larson e Dunn ha dimostrato che la somministrazione di citochine e di lipopolisaccaridi (LPS) – componente delle pareti cellulari dei batteri gram-negativi con proprietà altamente stimolanti delle citochine – elicitava la tipica risposta di malattia come la riduzione dell'alimentazione, del comportamento esplorativo e sessuale, le funzioni cognitive e l'apprendimento, così come aumenta il *non-rapid eye movement* (NREM) nel sonno (Larson & Dunn, 2001). Questi sintomi possono essere prevenuti con antagonisti dei recettori delle citochine (Bluthe, Dantzer, & Kelley, 1992; Bluthe, et al., 2000; Cunha, Cunha, Poole, & Ferreira, 2000). Va sottolineato come i cambiamenti comportamentali durante la malattia sembrano riflettere cambiamenti motivazionali e una riorganizzazione delle priorità comportamentali, piuttosto che il risultato di una debilitazione o di debolezza fisica (Aubert, 1999; Dantzer, 2001). Questo implica che, in caso di possibili effetti avversi dei cambiamenti comportamentali indotti dalla malattia o dalle citochine, è meno probabile che il comportamento venga interrotto. A proposito Aubert e collaboratori hanno sottolineato che, a una temperatura ambientale di 22°, il LPS induceva una sospensione della costruzione del nido nei topi in allattamento. Ma, quando il topo veniva esposto a una temperatura più fredda (6°), l'attività di costruzione

del nido non era più inibita dalla somministrazione di LPS. Siccome il fallimento della costruzione del nido sono più nefaste a 6° piuttosto che a 22°, la motivazione al compito risultava più grande in un ambiente più freddo. Ne deriva che l'espressione della reazione di malattia indotta da LPS sembra dipendere dalla priorità del comportamento in oggetto (Aubert, Goodall, Dantzer, & Gheusi, 1997). In un altro studio del medesimo autore, il comportamento di accumulo di cibo veniva interrotto meno facilmente dalla somministrazione di LPS quando il ratto accumulava il cibo dopo la sua ricerca, se comparato con i ratti che ricevevano il cibo direttamente nella gabbia (Aubert, Kelley, & Dantzer, 1997). Questo risultato ha dimostrato che animali trattati con LPS siano in grado di modificare le loro strategie comportamentali difensive sulla base delle proprie necessità e delle proprie capacità. Il ruolo delle citochine nell'elicitare la risposta di malattia nell'umano è stato dimostrato dalla ricerca condotta tramite la somministrazione di IL-2 e IFN- α affetti da neoplasie ed epatite B o C allo scopo di stimolare la risposta immunitaria. In questi pazienti una terapia con IFN- α o IL-2 o con una combinazione di questi, tende a elicitare sintomi quali dolore, fatica, problematiche cognitive e depressione (Brenard, 1997; Capuron, et al., 2002; Eton, et al., 1996; Kurzrock, 2001). L'evidenza che questi sintomi solitamente scompaiano poco dopo la cessazione del trattamento con citochine sottolinea, quindi, il ruolo causale delle citochine nel produrre i sintomi della risposta di malattia (Yirmiya, et al., 2000). Allo stesso modo, in pazienti sani, la somministrazione di IL-6 tende a indurre l'aumento di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e di cortisolo, della fatica, nell'inattività, delle problematiche di concentrazione e un lieve aumento della temperatura corporea, così come una diminuzione del sonno REM (Spath-Schwalbe, et al., 1998). In un altro studio si è dimostrato come la somministrazione di LPS in uomini adulti provochi l'aumento della circolazione di recettori agonisti di TNF- α , IL-6, IL-1 e cortisolo, così come l'aumento della temperatura corporea, la tendenza all'anoressia, all'ansia e alla depressione, oltre che un marcato danneggiamento delle funzioni mnestiche verbali e non verbali. Sono state identificate correlazioni significativamente positive tra livelli di ansia, depressione, problemi di memoria e i livelli di citochine (Reichenberg, et al., 2001).

2.5.2.7. La trasmissione umorale e neurale del messaggio delle citochine

Per l'induzione della risposta di malattia, le citochine inviano un messaggio al cervello attraverso percorsi umorali e neurali. In questo contesto, l'IL-1 β sembra essere la citochina piú potente e piú largamente studiata; tuttavia, è stato provato anche il coinvolgimento di altre citochine dal potere pro-infiammatorio, come IL-6 e TNF- α (Maier, 2003). Riguardo i percorsi per via umorale, la penetrazione del parenchima cerebrale da parte delle citochine, molecole relativamente grandi e idrofile, avviene per diffusione passiva con piú facilità nelle zone dove la barriera emato-encefalica (*Blood-Brain Barrier*, BBB) risulta debole o assente. Le regioni dove si presenta un BBB debole comprendono il plesso coroideo e gli organi circumventricolari (CVO), come l'organo subfornicale, l'eminenza mediana, la zona postrema e l'organum vasculosum lateralis terminalis. In queste regioni, le citochine inducono prostaglandine E₂ (PGE₂), piccole molecole idrofile che sono in grado di diffondersi liberamente nel parenchima cerebrale e di avviare il segnale neurale (Saper & Breder, 1994). La sintesi delle PGE₂ dipende dall'induzione di due enzimi: COX-2 e prostaglandine E sintasi, entrambe espresse nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni cerebrali e nei macrofagi perivascolari dopo la somministrazione di IL-1 β per via endovenosa (Rivest, 2001). Studi hanno dimostrato che il pre-trattamento con inibitori specifici del COX-2 attenuano la febbre indotta da citochine e l'attivazione dell'HPA, sintomi che sono prevalentemente mediati dalle PGE₂ (Cao, Matsumura, Yamagata, & Watanabe, 1997, 1998; Parsadaniantz, et al., 2000). Le PGE₂ agiscono sui recettori neuronali delle EP₃ o EP₄ nel tronco encefalico e nelle aree ipotalamiche coinvolte nel controllo del HPA, dell'attività del SNS e della regolazione della temperatura corporea. L'attivazione del HPA e del SNS dovuta alla circolazione di citochine è ottenuta tramite la stimolazione mediata dalle PGE₂ dei neuroni del nucleo paraventricolare (PVN) contenenti CRH, e dei neuroni noradrenergici A1 nel tronco encefalico che si proiettano nel PVN. La risposta di febbre alle citochine viene ottenuta dall'attivazione PGE₂-mediata dell'area preottica mediale, che a sua volta attiva le proiezioni discendenti del PVN (Konsman, Parnet, & Dantzer, 2002). In aggiunta a questa via umorale PGE₂-dipendente, è stato descritto anche un percorso di induzione della risposta di malattia PGE₂-indipendente, che agisce sui comportamenti sociali e sull'alimentazione. Alcuni studi hanno mostrato

che in risposta a stimoli immunitari periferici, si arriva la sintesi di IL-1 β da parte di macrofagi nell'organo circumventricolare e nel plesso coroideo (Konsman, Kelley, & Dantzer, 1999; Quan, Whiteside, & Herkenham, 1998). Le IL-1 prodotte in questo modo sembrano agire in modo paracrino, inducendo la produzione di ulteriore IL-1 nelle cellule rimosse dalle regioni del BBB. Questo processo può portare alla produzione di IL-1 β da parte delle cellule gliali – cellule immunocompetenti del sistema nervoso centrale –, le quali possono a loro volta attivare altre cellule gliali in modo paracrino. Di conseguenza il segnale delle IL-1 β può essere propagato in regioni attigue, nelle quali l'IL-1 β può svolgere la propria attività sui neuroni (Maier, 2003). Come evidenziato da (Konsman, et al., 2002) e colleghi, la IL-1 β liberata dal cervello può agire sui recettori delle IL-1 nell'area postrema, con il risultato di un'attivazione del percorso neuronale che si proietta sul nucleo parabrachiale e, da lì, alla amigdala centrale e al nucleo della stria terminale. In alternativa, l'IL-1 può essere propagata attraverso il plesso coroideo nel parenchima cerebrale circostante per raggiungere strutture come l'amigdala basolaterale, che contiene recettori IL-1. Mentre questi due percorsi possono essere responsabili degli effetti depressivi sul comportamento delle IL-1, la riduzione dell'alimentazione può venire mediata dalle IL-1 diffuse dalla eminenza mediana del nucleo arcuato (Konsman, et al., 2002). Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che le citochine, nonostante le loro dimensioni, possono entrare nel cervello attraverso specifici meccanismi di trasporto che permettono alle citochine di attraversare il BBB (W. A. Banks, 2001). Tutte insieme, le citochine che raggiungono il BBB attraverso il canale umorale, sono in grado di alterare la funzione di svariate strutture cerebrali attraverso differenti meccanismi, tra i quali l'induzione di PGE2, l'attivazione delle cellule gliali, la trasmissione volume-dipendente e/o il trasporto ematico attivo delle citochine attraverso il BBB.

La trasmissione neurale del segnale immunitario al cervello procede più velocemente che attraverso il canale umorale. Esso è principalmente mediato dal nervo vago che innerva le regioni corporee nelle quali occorre una risposta immunitaria, tra le quali viscere, milza, timo e linfonodi. È stato identificato come afferenti del vago sottodiaframmatici mediano, almeno in parte, l'induzione della risposta di malattia e l'attivazione del tronco encefalico, dell'ipotalamo e delle strutture limbiche in risposta alla somministrazione di LPS e IL-1 (Dantzer, Konsman, Bluthé, & Kelley, 2000). Il

ruolo del nervo vago nella trasmissione dell'informazione dalla periferia al cervello è stato valutato da numerosi studi di vagotomia. I risultati di questi esperimenti hanno rivelato che i sintomi fisiologici di malattia quali febbre, aumentata risposta al dolore, cambiamento dei livelli di norepinefrina cerebrale e l'aumento di glucocorticoidi si annullavano in seguito alla rescissione del nervo vago (Fleshner, et al., 1995; Fleshner, et al., 1998; Hansen, O'Connor, Goehler, Watkins, & Maier, 2001; Watkins & Maier, 2000). Inoltre, questo intervento preveniva cambiamenti comportamentali quale la riduzione dell'attività fisica, delle interazioni sociali e dell'alimentazione che, altrimenti, si verificava durante un'infezione o attraverso la somministrazione di citochine o di LPS (Bret-Dibat, Bluthé, Kent, Kelley, & Dantzer, 1995; Laye, et al., 1995; Luheshi, et al., 2000). Il ruolo degli afferenti del vago appare più significativo nella depressione dei comportamenti piuttosto che in altri meccanismi fisiologici, quali l'induzione della febbre. L'aumento della temperatura corporea, infatti, data dalla somministrazione di IL-1 o LPS non veniva bloccata dalla vagotomia (Konsman, Luheshi, Bluthé, & Dantzer, 2000; Luheshi, et al., 2000). Nel complesso, l'effetto della vagotomia sui cambiamenti di temperatura corporea in seguito alla somministrazione di IL-1 e LPS sembrerebbe essere dose-dipendente, nel senso che la rescissione del nervo appare efficace solo se somministrati bassi dosaggi (Hansen, et al., 2001). Questo sembra indicare che i meccanismi della comunicazione citochine-cervello non siano necessariamente gli stessi per tutte le risposte di malattia. Goehler e colleghi hanno dimostrato che il nervo vago e i paragangli vagali, come ad esempio le strutture sensoriali che circondano le terminazioni vagali, contengono macrofagi e cellule dendritiche che producono IL-1 in risposta alla somministrazione di LPS (Goehler, et al., 1999). I paragangli sembrano contenere un'ampia densità di siti per il legame delle IL-1, mentre non se ne identificano nei terminali vagali (Goehler, et al., 1997). Per contro, uno studio di Ek e colleghi ha dimostrato che l'mRNA per i recettori delle IL-1 è presente nei corpi cellulari delle fibre vagali afferenti del ganglio nodoso (Ek, Kurosawa, Lundberg, & Ericsson, 1998), indicando che i recettori di IL-1 sono quindi presenti nelle terminazioni vagali stesse. Le evidenze suggeriscono che le IL-1 che sono rilasciate dalle cellule immunitarie attivate, come i macrofagi e le cellule dendritiche, si legano ai recettori delle IL-1 nei paragangli e nelle terminazioni vagali limitrofe. In breve, questo porta al rilascio del trasmettitore da parte delle paragangli sulle

terminazioni vagali, con conseguente attivazione delle fibre vagali afferenti che terminano nel nucleus tractus solitarius (NTS), un nucleo del tronco cerebrale. Il NTS manda proiezioni in altre regioni cerebrali come l'ipotalamo e l'ippocampo, dove è indotto il rilascio di IL-1 gliali e dove vengono avviati altri eventi neurali, come il rilascio di PGE₂ (Maier, 2003; Maier & Watkins, 1998; Wieseler-Frank, Maier, & Watkins, 2004).

2.5.2.8. Il sintomo del dolore

Il sintomo del dolore gioca un ruolo fondamentale nel contesto della SF, caratterizzando la larga parte della patologia. Come abbiamo visto, una aumentata sensibilità rappresenta uno dei sintomi della risposta di malattia. Watkins e Maier, considerano il dolore come la parte determinante della risposta di malattia e non solo come un componente di essa. In condizioni normali, il dolore protegge l'organismo dai danni, innescando risposte immediate comportamentali per ridurre al minimo o prevenire danni ai tessuti (Watkins & Maier, 2000). Pertanto, in queste condizioni, il dolore sembra avere una funzione adattativa (Wieseler-Frank, et al., 2004). Tuttavia, il dolore può diventare patologico, con un'amplificazione grossolana della sensazione di pressione, di calore e di freddo (iperalgesia). La presenza di *tender point* iperalgesici nei pazienti con SF costituisce un buon esempio di dolore patologico, non più adattivo. Recenti ricerche hanno suggerito che le citochine pro-infiammatorie rilasciate dalle cellule gliali nel midollo spinale durante la malattia sono significativamente coinvolte nella creazione e nel mantenimento di dolore patologico (Wieseler-Frank, Maier, & Watkins, 2005). Nel contesto della risposta di malattia e, nello specifico, del dolore il termine "glia" si riferisce a microglia e astrociti, che al momento dell'attivazione sintetizzano e rilasciano citochine pro-infiammatorie. Sia microglia e astrociti sono cellule immunocompetenti rilasciate nel cervello e nel midollo spinale, cui ruoli sono simili a quelli di macrofagi periferici. Ciò implica che, oltre ad indurre la cascata di citochine pro-infiammatorie, queste cellule gliali siano in grado di aumentare la fagocitosi e la presenza dell'antigene alle cellule T nel sistema nervoso centrale (Dong & Benveniste, 2001; Kreutzberg, 1996). Gli stimoli dolorosi attivano i recettori specifici espressi sulle terminazioni nervose di A-delta e delle fibre C, che sono responsabili per

la trasmissione di informazioni sugli stimoli dolorosi dai tessuti periferici al midollo spinale. Nel midollo spinale, le fibre A-delta e C creano sinapsi sui neuroni all'interno delle corna dorsali, con conseguente rilascio di sostanze gliali-eccitatorie, come la sostanza P, il glutammato, l'ossido nitrico e le prostaglandine (Wieseler-Frank, et al., 2005). Le cellule gliali esprimono recettori per queste sostanze in modo eterogeneo a livello regionale. Ad esempio, il midollo spinale è uno dei pochi siti del sistema nervoso centrale in cui la neuroglia esprime i recettori per la sostanza P (Marriott, Wilkin, & Wood, 1991). Dopo l'attivazione, le cellule gliali rilasciano sostanze neuroeccitatorie, come le citochine pro-infiammatorie, l'ossido nitrico e le prostaglandine, con conseguente amplificazione della sensibilità al dolore e, infine, iperalgesia. È importante sottolineare che, la neuroglia sia coinvolta solo nel dolore patologico, ma non nel normale dolore acuto (Watkins & Maier, 2000; Wieseler-Frank, et al., 2004, 2005). Il contributo delle cellule gliali all'ipersensibilità al dolore fu preso in considerazione per primo da Garrison e colleghi, che hanno evidenziato come l'iperalgia generata dalla manipolazione nei ratti attivasse anche gli astrociti, oltre a sottolineare che il trattamento farmacologico analgesico sopprimesse l'attivazione di questi ultimi (Garrison, Dougherty, & Carlton, 1994; Garrison, Dougherty, Kajander, & Carlton, 1991). Da allora, ogni modello animale di dolore patologico ha rivelato una relazione positiva tra iperalgesia e l'attivazione gliale nel midollo spinale (Wieseler-Frank, et al., 2004, 2005). È degno di nota il fatto che le microglia e gli astrociti sembrano contribuire in modo diverso allo stato di iperalgesia. La colorazione immunostochimica per le microglia e i marcatori di attivazione degli astrociti hanno rivelato che la microglia sia più attiva durante lo sviluppo di iperalgesia, mentre gli astrociti siano più attivati durante la fase di mantenimento di quest'ultima, con un ritardo nell'attivazione iniziale degli astrociti rispetto a quello della microglia. Il ruolo delle citochine pro-infiammatorie derivate dalla glia nell'induzione e nel mantenimento dell'iperalgia è stata dimostrata in diversi studi che impiegano antagonisti delle citochine trasmesse per via spinale. Ad esempio, Milligan e colleghi hanno riportato che l'inibizione intratecale (peri-spinale) della chinasi attivata dai mitogeni, coinvolti nella produzione di citochine pro-infiammatorie, così come gli antagonisti specifici di IL-1, IL-6 e TNF- α intratecali, inibiscono l'iperalgia nella neuropatia infiammatoria sciatica nel topo (Milligan, et al., 2003). Allo stesso modo, la somministrazione intratecale degli

antagonisti del recettore delle IL-1 in combinazione con recettori TNF- α solubili, riduceva significativamente il dolore nel ratto, in un modello di dolore neuropatico (Sweitzer, Martin, & DeLeo, 2001). D'altra parte, la somministrazione intratecale di endotossine o di citochine produceva iperalgesia e variazioni nelle risposte neuronali nel midollo spina agli stimoli nocicettivi (Falchi, Ferrara, Gharib, & Dib, 2001; Reeve, Patel, Fox, Walker, & Urban, 2000). Questi risultati suggeriscono che le citochine pro-infiammatorie spinali rilasciate da citochine periferiche, da segnali di risposta immunitaria o dopo stimoli dolorosi attivino le fibre nervose A-delta e C, giocando probabilmente un ruolo essenziale nell'induzione e mantenimento dell'iperalgesia. Le somiglianze tra la risposta di malattia e la sintomatologia coinvolta nella SF suggeriscono che le citochine pro-infiammatorie possano essere coinvolti nei sintomi sperimentati dai pazienti affetti dalla Sindrome.

Il ruolo delle citochine nelle sindromi da fatica idiopatica e da dolore cronico, come Sindrome da Dolore Cronico (SDC) e SF ambiguo. Come affermato da Patarca-Montero e colleghi e da Lyall e colleghi, dalla moltitudine di studi che hanno valutato anomalie di citochine nei pazienti con SDC non emerge un quadro chiaro. Mentre alcuni studi hanno riportato livelli elevati di citochine pro-infiammatorie o un aumento della produzione di citochine dopo stimolazione dei linfociti, come osservato per IFN- γ , TNF- α e IL-2, altri studi non sono stati in grado di replicare i risultati o hanno riportato risultati opposti in termini di una diminuzione dei livelli di citochine nei pazienti con SDC (Lyall, Peakman, & Wessely, 2003; Patarca-Montero, Antoni, Fletcher, & Klimas, 2001). Alterazioni delle citochine nel contesto della SF sono state studiate in misura minore, tuttavia, con risultati altrettanto contrastanti. In tre studi sono stati individuati livelli sierici elevati di IL-8 (Gur, Karakoc, Erdogan, et al., 2002; Gur, Karakoc, Nas, et al., 2002; Wallace, et al., 2001). Dopo la stimolazione delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) con forbole miristato acetato (PMA), Wallace e colleghi non hanno riportato un aumento nelle concentrazioni di IL-8, ma anche livelli elevati di IL-6 nei pazienti con SF rispetto ai controlli sani (Wallace, et al., 2001). Inoltre, nei pazienti affetti dalla Sindrome si sono osservati elevati livelli sierici di IL-2 e dopo la stimolazione dei linfociti (Wallace, Bowman, Wormsley, & Peter, 1989). Al contrario, Hader e colleghi hanno identificato una riduzione significativa dei livelli di IL-2 24 ore e 48 ore dopo stimolazione dei linfociti T con 4 mg/ml o 10 mg/ml di concanavalina A

(Con A). Nel medesimo studio, tuttavia, le IL-rilevate risultavano significativamente maggiori nei pazienti con SF rispetto ai soggetti sani, dopo 48 e 72 ore di coltura, con un aumento del dosaggio a 25 ug/ml Con A (Hader, Rimon, Kinarty, & Lahat, 1991). Un recente studio ha esaminato i profili di citochine in 40 pazienti affetti da dolore cronico diffuso, dei quali 26 diagnosticati con SF. Rispetto a un gruppo di controllo sano, i livelli sierici di IL-4, mRNA IL-10 erano significativamente più bassi nel gruppo di pazienti, mentre non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda i livelli di mRNA delle citochine pro-infiammatorie e nei livelli di proteine (Uceyler, et al., 2006). L'espressione delle citochine nelle biopsie cutanee di pazienti con SF, rispetto ai controlli sani, ha rivelato che l'IL-1 β fosse rilevabile nei tessuti cutanei nel 38% dei pazienti, l'IL-6 nel 27%, e TNF- α nel 32%, mentre nessuna delle citochine è stata rilevata nei tessuti della pelle di soggetti sani (Salemi, et al., 2003). Altri studi non hanno identificato differenze nei livelli di citochine tra pazienti affetti da SF e volontari sani (Amel Kashipaz, Swinden, Todd, & Powell, 2003). Come abbiamo già visto, è stato dimostrato che i glucocorticoidi siano tra i più potenti modulatori di attività infiammatoria nell'organismo, sia sopprimendo che stimolando i mediatori pro- e anti-infiammatori. Di conseguenza, bassi livelli di glucocorticoidi tendono ad aumentare la suscettibilità all'attività infiammatoria, che diventa più evidente in pazienti con Malattia di Addison, i quali soffrono di una severa carenza di glucocorticoidi. In questi pazienti, glucocorticoidi supplementari sono necessari durante infezioni e infiammazioni, allo scopo di prevenire gli effetti dannosi sull'organismo delle citochine pro-infiammatorie (Kapcala, et al., 1995). È interessante notare come, in diversi studi sull'attività dell'HPA in pazienti con SF, sia stato osservato un ipercortisolismo lieve. Come già visto, livelli di cortisolo più bassi sono stati riportati in pazienti con SF rispetto ai volontari sani sia in condizioni basali (Crofford, et al., 1994; Griep, et al., 1998; Gur, Karakoc, Erdogan, et al., 2002; Gur, Karakoc, Nas, et al., 2002; Lentjes, et al., 1997), in sotto test da sforzo (Paiva, et al., 2002; van Denderen, et al., 1992), sia dopo stimolazione farmacologica (Calis, et al., 2004; Kirnap, et al., 2001). Di conseguenza la lieve attivazione del sistema immunitario, come riportata in alcuni studi con pazienti affetti dalla Sindrome, potrebbe essere dovuta da una relativa incapacità dei pazienti con SF nel produrre adeguati livelli di cortisolo. Vi è, tuttavia, ancora una

discreta carenza di studi che sono andati a valutare le interazioni endocrino-immunitario nei pazienti con SF.

2.6. Indagini radiologiche e di laboratorio

L'utilizzo di indagini radiologiche o di laboratorio si rivelano spesso poco efficaci, se non allo scopo di condurre una diagnosi differenziale (Goldenberg, 1987), nel individuare con certezza la presenza di SF. Nelle fasi iniziali della valutazione clinica dovrebbe essere condotto un esame del sangue che comprenda emocromo completo, velocità di eritrosedimentazione (VES), analisi ematochimiche e uno studio del funzionamento tiroideo. Sebbene siano state evidenze di una tendenza all'associazione con patologie artritiche (Corry, et al., 2009) e con radicolopatie cervicali o lombari (Demir, Aytekin, Karacan, Aydin, & Kavadar, 2014), indagini radiologiche quali radiografie, TAC, PET o risonanza magnetica non si rendono solitamente necessarie. Test sierologici quali l'indagine del fattore reumatoide (FR), anticorpi antinucleo (ANA), dosaggio di anticorpi anti-Borrelia, risultano di scarsa utilità diagnostica. L'utilizzo di questa tipologia di analisi espone a un significativo rischio di falsi positivi, anche nella popolazione sana. Si stima che circa il 10% dei pazienti affetti da SF risulti positivo ai test ANA (Dinerman, Goldenberg, & Felson, 1986).

La frequente presenza di parestesie e di lievi disfunzioni a carico del sistema cognitivo nel paziente affetto da SF conducono spesso il medico a richiedere indagini neurologiche costose e invasive (Arias, 2008; Bradley, McKendree-Smith, Alarcon, & Cianfrini, 2002; Watson, Buchwald, Goldberg, Noonan, & Ellenbogen, 2009). Spesso il paziente affetto da SF viene sottoposto a interventi di liberazione del tunnel carpale (CTR) (Perez-Ruiz, Calabozo, Alonso-Ruiz, & Ruiz-Lucea, 1997; Sarmer, Yavuzer, Kucukdeveci, & Ergin, 2002) o decompressione discale (Demir, et al., 2014), generalmente scarsamente utili ed efficaci nel al fine del miglioramento del quadro sintomatologico. Viene sconsigliato il ricorso a tecniche di biopsia muscolare, salvo che non vi sia evidenza clinica di una possibile miopatia infiammatoria o metabolica.

Data l'elevata prevalenza tra i pazienti affetti da SF di disturbi dell'umore, problematiche del sonno e fatica (Ahles, Khan, Yunus, Spiegel, & Masi, 1991; Arnold,

et al., 2006; Gracely, Ceko, & Bushnell, 2012; Peñacoba Puente, et al., 2014), si ritiene opportuna una valutazione del tono timico e delle problematiche funzionali.

2.6.1. Neuroimaging

La crescente letteratura sul neuroimaging nella SF ha identificato differenze nello stato di riposo tra i pazienti con diagnosi di SF e soggetti di controllo. I risultati, come ad esempio cambiamenti nell'attività delle macro- e micro-strutture, ridotta attività talamica, l'alterazione dei legami dei recettori degli oppioidi o un aumento del glutammato, sono condivisi con altre sindromi dolorose e probabilmente rappresentano delle conseguenze generali del dolore. Queste risposte evocate dalla stimolazione dolorosa possono essere ancora più specifiche nella SF, anche se un aumento del dolore alla pressione del pollice è stata osservata anche per sindromi come la lombalgia e la vulvodinia (J. Giesecke, et al., 2004; T. Giesecke, et al., 2004). Gli effetti sovraspinali osservati in questi studi sono spesso riportati come prova dell'esistenza di meccanismi centrali che mediano la SF. Bisogna sottolineare, però, che questi studi dimostrano effetti a livello sovraspinale che potrebbero originare in qualsiasi posizione lungo il neurasse afferente dal recettore al cervello. Questi effetti possono riflettere processi recettivi diffusi, modulazioni a livello del ganglio della radice dorsale o un processamento esteso a livello del primo livello spinale. Questi studi dimostrano l'alterazione del processamento del dolore, in un modo che si è evidenziato simile ad altre sindromi dolorose.

La prima valutazione di *neuroimaging* di pazienti affetti da SF ha coinvolto 10 soggetti con SF 7 soggetti di controllo, che utilizzando la metodologia della Tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) (Mountz, et al., 1995). I soggetti affetti dalla Sindrome hanno dimostrato un minore flusso ematico regionale, riflettendo una ridotta attività neurale in alcune vaste aree cerebrali, quali il talamo bilaterale e il nucleo caudato. Un successivo studio SPECT, con un campione più ampio, ha evidenziato una diminuzione del flusso ematico regionale nel talamo destro, nel tegmento pontino inferiore e in prossimità del nucleo lentiforme (Kwiatek, et al., 2000). Un terzo studio SPECT ha replicato i risultati, trovando una riduzione nel flusso ematico a riposo nel talamo destro dei pazienti con diagnosi di SF (Bradley, et al., 1997). La valutazione del

flusso ematico regionale può essere condotta, però, anche attraverso altre metodiche, quali la tomografia a emissione di positroni (PET), l'*imaging* di perfusione attraverso risonanza magnetica, l'iniezione di un liquido tracciante e l'etichettatura spinale arteriosa. Esistono ancora solo poche applicazioni di questi metodi per la valutazione della SF. Wik e collaboratori hanno utilizzato la PET per valutare lo stato di riposo di 8 pazienti con SF e di 8 soggetti di controllo (Wik, Fischer, Bragee, Kristianson, & Fredrikson, 2003). Il risultato che ha evidenziato un maggiore flusso ematico nella corteccia della regione retrospleniale bilaterale è stato interpretato in termini di attenzione e di iperalgesia. Questi pazienti hanno, inoltre, mostrato un diminuito flusso ematico in un certo numero di regioni, suggerendo così una elaborazione cognitiva disfunzionale del dolore. Yunus e colleghi hanno utilizzato la tecnica della PET e del fluorodeossiglucosio come radiotracciante per valutare il metabolismo del glucosio in 12 pazienti con SF e in 7 soggetti di controllo (M. B. Yunus, Young, Saeed, Mountz, & Aldag, 2004). Questo metodo evita l'inferenza dell'attività neurale dagli effetti emodinamici sul flusso ematico, valutando direttamente il metabolismo del glucosio neuronale presunto. Questo studio non ha trovato alcuna differenza nello stato di riposo tra il gruppo di pazienti e quello di controllo. In uno studio pilota tramite l'etichettatura spinale arteriosa su 8 pazienti affetti dalla Sindrome (Gracely & Ambrose, 2011), ha evidenziato una diminuzione del flusso ematico cerebrale regionale nel talamo bilaterale, se comparati con 7 soggetti di controllo. Questo risultato, apparentemente paradossale, che evidenzia una ridotta attività talamica è stato evidenziato negli studi SPECT descritti sopra ed è stato, inoltre, trovato in altre condizioni di dolore cronico quali la neuropatia periferica traumatica (Iadarola, et al., 1995) e il carcinoma mammario metastatico (Di Piero, et al., 1991). Questa riduzione dell'attività talamica può essere interpretata come una inibizione in risposta ad un input nocicettivo prolungato (Iadarola, et al., 1995).

La morfometria basata sui voxel (VBM) è una tecnica che permette di valutare cambiamenti macroscopici nella struttura cerebrale. Essa utilizza immagini di risonanza magnetica per valutare il volume di alcune regioni cerebrali specifiche. Il dolore cronico e i disordini connessi allo stress, tra cui il dolore, l'artrite, la dismenorrea, la lombalgia cronica, la cefalea tensiva, la Sindrome da Affaticamento Cronico e il Disturbo Post-Traumatico da Stress sono tutti caratterizzati da una riduzione del volume cerebrale in

specifiche regioni (Apkarian, et al., 2004; Chen, et al., 2006; de Lange, et al., 2005; Schmidt-Wilcke, et al., 2005; Villarreal, et al., 2002). Condividendo con queste problematiche molte caratteristiche, la SF è stata sempre di più esaminata con tecniche di morfologia cerebrale. Molti studi a proposito hanno posto attenzione sul volume della materia grigia, che contiene i corpi cellulari neuronali, ed è associata al processamento neuronale. La materia bianca, invece, è composta dagli assoni che sostituiscono i percorsi di interconnessione. Kuchinad e collaboratori hanno evidenziato che i soggetti con diagnosi di SF mostrano un calo della materia grigia associato all'età 3.3 volte maggiore rispetto ai soggetti sani, quindi ogni anno di età un soggetto con SF perde 9.5 volte la normale quantità di materia grigia (Kuchinad, et al., 2007). Ricerche successive hanno dimostrato variazioni nel volume cerebrale dei pazienti affetti dalla Sindrome in varie regioni cerebrali, con una certa coerenza solo nei cambiamenti di amigdala, corteccia cingolata e ippocampo/paraippocampale (Burgmer, Gaubitz, et al., 2009; Lutz, et al., 2008; Schmidt-Wilcke, et al., 2007; Valet, et al., 2009). Il significato funzionale dell'atrofia della materia grigia dei pazienti con SF non è, tuttavia, chiara. Una ipotesi è quella che collega l'inibizione endogena del dolore e dimostra deficit nelle funzioni cognitive (Park, Glass, Minear, & Crofford, 2001). L'associazione tra menomazioni cognitive e una alterazione nella morfologia cerebrale dei pazienti è stata osservata in quelle regioni deputate alla modulazione dello stimolo doloroso (Luerding, Weigand, Bogdahn, & Schmidt-Wilcke, 2008). Senza un'evidenza causa-effetto, non è ancora chiaro se questa alterazione della morfologia cerebrale incrementi la probabilità di una condizione di dolore spontanea o provocata, o se la presenza di dolore cronico prolungato abbia come esito cambiamenti nel volume cerebrale. L'influenza di fattori esterni può essere uno dei punti chiave. Tu ha studiato le differenze nel volume cerebrale di donne con dismenorrea e donne sane, trovando svariati cambiamenti volumetrici nelle regioni coinvolte nella trasmissione del dolore, nella sua modulazione, nella sua regolazione affettiva e nelle funzioni endocrine quando le pazienti si trovavano nel periodo non mestruale, quindi libero dal dolore. Questo suggerisce che questi cambiamenti possano precedere i sintomi o persistere dopo la cessazione della sintomatologia (Tu, et al., 2010). Uno studio recente di Gwilym e colleghi ha suggerito una persistenza dei sintomi che possono svanire con il tempo. Sedici pazienti con una osteoartrite dell'anca unilaterale sono state valutate 9 mesi prima e dopo un intervento

di artroprotesi. Nelle pazienti sono stati identificati cambiamenti significativi nel volume cerebrale, in particolare rispetto ad una riduzione del volume talamico, se comparati con un gruppo di controllo sano (Gwilym, Filippini, Douaud, Carr, & Tracey, 2010). È stato osservato che questi cambiamenti, però, tendono a normalizzarsi in fase post-operatoria, suggerendo che queste variazioni osservate fossero associate in modo dinamico al dolore e non fossero accelerate dal progredire dell'età. Le variazioni del volume cerebrale ottenute tramite morfometria basata sui voxel sono quantificate in termini di millimetri cubici. Al contrario, l'*imaging* con tensore di diffusione (DTI) quantifica cambiamenti organizzativi microstrutturali. Questo metodo si basa sul movimento delle molecole d'acqua attraverso il tessuto cerebrale e può essere quantificato in termini di portata e direzione. L'aumento del flusso dell'acqua viene misurato mediante il coefficiente di diffusione apparente dell'acqua. La perdita di membrane mieliniche e assonali durante la degenerazione, che normalmente diminuiscono la diffusione, riduce il grado di direzionalità della diffusione, altrimenti detta anisotropia funzionale (Basser & Pierpaoli, 1996). Uno studio combinato di VBM e DTI nel paziente affetto da SF ha mostrato una degenerazione cerebrale regionale. A differenza di quelli ottenuti tramite VBM, i risultati alla DTI sono stati correlati con la gravità dei sintomi connessi alla SF, suggerendo una maggiore sensibilità tramite la metodologia del DTI (Lutz, et al., 2008). Nello studio di Sundgren e colleghi è stata osservata una riduzione della anisotropia funzionale nella parte destra del talamo dei pazienti con SF in particolare, una riduzione statisticamente maggiore negli individui affetti dalla Sindrome con dolore peggiore e un locus of control esterno. Questi risultati e il ritrovamento di coefficienti di diffusione apparente normali suggeriscono una disorganizzazione neuronale localizzata piuttosto che continua degenerazione assonale (Sundgren, et al., 2007).

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) utilizza una metodologia standard sviluppata nel 1960 allo scopo di rilevare un segnale da una sorgente specifica, in questo caso il protone dell'atomo di idrogeno presente nell'acqua e nel grasso. La spettroscopia di risonanza magnetica nucleare è un metodo spettroscopico basato sulle proprietà magnetiche dei nuclei di alcuni atomi e isotopi. Il profilo della concentrazione delle molecole, come il glutammato, glicina e acido gamma aminobutirrico (GABA), che ne deriva ha una svariata quantità di applicazioni, come identificare la presenza di

processi patologici prima della comparsa di variazioni strutturali più evidenti, o di identificare la presenza dei meccanismi sottesi a questi cambiamenti (ad esempio l'eccitotossicità) (Apkarian, et al., 2004). Tra i pazienti e i soggetti di controllo, la spettroscopia di risonanza magnetica ha evidenziato differenze nella concentrazioni di alcune sostanze, tra cui il rapporto di colina/creatina nella corteccia prefrontale dorsolaterale e di glutammato e combinazioni di glutammato nell'insula e nel giro posteriore (Fayed, et al., 2010; Harris, et al., 2009; Harris, et al., 2008; Petrou, et al., 2008). Questi livelli sono stati associati alla proporzione di dolore spontaneo (Petrou, et al., 2008) e con la sensibilità al dolore sperimentale basale (Harris, et al., 2009; Harris, et al., 2008). Questi livelli sono stati anche associati con i cambiamenti nella sensibilità al dolore sperimentale e con il segnale di saturazione d'ossigeno rilevata dal fMRI correlati a trattamenti non farmacologici (Harris, et al., 2008). Questi risultati appaiono in accordo con le sempre più numerose evidenze sull'importanza del ruolo dell'insula nel processamento del dolore. La concentrazione di sostanze neurochimiche possono essere anche valutate indirettamente attraverso studi sui ligandi attraverso SPECT o PET, le quali misurano l'occupazione del recettore da parte di un tracciante, come ad esempio l'oppioide [¹¹C]carfentanil, che si lega al recettore oppioide- μ . Harris e collaboratori hanno somministrato [¹¹C]carfentanil allo scopo di valutare i legami del recettore oppioide- μ nei pazienti con SF. I risultati hanno dimostrato che nel nucleo accumbens e nella parte sinistra dell'amigdala di 17 pazienti affetti dalla Sindrome, si formano minori legami del recettore, se confrontati con altrettanti soggetti di controllo. Una riduzione simile si è verificata anche nella dorsale destra della corteccia anteriore cingolata, sebbene non pienamente significativa ($p < 0,07$). Analisi di correlazione tra gli individui hanno individuato associazioni negative tra i legami nel nucleo accumbens sinistro e il rating di dolore affettivo, oltre che tra i legami tra amigdala sinistra e depressione. Ne risulta che i minori legami che si evidenziano nei pazienti con SF possono essere dovuti a 1) l'occupazione dei recettori da parte di oppioidi endogeni rilasciati come conseguenza del dolore in corso e/o 2) di una sottoregolazione recettoriale. Risultati simili sono stati osservati anche per altre patologie da dolore cronico, suggerendo che queste evidenze siano caratteristiche di queste sindromi e non sono della SF. Tuttavia, in studi sul dolore neuropatico (A. K. Jones, Watabe, Cunningham, & Jones, 2004; Willoch, et al., 2004) e sulla artrite reumatoide (A. K.

Jones & Derbyshire, 1997) sono stati identificati pattern differenti, suggerendo che possano esistere alcune specificità proprie di ogni sindrome dolorosa.

La risoluzione temporale dell'fMRI consente di valutare le fluttuazioni spontanee del livello di ossigeno nel sangue-dipendente (BOLD) (<0,08 Hz) e le associazioni di queste fluttuazioni tra le diverse regioni del cervello. Le analisi possono essere aggiustate per gli effetti della respirazione e della frequenza cardiaca utilizzando e vengono calcolate come la correlazione tra il segnale in un'area specifica, detta *seed*, e il resto del cervello. In uno studio pilota condotto confrontando 10 pazienti con SF e altrettanti soggetti di controllo, Welsh e colleghi (Welsh, Krishnan, Patel, Clauw, & Gracely, 2006) hanno trovato una maggiore connettività nell'insula e nella corteccia orbitale tra i pazienti affetti dalla Sindrome, utilizzando la corteccia cingolata posteriore come regione di riferimento. Welsh ha riscontrato, nei pazienti con SF, una maggiore connettività nell'insula e nella corteccia orbitale. La regione insulare è risultata attiva nella maggioranza degli studi di *imaging* sul dolore ed è coinvolta nella valutazione emotiva del dolore. Altre procedure recentemente sviluppate, come il *machine learning* (Fischer & Hennig, 1999; Ngan & Hu, 1999; Peltier, Polk, & Noll, 2003), i modelli di equazioni strutturali (Labus, et al., 2008) o i metodi multivariati hanno identificato la correlazione tra *network* encefalici e svariati aspetti del funzionamento cerebrale. Applicando questo approccio a un gruppo di 18 soggetti con SF e 18 pazienti di controllo, Napidow ha individuato una maggiore connettività nei soggetti affetti dalla Sindrome nel *Resting Network* e nell'associazione tra *Resting Network* e attenzione (Napadow, et al., 2010). I pazienti con diagnosi di SF hanno mostrato una maggiore connettività nelle aree del *Default Mode Network* e nell'area destra dell'attenzione. Inoltre hanno trovato una maggiore connettività tra le aree attentive e l'insula, identificando che l'ampiezza del dolore era connessa a una maggiore connettività sia tra insula e *Default Mode Network* che tra insula e aree attentive.

Il primo studio fMRI sui pazienti SF ha confrontato gli effetti di uno stimolo doloroso evocato sia nei pazienti che nei soggetti di controllo (Gracely, et al., 2002). Un'innovazione del disegno di questo studio era rappresentata dall'uso di due condizioni di controllo. Nella condizione 'uguale intensità dello stimolo' i soggetti hanno ricevuto la stessa entità di stimolo, che è stato poi analizzato per valutare le differenze nella grandezza della risposta cerebrale evocata. Una risposta maggiore nei

pazienti affetti dalla Sindrome sarebbe stata interpretata come una maggiore sensibilità. Nella condizione ‘dolore soggettivo uguale’, l’intensità dello stimolo nel gruppo di controllo è stato aumentato allo scopo di evocare una valutazione simile del dolore tra i soggetti. L’analisi si è focalizzata sulla somiglianza delle attivazioni evocate dal dolore nei due gruppi. Una seconda l’innovazione introdotta da questo studio è stata l’uso di uno stimolo pressorio applicato al pollice. Le teorie cliniche sui meccanismi connessi alla SF si sono concentrate sulle fasce muscolari, portando quindi a definire la patologia con suffissi quali ‘-myositis’ e ‘-myalgia’. Il sito del pollice, che è privo di muscoli, è stato scelto per verificare l’ipotesi che l’indolenzimento provocato dalla pressione sia mediato da recettori tissutali profondi distribuiti nel tessuto sia muscolare che non muscolare. Questo sito si è rivelato particolarmente interessante per la sua densa innervazione e per la sua conseguente grande rappresentazione neurale, sia nella corteccia sensoriale che motoria. Prima della sessione di fMRI, sia i soggetti con SF che quelli controllo hanno valutato la sensazione di dolore evocato da una serie di pressioni-stimolo sul pollice. Per ogni soggetto, è stata calcolata una pressione tale da produrre una valutazione del dolore “moderatamente intensa” alla scala BOX (BS-21, (M. P. Jensen, Miller, & Fisher, 1998) del dolore (Gracely, Dubner, & McGrath, 1979; Petzke, et al., 2003). Durante una scansione fMRI di 10 minuti, ai soggetti sono stati somministrati blocchi di 30 secondi di stimoli pressori dolorosi alternati ad altrettanti non dolorosi. Il confronto degli effetti di queste sensazioni dolorose evocate sulla risposta del livello di ossigeno nel sangue-dipendente (prodotto da pressioni che, nei pazienti con SF, che erano circa la metà di quelle per i controlli) definisce il contrasto di dolore equivalente. Per comparare gli effetti di uno stesso stimolo pressorio, i soggetti di controllo sono stati sottoposti a un’ulteriore scansione fMRI nella quale lo stimolo fornito nel blocco di 30 secondi di dolore veniva ridotto, fino a essere definito dal soggetto come “non doloroso” o “lievemente doloroso”. Stimoli pressori che evocavano livelli di intensità percepiti come simili nei soggetti dei due gruppi (condizione di ‘dolore soggettivo uguale’) evocavano attività neurali simili nella rete delle regioni cerebrali implicate nell’elaborazione dolore. Questa attività è stata osservata nelle regioni del processamento della discriminazione sensitiva (corteccia primaria controlaterale e corteccia somato-sensoriale secondaria, SI e SII), nelle regioni dell’associazione sensoriale (giro temporale superiore controlaterale e lobulo parietale

inferiore), nelle regioni di risposta motoria (putamen controlaterale e cervelletto omolaterale) e nelle regioni coinvolte nel processo affettivo (insula controlaterale). Sia i pazienti affetti dalla Sindrome che i soggetti di controllo hanno evidenziato una diminuzione dell'attivazione neurale nella corteccia primaria omolaterale. Questi risultati hanno suggerito che l'attività cerebrale regionale sia connessa con la grandezza del dolore percepito dai soggetti, indipendentemente dallo stato del paziente. Nella condizione 'uguale intensità dello stimolo', non sono state rilevate attivazioni comuni tra i due gruppi. Gli stimoli pressori equivalenti hanno evocato un'attività significativamente maggiore nei pazienti con SF in un gran numero di regioni coinvolte nella elaborazione del dolore, fornendo forti prove a conferma dell'esistenza di un'aumentata elaborazione del dolore a livello centrale. Un risultato simile è stato osservato con stimolazione tramite calore. Quando gli stimoli termici sono stati calibrati per evocare uguali livelli di dolore, evocano modelli di attivazione cerebrale simili nei 9 pazienti con SF e negli altrettanti controlli (Cook, et al., 2004). Al contrario, stimoli termici alla stessa temperatura evocavano maggiori attivazioni nel gruppo di pazienti con SF nella corteccia insulare controlaterale. L'aumento del dolore a uno stimolo termico è stato confermato in un recente studio che ha valutato la somma di una serie di brevi stimoli somministrati a intervalli di 3 secondi. Se lo stimolo veniva aggiustato allo scopo di evocare la stessa sensazione soggettiva, sia i pazienti affetti dalla Sindrome che i controlli hanno mostrato l'attivazione di un buon numero di aree cerebrali. Queste temperature, però, risultavano inferiori per i soggetti con diagnosi di SF (Staud, Craggs, Perlstein, Robinson, & Price, 2008).

Grant e collaboratori hanno sviluppato la ricerca a proposito dell'aumento del dolore nei pazienti con SF, somministrato una ampia gamma di stimoli pressori dolorosi. Ne è emerso che i livelli di stimolo necessari a evocare svariati gradi di dolore soggettivamente percepito erano inferiori nei pazienti con SF. Tuttavia, entrambi i gruppi hanno dimostrato un'associazione tra lo stimolo e l'attività del talamo controlaterale, della corteccia primaria controlaterale e di quella secondaria. I soggetti di controllo hanno mostrato risposte anche in altre due aree connesse all'elaborazione affettiva, non sollecitate invece nei pazienti con diagnosi di SF: l'insula controlaterale e la corteccia del cingolo anteriore.

Queste dimostrazioni di un possibile aumento del dolore nei pazienti con SF sono state basate sulla comparazione statistica dell'aumento del flusso ematico cerebrale provocato da uno stimolo doloroso in regioni focali dove si sviluppava un'aumentata attività neurale. Poiché queste analisi deducono l'effetto dalla significatività statistica, i risultati dipendono da un certo numero di fattori, come l'affidabilità dell'effetto tra i soggetti, la relazione non lineare tra attività neurale e il segnale di saturazione d'ossigeno dell'fMRI e il contributo dell'attivazione neurale inibitorio. Alcuni studi hanno esplorato differenze alternative tra pazienti con SF e soggetti di controllo, comprese le differenze nei modelli spaziali e temporali delle attività, l'attivazione dei sistemi inibitori del dolore e la soppressione dell'attività in corso. Tra i pazienti e i soggetti di controllo esistono differenze nei modelli spaziali e temporali. Piuttosto che indagare l'ampiezza dell'attivazione, questi studi hanno verificato le differenze, tra soggetti con SF e controlli, nella sequenza temporale di attivazione. Burgmer e collaboratori hanno identificato un *pattern* temporale specifico nella corteccia frontale dei pazienti affetti dalla Sindrome in risposta ad un'incisione. Gli autori hanno inoltre verificato la presenza di un'attivazione della corteccia cingolata e motoria prima dell'incisione, predittiva dell'ampiezza del dolore provato, nei pazienti ma non nei controlli (Burgmer, Pogatzki-Zahn, et al., 2009). Le indagini sul dolore da pressione del pollice hanno mostrato *pattern* temporali e latenze differenti tra i due gruppi in studio. Nei pazienti sani, un breve stimolo pressorio della durata di 5 secondi evocava risposte immediate (nel talamo, nel cervelletto, nella corteccia cingolata anteriore, nel lobulo parietale inferiore e nel giro frontale inferiore) e risposte lente (nel giro frontale inferiore, nell'insula e nel tronco encefalico), eventi che non sono stati osservati nei pazienti con SF. Le risposte rallentate e più brevi che si sono verificate nei pazienti con SF sono in contrasto con l'aumento di queste in relazione a stimoli pressori più lunghi (25-30 secondi) e suggeriscono la presenza di uno stato inibitorio tonico che viene attenuato da meccanismi facilitatori durante una stimolazione prolungata (R. Patel, et al., 2006). Uno studio simile ha identificato differenze significative nelle risposte a uno stimolo pressorio di 5 secondi se comparato con i primi 5 secondi di uno stimolo della durata complessiva di 25 secondi. Le differenze evocate nell'attività cerebrale dei soggetti sani tra lo stimolo di 5 secondi (talamo, corteccia cingolata anteriore e mesencefalo) e nei primi 5 secondi dello stimolo di 25 (cervelletto, giro medio frontale

e ipocampo) non sono state rilevate nei pazienti affetti dalla Sindrome, a dimostrazione di un'attivazione del tronco encefalico e delle aree frontali ai primi 5 secondi dello stimolo di 25 ma non a quello di soli 5 secondi (R. Patel, Michalik, Skalksi, Clauw, & Gracely, 2006). Questo risultato ha fornito l'evidenza dell'esistenza, nei pazienti con diagnosi di SF, di un processamento alterato del dolore anche con l'applicazione di una diversa metodologia di indagine. Uno studio recente condotto con fMRI ha identificato differenze significative nei *pattern* temporali e spaziali di attivazione cerebrale in 17 pazienti affetti da SF confrontandoli con altrettanti controlli (Pujol, et al., 2009). Questo studio ha utilizzato la stessa metodologia del 'uguale intensità dello stimolo' e 'dolore soggettivo uguale' già vista in un precedente studio (Gracely, et al., 2002). Una identica stimolazione pressoria ha avuto come esito un'attivazione estesa del *network* del dolore solo nei pazienti con SF. Intensità soggettivamente percepite come uguali, invece, hanno evidenziato un'attivazione diffusa in entrambi i gruppi, con attivazioni più evidenti nell'insula anteriore, nei gangli basali e nella corteccia cingolata nei pazienti con diagnosi di SF.

Nei soggetti sani, la somministrazione di un intenso stimolo nocicettivo provoca l'attivazione di una inibizione del dolore, che può essere valutata attraverso la misurazione dei cambiamenti in risposta ad un altro "stimolo test". Svariati studi non hanno identificato questo effetto inibitorio nella SF, suggerendo la presenza di interruzioni in questo meccanismo inibitorio. Tra queste, esiste quella che viene denominata 'controllo inibitorio diffuso indotto da stimoli nocicettivi' ed è un sistema inibitorio discendente modulato a livello sovra-spinale che agisce su tutto il corpo. Una teoria propone la presenza di un livello di inibizione tonica in condizioni normali. Quando si verifica la perdita di questa inibizione, sembra si verifichi la presenza del dolore diffuso tipico della SF. Sebbene esistano svariate spiegazioni di questa assenza del controllo inibitorio diffuso indotto da stimoli nocicettivi nella SF (Gracely, Grant, & Giesecke, 2003), i risultati di studi recenti condotti con fMRI hanno confermato questa teoria. Uno studio su 16 soggetti malati e 16 controlli, condotto con una stimolazione pressoria di 2.5 secondi, ha replicato i risultati di ricerche precedenti sull'aumento del dolore nella SF (K. B. Jensen, et al., 2009). Tuttavia, a differenza dei controlli, i pazienti non hanno mostrato un'attivazione della corteccia cingolata anteriore, che è la regione coinvolta nell'inibizione algica.

Il termine ‘soppressione della risposta’ viene utilizzato nella ricerca comportamentale sugli animali per descrivere una tecnica che esamina l’influenza di una condizione indipendente sulla variabile dipendente di un comportamento in corso, come il comportamento di premere una leva per ottenere (Church, Raymond, & Beauchamp, 1967). Questa logica è stata applicata ad alcune tecniche di *imaging*, come l’fMRI, esaminando l’influenza di uno stimolo pressorio sul pollice sull’attività di *default* cerebrale. Anche se identificato da analisi di connettività funzionale, un tipo di processamento di *default* può anche essere associato con una significativa riduzione del livello di ossigeno nel sangue-dipendente durante una stimolazione dolorosa. Queste deattivazioni indotte da un compito possono rappresentare vari tipi di processi. Negli studi condotti con stimoli pressori dolorosi sul pollice, è stata osservata una vasta deattivazione nella corteccia frontale mediale sia nei pazienti con SF che nei soggetti di controllo. Patel e colleghi hanno ipotizzato che questa attività rappresenti una forma di attività di *default* cerebrale, che rappresenta quel pensiero spontaneo che si verifica durante l’assenza di stimoli. L’ampiezza della deattivazione è stata correlata, in 22 pazienti affetti dalla Sindrome, con uno stimolo pressorio, presumibilmente associando una pressione maggiore ad una maggiore interferenza nel *default mode* (R. Patel, Glass, Clauw, & Gracely, 2005a, 2005b).

2.7. Aspetti psicologici della Sindrome Fibromialgica

La SF è stata, in letteratura, connessa ad alcuni tratti di personalità quali nevroticismo, alessitimia, ipocondria, isteria, perfezionismi ed evitamento (M. P. Martinez, Sanchez, Miro, Medina, & Lami, 2011). I pazienti affetti dalla Sindrome presentano una aumentata paura del movimento (kinesiofobia) e una tolleranza ridotta a rumori spiacevoli o a stimoli olfattivi (Ceko, Bushnell, & Gracely, 2012; Lambin, Thibault, Simmonds, Lariviere, & Sullivan, 2011). In questi pazienti sono svariati i fattori cognitivi e affettivi che possono essere coinvolti nell’evitamento, che possono contribuire così a un’ipervigilanza verso il dolore (M. P. Martinez, et al., 2011). Tratti di nevroticismo sembrano mediare il dolore connesso all’ansia e predire la catastrofizzazione, moderando la relazione tra compromissione funzionale e l’ansia. Tra gli altri anche la coscienziosità appare come un altro perduttore significativo della

catastrofizzazione, anche se una minore apertura all'esperienza e una piacevolezza più elevata possono anch'essi predire l'ansia. Sintomi quali il dolore, la stanchezza e la fatica, quando accompagnati dall'assenza di deformità fisiche o di evidenze di laboratorio che indichino il processo di malattia, possono provocare incredulità e una mancanza di chiarezza da parte del contesto sociale, fenomeno altrimenti detto invalidazione. Questa esperienza incorpora la percezione delle risposte cognitive, affettive e comportamentali degli altri che sono, così, percepiti come se negassero, facessero del moralismo, iperproteggano, non supportino e non riconoscano la condizione del paziente (Kool, et al., 2010). Una combinazione di invalidazione e di impotenza possono generare amarezza, lo stato mentale che può ostacolare la capacità di lavorare in modo produttivo (Blom, et al., 2012). I pazienti con diagnosi di SF possono tendere a celare la propria patologia e a isolarsi dagli altri; così, l'invalidazione può provocare effetti negativi sul benessere psicologico, sulla salute e sul funzionamento mentale. La spiccata vocazione artistica di alcuni pazienti affetti dalla Sindrome, che spesso si presenta in associazione a problemi di memoria o di concentrazione, può essere spiegata grazie al polimorfismo del gene SERPINA1 (serina proteasi α -1-antitripsina), che sembra conferire un fenotipo comportamentale complesso caratterizzato da "intensa energia creativa". Questo vantaggio genetico sembra, però, controbalanciato da una più alta frequenza di disturbi dell'umore, vulnerabilità epatica metabolica, malattia polmonare ostruttiva cronica, aumento delle malattie della sostanza bianca sottocorticale, elevato rischio di degenerazione lobare frontotemporale e la compresenza di SF. Questi effetti sono probabilmente connessi all'impatto di α -1-antitripsina sul ferro, rame e sull'omeostasi lipidica durante lo sviluppo del sistema nervoso (Schmechel & Edwards, 2012). La disfunzione sessuale è più frequente nelle donne con SF rispetto alla popolazione generale. Per lo più si verifica una diminuzione del desiderio sessuale e dell'eccitazione, diminuita l'esperienza dell'orgasmo e aumento del dolore durante i rapporti (H. S. Smith, Harris, & Clauw, 2011). Sintomi depressivi e ansiosi possono interessare più del 70% dei pazienti con SF, anche se molti di loro non soddisfano i criteri diagnostici per disturbi dell'umore (Miro, Martinez, Sanchez, Prados, & Medina, 2011). La depressione è stata associata a un deterioramento del cammino e a un deterioramento cognitivo (Auvinet, et al., 2011). L'ansia è stata connessa all'attivazione cerebrale nella corteccia insulare e giro frontale inferiore

(Glass, et al., 2011). I pazienti affetti da SF mostrano una minore attivazione nel *network* inibitorio (in particolare nelle aree coinvolte nella selezione della risposta e nella preparazione motoria) e nel *network* attentivo, insieme ad una attivazione aumentata delle aree cerebrali non solitamente coinvolte nel *network* inibitorio. Quindi, nel momento in cui le risorse per il processamento del dolore risultano impegnate nei processi di funzionamento esecutivo, il dolore e l'inibizione sembrano condividere il medesimo *network*.

Data la loro distribuzione sovrapponibile nella popolazione, non sorprende che i dati recenti indichino che i disturbi d'ansia, la depressione e la SF tendano a presentarsi come condizioni che si influenzano reciprocamente. Arnold e colleghi hanno riferito un *odds ratio* (OR, indice utilizzato per definire il rapporto di causa-effetto tra due fattori) di 6.7 per una diagnosi di disturbo d'ansia nel paziente con SF, aggiustato per sesso ed età, se comparato con soggetti sani (Arnold, et al., 2006). I disturbi d'ansia co-occorrono con la SF con un ampio *range* di OR. L'OR più elevato è stato osservato nel disturbo ossessivo-compulsivo (OR = 14), seguito dal disturbo post-traumatico da stress (OR = 12), fobia sociale (OR = 8.9), disturbo di panico (OR = 5), agorafobia senza disturbo di panico (OR = 4), fobia semplice (OR = 2) e disturbo d'ansia generalizzato (OR = .87). Valori elevati di OR si sono riscontrati anche per la depressione maggiore (OR = 2.7), i disturbi alimentari (OR = 2.4) e l'abuso di sostanze (OR = 3.3). Non di meno, il risultato più sorprendente è stato un OR di 153 per una diagnosi di comorbidità di disturbo bipolare nei pazienti SF rispetto ai soggetti senza diagnosi di SF. La comparsa di condizioni psichiatriche si verifica prima, in termini temporali, nell'80% dei pazienti affetti dalla Sindrome. In media, la sintomatologia di SF si manifesta 1 anno dopo la comparsa della condizione di comorbidità. Dati simili, che tendono a confermare l'assunto che la AR condivide con la SF l'esperienza di dolore e il *distress* fisiologico ma non la neurobiologia, hanno evidenziato un relativo aumento dell'OR dei disturbi d'ansia e della depressione dei pazienti affetti da AR. Uno studio recente di Haviland ha riferito la presenza di disturbi mentali come fattore di comorbidità comune nei pazienti ospedalizzati affetti da SF (Haviland, et al., 2011). Livelli più alti di sintomatologia ansioso-depressiva sono associati con una più alta sensibilità ai *tender point* (Giesecke, et al., 2003). La sintomatologia algica è altresì frequente nei pazienti non affetti da SF (Corruble & Guelfi, 2000; Ohayon & Schatzberg, 2003), ma i pazienti

con sintomi depressivi non affetti da SF presentano una minore sensibilità ai *tender point*, livelli di tolleranza al dolore più alti e una minore presenza di comportamenti evitanti verso l'esposizione al dolore dei pazienti con diagnosi di SF (Fassbender, et al., 1997). La presenza di problematiche psicologiche e psichiatriche è stata correlata al mantenimento e al peggioramento della Sindrome. La portata di ansia, depressione e stress è stata correlata con tutti i tre componenti del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ, (Burckhardt, Clark, & Bennett, 1991): dolore, livello funzionale e sintomatologia (Alok, Das, Agarwal, Salwahan, & Srivastava, 2011). La comorbidità con ansia e depressione predispone i pazienti con diagnosi di SF a stili di vita che impattano in svariati modi sul decorso clinico, sulla qualità di vita e sull'efficienza lavorativa, come la regolarità dei pasti, il fumo e il consumo di caffè (N. Kurtze, Gundersen, & Svebak, 1999). Stili comportamentali evitanti sono stati evidenziati come frequenti nei disturbi d'ansia e possono essere associati con il mantenimento della sintomatologia connessa a SF. Ad esempio, l'evitamento di attività fisiche al fine di proteggere un arto dal provocare ulteriore dolore viene rinforzato negativamente così a *pattern* cronicizzati (Thieme & Turk). Sottrarsi a una stimolazione nociva rinforza comportamenti controproducenti, quali una deambulazione distorta, lo sfregamento di parti del corpo dolenti, l'assunzione di farmaci e il riposo. I comportamenti sani, come esercizio o le attività sociali, possono così non venire rinforzate positivamente (Thieme, Spies, Sinha, Turk, & Flor, 2005). L'evitamento dell'attività fisica risulta presente nel 40% dei pazienti affetti dalla Sindrome (van Koulil, Kraaimaat, et al., 2008). Dall'altra parte, gli individui che si impegnano in modo costante nell'esercizio fisico ottengono minore dolore, fatica, disabilità funzionale, umore depresso, preoccupazione, ipervigilanza e senso di impotenza (van Koulil, et al., 2011). Alcuni pregiudizi percettivo-cognitivi, che sono alla base anche di sintomi di ansia e depressione, perpetuano la sintomatologia connessa alla SF, rendendo producendo nei soggetti senso di impotenza con conseguente riduzione della percezione di auto-efficacia (42). Tra le condizioni che possono contribuire a una condizione di incertezza e *distress* nel paziente con SF troviamo, inoltre, la mancanza di informazioni circa la patologia. L'ipotesi che vede nelle problematiche psicologiche sia causa che conseguenza della SF, è stata ulteriormente confermata da altre ricerche. Walker e colleghi hanno dimostrato come nel paziente affetto dalla Sindrome si verifichi un aumento nella prevalenza, lungo il

corso della vita, di disturbi dell'umore, di disturbi d'ansia, sintomi medici non meglio spiegati rispetto ai pazienti con diagnosi di AR (E. A. Walker, et al., 1997). È stata, nel tempo, riconosciuta un'associazione tra SF e Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) (Amir, et al., 1997; H. Cohen, Neumann, et al., 2002; Sherman, Turk, & Okifuji, 2000). Il sovrapporsi di alcune caratteristiche cliniche tra le due sindromi, quali ad esempio la presenza di disturbi del sonno e alti livelli d'ansia, è stato infatti variamente descritto, così come è stata dimostrato un aumento della prevalenza di SF tra i pazienti con PTSD e viceversa. I pazienti con diagnosi di SF in associazione a PTSD riportano livelli elevati di strategie di evitamento, iper-attivazione, ricordi spiacevoli ricorrenti, ansia e depressione. Le pazienti con SF e PTSD presentano in percentuale maggiore la presenza di eventi traumatici relativi al passato, rispetto ai loro omologhi maschi. Sono stati condotti svariati studi circa la relazione tra lo stress traumatico e le strategie di *coping*. Queste ultime si pensa siano centrali nei meccanismi di aggiustamento in seguito all'esposizione di traumi psicologici gravi. Il *coping* è stato definito come il processo tramite il quale l'individuo modifica gli aspetti ambientali negativi e minimizza lo stress interno indotto dagli eventi (Billings & Moos, 1981; Fleming, Baum, & Singer, 1984). Sebbene non esista una definizione universalmente accettata di questo concetto, vi è consenso circa l'idea che gli stili di *coping* costituiscano uno dei componenti fondamentali dell'adattamento agli eventi stressanti, tra i quali i traumi psicologici. Possiamo affermare che non sia lo *stressor* in sé a determinare l'esito, ma piuttosto il modo in cui la persona lo percepisce e vi risponde (Horesh, et al., 1996). Quando un processo di malattia viene vissuto dal soggetto come incontrollabile e le risorse portate dal paziente appaiono insufficienti a farvi fronte, vengono prodotti stress cronico, ansia e depressione (Folkman, Lazarus, Gruen, & DeLongis, 1986; Lazarus, 1966). Il *coping* è quel processo cognitivo e comportamentale mediante il quale l'individuo cerca di controllare e gestire queste emozioni (Folkman, et al., 1986). Sono state proposte svariate classificazioni per la descrizione delle tecniche di *coping*. Così, un "*coping* attivo" descrive strategie attraverso le quali l'individuo cerca di modificare la situazione stressante o di reagirvi; un "*coping* evitante" si riferisce allo spettro di comportamenti o condizioni psichiche attraverso le quali l'individuo si distanzia dalla situazione stressogena (Holahan, Moos, Holahan, Brennan, & Schutte, 2005). L'uso costante e persistente di strategie di *coping* evitante, per la

gestione della patologia cronica, è stato considerato maladattivo (Holahan & Moos, 1987). Evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'apprendimento, da parte di pazienti affetti da patologie reumatiche, di strategie di *coping* attive produceva effetti positivi – sebbene transitori – sullo stato di funzionamento dei pazienti (Savelkoul, de Witte, Candel, van der Tempel, & van den Borne, 2001) e sul dolore (LeFort, Gray-Donald, Rowat, & Jeans, 1998). Uno studio di Ablin del 2008, a conferma, ha evidenziato differenze nelle strategie di *coping* tra pazienti con SF e soggetti sani (Ablin, Cohen, Neumann, Kaplan, & Buskila, 2008). L'utilizzo di *coping* evitante, quali tecniche di soppressione e sostituzione, si è rivelato più frequente tra i pazienti affetti dalla Sindrome. Chiaramente, è complesso stabilire una relazione di causa-effetto da questi due elementi, in quanto i pazienti sani non si trovano a dover confrontarsi con lo stress persistente connesso al dolore cronico. Ciò nonostante, l'ipotesi che l'uso massivo di questo stile di *coping* possa essere patogenico e che possa rappresentare un *target* terapeutico rimane. L'utilizzo delle sopraccitate tecniche di *coping* evitante da parte dei pazienti con SF, le quali rappresentano meccanismi passivi per fronteggiare l'esperienza dello stress e l'impotenza di fronte al dolore, possono essere esacerbate dalla natura del dolore nel paziente affetto dalla Sindrome, nei quali, al contrario di altre sindromi reumatologiche, non viene chiaramente identificata una causa tangibile. Data la relazione con la PTSD, lo studio di Ablin ha valutato, comparandoli, gli stili di *coping* tra le due Sindromi. Lo studio delle strategie con le quali i pazienti fanno fronte al dolore è stato variamente applicato a pazienti con diagnosi reumatologiche, sia infiammatorie (Affleck, Urrows, Tennen, & Higgins, 1992; Keefe, et al., 1997) che non infiammatorie (Affleck, et al., 1999), come ad esempio AR e OA. Questo tipo di ricerche ha dimostrato l'importanza della mappatura delle strategie di *coping* nei pazienti che presentano dolore cronico, al fine di comprendere il contributo dei fattori non organici al peso di queste patologie dolorose. Jensen e collaboratori, tramite un'analisi della letteratura, hanno individuato che i pazienti che ritengono di poter controllare il dolore, coloro che evitano la catastrofizzazione a proposito delle proprie condizioni e coloro che non si ritengono disabili in modo grave hanno un funzionamento migliore rispetto a coloro che mettono in campo tecniche di *coping* differenti (M. P. Jensen, Turner, Romano, & Karoly, 1991). La catastrofizzazione risulta una delle caratteristiche predominanti della SF (Hassett, Cone, Patella, & Sigal, 2000)

ed è stata recentemente riconosciuta come un fattore critico che influisce sull'esperienza di dolore in vari disordini reumatologici quali AR, OA e SF (Martin, et al., 1996). Attraverso l'uso del Coping Strategies Questionnaire (CSQ, (Rosenstiel & Keefe, 1983), Martin ha correlato il livello di disabilità nei pazienti con diagnosi di SF e strategie di *coping* e catastrofizzazione (Martin, et al., 1996). Questo stile maladattivo è risultato avere svariati effetti deleteri, tra i quali abbandono delle attività sociali e esiti sui meccanismi di processamento del dolore a livello del Sistema Nervoso Centrale (Edwards, Bingham, Bathon, & Haythornthwaite, 2006). Lo studio di Albin ha identificato differenze significative in una sola variante dello stile di coping tra pazienti con SF con e senza PTSD: i pazienti con PTSD hanno dimostrato un uso più ampio della tecnica della soppressione rispetto a coloro che non presentavano una diagnosi di PTSD. La tecnica di soppressione era, inoltre, correlata alla sintomatologia ansiosa, al ripresentarsi del ricordo spiacevole dell'evento traumatico, all'iper-attivazione, oltre che alla sintomatologia depressiva. Ricerche precedenti hanno mostrato che alcuni profili di *coping* rispetto al dolore risultano predittivi della sintomatologia connessa a PTSD. Inoltre, è stato rilevato che pazienti affetti da dolore cronico che presentano un *coping* disfunzionale o difficoltà interpersonali siano più a rischio di sviluppo di sintomi riconducibili a PTSD (Gayle Beck, Gudmundsdottir, & Shipherd, 2003). È stato, altresì, evidenziato che la strategia della soppressione risulta associata ad un'esperienza di dolore più stressante rispetto ad altre tecniche, quali ad esempio l'accettazione (Masedo & Rosa Esteve, 2007). Come visto, questa strategia della soppressione risulta più frequentemente utilizzata tra i pazienti affetti da SF rispetto a un gruppo di soggetti sani; l'identificazione di questa tecnica come l'unica che si differenzia tra pazienti con o senza sintomi di PTSD sottolinea l'importanza di questo stile di *coping* passivo nella vasta quantità di pazienti con diagnosi simultanea di SF e PTSD. Le strategie di *coping* più frequentemente associate, secondo l'autore, a SF risultano quindi essere soppressione, ricerca di aiuto e sostituzione (Ablin, et al., 2008).

2.8. Aspetti neuropsicologici della Sindrome Fibromialgica

Il condizionamento operante, noto anche come apprendimento operante, è un processo mentale riconosciuto per lo sviluppo e il mantenimento del dolore cronico, in

cui la probabilità di un futuro comportamento specifico varia secondo le conseguenze che seguono questo comportamento. In altre parole, esperienze dolorose soggettivamente esagerate provocano ipersensibilità al dolore generando, in stati di dolore cronico, meccanismi di neuroplasticità (Bertolucci & de Oliveira, 2013). È stato dimostrato che l'apprendimento percettivo operante è diminuito nei pazienti con SF, ma i deficit nell'apprendimento sia della extra-sensibilizzazione percettiva sia dei meccanismi di assuefazione sembrano dipendere dalla co-presenza della Sindrome da Colon Irritabile. Questo sembra dovuto al fatto che i pazienti con SF e SCI siano più vulnerabili al rinforzo intrinseco della sensibilità al dolore, nell'ottica di una ipersensibilità viscerale prominente in aggiunta ad una ipersensibilità somatica connessa alle sindromi da dolore cronico (Becker, Kleinbohl, Baus, & Holzl, 2011). I pazienti con SF mostrano più deficit in compiti di richiamo libero che su prove di riconoscimento, le quali sono più resistenti agli effetti della riduzione attentiva e dei deficit di concentrazione. Pertanto, è stato proposto che deficit di memoria affetti dalla Sindrome siano più legati a fattori di attenzione che modulano l'efficienza del funzionamento memoria piuttosto che a processi di memoria primari. L'incapacità di gestione della distrazione sembra essere un problema di particolare importanza in questi pazienti, che si riflette nella loro difficoltà di concentrazione, difficoltà nella gestione della complessità, dei cambiamenti ambientali repentini, mostrando decrementi prestazionali ai test di memoria in presenza di distrazione (Ceko, et al., 2012; de Melo & Da-Silva, 2012). È stato, inoltre, suggerito che la memoria spaziale nei pazienti con diagnosi di SF potrebbe essere più ridotta di quella verbale, con deficit nelle fasi sia codifica che di immagazzinamento dei loro processi di memoria, a prescindere dalla presenza o meno di depressione (S. H. Kim, Kim, Nam, Han, & Lee, 2012). Oltre il 50% di questi pazienti lamentano confusione mentale e difficoltà di memoria di lavoro, episodica e semantica, nonché in astrazione e attenzione selettiva (Rodriguez-Andreu, et al., 2009). Prestazioni fisiche migliori sono associate a una maggiore cognizione riguardo l'attenzione, la velocità di elaborazione, il processo decisionale e funzioni esecutive generali (Cherry, Weiss, Barakat, Rutledge, & Jones, 2009; Cherry, Zettel-Watson, Chang, et al., 2012). La velocità di elaborazione, le capacità di *problem solving* e la capacità di allocare in modo flessibile l'attenzione sembrano correlati a un miglior mantenimento dell'equilibrio (Cherry, Zettel-Watson, Chang, et al., 2012). È possibile

che le attività fisiche comportino variazioni dell'attività infiammatoria o nel processo di neuroplasticità, trovando il loro esito anche in un miglioramento cognitivo. Scarsi punteggi alle misure del funzionamento esecutivo nei pazienti con SF non sembrano correlati a disturbi dell'umore; ma processi di *decision-making* a base emozionale sono stati associati a tratti di personalità quali l'ipersensibilità alla ricompensa (una possibile compensazione per dolore cronico nell'ottica di una ridotta captazione presinaptica della dopamina nel sistema limbico) o la mancanza di premeditazione (Verdejo-Garcia, Lopez-Torrecillas, Calandre, Delgado-Rodriguez, & Bechara, 2009). Per questi motivi, in questi pazienti, le risorse impiegate nel processamento del dolore non possono essere rese disponibili i compiti di funzionamento esecutivo come l'inibizione della risposta (Glass, et al., 2011). I deficit della memoria di lavoro possono derivare da interruzioni del *network* frontoparietale e tendono a correlare con il dolore associato o non associato a depressione e ansia (Seo, et al., 2012). Compiti di realtà virtuale hanno dimostrato la presenza di deficit nell'apprendimento spaziale in proporzione agli anni di malattia dei pazienti con SF insieme ad una minore capacità di memoria uditiva e spaziale, lacune che sono state attribuite a problematiche nelle funzioni dell'ippocampo (Canovas, Leon, Roldan, Astur, & Cimadevilla, 2009). Nel paziente con SF si riscontrano, tra l'altro, compromissioni nella fluenza verbale fonetica e semantica, accompagnate da una correlazione con sintomi neuropsichiatrici quali allucinazioni, irritabilità e ansia (de Melo & Da-Silva, 2012). Il fattore che sembra giocare un ruolo principale nella compromissione delle funzioni cognitive del paziente affetto dalla Sindrome è il dolore cronico, mentre depressione, ansia, lo stato fisico, fatica e disturbi del sonno appaiono come fattori dal ruolo subordinato (Reyes Del Paso, Pulgar, Duschek, & Garrido, 2012). I pazienti con diagnosi di SF riferiscono spesso l'uso di strategie cognitive per supportare la memoria e il loro senso di auto-efficacia compromesso nelle *performance* di memoria (Glass, 2009). Dolore e sintomi depressivi conducono a deficit significativi nei compiti cognitivi con carico emotivo, in particolare circa il controllo esecutivo, andando a compromettere i processi affettivi coinvolti nell'apprendimento associativo, nella memoria, nell'attenzione e nel *decision-making*. Le disfunzioni delle aree prefrontali nei pazienti con SF appaiono come responsabili della manifestazione di tempi di risposta rallentati e della scarsa capacità di inibire le informazioni irrilevanti. Risultano, inoltre, in difficoltà di gestione del processamento parallelo dovuto alle

risorse di processo limitate che si focalizzano sulla gestione del dolore cronico. Questi pazienti mostrano scarsa flessibilità cognitiva, perseverazione nell'errore e scarse capacità decisionali (Correa, Miro, Martinez, Sanchez, & Lupianez, 2011; Walteros, et al., 2011).

Nonostante queste evidenze, spesso le problematiche cognitive del paziente con SF rimangono poco riconosciute e scarsamente trattate. Questo, forse, a causa del fatto che la relazione tra i disturbi cognitivi lamentati soggettivamente e i test neuropsicologici oggettivi del paziente affetto da dolore cronico rimane ancora controversa (Landro, et al., 2013; Roth, Geisser, Theisen-Goodvich, & Dixon, 2005). Recentemente Landrø ha riaperto questo dibattito, trovando che la sintomatologia soggettiva del paziente con dolore cronico portata dal paziente fosse convalidata da una valutazione neuropsicologica oggettiva (Landro, et al., 2013). Come abbiamo visto, nel paziente con diagnosi di SF è stata dimostrata la presenza di scarse *performance* di memoria di lavoro e nelle funzioni esecutive (Bertolucci & de Oliveira, 2013). Tuttavia, il concetto di funzioni esecutive rappresenta un costrutto multifaccettato, composto da numerosi fattori, che richiamano differenti meccanismi cognitivi che possono coinvolgere l'attività di strutture cerebrali differenti. Considerare le funzioni esecutive come un'unità mono compartimentale non permette di identificare le sottili differenze nella sintomatologia lamentata dal paziente. Uno studio di Tesio (Tesio, et al., 2014) è andato a indagare i vari aspetti coinvolti nel meccanismo delle funzioni cognitive quali inibizione, *shifting*, aggiornamento e accesso (Fisk & Sharp, 2004; Miyake, et al., 2000). I risultati hanno indicato che i pazienti affetti da SF sono più compromessi nella memoria a lungo termine (sotto-scale differite del Test di Rey), nello *shifting* attentivo (Trail Making Test-B) e nei componenti di aggiornamento (Digit Span Backward) delle funzioni esecutive. Inoltre, sebbene l'accuratezza dei pazienti nella memoria di lavoro visuale sia comparabile con quella dei soggetti di controllo sani, i primi hanno mostrato un significativo rallentamento dei tempi di reazione (1-Back task). La sintomatologia riferita circa le funzioni della memoria esecutiva è varia e numerosa tra i pazienti affetti da dolore cronico e, come evidenziato dall'analisi condotta da Berryman, questa trova conferma in letteratura (Berryman, et al., 2013). In accordo con altri studi precedenti che hanno mostrato un rallentamento dei processi di risposta nei pazienti con SF (Seo, et al., 2012), i dati pazienti reclutati da Tesio si sono dimostrati più lenti

nell'identificare se uno stimolo fosse simile o differente ad uno presentato precedentemente. Seo e collaboratori ha, inoltre, osservato che nei test in cui viene richiesta una grande quantità di manipolazione (ad esempio condizioni di doppio *backward*), i pazienti con diagnosi di SF tendono a ridurre anche l'accuratezza (Seo, et al., 2012). I pazienti hanno mostrato difficoltà anche nella sotto-componente dello *shifting*, come già evidenziato dalla letteratura (Verdejo-Garcia, et al., 2009). La presenza di *performance* carenti in test complessi che coinvolgono l'interferenza o lo spostamento di attenzione sono state rilevate anche in altre patologie croniche (Moriarty, McGuire, & Finn, 2011). È da sottolineare che, nonostante la *performance* al Trail Making Test-B sia solitamente considerata una misura delle abilità di *shifting* (Abouafia-Brakha, Christe, Martory, & Annoni, 2011), questo test richiede anche abilità di aggiornamento. Quindi è possibile che queste scarse *performance* siano il risultato sia di deficit di *shifting* che di aggiornamento. La sotto-componente dell'aggiornamento, misurata dal Digit Span Backward, appare anch'essa compromessa. Sebbene nello studio il punteggio medio al Digit Span Backward risulti nella norma, appare comunque più basso rispetto ai soggetti di controllo sani. Questi risultati appaiono in linea con quelli ottenuti precedentemente da Cherry e colleghi (Cherry, Zettel-Watson, Shimizu, et al., 2012) e da de Melo (de Melo & Da-Silva, 2012), i quali hanno mostrato come il paziente affetto da SF ottenesse *performance* peggiori se comparato con soggetti con altre patologie reumatiche croniche. In linea coi risultati emersi in letteratura, Tesio non ha riscontrato deficit a carico delle sotto-componenti dell'inibizione o dell'accesso. Veldhuijzen, investigando la capacità dei soggetti con SF di inibire informazioni interferenti, ha riscontrato un rallentamento, ma una accuratezza uguale a quella dei controlli (Veldhuijzen, Sondaal, & Oosterman, 2012). Questi risultati possono, quindi, far propendere verso l'ipotesi di una problematica nella velocità del processamento mentale o nella velocità psicomotoria. L'evidenza che i pazienti con diagnosi di SF non presentino problematiche di accesso è ormai confermata: i pazienti affetti dalla Sindrome non mostrano compromissioni nella fluenza verbale sia fonemica (Suhr, 2003) che semantica (Cherry, Zettel-Watson, Shimizu, et al., 2012). Rispetto alla valutazione oggettiva della sintomatologia riferita soggettivamente dal paziente, i risultati hanno evidenziato una buona correlazione tra la sotto-scala di fluenza verbale del Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognition

Scale e i test di valutazione delle funzioni cognitive e della memoria di lavoro, suggerendo così che questa scala possa essere utilizzata come uno strumento di *screening* efficace per valutare oggettivamente la presenza di deficit cognitivi. Tuttavia va notato che non tutte le sotto-scale hanno mostrato una correlazione significativa. Quindi, sebbene i sintomi soggettivi possano essere utilizzati come uno strumento per la valutazione oggettiva dei deficit, sarebbe comunque auspicabile somministrare una valutazione neuropsicologica approfondita. Uno dei possibili fattori confondenti che possono rendere l'interpretazione dei questionari di auto-valutazione della sintomatologia poco chiara e attendibile è la presenza concomitante di disturbi dell'umore, molto frequente tra i pazienti affetti da dolore cronico (Torta & Ieraci, 2013). Ad esempio, Williams ha valutato la relazione tra la percezione del proprio funzionamento cognitivo e altri sintomi comunemente presenti nella SF, quali dolore, fatica, sintomatologia depressiva, ansiosa e problemi del sonno (D. A. Williams, Clauw, & Glass, 2011). I risultati hanno evidenziato che i domini di umore e fatica erano fortemente associati a "discognizione" (difficoltà di concentrazione, pensiero disorganizzato, problemi di memoria, problemi di concentrazione o attenzione) nei pazienti con SF, mentre il dolore era associato alla percezione di deficit di linguaggio ma non di attenzione o concentrazione. Lo studio di Tesio, in accordo con questi dati, ha evidenziato che le disfunzioni cognitive percepite non sono associate all'intensità del dolore. Così, non sono state trovate associazioni tra l'auto-valutazione del funzionamento cognitivo e i sintomi depressivi o di ansia. Il Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognition Scale è stato, infatti, strutturato al fine di minimizzare l'impatto del *distress* del paziente sui dati (Wagner, Sweet, Butt, Lai, & Cella, 2009). I sintomi cognitivi riferiti si sono rivelati correlati alla gravità della patologia, misurata attraverso il Fibromyalgia Impact Questionnaire. Questo risultato, data la capacità della scala di valutare l'impatto dei sintomi della SF sulla vita quotidiana del paziente e il fatto che i deficit cognitivi causano problematiche funzionali quotidiane, era atteso. Sia i deficit oggettivi che soggettivi, in particolare il rallentamento dei tempi di reazione e di *shifting*, hanno dimostrato una correlazione con la gravità della SF.

2.9. Epidemiologia

Nel 2011 il gruppo di ricerca di Wolfe ha proposto lo sviluppo di un questionario finalizzato alla ricerca clinica ed epidemiologica sulla patologia (Wolfe, et al., 2011). Gli studi epidemiologici trovano la loro utilità nella possibilità di ottenere una migliore comprensione della vastità della problematica all'interno della popolazione generale o in popolazioni specifiche, così da mettere in campo le risorse appropriate per un'assistenza adeguata alle persone affette da SF. La prevalenza di questa patologia è stata stimata grazie all'apporto di numerosi studi in svariati *setting*, aree, stati e in quattro continenti: Africa, America, Asia ed Europa. L'unico studio epidemiologico sin ora condotto in Africa ha indagato la prevalenza della problematica in Tunisia nel 2008 (Guermazi, et al., 2008). L'indice di prevalenza medio generale della SF si attesta al 2.7%, con una variazione tra il 0.4% in Grecia (Andrianakos, et al., 2003) e il 9.3% rilevato, appunto, in Tunisia (Guermazi, et al., 2008). In America è stato rilevato un valore medio del 3.1%, del 2.5% in Europa e dell'1.7% in Asia. Tra le donne l'indice di prevalenza medio si attesta al 4.2% e tra gli uomini al 1.4%, con un rapporto donna-uomo di 3:1. La maggioranza delle indagini condotte si riferisce a specifiche aree o città, mentre rimangono solo stimati gli indici di prevalenza nazionali in Canada (McNally, Matheson, & Bakowsky, 2006), Francia (Bannwarth, et al., 2009; Perrot, Vicaut, Servant, & Ravaut, 2011), Finlandia (Makela & Heliovaara, 1991), Germania (Branco, et al., 2010; Wolfe, Braehler, Hinz, & Hauser, 2013), Israele (Ablin, et al., 2012), Italia (Branco, et al., 2010), Portogallo (Branco, et al., 2010) e Spagna (Branco, et al., 2010; Mas, Carmona, Valverde, & Ribas, 2008). In Italia, i dati rivelano una prevalenza della SF nella popolazione generale del 3.7% (intervallo di confidenza 95%: 2.6-4.8). Tra le donne italiane la prevalenza della patologia si attesta al 5.5% (intervallo di confidenza 95%: 5.3-5.7), mentre tra gli uomini al 1.6% (intervallo di confidenza 95%: 1.5-1.7) (Branco, et al., 2010). L'utilizzo del nuovo *set* di criteri diagnostici divulgato dall'*American College of Rheumatology* nel 2010 è stato testato in tre studi recenti sulla popolazione statunitense (Vincent, et al., 2013), tedesca (Wolfe, Braehler, et al., 2013) e thailandese (Prateepavanich, Petcharapiruch, & Leartsakulpanitch, 2012). Sebbene i nuovi criteri abbiano dimostrato una maggiore sensibilità e minore specificità rispetto a quelli posti nel 1990, questo non ha avuto effetti di innalzamento nella

prevalenza all'interno degli studi epidemiologici (Wolfe, Braehler, et al., 2013). L'indice di prevalenza è stato, inoltre, valutato in svariate popolazioni specifiche (Assumpcao, et al., 2009; Cobankara, Unal, Kaya, Bozkurt, & Ozturk, 2011; C. Kim, Kim, & Kim, 2012; Topbas, et al., 2005). In uno studio recente condotto presso l'Istituto Auxologico Italiano si è indagato il tasso di prevalenza della SF all'interno della popolazione obesa italiana, ospedalizzata per un periodo di ricovero riabilitativo di quattro settimane, che è risultato essere del 27.7% (intervallo di confidenza 95%: 20-35.4), indice molto più elevato di quello riscontrato nella popolazione generale (Arreghini, Manzoni, Castelnovo, Santovito, & Capodaglio, 2014). I dati riguardo l'incidenza della SF sono stati raccolti in due studi. L'indagine di Fortseth (Forseth, Gran, & Husby, 1997) ha individuato 5.83 nuovi casi per 1000 persone per anno, all'interno di una popolazione di donne tra i 20 e i 49 anni. I dati di Weir (Weir, et al., 2006) segnalano, invece, 6.88 nuovi casi per 1000 persone per anno nella popolazione maschile e 11.28 nuovi casi per 1000 persone per anno in quella femminile. Impatto economico e costi sanitari connessi alla SF Nonostante il crescente interesse sull'impatto socioeconomico della SF, esistono ancora pochi dati che ne stimino efficacemente l'entità. Esistono attualmente alcune indagini che hanno verificato il rapporto costi-efficacia di alcuni trattamenti farmacologici. Lo studio di Lloyd e colleghi ha esaminato l'efficacia di un trattamento con pregabalin (dosi da 150mg o da 225mg due volte al giorno) su un campione di pazienti affetti da grave SF (punteggio globale alla *Fibromyalgia Impact Questionnaire* ≥ 59 , punteggio di dolore ≥ 6.5), comparata con l'utilizzo di un placebo, di duloxetina, milnacipran, gabapentina, tramadol e amitriptilina (Lloyd, Boomershine, Choy, Chandran, & Zlateva, 2012). Sono stati definiti come punteggi di efficacia un miglioramento $\geq 30\%$ al punteggio iniziale di dolore e le risposte "migliorato" e "molto migliorato" alla *Patient Global Impression of Change* (Yalcin & Bump, 2003). L'indagine ha concluso che l'utilizzo di pregabalin è una buona scelta, in termini di rapporto tra costi ed efficacia, per il trattamento della SF. Al *follow-up* di 1 anno, il pregabalin si è rivelato più economico ed efficace del trattamento con placebo, duloxetina, tramadol, milnacipran e gabapentina. Dai dati, però, è emerso che l'utilizzo di amitriptilina risulta il trattamento preferito e il più conveniente. Un altro studio condotto in Inghilterra ha comparato l'utilizzo di pregabalin, con dosaggi da 300mg o da 450mg al giorno, con un placebo, duloxetina, gabapentina, tramadol e amitriptilina

(E. Choy, et al., 2010). I criteri per valutare la gravità della SF e dei valori di miglioramento sono stati gli stessi utilizzati per lo studio menzionato in precedenza. In questo caso, però, i dati sono stati aggiustati secondo l'unità di misura QALY, impiegata nell'analisi costi utilità che combina insieme la durata della vita con la qualità della stessa. Ne è emerso che il costo per la società (rapportato ai valori 2008) per l'uso di 450mg di pregabalin è stato di 33'834US\$, per l'uso di gabapentina 59'601US\$, per l'uso di tramadol 172'607US\$. I dati hanno, inoltre, dimostrato la convenienza dell'utilizzo dei dosaggi di 300mg e 450mg di pregabalin rispetto all'uso di placebo e duloxetina. Ancora una volta, però, l'amitriptilina ha superato tutti gli altri trattamenti in termini di costi-efficacia. Uno studio condotto in USA su un arco temporale di 2 anni, ha indagato i vantaggi economici e clinici dell'uso di duloxetina per il trattamento della SF utilizzando il modello Markov (Beard, et al., 2011). Al fine di identificare una sequenza di trattamento di base sono state utilizzate le linee guida per l'utilizzo clinico degli antidepressivi triciclici (TCA), degli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), degli anticonvulsivi e degli oppioidi. Come per il precedente studio di Choy, i dati sono stati aggiustati secondo QALY. I risultati hanno permesso agli autori di concludere che la prescrizione di duloxetina come parte del trattamento standard per la SF consenta di allungare il tempo in cui il paziente riesce a tenere sotto controllo il dolore. Un'indagine prospettica condotta sul Sistema Sanitario Pubblico messicano, ha indagato il rapporto costi-benefici dell'utilizzo di amitriptilina (50mg/die), fluoxetina (80mg/die), duloxetina (120mg/die), gabapentina (900mg/die), pregabalin (450mg/die), tramadol con paracetamolo (150mg e 1300mg/die) e amitriptilina con fluoxetina (50mg e 80mg/die) (Arreola Ornelas, et al., 2012). Gli autori hanno utilizzato dati raccolti nel 2006 dall'Istituto di Sicurezza Sociale Messicano, espressi in Pesos messicani (MXN\$), allo scopo di recuperare i costi medici diretti dei trattamenti per SF. È stata utilizzata la Visual Analog Scale (Price, McGrath, Rafii, & Buckingham, 1983) per misurare il miglioramento della sintomatologia algica. I miglioramenti sul piano funzionale sono stati invece misurati tramite la somministrazione della FIQ. I dati raccolti hanno rivelato che il migliore controllo del dolore veniva ottenuto con l'utilizzo di pregabalin (44.8%), seguito da quello di gabapentina (38.1%) e duloxetina (34.2%). L'utilizzo di amitriptilina si è rivelato il più economico con una spesa complessiva di 9'047MXN\$ (696US\$), seguito dalla spesa di

10'184MXN\$ (783US\$) per la fluoxetina, di 10'866MXN\$ (836US\$) per amitriptilina con fluoxetina. È stato impostato, come *cut-off* per verificare l'effettiva diminuzione della sintomatologia algica, una diminuzione del 50% del dolore alla VAS e un miglioramento del 30% dei valori ottenuti alla FIQ. Al fine di ottenere un miglioramento secondo questi standard, sul piano del dolore e del funzionamento globale, i pazienti in cura con pregabalin dovevano sostenere una spesa annuale ulteriore di 50'000MXN\$, mentre i pazienti in terapia con amitriptilina 75'000MXN\$.

Le problematiche connesse al dolore cronico sono la causa più comune di congedo per inabilità al lavoro (Grodman, et al., 2011; C. M. Henriksson, Liedberg, & Gerdle, 2005; Mannerkorpi & Gard, 2012). Esse contribuiscono a una larga parte dei costi indiretti per la società e vanno a gravare sul paziente in termini economici, sociali, educativi e professionali. Il calo funzionale e la disabilità che derivano alla patologia conducono a importanti deficit di produttività e a una bassa qualità di vita connessa alla salute (Gormsen, Rosenberg, Bach, & Jensen, 2010). Quando la gravità della patologia aumenta, al paziente affetto da SF viene spesso chiesto un cambio di posizione lavorativa e mansione (C. M. Henriksson, et al., 2005; Mannerkorpi & Gard, 2012). Le ore lavorative vengono spesso diminuite del 50-75% e non è infrequente che il paziente perda il lavoro (Assefi, Coy, Uslan, Smith, & Buchwald, 2003; C. Henriksson & Liedberg, 2000; C. M. Henriksson, et al., 2005). La percentuale di donne che risulta essere in grado di mantenere la propria occupazione varia tra il 34 e il 77% (Assefi, et al., 2003; Gerdle, et al., 2008). Dalla letteratura, inoltre, emerge un tasso di disoccupazione che tra i pazienti affetti da SF si attesta tra il 51 e l'80.6% (Al-Allaf, 2007; Nanna Kurtze, Gundersen, & Svebak, 2001). I pazienti che riescono a mantenere la loro posizione lavorativa, però, sperimentano significative difficoltà nel mantenimento del proprio funzionamento sul lavoro. Da una vasta intervista condotta da Bennett è emerso che, tra i lavoratori affetti da SF, la produttività è risultata molto compromessa, con frequente assenteismo e una riduzione delle ore lavorative, come conseguenza della sintomatologia connessa alla patologia (R. M. Bennett, et al., 2007). Circa il 20% dei lavoratori ha lamentato disabilità, mentre il 6% ha dichiarato di usufruire di contributi economici per invalidi del lavoro. Le difficoltà riportate nell'ambito della vita privata riguardano principalmente le attività ricreative (97%), lavori domestici pesanti (93%) e difficoltà nel trasporto di oggetti pesanti (93%). Come

già menzionato, anche questo studio conferma una riduzione delle ore produttive di circa il 50-70%. La media dei giorni di assenteismo dal lavoro si attesta a 30 giorni (15%) all'anno (Kivimaki, et al., 2007; L. A. White, et al., 2008). In uno studio condotto su 7'260 lavoratori affetti da SF, 8'513 pazienti affetti da OA e 7'260 soggetti di controllo, è emerso che per il paziente affetto da SF ha 3 volte più probabilità di perdere il lavoro rispetto al gruppo di controllo e significativamente più probabilità anche ai pazienti affetti da OA (L. A. White, et al., 2008). Tra le maggiori cause di perdita di capacità produttiva tra i pazienti con SF troviamo fatica, dolore cronico, sonno inadeguato o non ristoratore, patologie correlate (ad esempio depressione e ansia) (Schaefer, et al., 2011). Il grado di occupazione, inoltre, dipende dal grado di severità della patologia: pazienti affetti da SF di grado lieve risultano occupati per il 71.4% (*full-time* o *part-time*), i pazienti con una patologia di grado moderato lavorano nel 61.2% dei casi, mentre solo il 28.5% dei pazienti con SF di grado grave ha un impiego. La disabilità, la disoccupazione e il pensionamento anticipato risultano correlati in modo diretto alla gravità della patologia, con un aumento dell'assenteismo del 52.6% tra i pazienti gravi, del 22.4% tra quelli di grado moderato e del 9.6% tra i pazienti affetti da SF lieve. Il 36.1% dei soggetti con SF ha riferito una disabilità totale. Recentemente sono stati condotti alcuni studi allo scopo di valutare l'impatto economico della SF sul sistema sanitario (Berger, Dukes, Martin, Edelsberg, & Oster, 2007; Hoffman & Dukes, 2008; Knight, et al., 2013; Penrod, et al., 2004; R. L. Robinson, et al., 2003; Silverman, et al., 2009; L. A. White, et al., 2008). Tra i ricercatori è emersa una sostanziale concordanza sulla connessione tra questa patologia e un importante carico economico. Una delle prime indagini condotte sull'argomento è stata quella di Wolfe e colleghi (Wolfe, Anderson, et al., 1997), che ha coinvolto 538 pazienti per 7 anni. I dati raccolti hanno rivelato che il costo medio per paziente per anno, il 1996, era di 2'274US\$, di cui la maggior parte imputabile a costi di ospedalizzazione (882US\$) e farmaci (731US\$). Due studi condotti negli Stati Uniti e in Francia e Germania hanno valutato l'utilizzo delle risorse economiche per la salute (*Healthcare Resource Utilization*, HRU) per 442 pazienti affetti da SF (203 negli Stati Uniti, 70 in Francia e 169 in Germania) (Knight, et al., 2013). Il dato di HRU è stato ottenuto tramite una revisione delle cartelle cliniche, valutando i costi di visite ambulatoriali, ospedalizzazioni, indagini diagnostiche e prescrizioni farmacologiche. La spesa viva a carico del paziente e il calo produttivo è

stato calcolato sulla base di un questionario *self-report* compilato dai soggetti. Molti pazienti hanno riferito di avere una prescrizione farmacologica (92% dei soggetti statunitensi, l'83% di quelli francesi e il 56% dei tedeschi), ma la maggioranza assumeva due o più farmaci (73% negli USA, 70% in Francia e 56% in Germania). Curiosamente, la tipologia di farmaci prescritti variava da area ad area, come la gravità della patologia e la soddisfazione percepita dal soggetto per l'efficacia della terapia. La media dei costi annuali diretti per paziente (dati riferiti al 2009) si è rilevata significativamente maggiore per i pazienti statunitensi (7'087US\$) che per i tedeschi (2'417US\$) o per i francesi (481US\$). Le spese indirette, che rappresentano la percentuale maggiore della spesa totale, si sono rivelate più elevate in Germania (10'001US\$) e in Francia (8'718US\$) che negli USA (6'431US\$). I dati hanno, infine, stabilito che il costo totale più elevato per paziente affetto da SF si trova negli Stati Uniti con 18'671US\$, seguito dalla Francia con 10'743US\$ e dalla Germania 10'132US\$. Le spese relative ai farmaci sono risultate molto più elevate in USA (3'419US\$) che in Francia (312US\$) o in Germania (606US\$). Probabilmente, correlata con la ridotta spesa farmacologica, in Francia si rileva una ridotta soddisfazione per l'efficacia dei farmaci se comparata con gli altri due Paesi. La probabile ragione di questa differenza più essere individuata nella scelta della *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense di approvare tre farmaci (duloxetina, pregabalin e milnacipran) per il trattamento della SF, mentre in Europa non esiste tale indicazione. Altresì, possono essere individuate differenze di costo dei farmaci da Stato a Stato e valutata la differenza tra la prescrizione di farmaci generici o di marca (Skaer, 2014). La spesa per le visite ambulatoriali, allo stesso modo, si è rivelata più elevata negli Stati Uniti (1'529US\$) che in Francia (297US\$) che in Germania (564US\$). Anche queste differenze possono essere imputabili a differenze di costo nazionali delle visite specialistiche. I ricercatori hanno, quindi, concordato sul porre un accento sull'entità del peso economico che la SF comporta sul sistema sanitario. Una vasta indagine condotta su un *database* di reclami amministrativi di 4699 dipendenti statunitensi ha comparato i costi diretti e indiretti della SF se comparati a un campione di soggetti sani, tra il 1996 e il 1998 (R. L. Robinson, et al., 2003). La spesa sanitaria totale annuale per i pazienti affetti da SF si è attestata a 5'945US\$ contro i 2'486US\$ dei soggetti sani, differendo significativamente ($p < 0.0001$). Anche la spesa medica diretta è risultata

significativamente differente tra i due gruppi: 4'393US\$ per i pazienti con SF e 1'939US\$ per gli altri soggetti ($p < 0.0001$). La prevalenza della disabilità è risultata doppia tra i pazienti affetti dalla Sindrome. Gli autori hanno, quindi, concluso che i costi 'nascosti' connessi alla disabilità e alle comorbidità possano aumentare in modo importante il peso economico totale della SF. Un'ulteriore ricerca condotta agli stessi autori (R. L. Robinson, et al., 2004) ha evidenziato come la spesa totale annuale (spesa diretta più spesa indiretta) per paziente con SF fosse di 5'163US\$, di 8'073US\$ per pazienti con depressione e di 11'899US\$ per i pazienti affetti sia da SF che da depressione. Un'indagine condotta nel 2005 da un istituto di previdenza statunitense ha rivelato che la spesa sanitaria media annuale per paziente affetto da SF era circa tre volte più elevata di quella di un gruppo di controllo (9'573US\$ vs 3'291US\$, $p < 0.001$), mentre i costi medi (inclusi i costi medici, non medici e il calo produttivo) sono risultati cinque volte più alti (4'247US\$ vs 822US\$) (Berger, et al., 2007). L'età media del campione dei pazienti affetti da SF era di 46 anni e il 75% dei soggetti era donna. Anche questo studio ha confermato che la Sindrome porta con sé una relativamente ampia schiera di patologie correlate, così come un ampio dispendio di risorse economiche. White e colleghi (L. A. White, et al., 2008), utilizzando un database di lavoratori costruito tra il 1999 e il 2005, hanno esaminato l'utilizzo delle risorse economiche per la salute (HRU) tra soggetti con SF, OA e controlli. I lavoratori affetti da SF hanno riferito, rispetto ai soggetti con OA, più problematiche connesse alla salute mentale (ad esempio ansia, depressione, disturbi del sonno), a fatica cronica e dolore cronico (ad esempio dolore lombare, dolore neurologico, cefalea, emicrania, dolore addominale, dolore al petto). Il numero di accessi al Pronto Soccorso si è rivelato più elevato tra i pazienti con SF, così come l'utilizzo farmaci – principalmente antidepressivi -, mentre sono risultati minori i ricoveri. L'utilizzo di analgesici, invece, si è rivelato più elevato tra i pazienti con OA. La spesa sanitaria totale per anno (diretta e indiretta) è stata di 11'829US\$ per i pazienti con SF e di 12'303US\$ per i soggetti con OA, dimostrando l'elevato impatto economico di entrambe le patologie. I dati esposti sin qui sono stati confermati da una ricerca di Chandran condotta tra il 2008 e il 2009 (Chandran, et al., 2012): i costi sanitari diretti e indiretti sono risultati correlati alla severità della patologia; i costi indiretti rappresentano, inoltre, la percentuale maggiore della spesa per tutti i livelli di gravità della SF. In questo senso, esistono delle differenze

significative nello stato occupazionale tra i soggetti ai vari stadi di gravità: mentre il 62% dei pazienti affetti da SF lieve hanno riferito di avere un'attività lavorativa a tempo pieno senza lamentare disabilità, solo il 19% di coloro i quali soffrono di SF grave hanno un impiego a tempo pieno e nel 36.1% dei casi lamentano disabilità. Tra i pazienti con SF moderata, il 36.7% è impiegata a tempo pieno e il 14.3% riferisce disabilità. La patologia correlata più frequente in tutti i gradi di gravità della Sindrome è stata quella connessa alle problematiche del sonno, in particolare insonnia. All'aumentare della severità della SF si associano più frequentemente sintomi depressivi, ansia, Disturbo Depressivo Maggiore. Allo stesso modo, si è rilevato un aumento della prescrizione di farmaci al crescere della gravità della patologia (in particolare antidepressivi, oppioidi e antiepilettici). La differenza nella spesa sanitaria media annuale tra i tre livelli di gravità della SF è risultata significativa (lieve: 10'219US\$, moderata: 26'217US\$, grave: 42'456US\$). Altri studi condotti in Austria, Olanda, Spagna, USA, Korea ed Europa hanno confermato le evidenze precedenti circa gli effetti della SF sulla qualità di vita connessa alla salute (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) e sul costo economico imposto alla società (Boonen, et al., 2005; Haviland, Banta, & Przekop, 2012; S. K. Kim, et al., 2013; Perrot, et al., 2012; Rivera, Rejas-Gutierrez, Vallejo, Esteve-Vives, & De Salas-Cansado, 2012; Winkelmann, et al., 2011). In nove anni, il costo ospedaliero per i pazienti affetti da SF negli Stati Uniti è stato di 1 miliardo di dollari (Haviland, et al., 2012). In Europa, circa il 75% della spesa medica per la Sindrome è stato rappresentato dai costi indiretti connessi al calo della produttività (Winkelmann, et al., 2011). Come si potrà dedurre dai dati appena presentati, oltre a rappresentare un costo significativo per l'intero sistema economico sanitario, la SF è una patologia che comporta un impegno monetario anche per il paziente. Il soggetto affetto da SF sono pazienti che presentano necessità di assistenza informale, assistenti ai lavori domestici, integratori alimentari speciali e altre terapie alternative (ad esempio, cure termali) (Boonen, et al., 2005; Zijlstra, Braakman-Jansen, Taal, Rasker, & van de Laar, 2007). Gli studi sui costi vivi sostenuti dai pazienti è, a tutt'oggi, scarsa. I diari compilati dai soggetti o i questionari mensili svelano che il numero totale di ore di assistenza ai lavori domestici, pagate e non pagate, si attesta rispettivamente a 107.5 e 66. Lo studio di Zijlstra ha riportato che il numero di ore annuali di assistenza informale richieste, in media, dai pazienti era di 152. Sulla base di

questi dati, si rende evidente come il solo costo di questi due fattori sommati possa raggiungere svariate migliaia di dollari all'anno. È stato recentemente condotto negli Stati Uniti uno studio volto a valutare, a seconda del grado di gravità del paziente, il costo sostenuto dal soggetto per i medicinali su prescrizione, non su prescrizione, trattamenti fisici, erbe, vitamine, integratori alimentari e servizi professionali per l'aiuto nelle attività di vita quotidiana (Chandran, et al., 2012). Il costo medio annuale sostenuto dal paziente affetto da SF è risultato significativo e connesso alla gravità della patologia: 1'560US\$ per i pazienti con SF lieve, 1'944US\$ per il soggetti con patologia moderata, 2'924US\$ per coloro i quali erano inscrivibili nella fascia maggiore di gravità. I costi valutati in Francia per il supporto professionale nelle attività di vita quotidiana, su dati raccolti nel 2008, hanno rivelato una spesa di 130US\$ per un grado lieve di patologia, 151US\$ per il grado moderato e 150US\$ per i pazienti più gravi (Perrot, et al., 2012). La spesa annuale sostenuta dai pazienti austriaci e olandesi si è attestata su 20334US\$, valore comparabile con quello riportato dai pazienti affetti da lombalgia cronica (2'193US\$) (Boonen, et al., 2005). Questo significativo impegno economico produce, ovviamente, un disagio ulteriore per il paziente con SF, già alle prese con le difficoltà di far fronte ad un calo delle ore lavorative, una riduzione del salario e una sempre maggiore disabilità nella vita quotidiana (Skaer, 2014).

2.10. Trattamenti

Gli obiettivi principali dei trattamenti volti alla SF sono alleviare il dolore, migliorare la qualità del sonno e aumentare il funzionamento fisico globale attraverso una riduzione dei tipici sintomi associati a questa sindrome (R. M. Bennett, et al., 2007). L'identificazione e il trattamento di tutte le fonti di dolore che possono essere presenti in aggiunta alla SF, come generatori periferici dolore infiammatorio o neuropatico (ad esempio, osteoartrite o patologie neuropatiche) o dolore viscerale (ad esempio, Sindrome del Colon Irritabile) sono fondamentali per una corretta gestione clinica della Sindrome (Arnold, 2009). Siccome dolore, depressione e altri sintomi connessi alla SF sono legati a cause ereditarie e ambientali, un approccio terapeutico poliedrico è spesso utile e necessario, implicando l'utilizzo sia di tecniche farmacologiche che non farmacologiche (Goldenberg, 2010). *L'American Pain Society*

(APS) e l'Association of the Scientific Medical Societies tedesca (AWMF) (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie) hanno attribuito il massimo livello di raccomandazione per esercizio aerobico, terapia cognitivo-comportamentale (CBT), amitriptilina e terapia multidisciplinare. Le linee guida APS (Buckhardt, et al., 2005) e AWMF, però, sono state redatte prima dell'approvazione del uso di pregabalin e duloxetina per il trattamento della SF da parte della Food and Drug Administration americana. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) ha attribuito il massimo livello di raccomandazione "A" a una serie di trattamenti farmacologici quali tramadolo, amitriptilina, fluoxetina, duloxetina, milnacipran, moclobemide, pirlindol, tropisetron, pramipexolo e pregabalin; un livello di raccomandazione "B" per l'esercizio aerobico. L'EULAR non ha fornito raccomandazioni a proposito dell'uso di ciclobenzaprina, trattamenti multidisciplinari, ipnoterapia, biofeedback o altri approcci complementari e di medicina alternativa (ad esempio agopuntura o omeopatia), mentre ha attribuito un livello di raccomandazione "D" alle terapie cognitivo-comportamentali – mentre APS e AWMF vi attribuiscono un livello di raccomandazione "A" – (Carville, et al., 2008). Mentre EULAR e AWMF non raccomandano l'uso di oppioidi, l'APS attribuisce un grado di raccomandazione a questa terapia di "C". APS e AWMF attribuiscono la stessa forza di raccomandazione ("B") all'uso di tramadolo, balneoterapia, ipnoterapia, biofeedback, pregabalin, fluoxetina, e duloxetina. Tutte e tre le linee guida raccomandano contro l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi (Hauser, Thieme, & Turk, 2010).

2.10.1. Trattamento farmacologico

Nel corso dell'ultima decade, l'utilizzo di antidepressivi triciclici (TCA), in particolare di amitriptilina, ha rappresentato il *gold standard* per il trattamento farmacologico della SF. Nonostante l'amitriptilina non abbia mai ricevuto una indicazione e approvazione ufficiale per il trattamento della Sindrome, questa presenta svariati vantaggi quali: la vasta disponibilità nella maggior parte dei Paesi, il costo relativamente basso e l'approvazione per il trattamento di l'approvazione per il trattamento di FMS, è disponibile nella maggior parte dei paesi del mondo,

relativamente a buon mercato, ed è approvato per il trattamento di sindromi da dolore neuropatico cronico e per la depressione. Da principio si è creduto che l'azione dell'amitriptilina riducesse l'intrusione delle onde alpha nel sonno *non-rapid eye movement* (non-REM) ma, attualmente, i dati suggeriscono che vi sia piuttosto un effetto sulla modulazione del dolore tramite serotonina e noradrenalina. Alcuni studi hanno identificato l'efficacia, nella gestione dei sintomi connessi alla SF, di pregabalin (un anticonvulsivante con legame al ligando $\alpha 2\text{-}\delta$) e due nuovi farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina: duloxetina e milnacipran. Questi tre farmaci hanno ricevuto approvazione ufficiale da parte della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della SF (U.S.F.D.A., 14/10/2014). Nello specifico, l'uso di pregabalin è stato approvato per la terapia della SF negli Stati Uniti e in Canada, oltre che in un certo numero di paesi del Sud America, Medio Oriente e Asia. La duloxetina è stata approvata in 25 paesi, oltre gli Stati Uniti; mentre la somministrazione di milnacipran è stata approvata negli Stati Uniti, in Argentina, in Australia e in Corea del Sud. A differenza della FDA, l'Agenzia Medica Europea (EMA) ha negato l'approvazione di questi tre farmaci (E.M.A., 2008, 2009, 2009): questi, infatti, secondo alcuni studi non hanno dimostrato una superiorità al placebo nella riduzione del dolore negli studi che includevano pazienti europei (Hauser, Urrutia, Tort, Uceyler, & Walitt, 2013; Uceyler, Sommer, Walitt, & Hauser, 2013). Tutti e tre questi farmaci, invece, sono approvati per il trattamento di ansia o disturbi depressivi, o entrambi, in alcuni Paesi europei.

L'efficacia nella riduzione del dolore di pregabalin, duloxetina e milnacipran viene compensata da minimi effetti avversi. Solitamente, la presenza di effetti avversi si limita a fastidi solitamente non gravi, quali sonnolenza, aumento di peso o edema periferico legati all'uso di pregabalin. Per quanto riguarda duloxetina e milnacipran, talvolta si verificano intolleranza cognitiva o gastrointestinale. Sebbene il presentarsi di effetti avversi gravi, quali sindrome serotoninergica e insufficienza epatica con l'uso di antidepressivi (Hauser, et al., 2013) e insufficienza cardiaca con pregabalin (Uceyler, et al., 2013) siano molto rari, il clinico dovrebbe prestarvi particolare attenzione. Il rischio di abuso di pregabalin è stato segnalato in alcune popolazioni sensibili, facendo sì che sia stato classificato come sostanza controllata Classe V negli Stati Uniti ("Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence," 24 April 2012). Il

rapporto beneficio-rischio sembra essere modestamente favorevole per i TCA, così come per gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI). Tuttavia, le evidenze a questo riguardo sono ancora scarse e dalla modesta qualità scientifica (Hauser, Wolfe, Tolle, Uceyler, & Sommer, 2012; Moore, Derry, Aldington, Cole, & Wiffen, 2012). Il confronto diretto tra TCA e SSRI con pregabalin e inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) risulta, in particolare, viziato per una serie di motivi. I dati relativi a TCA e SSRI sono basati sui primi studi condotti tra il 1986 e il 1998, in genere caratterizzati da campioni piccoli; i dati per pregabalin e SNRI, invece, risultano più robusti poiché raccolti su campioni di dimensioni molto più grandi e condotti tra il 2004 e il 2010. L'applicazione è più rigorosa della metodologia scientifica ha, inoltre, migliorato nel corso degli anni la qualità dei disegni sperimentali (Hauser, Wolfe, et al., 2012). Una crescente attenzione allo stato di salute globale del paziente, piuttosto che sul singolo sintomo, ha modificato gli *endpoint* primari indagati. Inoltre, il tasso di risposta sia al placebo che al nocebo è aumentato nel tempo (Hauser, Bartram-Wunn, Bartram, Reinecke, & Tolle, 2011; Hauser, Sarzi-Puttini, Tolle, & Wolfe, 2012). Pertanto, il confronto diretto tra TCA e SSRI con pregabalin o SNRI è tuttora poco chiaro. Sebbene gli studi randomizzati controllati siano capaci di fornire stime abbastanza precise degli effetti di un farmaco, l'efficacia di quest'ultimo viene probabilmente meglio valutata all'interno della vita reale del paziente, attraverso l'applicazione di studi osservazionali nella popolazione generale. Uso di TCA nei pazienti con recente diagnosi di SF è stata esaminata in base ai dati forniti da un database assicurativo privato negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2005. La durata media del trattamento farmacologico è stata di 158 giorni. Nel 60.8% si è reso necessario un aumento del dosaggio dei TCA in aggiunta ad altri farmaci. Nel 61.8% dei casi, i pazienti hanno modificato la terapia al termine del periodo con TCA, mentre il 22.8% dei pazienti ha proseguito in maniera discontinua la terapia con TCA senza passare ad altri farmaci (Reed, et al., 2012). Nel contesto della cura, quindi, l'utilizzo esclusivo di TCA presenta un'efficacia piuttosto limitata. Uno studio longitudinale della durata di 11 anni ha valutato gli effetti delle terapie farmacologiche su un campione di pazienti americani affetti da SD e registrati alla *National Data Bank* delle patologie reumatologiche. I farmaci sotto osservazione (pregabalin, gabapentina, duloxetina e milnacipran) hanno ricevuto approvazione ufficiale durante il periodo dello studio. Nel

corso di questi 11 anni, l'utilizzo dei farmaci è aumentato dal 10% al 39% nonostante non si siano rilevati miglioramenti su indici quali dolore, fatica e disabilità nella popolazione in studio. Con l'inizio della terapia con duloxetina, milnacipran o pregabalin si è registrato un miglioramento dei punteggi di dolore (2.8%), ma non si sono verificati miglioramenti sul piano della fatica o del funzionamento generale del paziente. Questi dati, di conseguenza, pongono quesiti sulla significatività clinica dei risultati ottenuti con la terapia farmacologica. Tuttavia, sebbene i dati non siano significativi, bisogna tenere in considerazione che, se il paziente prosegue la terapia in atto, si può dedurre un certo grado di soddisfazione. Il 25° e 50° percentile stimati nel tempo di sospensione dei farmaci è stato di 1 anno e 2.5 anni (Wolfe, Walitt, et al., 2013). In uno studio che ha valutato le risposte di pazienti affetti da SF, è emerso che i soggetti non tendevano a identificare i farmaci tra le dieci migliori terapie per la Sindrome. Le terapie farmacologiche, al contrario, venivano spesso percepite dai pazienti come dannose. Il pregabalin è stato identificato come il terzo farmaco più dannoso, la duloxetina come il sesto e l'amitriptilina come il settimo (Hauser, Jung, et al., 2012). Dati questi risultati e tenendo in considerazione le osservazioni condotte sull'esperienza clinica, non è difficile pensare che i reali benefici portati da queste terapie rimanga effettivamente limitato (Hauser, Walitt, Fitzcharles, & Sommer, 2014).

Accanto alle sostanze farmaceutiche citate in precedenza, esistono altre due sostanze che vengono spesso utilizzate nella pratica clinica per la SF, sebbene supportate da minori evidenze scientifiche: tramadolo e ciclobenzaprina.

Il tramadolo, blando agonista del recettore degli oppioidi μ e inibitore della ricaptazione dei serotonina e noradrenalina, viene comunemente impiegato nel trattamento della Sindrome (R. M. Bennett, et al., 2007; Hauser, Jung, et al., 2012). Purtroppo, nonostante il tramadolo sia l'unica sostanza appartenente alla classe degli oppioidi utilizzata in questo ambito, le evidenze circa la sua efficacia sono ancora poche. Uno studio che ha verificato l'efficacia nella riduzione del dolore e nel miglioramento della qualità di vita su 313 pazienti dopo 12 settimane di trattamento, ha sottolineato la superiorità di tramadolo e paracetamolo rispetto al placebo (R. M. Bennett, et al., 2005). Il 69% ha ottenuto una buona tolleranza al tramadolo, raggiungendo un buon beneficio sin dalle prime fasi della somministrazione. Dopo tre settimane, la terapia si è mostrata superiore al placebo nella riduzione della

sintomatologia algica, ma non ha prodotto miglioramenti nei punteggi alla scala Health-Related Quality of Life (HRQOL) (Russell, et al., 2000). Ne consegue che la terapia con tramadolo possa essere considerata un passo avanti rispetto all'impiego di analgesici da banco nel miglioramento del dolore, ma devono essere tenuti in considerazione gli effetti avversi che, sebbene minori di altri oppioidi, sono comunque presenti. Nessuna ricerca, sino a oggi, ha verificato l'efficacia del tapentadolo, sostanza con effetti simili al tramadolo ma con maggiori effetti sugli agonisti di norepinefrina e oppioidi.

La ciclobenzaprina, invece, è un miorilassante strutturalmente simile agli antidepressivi triciclici, di largo uso in Nord America (R. M. Bennett, et al., 2007), ma non disponibile nella maggior parte dei paesi europei. Una meta-analisi condotta nel 1990 su cinque studi randomizzati controllati, che includevano un totale di 392 pazienti, ha evidenziato che i pazienti trattati con ciclobenzaprina presentavano tre volte più probabilità di un miglioramento globale della patologia e la riduzione dei sintomi di dolore, oltre che dei disturbi del sonno, se confrontato con l'uso di un placebo dopo 4 a 24 settimane (Tofferi, Jackson, & O'Malley, 2004). Uno studio più recente condotto su 36 soggetti, ha dimostrato la superiorità di dosi basse di ciclobenzaprina, se confrontate con placebo, nel miglioramento della qualità del sonno a 8 settimane di *follow-up* (Moldofsky, Harris, Archambault, Kwong, & Lederman, 2011). Quindi, l'uso di ciclobenzaprina può essere considerata una valida opzione per il trattamento della SF, sebbene con evidenze limitate.

Sono state individuate, infine, sostanze usualmente prescritte ma che non vengono raccomandate per la terapia della SF: forti oppiacei e antinfiammatori non steroidei (FANS).

Purtroppo, sebbene manchino del tutto studi scientifici circa la loro efficacia, non è infrequente la prescrizione di oppiacei forti per il trattamento della Sindrome. Negli ultimi anni si è assistito a una crescita importante dell'utilizzo di farmaci oppiacei anche per patologie non tumorali, con conseguente preoccupazione per i rischi personali e sociali di questo *trend*. Un database sulle assicurazioni sanitarie private statunitensi, che ha raccolto i dati di 245.758 pazienti con SF, ha evidenziato come l'11.3% di essi ha ricevuto la prescrizione di oppiacei quotidiana (Painter & Crofford, 2013; Painter, Crofford, & Talbert, 2013). Allo stesso modo, in uno studio su circa sette milioni di soci di una società assicurativa in Germania ha verificato l'impiego di oppiacei nell'11% dei

pazienti affetti da SF (Marschall, Arnold, & Hauser, 2011). Un'indagine tedesca ha evidenziato come, in molti casi, i pazienti in trattamento con questo tipo di terapia ha vissuto un peggioramento della patologia ed è stato costretto alla sua sospensione a causa degli effetti avversi (Callejas Rubio, Fernandez Moyano, Navarro Hidalgo, & Palmero Palmero, 2003). Il consumo di oppiacei nella SF è stato associato, in uno studio di coorte prospettico su un centro canadese di terapia interdisciplinare del dolore, a effetti negativi sulla salute (Fitzcharles, Faregh, Ste-Marie, & Shir, 2013). In un'indagine tra le opinioni di consumatori in Germania, l'utilizzo di oppiacei forti per il trattamento della Sindrome è stato classificato come il più nocivo in assoluto (Hauser, Jung, et al., 2012). Le linee guida canadesi (Fitzcharles, Ste-Marie, et al., 2013) e tedesche (Hauser, Bernardy, Wang, & Kopp, 2012) hanno sconsigliato caldamente e all'unanimità la prescrizione di oppiacei, soprattutto sulla base della mancanza di prove scientifiche circa gli effetti avversi e i rischi correlati per il soggetto e per la società. Negli Stati Uniti i ricercatori hanno affermato che l'uso a lungo termine di oppiacei non risulta appropriato per il trattamento di SF, soprattutto a causa dell'interazione delle caratteristiche fisiopatologiche uniche di pazienti affetti dalla Sindrome e gli effetti associati all'uso continuativo di oppiacei (Painter & Crofford, 2013). La pratica comune di prescrivere narcotici con breve effetto, 'a richiesta' del paziente, per la gestione dei picchi di dolore non è ancora stata valutata né da studi clinici, né da linee guida. Tuttavia, questo tipo di prescrizione viene solitamente sconsigliato nelle linee guida sul trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica e del dolore non oncologico (Chou, et al., 2009). L'utilizzo di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) è frequente tra i pazienti affetti da SF, sia come farmaco prescritto dal Medico Reumatologo sia come terapia autosomministrata da banco. Prendendo in considerazione la crescente conoscenza dei rischi associati con l'uso continuativo di FANS, si rende necessaria una grossa attenzione nella prescrizione di questa categoria farmacologica ai pazienti con diagnosi di SF. In Germania, la percentuale di pazienti con SF che fanno uso di FANS si attesta a circa il 41% (Hauser, Jung, et al., 2012), mentre negli Stati Uniti l'utilizzo di ibuprofene si attesta al 36% (R. M. Bennett, et al., 2007). Le linee guida tedesche (Hauser, Bernardy, et al., 2012) hanno sollecitato l'attenzione sulla mancanza di superiorità dei FANS rispetto al placebo a 1 e 8 settimane di *follow-up* in quattro studi randomizzati controllati, con un totale di 181 soggetti, evidenziando anche la presenza

di potenziali effetti avversi quali sanguinamento gastrointestinale e rischi cardiovascolari per l'uso a lungo termine. Tuttavia, nelle ricerche statunitensi e tedesche sulla soddisfazione dei consumatori, hanno rilevato una discreta efficacia dei FANS, soprattutto per quei pazienti affetti da osteoartrosi e malattie reumatiche infiammatorie. Va sottolineato che l'utilizzo di elezione dei FANS rimane quello per la gestione del dolore nelle malattie reumatiche (Ramiro, et al., 2012).

Abbiamo, quindi, visto come le possibilità per il trattamento farmacologico della SF siano svariate e non prive di rischi. Nell'ottobre del 2010, la *Oregon Health & Science University* ha condotto una analisi sistematica della letteratura, allo scopo di verificare se esistesse effettivamente un tipo di terapia più efficace. Gli autori dell'indagine hanno identificato 47 studi eleggibili. I risultati hanno evidenziato come trattamenti a breve termine con paroxetina a rilascio immediato ottenesse risultati migliori di amitriptilina nel ridurre il dolore e migliorare la qualità del sonno. A sua volta, l'amitriptilina ha rivelato una uguale efficacia di ciclobenzaprina e nortriptilina. Utilizzando una meta-analisi per il confronto diretto degli studi, gli autori hanno indicato una debole evidenza circa differenze per farmaco per sintomo. L'uso di duloxetina è risultato superiore a quello di milnacipran per il sintomo del dolore, per i disturbi del sonno, per il tono dell'umore e per l'HRQOL. Sia duloxetina che milnacipran sono risultati superiori al pregabalin nel miglioramento del tono timico, mentre la somministrazione di pregabalin è stata più efficace di quella di milnacipran per migliorare la qualità del sonno. L'impiego di amitriptilina ha evidenziato risultati simili a quelli di duloxetina, milnacipran e pregabalin per il trattamento del dolore e della fatica. Sebbene si siano verificate differenze negli effetti avversi provocati dall'uso delle varie sostanze, non si sono evidenziate differenze significative nei tassi di abbandono della terapia o negli eventi avversi (B. Smith, Peterson, Fu, McDonagh, & Thakurta, 2011).

Se ne può dedurre che la terapia farmacologica non sia la soluzione definitiva al trattamento dei pazienti con diagnosi di SF. Nel caso di trattamenti farmacologici a lungo termine, una strategia può essere quella dell'utilizzo di una combinazione di farmaci, in genere in dosi più basse di quanto possa essere raccomandato dai produttori. Non esistono, però, prove che dimostrino l'efficacia di questa pratica, nonostante sia comune nella vita dei soggetti. I farmaci attualmente più studiati per il trattamento della

SF sono amitriptilina, pregabalin, duloxetina e milnacipran. Queste sono le sostanze che hanno ottenuto una raccomandazione come farmaci di elezione per il trattamento della SF da due recenti linee guida interdisciplinari (Eich, et al., 2012; Fitzcharles, Ste-Marie, et al., 2013). In generale, i dati sulla loro efficacia si sono rivelati robusti, anche se il beneficio medio rispetto al placebo è appaato modesto (Hauser, et al., 2013; Hauser, Wolfe, et al., 2012; Moore, et al., 2012; Moore, Straube, Wiffen, Derry, & McQuay, 2009; Sommer, et al., 2012; Uceyler, et al., 2013). Le prove sull'efficacia del trattamento con amitriptilina non è apparso così sostanziale come per gli altri farmaci (Moore, et al., 2012). In questo momento, i dati suggeriscono che non esistono differenze sostanziali in termini di efficacia tra duloxetina, milnacipran e pregabalin. Piuttosto, l'evidenza suggerisce che la maggior parte dei farmaci può fornire un miglioramento del dolore del 30% nella metà dei pazienti trattati farmacologicamente e che miglioramenti del 50% sono osservabili in circa un terzo dei soggetti. Questi benefici, tuttavia, non si traducono in un miglioramento globale del benessere del paziente, come misurato da *Short Form Health Survey-36* (SF-36). Nonostante il trattamento, la percezione della salute rimane sostanzialmente inferiore nel paziente affetto da SF rispetto alla popolazione generale (Straube, Derry, Moore, & McQuay, 2010). Ciclobenzaprina, SSRI quali fluoxetina e paroxetina, tramadolo con e senza paracetamolo dovrebbero essere considerati come opzioni di trattamento di seconda linea. Terapie con altri farmaci, come nabilone e quetiapina, rimangono invece a tutt'oggi sperimentali. L'impiego di un trattamento farmacologico dovrebbe essere valutato, dal medico e dal paziente, con attenzione e con riserve. Sebbene non siano supportate da studi scientifici, due linee guida recenti hanno fortemente scoraggiato l'utilizzo della terapia farmacologica come unica strategia terapeutica per la SF. La terapia farmacologica dovrebbe essere affiancata ad altre strategie, quali esercizio aerobico e/o fisioterapia, mantenendo l'obiettivo di somministrare il minimo quantitativo di farmaco efficace (Eich, et al., 2012; Fitzcharles, Ste-Marie, et al., 2013).

2.10.2. Interventi psicologici

In una recente revisione della letteratura condotta da Lami e colleghi su 58 articoli, si sono indagati i principali trattamenti psicologici per la cura della SF (Lami, Martinez, & Sanchez, 2013).

Lo studio ha raccolto i dati di un totale di 5'876 soggetti, suddivisi tra gruppo sperimentale e di controllo. Nel 41.4% dei casi gli studi hanno incluso gruppi misti composti da uomini e donne, mentre nel 58.6% degli studi il gruppo era composto esclusivamente da donne. Nella maggioranza dei casi, l'intervento psicologico è stato somministrato in gruppo (65.5%). In alcuni casi, l'intervento è stato sottoposto tramite telefono (Ang, et al., 2010) oppure via email (Gillis, Lumley, Mosley-Williams, Leisen, & Roehrs, 2006; González-Ramírez & Landero-Hernández, 2010; Smyth & Nazarian, 2006). Questi trattamenti a distanza hanno avuto il vantaggio di sopperire alle problematiche logistiche e di spostamento dei pazienti, ma hanno evidenziato lo svantaggio di una scarsa aderenza al protocollo (Gillis, et al., 2006; Smyth & Nazarian, 2006), specialmente in assenza di uno psicologo o di un tutor (González-Ramírez & Landero-Hernández, 2010). A questo riguardo, lo studio di Ang (Ang, et al., 2010) ha combinato un trattamento a distanza con un intervento standardizzato e la presenza di uno psicologo che monitorava l'andamento del trattamento via telefono. Altri studi hanno cercato di sopperire alla scarsa aderenza al trattamento proponendo un programma intensivo di gruppo per una settimana (Nelson & Tucker, 2006) o due (Cedraschi, et al., 2004; Luedtke, et al., 2005; Oh, et al., 2010; Pfeiffer, et al., 2003; Toussaint, Whipple, Abboud, Vincent, & Wahner-Roedler, 2012). Gli studi di Luedtke (Luedtke, et al., 2005), Oh (Oh, et al., 2010) e Pfeiffer (Pfeiffer, et al., 2003) hanno utilizzato il medesimo programma interdisciplinare che includeva elementi quali educazione al dolore, una sessione interattiva basata sulla teoria cognitivo-comportamentale, discussioni sui benefici dell'attività fisica, un training graduale di esercizi e terapia occupazionale. Tra questi trattamenti, troviamo anche quello di Toussaint (Toussaint, et al., 2012) che prevede l'utilizzo di una tecnica denominata "*amygdala retraining*", applicata all'interno di un programma della durata di 2 ore e mezza. Questa tecnica mira a decondizionare alcune risposte emotive, come la paura, che vengono mediate dall'amigdala, allo scopo di migliorare la sintomatologia connessa

alla SF. I pazienti, dopo il trattamento, erano incoraggiati ad applicare il meccanismo imparato, ottenendo miglioramenti a 6 e 12 mesi sia sull'impatto della malattia sia sulla qualità di vita (Oh, et al., 2010). I miglioramenti sono stati ottenuti anche sul piano della sintomatologia algica, del benessere fisico e del distress. Tuttavia, una importante limitazione di questo tipo di intervento è che non vi è alcuna garanzia che i risultati non siano legati alla presenza di variabili esterne non controllate dal protocollo. Questo perché, oltre alla mancanza di un gruppo di controllo, non vi è garanzia che i pazienti aderiscano alle tecniche apprese dopo la fine del trattamento. Pertanto, le modalità di trattamento che sono continue nel tempo appaiono, in letteratura, come le più comuni. Nel 55.2% degli studi valutati dalla revisione della letteratura, gli interventi hanno avuto una cadenza settimanale. Nel 63% si sono svolte dalle 4 alle 12 sessioni di trattamento. La durata media dell'intervento è stata di circa 25 ore. I programmi di trattamento multidisciplinari e multimodali hanno, come ci si può attendere, richiesto più ore. In questi interventi multimodali, sono stati utilizzati prevalentemente esercizio fisico, educazione circa la malattia, rilassamento, terapia cognitivo-comportamentale (Alda, et al., 2011; Ang, et al., 2010; Carbonell-Baeza, et al., 2011; Comeche-Moreno, Fernández, & de la Fe, 2010; Edinger, Wohlgemuth, Krystal, & Rice, 2005; Goldenberg, Kaplan, & Nadeau, 1994; González-Ramírez & Landero-Hernández, 2010; K. J. Jensen, Kosek, & Wicksell, 2012; Miro, Lupianez, et al., 2011; Nielson, Walker, & McCain, 1992; Redondo, et al., 2004; Rodero, Garcia, Casanueva, & Sobradiel, 2008; Sales, Feldman, & Natour, 2008; Sanchez, et al., 2012; Thieme, Gromnica-Ihle, & Flor, 2003; van Koulil, van Lankveld, et al., 2008; van Koulil, et al., 2010; Vazquez-Rivera, et al., 2009; Vlaeyen, et al., 1996; K. P. White & Nielson, 1995; D. A. Williams, et al., 2002; Woolfolk, Allen, & Apter, 2012), terapia razionale emotiva (Kroese, et al., 2009), terapia occupazionale (Cedraschi, et al., 2004; Luedtke, et al., 2005; Nielson, Harth, & Bell, 1997; Oh, et al., 2010; Pfeiffer, et al., 2003), arte terapia (Kroese, et al., 2009), neuro/biofeedback (Buckelew, et al., 1998; Caro & Winter, 2011; Gunther, Mur, Kinigadner, & Miller, 1994; Kayiran, Dursun, Dursun, Ermutlu, & Karamursel, 2010; Kravitz, Esty, Katz, & Fawcett, 2006; Mueller, Donaldson, Nelson, & Layman, 2001; van Santen, et al., 2002; Wigers, Stiles, & Vogel, 1996), terapia comportamentale (de Voogd, Knipping, de Blécourt, & van Rijswijk, 1993; Lundervold, Talley, & Buermann, 2008; Nicassio, et al., 1997; Thieme, Flor, & Turk, 2006),

psicoeducazione (Burckhardt, Clark, & Bennett, 2005; Luciano, et al., 2011; Nelson & Tucker, 2006), mindfulness (Astin, et al., 2003; Grossman, Tiefenthaler-Gilmer, Raysz, & Kesper, 2007; Singh, Berman, Hadhazy, & Creamer, 1998; Toussaint, et al., 2012) e ipnosi (Castel, Salvat, Sala, & Rull, 2009; Haanen, et al., 1991; Martinez-Valero, et al., 2008).

Nei lavori di revisione precedenti, tra le questioni riscontrate per la terapia cognitivo-comportamentale, si è indagato quali effettivamente fossero i componenti efficaci della terapia e per quale tipologia di pazienti (Morris, Bowen, & Morris, 2005). Alcune componenti, come la psicoeducazione, sono risultate condivise dalla maggior parte dei programmi. Lo scopo dei trattamenti psicoeducativi è fornire la maggior parte delle informazioni al paziente sul processo psicologico che può mantenere o aggravare il problema del dolore. Dalla revisione, il contenuto di questo trattamento, però, non è risultato chiaro. Nella maggioranza dei casi la prima ora di trattamento è stata utilizzata per fornire informazioni circa le caratteristiche e la natura della Sindrome, come i sintomi principali, le patologie più frequentemente associate, i benefici di una dieta sana e dell'esercizio fisico, i possibili trattamenti farmacologici e non farmacologici (Burckhardt, et al., 2005; Luciano, et al., 2011). Nello studio condotto da Luciano e collaboratori, le sessioni di psicoeducazione sono state svolte da un medico reumatologo (Luciano, et al., 2011); in quello di Nelson e Tucker, invece, da infermieri e basati sul tema della catastrofizzazione (Nelson & Tucker, 2006). In nessuno di questi studi però, sebbene sia una componente fondamentale di questo tipo di trattamento, è stata valutata l'efficacia dell'informazione stessa nel migliorare il quadro clinico dei soggetti. Alcuni elementi psicoeducativi risultano particolarmente interessanti. Ad esempio, può essere importante spiegare ai pazienti quali sono i fattori psicologici coinvolti nell'esperienza di dolore, sulla base di un paradigma bio-psico-sociale. Altresì, è utile specificare che lo scopo del trattamento cognitivo-comportamentale non è quello di eliminare il dolore, ma di allenare il paziente a rispondere efficacemente e a gestire i sintomi a esso associati. Nello studio di Williams e colleghi viene fatto riferimento alla Teoria del Cannello del dolore (Melzack & Wall, 1964), sottolineando come la percezione nocicettiva venga modulata da fattori quali le emozioni, i pensieri e da componenti sociali (D. A. Williams, et al., 2002). Secondo il modello 'paura-evitamento' del dolore proposta da van Koulil (van Koulil, van Lankveld, et al., 2008;

van Koulil, et al., 2010), meccanismi quali l'ansia, la paura del dolore e la catastrofizzazione generano comportamenti di evitamento e ipervigilanza i quali, a loro volta, aumentano la disabilità e le complicanze associate al dolore (Leeuw, et al., 2007). In entrambi questi studi, l'autore ha modificato il trattamento per adattarlo alle caratteristiche del paziente, che può presentarsi come passivo (comportamenti di evitamento) o attivo (non accettazione dei limiti imposti dalla patologia, associato a fatica). Questo trattamento è stato applicato a pazienti con SF caratterizzati da alti livelli di umore depresso e ansia, quindi considerati ad alto rischio. I risultati dello studio hanno riscontrato significativi miglioramenti, tra questi pazienti, su indici quali l'intensità del dolore, la fatica, il funzionamento quotidiano e l'ansia, l'umore depresso, se comparati con un gruppo di controllo (van Koulil, et al., 2010). Questi risultati sono apparsi in linea con una revisione della letteratura condotta da Lohnberg che dimostra il successo della terapia cognitivo-comportamentale nel ridurre la paura e i comportamenti di evitamento del dolore in pazienti affetti da dolore cronico (Lohnberg, 2007). Se ne può, quindi, dedurre che i trattamenti cognitivo-comportamentali siano mirati alla modifica dei pensieri e dei comportamenti disfunzionali tramite tecniche cognitive, come ad esempio la ristrutturazione, o tecniche di attivazione comportamentale (Lundervold, et al., 2008), quali la pianificazione di attività quotidiane che siano coerenti con i valori personali del paziente e tecniche di condizionamento operante indirizzate ad aumentare comportamenti sani incompatibili con il dolore (Thieme, et al., 2006; Thieme, et al., 2003). In una ricerca di Voogd, condotta con questo approccio comportamentale, sono state incluse sessioni di *training* di coppia allo scopo di modificare le circostanze comportamentali associate alla sintomatologia algica (de Voogd, et al., 1993). La maggioranza degli interventi psicologici per la SF ha incluso *training* per le abilità sociali, per l'assertività, per le strategie di *problem-solving*, per le abilità di *coping* così da aumentare l'auto-efficacia e percorsi di rilassamento proposti attraverso varie tecniche, quali immaginazione guidata, respiro profondo e controllato, rilassamento progressivo. L'inclusione di queste tecniche viene giustificata, a livello teorico, dall'evidenza che questi fattori fungono da mediatori o modulatori del disagio e della disabilità associati alla patologia. Data la crescente evidenza di una associazione tra scarsa qualità del sonno, dolore e umore depresso (M. T. Smith, Edwards, & McCann, 2007), tre studi, nei quali è stata applicata una teoria cognitivo-

comportamentale, si sono focalizzati proprio sui disturbi del sonno nella SF (Edinger, et al., 2005; Miro, Lupianez, et al., 2011; Sanchez, et al., 2012). I risultati raccolti hanno evidenziato che le patologie caratterizzate da interruzione del sonno profondo (onde lente) tendono a generale ipersensibilità agli stimoli dolorosi, aumentando i sintomi di dolore muscoloscheletrico (Moldofsky, 2010). Il trattamento ha previsto che i pazienti fossero informati circa i processi di sonno normali e patologici, i ritmi circadiani e la loro relazione con il dolore. Sono stati, inoltre, proposte tecniche specifiche per migliorare il problema dell'insonnia quali: igiene del sonno, restrizione del sonno, controllo degli stimoli e terapia cognitiva volta a chiarire i malintesi a proposito di questo tema (Miro, Lupianez, et al., 2011; Sanchez, et al., 2012). Questo trattamento, rispetto a un gruppo di controllo, ha mostrato per i pazienti risultati significativi a proposito delle variabili soggettive riferite alla qualità del sonno (Edinger, et al., 2005; Sanchez, et al., 2012), nello studio polisonnografico (Sanchez, et al., 2012) e in alcune misure neuropsicologiche (Miro, Lupianez, et al., 2011). Una recente revisione di articoli con pazienti affetti da dolore cronico ha concluso che la terapia cognitivo-comportamentale ottiene miglioramenti significativi sul piano della qualità del sonno e, come conseguenza, sul tono dell'umore, sul benessere soggettivo e circa la fiducia nella propria capacità di gestire il sintomo dolore. Sorprendentemente, questi miglioramenti ottenuti sul sonno non hanno comportato una riduzione dell'entità del dolore (Tang, 2009). Tra le tecniche utilizzate allo scopo di migliorare la qualità del riposo troviamo anche l'ipnosi. I tre studi che hanno utilizzato questa tecnica (Castel, et al., 2009; Haanen, et al., 1991; Martinez-Valero, et al., 2008), hanno richiesto ai pazienti una partecipazione attiva al fine di ottenere una maggiore gestione del dolore (Capafons, 2004). L'ipnoterapia di tipo cognitivo è stata utilizzata per il trattamento di una discreta varietà di malattie da dolore cronico, come il cancro, la lombalgia, l'artrite e il disturbo temporomandibolare con i risultati positivi. Tuttavia, a causa dei frequenti limiti metodologici degli studi presenti in letteratura, l'uso di ipnoterapia per i soggetti con SF è oggi consigliato solo come intervento complementare (Elkins, Johnson, & Fisher, 2012). Negli studi condotti da Castel e colleghi (Castel, et al., 2009) e Martínez-Valero (Martinez-Valero, et al., 2008), l'ipnosi è stata combinata con un trattamento cognitivo comportamentale, portando a miglioramenti significativi sulla dimensione affettiva del dolore e sul funzionamento generale del paziente. Una recente pubblicazione ha

analizzato dati a 6 mesi di follow-up sul trattamento svolto da Castel ha evidenziato risultati significativamente migliori sugli indici di angoscia in seguito ad un trattamento cognitivo comportamentale accostato a ipnoterapia, se confrontato con un trattamento farmacologico (Castel, Cascon, Padrol, Sala, & Rull, 2012). Per il trattamento della SF, in letteratura si è evidenziata la presenza anche di trattamenti psicologici volti a produrre cambiamenti oggettivi su alcuni biomarcatori, utilizzando tecniche di *biofeedback* o *neuro-biofeedback* (EGG-BF) (Buckelew, et al., 1998; Caro & Winter, 2011; Gunther, et al., 1994; Kayiran, et al., 2010; Kravitz, et al., 2006; Mueller, et al., 2001; van Santen, et al., 2002; Wigers, et al., 1996). In questi studi, l'intervento è stato svolto utilizzando *software* specifici con lo scopo di correggere le anomalie nel ritmo elettroencefalografico dei pazienti affetti dalla Sindrome, attraverso il rafforzamento di frequenze desiderate o l'inibizione (*nonreinforcement*) dell'ampiezza di quelle indesiderate. Questa tecnica è stata applicata ai pazienti in modo non invasivo e interattivo (Mueller, et al., 2001; Wigers, et al., 1996). Gli studi che hanno impiegato questa metodologia, hanno svolto un numero variabile di sedute tra le 20 e le 52, con una durata per sessione tra i 15 e i 30 minuti. Tra gli approcci al trattamento della SF che, sebbene considerati alternativi, hanno recentemente ricevuto ampia accettazione da parte della comunità scientifica troviamo interventi di *mindfulness*. In letteratura sono individuabili quattro studi che hanno incluso interventi basati su questa tecnica, uno dei quali valutato un programma di riduzione dello stress basato su tecniche di *mindfulness* (Grossman, et al., 2007), uno studio ha fornito un intervento cognitivo-comportamentale con elementi che rimandavano alla connessione mente-corpo (Singh, et al., 1998), uno studio era esclusivamente basato su un *training* di *mindfulness* (Astin, et al., 2003), mentre un altro ha avuto come obiettivo quello di una riqualificazione dell'amigdala attraverso nozioni basate sulla relazione mente-corpo (Toussaint, et al., 2012). Questi programmi terapeutici prevedono lo sviluppo della capacità di essere pienamente consapevole del momento presente, senza giudicare o reagire sia alle esperienze interne

(sentimenti, i pensieri, le emozioni) sia agli stimoli esterni, affiancati da esercizi di meditazione, yoga e qigong (una tecnica che integra elementi di medicina tradizionale cinese e arti marziali e prevede meditazione, concentrazione mentale, controllo della respirazione e particolari movimenti di esercizio fisico) (Astin, et al., 2003). L'intensità, la frequenza e la durata totale del trattamento erano paragonabili a

quelli del trattamento cognitivo comportamentale. I risultati di questi studi hanno dimostrato miglioramenti sul piano della sintomatologia algica, del tono dell'umore, dell'ansia e della qualità di vita nei pazienti affetti da SF. Risultati positivi sono stati osservati anche in una recente revisione (Veehof, Oskam, Schreurs, & Bohlmeijer, 2011). Tuttavia, sia Veehof che Kozasa (Kozasa, et al., 2012), hanno concluso che tali interventi non possano essere considerati più efficaci dei trattamenti cognitivo comportamentali, sottolineando le problematiche metodologiche connesse a questo tipo di studio.

In conclusione si può affermare che il trattamento psicologico per la SF si è sviluppato allo scopo di migliorare i vari aspetti sintomatologici di cui il soggetto soffre. Nella maggior parte degli interventi che abbiamo citato, i trattamenti sono stati mirati a una riduzione dei sintomi diretti della malattia come il dolore, la fatica e i disturbi del sonno. La letteratura ha evidenziato la presenza di trattamenti principalmente basati sulla teoria cognitivo-comportamentale e su trattamenti multimodali. Altri studi hanno avuto come obiettivo quello di migliorare altri indici, quali angoscia, depressione, ansia e l'impatto della malattia. I migliori risultati sono stati ottenuti quando sono stati proposti trattamenti combinati. In letteratura sono stati, invece, poco indagate variabili quali la catastrofizzazione connessa al dolore, l'auto-efficacia, ansia connessa al dolore e le strategie di *coping* verso quest'ultimo. È importante sottolineare che gli strumenti utilizzati per la valutazione delle variabili sono risultati eterogenei. Molti studi hanno utilizzato il *Visual Analogue Scale* (VAS) per una quantificazione del dolore, della fatica e della qualità del sonno, ottenendo spesso dati incompleti. Uno strumento utile e spesso utilizzato per la misurazione dell'impatto della patologia sulla vita dei pazienti è risultato il *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (Burckhardt, et al., 1991). La psicologia è una disciplina dove coesistono una varietà di paradigmi, il che contribuisce all'esistenza di altrettanti trattamenti per la SF. Tra questi, gli approcci a impronta cognitivo comportamentale sono stati ben sviluppati e largamente studiati in letteratura. Sebbene i trattamenti cognitivo comportamentali abbiano dimostrato di essere parzialmente efficaci nel trattamento della Sindrome (Bernardy, Fuber, Kollner, & Hauser, 2010), le evidenze scientifiche sostengono che questa debba essere integrata da elementi multimodali (quali farmacoterapia e fisioterapia), come raccomandato dalle varie linee guida emanate sull'argomento (AWMF & AQuMed, 2001; Buckhardt, et al.,

2005). Inoltre, gli obiettivi del trattamento devono essere impostati dai clinici tenendo conto delle circostanze specifiche portate paziente e dalla varietà dei sintomi associati alla SF, oltre che dal suo livello di funzionamento globale, dai disturbi del sonno, dell'umore, dalle strategie di *coping* che il paziente possiede e dalla tendenza alla catastrofizzazione. In un contesto di sanità pubblica, appare fondamentale valutare il rapporto costo-beneficio di ogni trattamento. Appare quindi evidente la necessità di studi di efficacia metodologicamente più rigorosi e controllati (Moher, et al., 2010) allo scopo di valutare e confrontare l'efficacia di tutti i tipi di trattamento proposti per la SF, definire i componenti specifici che riflettono i migliori risultati e identificare le caratteristiche del paziente che possono rendere più probabile il successo terapeutico.

3. Ipnosi e psicoterapia ipnotica

Quello dell'ipnosi è un fenomeno che trova le sue radici sia nella storia sia nel sostegno di applicazioni cliniche e di ricerca contemporanea. Mentre possiamo trovare l'esistenza di pratiche simili all'ipnosi sin dai tempi antichi (Gauld, 1995), l'origine del termine '*hypnotism*' è attribuita a James Braid (1785-1860). Nei primi anni del 1800, il Dottor Braid aveva adattato il metodo del mesmerismo alla sua pratica medica pensando, inizialmente, che il processo fosse simile a una sorta di sonno artificiale. Per questo motivo, coniò il termine dalla parola greca '*hypnos*' (Braid, 1853). Tuttavia, più tardi, si rese conto che durante l'ipnosi i suoi pazienti non si trovavano in uno stato di sonno, concludendo che in questo fenomeno fossero coinvolti una concentrazione dell'attenzione ed uno stato di assorbimento mentale (H. Spiegel & Spiegel, 2004; Tellegen & Atkinson, 1974). In realtà, il soggetto, pur manifestando in genere una maggiore rilassatezza, durante la trance ipnotica risulta molto più vigile che nello stato di veglia: la sua attenzione è tuttavia concentrata sul rapporto, che si stabilisce in modo particolare attraverso la comunicazione non verbale, con l'ipnotizzatore e sui propri processi interni (Erickson, 1983). Si tratta fondamentalmente dello stesso fenomeno che avviene quando una persona è concentrata in una determinata attività e perde parte della disponibilità a percepire e a lasciarsi coinvolgere dagli altri stimoli circostanti. Da allora sono emerse svariate definizioni di questo fenomeno, senza trovare però una vasta unanimità.

3.1. Cos'è l'ipnosi – Definizione

Una definizione univoca di ipnosi, come è evidente, risulta fondamentale per la ricerca scientifica, ma il tentativo di definire l'ipnosi sotto diverse prospettive teoriche

ha dato origine a controversie circa il significato reale di ipnosi. Il disaccordo si è, quindi, creato per due ordini di motivi. In primo luogo, la natura dei meccanismi che sono alla base degli effetti di ipnosi rimangono ancora non del tutto conosciuti. In secondo luogo, una definizione posta sotto un determinato orientamento teorico, inevitabilmente comporterà discussioni circa la loro esattezza. Per esempio, alcuni hanno definito ipnosi come una procedura mentre altri, allo stesso tempo, l'hanno identificata come un prodotto di una procedura (Nash, 2005). Anche se l'intento di questi diversi approcci è stato quello di individuare una definizione operativa univoca, il risultato che ne è derivato è una ulteriore confusione su ciò che potesse essere definito 'ipnosi' e dei suoi derivati come 'induzione ipnotica', 'ipnotizzabilità' e 'ipnoterapia'.

La Divisione 30 dell'*American Psychological Association* (APA) ha affrontato questa problematica ponendo due successive definizioni del termine nel 1993 e nel 2003.

La definizione del 1993 è stata sviluppata con lo scopo di produrre una dichiarazione che facesse concordare le persone con punti di vista divergenti sull'ipnosi e che i membri della Divisione 30 potessero utilizzare come punto di riferimento per fornire informazioni utili alle persone, come i clienti, non esperte sulla materia ma interessate all'ipnosi (Kirsch, 1994a). La definizione del 1993 riflette le posizioni di un certo numero di ricercatori che sostengono diverse prospettive teoriche ma, più in generale, identifica l'ipnosi come una procedura *“durante la quale un professionista della salute o un ricercatore suggerisce a un cliente, paziente o un soggetto di esperire cambiamenti nelle sensazioni, percezioni, pensieri o nel comportamento (p. 143)”*. La definizione comprende anche un elenco di vari usi dell'ipnosi, affermando che *“l'ipnosi è stata utilizzata per il trattamento del dolore, della depressione, dell'ansia, dello stress, dei disturbi del comportamento e di molti altri problemi psicologici e medici (p. 143)”*. Dopo la pubblicazione ufficiale della definizione nel 1994, sono emerse una serie di preoccupazioni e la consapevolezza che la definizione fosse insoddisfacente. La definizione è stata criticata come eccessivamente lunga e aggravata da notevoli limiti teorici. Ad esempio, il concetto di 'stato' non è stato menzionato, facendo percepire la definizione come una polarizzazione teorica verso meccanismi socio-cognitivi precostituiti. Inoltre, l'elenco delle applicazioni descritte non è risultato sufficientemente esaustivo, lasciando pensare che il trattamento ipnotico fosse

appropriato solo per le condizioni elencate. Inoltre, la definizione non sembrava tenere conto di concetti quali l'auto-ipnosi o chiara di distinguere tra induzione ipnotica e l'ipnosi (Barabasz, 2005; Kirsch, 1994b).

Poco dopo la pubblicazione della prima definizione nel 1994, una commissione esecutiva della Divisione 30 dell'APA ha affrontato queste problematiche. La revisione, però, si è rivelata un compito arduo, implicando che la definizione del 1994 rimanesse ancora valida per tutta la decade successiva. In un primo momento sono stati istituiti svariati sotto-comitati allo scopo di sviluppare una definizione linguisticamente più chiara. Tuttavia, questo lavoro non portò a dei risultati di consenso, portando allo scioglimento dei sotto-comitati nel 2002. Venne così creato un unico comitato che aveva come obiettivo quello di identificare una nuova definizione di ipnosi, più breve, e di eliminare la lista di utilizzi dell'ipnosi. Il comitato era formato da Arreed Barabasz, Deidre Barrett, James Council, Joseph Green, Steve Kahn, John Kihlstrom, Michael Nash, Roger Page e David Spiegel. Contemporaneamente, durante la Conferenza sul Brain Imaging e sull'Ipnosi dell'Università del Tennessee (UTCBIH) sono stati convocati 13 ricercatori con particolare interesse sui correlati neurologici del fenomeno. I partecipanti inclusi furono Amanda Barnier, Grant Benham, Vilfredo De Pascalis, Peter Killeen, Kevin McConkey, Michael Nash, Pierre Rainville, William Ray, David Spiegel, Henry Szechtman, Eric Vermietten, e Erik Woody. La UTCBIH arrivò a una definizione operativa di ipnosi (Killeen & Nash, 2003), che anticipava i cambiamenti neurologici associati all'ipnosi. La definizione UTCBIH è risultata fondamentale nel generare ulteriori considerazioni da parte dell'APA per definizione generale di ipnosi; tuttavia, anche se si trovò un accordo sul fatto che l'ipnosi generasse cambiamenti nel cervello, la definizione UTCBIH da sola è stata percepita come eccessivamente focalizzata sui fattori neurologici. Il risultato del lavoro del comitato esecutivo APA del 2003 è stata, quindi, una definizione di ipnosi che era *“empiricamente basata, teoricamente neutra, relativamente concisa e facile da usare per promuovere una diffusa accettazione tra i medici, i ricercatori e il pubblico laico”* (Green, Barabasz, Barrett, & Montgomery, 2005). Questa definizione, quindi, affermava:

“L'ipnosi prevede, solitamente, un'introduzione alla procedura durante la quale al soggetto viene detto che gli verranno presentate suggestioni di esperienze immaginative. L'induzione ipnotica è una

suggestione iniziale estesa che ha come scopo quello di utilizzare l'immaginazione del soggetto, e può contenere ulteriori elaborazioni dell'introduzione. La procedura ipnotica è utilizzata per incoraggiare e valutare le risposte alle suggestioni. Quando viene utilizzata l'ipnosi, una persona (il soggetto) è guidato da un altro (l'ipnotista) a rispondere alle suggestioni di cambiamento dell'esperienza soggettiva, di alterazione della percezione, della sensazione, delle emozioni, del pensiero o del comportamento. Le persone possono imparare l'auto-ipnosi, che è descrivibile come l'atto di somministrare procedure ipnotiche a sé stessi in modo autonomo. Se il soggetto risponde alle suggestioni ipnotiche, viene generalmente inferito che l'ipnosi è stata indotta. Molti credono che le risposte e le esperienze ipnotiche siano caratteristiche di uno stato ipnotico. Alcuni pensano, invece, che non sia necessario utilizzare la parola 'ipnosi' come parte della induzione ipnotica, (p. 262). I dettagli delle procedure ipnotiche e le suggestioni saranno diversi a seconda degli obiettivi del professionista e dei fini del lavoro clinico o di ricerca. Sebbene il rilassamento non sia un elemento necessario per l'ipnosi, queste procedure comportano, tradizionalmente, suggestioni di rilassamento. Esistono suggestioni che permettono, confrontando le risposte a scale standardizzate, di valutare l'ipnosi a scopo clinico e di ricerca. Sebbene la maggior parte degli individui sono sensibili ad almeno alcune suggestioni, i punteggi sulle scale standardizzate ne permettono una valutazione puntuale. Tradizionalmente, i punteggi sono raggruppati in bassa, media e alta suggestionabilità. Come per altri costrutti psicologici, più alti risultano i punteggi sulle scale più viene verificata l'effettiva entrata in uno stato di ipnosi del soggetto (p. 263)" (Green, et al., 2005).

La definizione del 2003 ha rappresentato un punto di evoluzione, ma la sua estensione e le restrizioni procedurali che ha posto sono stati percepiti come limiti significativi. Ad esempio, in un numero speciale del *Journal of Clinical Hypnosis*, la definizione è stata criticata per essere eccessivamente lunga (Heap, 2005), contraddittoria (McConkey, 2005), restrittiva nel non prevedere teorie alternative (Rossi, 2005) e scarsamente coerente (Heap, 2005). Inoltre, sono state poste obiezioni

circa la mancanza di riferimenti agli stati di coscienza (Barabasz, 2005; Daniel, 2005; H. Spiegel & Greenleaf, 2005; Yapko, 2005). In particolare, sebbene sia stato riconosciuto che *“è evidente che i cambiamenti nello stato coscienza possono verificarsi con e senza procedure formali ipnotiche in una varietà di situazioni di vita quotidiana (p. 262)”* (Green, et al., 2005), questo punto non è stato sufficientemente sottolineato nella definizione. Sono diverse le raccomandazioni che emerse dalla critica della definizione del 2003. Nash ha rilevato la necessità di una distinzione più chiara tra le procedure di induzione dell’ipnosi e l’ipnosi come prodotto, affermando che *“l’ipnosi (il prodotto) non si ottiene solo perché viene somministrato un procedimento ipnotico (p. 268)”* (Green, et al., 2005). Coerentemente con questa affermazione, è stato raccomandato che la fenomenologia connessa all’esperienza ipnotica fosse parte integrante della definizione di ipnosi (Araoz, 2005; Woody & Sadler, 2005). Inoltre, Nash ha suggerito la necessità di *“una definizione euristica che conservi il pluralismo, così da riconoscere l’incompletezza dei nostri concetti per lavorare su un piano epistemologico che permetta alle svariate teorie di lavorare con efficacia, superando l’ostacolo di definizioni preconcepite (p. 266)”* (Nash, 2005).

Sia la definizione del 1994 che quella del 2003, quindi, non riuscivano ancora a rendere chiara e concisa la definizione del fenomeno dell’ipnosi, rendendone così necessaria una ulteriore revisione.

Nel 2013 il Presidente della Divisione 30 APA, Arreed Barabasz ha nominato un nuovo comitato di rivedere la precedente definizione di ipnosi. Il *Hypnosis Definition Committee* (HDC) è stato composto dai seguenti membri: Gary R. Elkins (Presidente), David Spiegel, James R. Council, and Arreed F. Barabasz. L’HDC è stato incaricato di considerare le critiche alle definizioni precedenti, nonché le raccomandazioni sopra citate. La HDC ha concordato sulla necessità di una definizione di ipnosi il più libera possibile dall’ortodossia, che consenta l’applicazione di differenti orientamenti teorici. A questo proposito, la HDC ha fatto proprie le seguenti linee guida: 1) la definizione dovrebbe essere una descrizione sintetica che identifica l’oggetto di interesse e le sue caratteristiche; 2) la definizione dovrebbe essere euristica e dovrebbe permettere la presenza di teorie alternative sui meccanismi dell’ipnosi. La commissione ha portato a termine il suo compito il 24 marzo 2014, promulgando, con l’unanimità dei membri del comitato esecutivo, una nuova definizione.

L'ipnosi è stata, quindi, definita come *“uno stato di coscienza che include una focalizzazione dell'attenzione e una ridotta consapevolezza periferica, caratterizzata da una maggiore capacità di risposta alla suggestione.”*. L'HDC ha orientato i propri sforzi allo scopo di realizzare una descrizione concisa ed euristica per individuare con facilità l'oggetto di interesse (ipnosi) e le sue caratteristiche. Viene sottolineato che lo “stato di coscienza” prodotto è uno stato di coscienza alternativo della veglia, simile ad altri stati (ad esempio, la meditazione, mindfulness, yoga), ma del tutto proprio dell'ipnosi.

L'induzione ipnotica è procedura *“concepita per indurre ipnosi”*. Dando una definizione a sé stante di induzione ipnotica, la HDC ha cercato di distinguere tra l'ipnosi (il prodotto) e le procedure che sono proposte per indurre ipnosi. La definizione è stata costruita in modo tale da non specificare quali procedure possono essere utilizzate, o il contesto in cui possono essere applicate. Ciò consente l'utilizzo di procedure che implicano l'interazione tra un terapeuta e cliente, procedure di auto-ipnosi o altre procedure che potrebbero essere identificate in futuro nella pratica clinica e nella ricerca (ad esempio, attraverso i progressi tecnologici).

Viene definita 'ipnotizzabilità' la *“capacità di un individuo di sperimentare le modificazioni suggerite nella fisiologia, nelle sensazioni, nelle emozioni, nei pensieri o nel comportamento durante l'ipnosi.”* Il termine ipnotizzabilità è stato scelto rispetto ad altri termini simili (come suggestionabilità, suggestionabilità ipnotica, suscettibilità ipnotica o trance). Esistono differenze individuali nella capacità di sperimentare la suggestionabilità ipnotica. Per questo motivo, sono state sviluppate scale allo scopo di misurare queste differenze individuali (T. X. Barber & Wilson, 1978; Elkins, 2014; H. Spiegel & Spiegel, 2004; Weitzenhoffer & Hilgard, 1962; Wilson & Barber, 1978). L'ipnoterapia è stata definita come *“l'uso dell'ipnosi nel trattamento di un disturbo medico o psicologico”*. La HDC ha riconosciuto che l'ipnosi è stata applicata a numerosi disturbi e ha sottolineato come la ricerca possa individuare nuove applicazioni e sviluppare la conoscenza circa l'uso dell'ipnosi nei trattamenti psicoterapeutici. Tuttavia, la creazione di un elenco di applicazioni è risultata, di per sé, limitante. La vaghezza della definizione, secondo i membri del comitato esecutivo, ha lo scopo di risultare sufficientemente ampia, includendo le svariate discipline sanitarie, non limitandosi a particolari diagnosi o problematiche psicologiche.

Secondo autori come Hilgard e Hilgard (1975), alcuni soggetti apparirebbero come più o meno ipnotizzabili, a seconda della loro consapevolezza della propria vita interiore. Hilgard (1965) mise a punto uno strumento per la valutazione del livello di ipnotizzabilità: la *Stanford Scale for Hypnotic Susceptibility*. La somministrazione del test a un ampio campione di soggetti ha indicato che la suscettibilità ipnotica è molto diffusa e distribuita normalmente nella popolazione (Ercolani, 1997) e che la sola caratteristica psicologica correlata all'ipnotizzabilità è l'assorbimento immaginativo, cioè la capacità di venire coinvolti da processi immaginati dal soggetto stesso.

3.2. Storia dell'ipnosi

Una trattazione della storia dell'ipnosi può essere fatta, forse, cominciare con quella di Adamo ed Eva, nel momento in cui questa lo indusse a compiere una azione che lui prima di allora non intendeva compiere. Non si può dire con certezza se in questo mito ci si riferisca a persuasione, cioè a convincimento razionale, a suggestione, cioè all'influenza subita da altra persona senza la mediazione di un atteggiamento critico. È sicuro, però, che questo avvenimento appare come il primo esempio, sia pure mitico, di modificazione interpersonale, di cui l'ipnosi rappresenta una modalità (Gulotta, 1980). Per uscire dalla leggenda, l'analisi dei reperti archeologici e l'osservazione dei popoli primitivi contemporanei ci mostrano come già nella preistoria venissero prodotti fenomeni sostanzialmente simili a quelli oggi ritenuti tipici dell'ipnosi. I sacerdoti e gli stregoni di molti popoli primitivi praticavano vere e proprie forme, sebbene rudimentali, di ipnoterapia: attraverso musiche e danze veniva indotto una sorta di 'sonno magico, durante il quale apparivano improvvise visioni, il dolore poteva essere mitigato e gli effetti spiacevoli dimenticati. Le testimonianze più interessanti di questi riti cerimoniali si riferiscono agli scritti dei profeti di Baal – citati nel Vecchio Testamento –, ai sacerdoti celtici dell'Antica Britannia – i Druidi – e a quelli greci dei templi di Esculapio. Nell'antica Grecia, infatti, esistevano santuari di guarigione in cui si utilizzavano pratiche che oggi definiremmo ipnotiche. Il più famoso fu quello di Epidauro, dedicato, appunto, al dio della medicina Esculapio. Chi vi si recava per cercare la guarigione veniva posto in una condizione di trance ipnotica. In questo modo i sacerdoti impartivano al soggetto suggestioni per favorire la visione del

dio che operava la guarigione. In Egitto è stata verificata la presenza di simili templi del sonno. Nel papiro Ebers, datato 3000 a. C., si trova la trascrizione di quella che può essere definita una vera e propria seduta di ipnosi, con procedure così attuali da essere ancora oggi talvolta utilizzate. I nativi americani Chippewa, durante i riti di iniziazione dei giovani alla pubertà, utilizzavano pratiche che potrebbero essere definite di ipnosi di gruppo. Gli aztechi, prima dell'arrivo di Cortez, erano soliti praticare l'ipnosi, così come i persiani. I cinesi utilizzavano, per raggiungere lo stato di trance, canti e danze rituali già diciotto secoli prima dell'avvento di Cristo. I druidi inducevano il 'sonno magico' con la ripetizione di cantilene e mantra. I sacerdoti di Baal favorivano l'ingresso in ipnosi saltando per ore intorno ad un altare. Anche in Europa perdurò per molto tempo una lettura magico-religiosa del fenomeno dell'ipnosi. Johann Joseph Gassner (1727-1779), prete cattolico, esorcista, ritenuto uno fra i più famosi guaritori di tutti i tempi, ne fu uno degli esponenti. L'associazione tra ipnosi e la magia, tra ipnosi e soprannaturale perdurò a lungo, ponendosi come ostacolo importante allo studio scientifico di questo fenomeno. Nei secoli successivi, filosofi e scienziati, quali Ficino, Pomponazzi, Bacone, si interessarono di ipnosi, lasciando nelle loro opere alcune isolate riflessioni. Fu Paracelso, medico del Rinascimento, tra i primi a parlare di "forza terapeutica del magnete", studiando le potenzialità curative del magnete.

Ma il primo tentativo reale di riportare all'ambito delle discipline scientifiche questi fenomeni, sino allora relegati nel regno della mistica e della magia, si ebbe con l'inizio del XVIII secolo e Franz Anton Mesmer. Egli avanzò una spiegazione di tipo fisico-naturalistico, che si rifaceva alle concezioni di Paracelso, Maxwell, Kircher, alla metafisica di Låbnitx e alla fisica di Galvani e Lavoisier. Mesmer fa la sua comparsa nel mondo medico viennese quando, a 32 anni, si laurea in medicina discutendo la tesi *De influxu planetarum in corpus humanum*, riprendendo l'idea antica che i pianeti emanassero raggi invisibili all'occhio che influenzano il corpo umano. "Esiste un fluido universale – affermava Mesmer nel 1766 - presente in ogni tipo di materia (il sole, i pianeti, le piante, gli animali), soggetto a irradiazione e concentrazione, attraverso il quale i pianeti esercitano influssi notevoli sul corpo umano. La malattia consiste – egli proseguiva - in una disarmonia nella distribuzione di questo fluido, che può essere risanata indirizzando nell'organismo il flusso vitale, riequilibratore, proveniente dal magnete." Mesmer si propose di dimostrare – basandosi sulla legge di Newton della

gravitazione universale – che “*i corpi celesti agiscono sulla nostra terra e che tutte le cose che si trovano in essa agiscono su questo corpo, che essi si muovono, agitano e cambiano tutte queste cose e che i nostri corpi umani sono anch’essi soggetti alla stessa azione dinamica.*” (Mesmer, 1957). In particolare Mesmer vuole dimostrare che: a) ogni cambiamento nei corpi celesti provoca un qualche cambiamento nei liquidi che circolano nella macchina animale, anch’essa parte della terra e soggetta quindi alle condizioni atmosferiche e che b) nell’uomo esiste un fattore di attrazione specifico, la ‘gravità animale’, sottile e impalpabile, di una materialità analoga a quella che costituisce la materia luminosa. Secondo Mesmer l’influsso delle azioni esterne sull’uomo è spiegabile in base al principio di accordo: l’uomo tende, secondo una pulsione all’armonia, a porsi in rapporto con tutto ciò che è in corrispondenza con lui. La fede nelle proprietà magnetiche del corpo umano e nel potere terapeutico del magnete era diffusa già nel Medioevo. Proprio in quegli anni un contemporaneo di Mesmer, Padre Hell, aveva elaborato una speciale tecnica terapeutica ‘magnetica’, la quale prevedeva la costruzione di magneti con la forma reale dell’organo da curare. Nel 1773 Mesmer riuscì a guarire, mediante l’applicazione di magneti, costruiti e applicati secondo le indicazioni di padre Hell, una giovane isterica di 24 anni, *mademoiselle Osterlin*. Mesmer, seguendo questo metodo, riuscì ad ottenere nella paziente una violenta crisi che chiamò “*maree artificiale*”, in seguito alla quale la paziente guarì diventando insensibile all’azione dei magneti. Il caso della signorina Osterlin portò l’autore a sviluppare una teoria autonoma, identificando nella ‘crisi’ il momento centrale della terapia. La crisi è per Mesmer, quindi, strumento d’eccellenza dell’azione del cambiamento. La diatriba fra Mesmer e Padre Hell, riguardo alla paternità della scoperta del magnetismo, si accese portando il primo a un risultato decisivo: l’abbandono della calamita e, con essa, del magnetismo minerale, per concentrare la propria attenzione esclusivamente sul magnetismo animale. Egli dimostrò che quasi ogni cosa, non solamente la calamita, era provvista di un flusso magnetico. Questa nuova idea trovava la sua applicazione pratica in una specifica pratica terapeutica: Mesmer si avvicinava al malato e, guardandolo intensamente negli occhi, entrava in sintonia con lui; passava quindi, ripetutamente, la mano o una bacchetta d’oro sulle parti malate. Mesmer giunse così a postulare l’esistenza di un ‘magnetismo’ e di una nuova pratica in cui il terapeuta si trovava al centro dell’azione terapeutica. Solo all’interno

della relazione tra il magnetizzatore e il paziente risultava lecita la trasmissione dell'energia magnetica, al di fuori del contesto terapeutico la magnetizzazione poteva costituire una pericolosa operazione. Ne consegue che, da un lato, Mesmer accettò gli assunti metafisici e metodologici della nascente scienza medica e dall'altro, rifiutandosi di ridurre i fenomeni osservati ad una azione corpuscolare governata dalle leggi proprie al moto corpuscolare, propose una visione del mondo inaccettabile per la comunità scientifica dell'epoca (Kuhn, 1978). A Parigi pubblicò nel 1779, una memoria sul magnetismo animale in cui, con atteggiamenti critici nei confronti della medicina ufficiale (Grinder, De Lorier, & Bander, 1977; Hilgard, 1977; Watzlawick, 1979) presentò le tesi fondamentali del nuovo sistema magnetico da lui elaborato (Reyher, 1977), riassumibili in quattro punti, che costituivano un vero e proprio "Catechismo del Magnetismo animale":

- 1) tutto l'universo è riempito da un fluido che genera una connessione tra l'uomo e la terra, tra l'uomo e i corpi celesti e tra uomo e uomo;
- 2) la malattia origina dalla distribuzione disomogenea del fluido all'interno del corpo: la guarigione consiste nel ristabilire questo equilibrio;
- 3) il fluido può essere incanalato e immagazzinato;
- 4) è possibile produrre nel paziente delle 'crisi' a scopo terapeutico.

A causa della violenta opposizione delle associazioni mediche viennesi, Mesmer si trasferì a Parigi, dove il successo fu così strepitoso e l'afflusso dei pazienti così intenso, che la tecnica individuale venne ben presto abbandonata in favore di una terapia di gruppo. I pazienti sedevano in una sala semi oscura, intorno ad una *baquet* (una grande vasca in cui erano disposte bottiglie piene di acqua magnetizzata) mentre il magnetizzatore tra loro fissandoli e sfiorandone i corpi con la mano o la bacchetta. Scene improvvise di convulsioni, pianti, riso scoppiavano tra i partecipanti, spesso diffondendosi nel gruppo, in una sorta di contagio collettivo favorito dalla atmosfera suggestiva. Ne seguivano spesso risanamenti prodigiosi. Mesmer sosteneva, poi, che solo chi era stato magnetizzato con successo poteva diventare, a sua volta, magnetizzatore: il trattamento magnetico era per lui così complesso che solo dopo averne provato gli effetti si poteva essere in grado di esercitarlo. *"Sarebbe vano cercare di spiegare a un cieco la teoria dei colori, bisogna averli visti... lo stesso accade per il magnetismo animale: deve, in primo luogo, trasmettersi attraverso il sentimento. Solo il*

sentimento, può rendere la teoria intellegibile.” (Evans, 1977). Le pratiche mesmeriane andarono, quindi, sempre più diffondendosi. L’atteggiamento scettico delle società mediche e scientifiche d’Europa condusse, però, nel 1784 il Re di Francia alla nomina di due commissioni della Facoltà di Medicina e dell’Accademia delle Scienze con lo scopo di indagare *“sulla possibile esistenza ed utilità”* del magnetismo animale. La Grande Commissione, costituita dagli studiosi più importanti dell’epoca, era presieduta da Benjamin Franklin, chiamato a questo compito per le sue conoscenze nel campo dell’elettricità e del magnetismo.

In particolare appariva come inaccettabile l’ipotesi dell’esistenza un influsso reciproco tra i corpi celesti e gli esseri umani, la teoria dei flussi e della crisi, costruita per analogia alla teoria della bipolarità del corpo umano. Dall’esame clinico del paziente che si sottoponeva alle esperienze di magnetizzazione, dal diverso comportamento dei pazienti di classe elevata e di estrazione popolare, dalla refrattarietà alla magnetizzazione degli alienati, i commissari dedussero l’esistenza di una stretta correlazione tra immaginazione e suscettibilità ai fenomeni magnetici. Le conclusioni dei commissari dimostrarono che *“l’immaginazione, indipendentemente dal magnetismo, produce delle convulsioni”* e che *“il magnetismo, senza l’immaginazione, non produce nulla”*. Venne di conseguenza negata l’esistenza del magnetismo, proponendo una spiegazione alternativa degli effetti a esso attribuiti, basata sul contatto, l’immaginazione e l’imitazione. Oltre queste relazioni ufficiali la *Grand Commission* stese un rapporto riservato – il famoso Rapport Secret – in cui veniva sottolineata la pericolosità morale insita nei procedimenti magnetici. Per rispondere alle critiche dei suoi oppositori, l’autore fu costretto a utilizzare il linguaggio della scienza ufficiale: trattando il fluido magnetico come una corrente elettrica finì per evidenziare le analogie tra magnetismo fisico e magnetismo animale e per oscurarne i fenomeni soggettivi, di carattere affettivo costituenti la specificità dei fenomeni magnetici. Così la teoria del fluido diventò una razionalizzazione priva di contatto con i problemi reali della cura. Per questa via Mesmer finì per tralasciare le evidenze che lo avrebbero dovuto condurre a identificare nei fenomeni affettivi l’essenza della sua scoperta.

Il primo autore a produrre e a descrivere un ‘sonno medianico’ dai caratteri tipicamente ipnotici – secondo l’accezione più nota del termine, caratterizzato da rilassamento, passività, sonnolenza, amnesia spontanea – non fu però Mesmer, ma un

suo allievo: Armand Jacques De Chastenet, Marchese di Puységur (1751-1825). Allievo e seguace di Mesmer, membro della *Société de L'Harmonie*, iniziò a Besancy a praticare il magnetismo animale. La tecnica adottata era simile a quella di Mesmer, salvo per il fatto che cercava di ridurre il più possibile la comparsa delle crisi e che adottava, come sostituto del *baquett*, un albero magnetizzato.

Durante una seduta di magnetizzazione osservò in un suo giovane contadino, Victor Race, si accorse che questi era caduto in una specie di sonno, durante il quale cominciò a parlare al marchese come a un suo pari – contrariamente all'usuale deferenza – e, al cui risveglio, dimenticò tutto ciò che era successo. De Chastenet definì col termine 'sonnambulismo artificiale' lo stato di sonnolenza ottenuto, affermando che in esso il soggetto, pur se in apparenza addormentato, è portato a eseguire fedelmente i suggerimenti dell'operatore, a condizione che non siano contrari ai suoi principi profondi. Questa osservazione di Puységur ebbe tutti i caratteri di quella che Kuhn definisce 'la scoperta': la sua attenzione è attratta da un'anomalia, da un fenomeno che in certo modo viola *"le aspettative suscitate dal paradigma, elaborato da Mesmer, e che lo spinge a riadattare la teoria in modo tale da farle comprendere anche il fatto anomalo"* (Ferenzi, 1952). I seguaci di Puységur cominciano a organizzarsi in una scuola caratterizzata, oltre che dalla posizione centrale riservata al sonnambulismo, da un'ideologia antimedica e da un atteggiamento pedagogico didattico, nettamente in contrasto con la neutralità etica sostenuta da Mesmer: *"Il magnetizzatore ha un notevole influsso sulle idee del paziente. Il primo dovere del magnetizzatore è di conseguenza quello di preservarlo da qualsiasi influenza che non sia salutare per l'allievo. Se il sonnambulo è capriccioso, irragionevole, incline alla menzogna, alla vanagloria, alle passioni, ad atteggiamenti viziosi deve essere di continuo ricondotto alla verità, alle idee morali."* (Kubie & Margolin, 1944). Gli studi compiuti dalla scuola sottolinearono alcune caratteristiche psicologiche dello stato sonnambulico riconducibili a 1) ipermnesia, 2) amnesia post sonnambulica e 3) regressione comportamentale. Inoltre, notarono che l'approfondimento della trance era caratterizzato dall'aumentata restrizione sensoriale, da fenomeni di chiaroveggenza e di attenzione paradossale. Puységur continua però a richiamarsi al pensiero di Mesmer, anche se sposta l'accento dall'agente fisico, il fluido, al rapporto tra magnetizzatore e paziente.

Sempre in Francia un altro allievo di Mesmer, l'abate Faria (1775-1819), un sacerdote portoghese che affermava di essere un brahmano indiano, contribuì a estendere ulteriormente il campo dei fenomeni ipnotici conosciuti, spostando il fuoco dell'attenzione su temi quali il rapporto fra sonno e ipnosi, l'esistenza di forti differenze individuali, la dipendenza della suscettibilità da caratteristiche individuali. Secondo questo autore, il magnetismo era dovuto a un processo di concentrazione e il sonnambulismo andava considerato come un 'sonno lucido' che si stabilisce senza limitazione della volontà e della libertà interiore. Egli sottolineò l'importanza delle differenze individuali nelle risposte alle tecniche per indurre il sonno lucido, osservando come certe caratteristiche psicologiche influissero sulla suscettibilità: più suscettibili erano le donne, le persone impressionabili, gli isterici e le persone già magnetizzate. Nel 1813 aprì a Parigi una scuola di sonno lucido attirando così nuovamente l'attenzione sugli strani fenomeni del magnetismo e del sonnambulismo. Faria riteneva che i vari fenomeni sonnambulici non potevano in alcun modo essere attribuite all'azione di un fluido, o a un particolare rapporto tra magnetizzatore e magnetizzato ma, piuttosto, a particolari caratteristiche dei soggetti che cadevano in stato di trance (Hartmann, 1966). Per l'abate Faria inoltre il sonno lucido, o sonnambulismo, non differisce in nulla dal sonno naturale (Shor, 1959). Ritene inoltre che lo stato sonnambulico non nasca dal pensiero del magnetizzatore ma dalla compiacenza che il soggetto dimostra nei suoi confronti. Questo accentuare l'importanza delle caratteristiche individuali, riconoscendo la persona e non l'operatore come agente attivo, contraddiceva le affermazioni della teoria magnetica e rappresentava una posizione veramente nuova e anticipatrice. Tra i contributi principali di Faria, troviamo quello di aver ideato un metodo nuovo, più semplice, di induzione dello stato di trance: invece dei complessi rituali mesmeriani, faceva sedere comodamente i soggetti, invitandoli a chiudere gli occhi concentrando l'attenzione sul sonno. Per le persone meno suscettibili ideò altre tecniche, come quella basata sulla fissazione della mano aperta che pian piano si avvicinava al volto del soggetto, o quella consistente in leggeri tocamenti effettuati su varie parti del viso e del corpo. Nello stato così indotto, egli riteneva che la suggestione potesse agire *“su tutti gli organi interni ed esterni”* (Faria, 1906), producendo una gamma di allucinazioni sensoriali, che sessantacinque anni dopo la scuola di Nancy avrebbe nuovamente descritto. Postel e Dhote osservarono che con Puységur e Faria, discepoli non medici di

Mesmer, il magnetismo inizierà a trasformarsi in una vera e propria psicoterapia. Sia Puységur che Faria non sono influenzati dagli stereotipi medici dell'epoca. La loro percezione dei fatti, le loro osservazioni, le loro riflessioni si collegano senza pregiudizi ai fenomeni stessi della cura (Postel & Doteh, 1978). Du Potet e Bertrand Foissac continuarono l'attività clinica di Faria, nel tentativo di attribuire al magnetismo un'apparenza più scientifica agli occhi del mondo medico. Nel 1825 Foissac sollecitò il mondo accademico a rivedere il giudizio del 1784, dichiarandosi disposto a fornire prove della veridicità dei fenomeni magnetici (Orne, 1965). L'inchiesta che ne nacque ebbe la durata di cinque anni. Il resoconto finale fornito da Husson all'Accademia nel 1831 ebbe il triplice scopo di sottolineare la realtà dei fenomeni di magnetizzazione, stabilire una loro applicazione clinica e garantire l'impiego esclusivamente medico della magnetizzazione. Il resoconto, però, non venne mai discusso dall'Accademia, che si trincerò su posizioni di chiusura (Tart, 1977). Il rapporto di Husson restò così lettera morta. Nel 1840 l'Accademia riprese nuovamente in considerazione il problema dei fenomeni magnetici, decretando la scarsa validità scientifica del sonnambulismo provocato e rifiutando di netto i fenomeni di chiaroveggenza, previsione, ecc. (Sarbin, 1965; Sarbin & Coe, 1972). Il magnetismo veniva così ufficialmente estromesso dal mondo accademico francese.

In Gran Bretagna, intanto, il mesmerismo veniva fatto oggetto di una intensa sperimentazione da parte di uno dei più grandi medici inglesi di allora, John Elliotson (1751-1828). L'autore compì sforzi anche nella diffusione dei lavori di un collega scozzese, James Esdaile (1808-1859), il quale era stato partecipe in India di difficili interventi col solo uso della anestesia indotta grazie la trance mesmerica, ottenendo una diminuzione significativa della mortalità operatoria. Elliotson, però, venne censurato per l'impiego terapeutico del magnetismo. Anche i risultati di Esdaile riscossero scarso successo, anche a causa della scoperta e dell'uso degli anestetici che, verso la metà del XIX secolo, contribuirono a distogliere l'interesse dall'analgesia mesmerica. Come iniziatore, in Inghilterra, dello studio scientifico sul magnetismo animale va ricordato però James Braid (1795-1860), chirurgo oculista di Manchester. Braid iniziò nel 1841 lo studio del sonnambulismo artificiale, studio di cui rese note le conclusioni nel 1843 in *Neurohypnology*. In quest'opera l'autore introdusse per la prima volta i termini 'neuro-ipnotismo' o 'ipnosi' (dal greco *hypnos* = sonno), ponendo

l'accento su come i fenomeni ipnotici dipendano esclusivamente da *“un'impressione sui centri nervosi”*. L'ipotesi del fluido magnetico si rivelò, quindi, per l'autore una tesi insostenibile da un punto di vista scientifico. Braid credeva che i fenomeni ipnotici osservabili fossero dovuti a un affaticamento del sistema nervoso *“prodotto dalla contemplazione prolungata di un oggetto luminoso situato un po' al di sopra degli occhi, in modo da provocare uno strabismo convergente”*. Egli, inoltre, propose e descrisse con precisione il metodo d'induzione della trance, dimostrando senza equivoci che tra il paziente e l'ipnotista non si verificava alcun passaggio di fluido (Braid, 1843). Occorre notare che è soprattutto con Braid che i fenomeni ipnotici vengono fatti rientrare nell'ambito delle esperienze di vita comune e conscie. Braid, che all'inizio aveva sviluppato una teoria quasi esclusivamente fisiologica, giunse a sottolineare sempre con maggior enfasi, negli anni successivi, l'importanza dei fattori psicologici e il ruolo determinante della suggestione per il prodursi dei fenomeni ipnotici. Egli considerava la concentrazione dell'attenzione su un unico oggetto o idea (monoideismo) la causa decisiva della produzione dello stato ipnotico. Le sue analisi su questi fenomeni lo condusse a dare sempre più rilievo all'immaginazione, alle aspettative e credenze.

La tecnica ipnotica conoscerà, dopo un periodo di eclissi tra il 1860 e il 1880, un nuovo ampio sviluppo soprattutto in Francia. Le teorie di Braid, rimaste praticamente inosservate in Inghilterra, trovarono un più ampio consenso in Francia. Nel 1866, infatti, fu dato alle stampe un libro il cui autore, Ambroise-Auguste Liébeault (1823-1904), si rifaceva alle idee di Braid, evidenziando il ruolo della suggestione nella produzione dei fenomeni ipnotici. Prese posizione, quindi, circa il problema dei fattori responsabili dell'induzione dell'ipnosi, considerando la suggestione trasmessa mediante la parola l'agente fondamentale nell'induzione di uno stato ipnotico. Ritenne che le procedure attuate dall'ipnotizzatore inducano il sonno ipnotico, considerato un sonno parziale (differente dal sonno normale, dato che il soggetto rimane in rapporto con l'ipnotizzatore), solo in base a fenomeni suggestivi che inducono nel cervello dell'ipnotizzato l'idea del dormire (Liébeault, 1866). Sia nel sonno che nel fenomeno ipnotico appare, per l'autore, centrale l'abolizione del pensiero attivo: *“Sonno e ipnosi differiscono soltanto perché chi dorme, di solito, si autosuggeriona mentre chi è*

ipnotizzato è suggestionato da un terzo; chi dorme, proprio a causa dell'autosuggestione, resta isolato e non presenta catalessia.”.

Utilizzando con efficacia queste teorie, Liébeault guarirà uno dei pazienti del professor Hippolyte Bernheim il quale, convintosi della realtà delle guarigioni ottenute da Liébeault e del valore delle sue intuizioni, si unì a lui nel 1882 trasferendosi a Nancy e fondando una Scuola. Introdusse, così, le tecniche di Liébeault nel suo reparto ospedaliero universitario, difendendo così all'interno del mondo medico l'esistenza e la validità della tecnica ipnotica. Possiamo identificare nei concetti di 'suggestione' e di 'ideodinamismo' i cardini su cui poggia la teoria dell'ipnosi di Bernheim. L'ipnosi è, per Bernheim, un fenomeno psicologico che consiste in uno stato di suggestionabilità ampliata. La suggestione è ritenuta da questo autore la causa e la spiegazione dei fenomeni ipnotici. *“La suggestione è l'atto per cui un'idea è introdotta nel cervello e accettata da questo... per cui ogni idea suggerita e accettata tende a farsi atto, cioè sensazione, immagine, movimento”* in quanto *“ogni cellula cerebrale, eccitata da un'idea, aziona le fibre nervose che devono realizzare questa idea”* (Bernheim, 1886). Le differenze individuali nel livello di ipnotizzabilità erano date, secondo l'autore, ai diversi livelli basali di suggestionabilità propri del soggetto. L'importanza della suggestionabilità venne più volte sottolineata da Bernheim, il quale, scostandosi da Liébeault, concludeva che *“il sonno o l'idea del sonno non è necessaria perché si abbia una influenza: essa si può avere senza sonno”*, negando quindi la specificità dell'ipnosi, o quantomeno dei suoi effetti. *“I fenomeni detti ipnotici – scriveva Bernheim – esistono dunque senza sonno, se si intende con questo termine il sonno provocato”*. Con il concetto di ideodinamismo l'autore intese *“la capacità del cervello di ricevere o evocare idee e la sua tendenza a realizzarle”*. Questa tendenza veniva espressa *“dalla facoltà dell'attenzione, dalla critica, dal ragionamento, in una parola dal controllo cerebrale. Il movimento, la sensazione, l'immagine, l'atto organico legati all'idea sono abbozzati ma non vengono mai messi in atto. L'attività automatica cerebrale è frenata dall'attività volontaria”* (Bernheim, 1907). Secondo l'idea dell'autore, nel sonno viene abolito il controllo corticale: *“il cervello, dominato dall'automatismo”* non può più svolgere azione critica sull'ideazione, che tende a trasformarsi in immagini (sogno) o in azioni (come è evidente nel sonnambulismo). L'ipnotista, di conseguenza, non fa altro che riprodurre *“sperimentalmente ciò che il sonno naturale o uno stato analogo*

naturalmente fa sviluppare in alcuni soggetti” (Bernheim, 1907). L’ipnosi è, quindi definita da Bernheim come uno *“stato fisiologico che i soggetti sani possono sviluppare a diversi livelli a seconda del loro grado di suggestionabilità”*, utilizzabile a scopo terapeutico. L’autore notò, tra l’altro, che la suggestione non tende a trasformare il soggetto in un automa incosciente: la persona è consapevole di esistere, agisce con conoscenza di causa benché dominato da sensazioni false. *“La suggestione terapeutica in stato di veglia lascia sussistere il controllo; rettifica alcune impressioni falsate dalla malattia”* (Bernheim, 1907). Ciò che distingue il sonno ipnotico non è l’abolizione della coscienza e la passività del soggetto, ma l’aumento del grado di suggestionabilità.

Le tesi di Bernheim incontrarono, però, l’illustre opposizione di un prestigioso neurologo: Jean-Martin Charcot (1825-1893), docente alla Salpêtrière che era arrivato, proprio in quegli stessi anni a una considerazione diametralmente opposta del fenomeno dell’ipnosi. L’ipnosi veniva considerata da questo autore come una condizione fisiologica alterata dal sistema nervoso, provocabile con modalità meccaniche e fisiche solo negli isterici e in persone a disposizione nevropatica. Si trattava di una sorta di nevrosi sperimentale, la quale veniva distinta in tre fasi: la letargia, la catalessia e il sonnambulismo. I fenomeni suggestivi, di cui per altro non si negava la realtà, assumevano un’importanza di secondo piano rispetto a indici obiettivi e somatici (Chertok, 1967). Il punto di partenza della ricerca di Charcot è considerato lo studio della isteria post-traumatica, alla quale viene riconosciuta una etiologia prevalentemente psichica. *“Qual è la causa dei fenomeni isterici?”* si domandò l’autore. *“Si tratta forse di una lesione cerebrale? Soltanto una lesione cerebrale può produrre simili disturbi: l’isteria... Nell’isteria vi è quindi una lesione corticale che però non è una lesione organica. Non si tratta né di rammollimento cerebrale, né di emorragia, né di nessun altro tipo di lesione grossolana... Si tratta di una lesione dinamica... Sono sicuro di poter riprodurre questi disturbi nelle persone colpite da grande isteria che sono, al tempo stesso, fortemente ipnotizzabili”* (Charcot, 1971). Gli studi sull’isteria nacquero quasi per caso quando nell’istituto, a causa dell’inagibilità di alcuni locali, i pazienti epilettici non psicotici e isterici furono accorpati in un’unica sezione denominata *Quartier des epileptiques simples* (Veith, 1965). Per quanto sembrasse una sistemazione logica, nel giro di pochi giorni si manifestò un sensibile incremento di episodi epilettici fra i pazienti isterici. Charcot chiamò la condizione ‘istero-epilessia’, nome

successivamente corretto in 'isteria epilettiforme'. Il medico francese compì varie osservazioni, arrivando a definire l'isteria come una nevrosi sprovvista di un danno anatomico specifico che si manifesta con periodici attacchi. L'interesse prevalente di Charcot nello studio dell'ipnotismo e dell'isteria era rivolto prevalentemente alla individuazione di segni diagnostici e fisici facilmente individuabili, i soli che rendessero possibile una discriminazione tra il fenomeno patologico genuino e i casi di simulazione. Queste tesi, presentate all'Accademia delle Scienze nel 1882, incontrarono, grazie all'autorità e alla reputazione di Charcot, ampi consensi. Secondo l'autore è dunque possibile individuare tre stati distinti del fenomeno ipnotico: la letargia, la catalessi e il sonnambulismo, riconducibili tutti allo stesso stato nervoso. Il criterio per individuare differenze tra questi tre stati ipnotici fu l'eccitabilità neuromuscolare. Secondo la teoria di Charcot, lo stato osservabile con più facilità era quello catalettico, perché producibile anche al di fuori della situazione ipnotica. Caratteristica di questo stato è la presenza di una certa immobilità del soggetto, occhi spalancati, inespressività e movimenti respiratori accennati. La sensibilità della persona viene abolita, facendo sì che il soggetto si trovi quasi in balia dello sperimentatore (sebbene una modificazione ambientale possa farlo uscire dal suo stato). Lo stato letargico era, invece, caratterizzato dalla flaccidità degli arti, dalla chiusura delle palpebre, dalla respirazione irregolare e dalla più completa mancanza di sensibilità. La coscienza del soggetto viene completamente abolita, lasciando la persona totalmente nelle mani dello sperimentatore. Da ultimo, Charcot identificò nella flaccidità degli arti, nella completa insensibilità, nella ipereccitabilità paradossale e nella comparsa di alcuni fenomeni psicologici specifici – quali l'esaltazione della memoria e dell'intelligenza – le caratteristiche tipiche dello stato sonnambulico.

Le tesi di Charcot e Bernheim rimasero, con la storica diatriba tra la Scuola della Salpêtrière e quella di Nancy, sempre fortemente contrapposte. In particolare, può essere evidenziato che, mentre le ricerche condotte da Charcot hanno come scopo quello di evidenziare fenomeni oggettivi considerando quelli suggestivi come elementi di disturbo (di conseguenza da eliminare), le ricerche condotte da Bernheim, vedendo nella suggestione l'essenza del fenomeno, non avanzavano alcuna precauzione per evitare il verificarsi di situazioni suggestive. Le due Scuole dissentirono anche sulla natura del fenomeno ipnotico. Per Charcot è possibile passare da stati di sonnambulismo ipnotico a

stati di sonnambulismo isterico il che, come del resto l'analogia tra zone isterogene e ipnogene, prova l'identità tra i due fenomeni. Nell'ottica della Salpêtrière e del suo caposcuola, isteria e ipnosi apparivano come strettamente legate. Secondo il punto di vista di Bernheim, al contrario, i due fenomeni non sembrano condividere punti di contatto: lo stato ipnotico sembra trovare, piuttosto, il suo analogo nello stato di sonno naturale. Simili argomentazioni, come la facilità del passaggio dal sonno all'ipnosi, sono utilizzate da Bernheim per dimostrare l'identità tra i due stati. Per ciò che concerne l'ipnotizzabilità dei soggetti, Charcot ritenne che solo gli isterici o i 'temperamenti nervosi' potessero rispondere positivamente all'ipnosi. Per Bernheim, invece, tutti i soggetti risultavano ipnotizzabili, così come tutti, a livelli maggiori o minori sono suggestionabili in stato di veglia. In modo diametralmente opposto alla sua controparte, questo autore riteneva che, invece, fossero proprio i 'temperamenti nervosi' i soggetti dalla più ostica ipnotizzabilità. Per proseguire sulle differenze, Charcot identifica tre diversi stati ipnotici (letargia, catalessia e sonnambulismo), ognuno con una propria fenomenologia fissa e ben identificata. Per Bernheim la suggestionabilità e non la profondità del sonno rappresentava l'elemento centrale del fenomeno, ritenendo i fenomeni identificati da Charcot come un artefatto. L'amnesia post-ipnotica, così fondamentale per la Scuola della Salpêtrière, non viene considerata fondamentale a Nancy, come del resto non lo è la perdita della consapevolezza o della coscienza. Anche le tecniche utili all'induzione dello stato ipnotico si discostarono diametralmente: Charcot utilizzò il ricorso a manovre fisiche, come la stimolazione delle zone ipnogene, fissazione, occlusione dei globi oculari, ecc. Bernheim utilizzò, come tecnica ipnotica, solo la suggestione verbale. Le teorie dei due autori si distinsero altresì per il ruolo attribuito al soggetto da ipnotizzare. Secondo Charcot, risulta possibile porre un soggetto in ipnosi contro la sua volontà, attraverso la stimolazione delle zone ipnogene. Al contrario, Bernheim riteneva che nessuno potesse essere posto in ipnosi contro la sua volontà. La collaborazione della persona risulta, di conseguenza, fondamentale per Bernheim e del tutto superflua per Charcot. Al contrario del pensiero di quest'ultimo, per la Scuola di Nancy i fenomeni provocati dall'ipnosi, quali anestesia e allucinazioni, potevano essere prodotti anche senza porre il soggetto in una condizione di sonno, ma semplicemente grazie alla suggestione. Infine, i due approcci contrastarono anche sullo

scopo che l'ipnosi ricopriva: puramente diagnostico, come 'rivelatore di isteria', per Charcot; terapeutico per Bernheim.

Fra il 1885 e il 1886 in seguito alla sua breve permanenza alla Salpêtrière e al contatto con la Scuola di Nancy, Sigmund Freud (1856-1939) si convinse della realtà del fenomeno ipnotico e sviluppò la sua teoria sullo stato ipnoide integrandola con la teoria di Breuer. La prima opera dell'autore in cui fa riferimento al tema dell'ipnosi è *La relazione sui miei viaggi di studio a Parigi e a Berlino* del 1886. Il testo fa un riferimento alle “*scoperte in parte sorprendenti (ipnotismo) in parte assai importanti da un punto di vista pratico (isteria) dalla scuola francese*” (Freud, 1989c). Per Freud, lo studio scientifico dell'ipnosi appare essere strumento imprescindibile del bagaglio del medico chi volesse occuparsi di nevrosi. Il resoconto di Freud appare orientato a vincere lo scetticismo che la medicina tedesca nutriva nei confronti di questi fenomeni, impiegando dapprima il metodo della 'rimozione diretta' mutuato da Charcot e Bernheim, che consisteva in suggestioni che negavano l'esistenza del sintomo, o addirittura ne proibivano la comparsa. Nella sua opera del 1888, *Isteria*, il tema dell'ipnosi viene connessa direttamente con quello dell'isteria, il cui studio scientifico ebbe inizio con Charcot e la scuola della Salpêtrière (Freud, 1989b). Per Freud, l'ipnosi rappresenterebbe uno dei mezzi più efficaci per ottenere la scomparsa dei sintomi, poiché “*punta direttamente sul meccanismo del disturbo isterico*” (Freud, 1989d): se la causa della patologia viene fatta risalire all'attività non cosciente, allora diventa possibile “*imporre al paziente, mediante l'ipnosi, una suggestione che lo induca a liberarsi dal disturbo*”. Come abbiamo detto in precedenza, l'autore utilizzò anche il metodo di Breuer che riteneva “*il più appropriato per l'isteria in quanto imita proprio il meccanismo di insorgenza e di scomparsa dei sintomi*”. Le numerose difficoltà e inconvenienti connessi alla tecnica della rimozione diretta lo condussero, nella primavera del 1889, a sostituirla con quella catartica, ideata da Breuer. Questa tecnica consisteva nell'esplorazione, in stato ipnotico, delle esperienze rimosse che avevano portato alla formazione del sintomo. Nell'opera *Il trattamento psichico* (Freud, 1989a), la questione dell'ipnosi viene ripresa, ricollocando in termini originali il problema della natura del fenomeno. In questo scritto la realtà dell'ipnosi, l'esistenza in essa di fenomeni fisiologici e psicologici tema della diatriba tra Parigi e Nancy, non costituisce più oggetto di discussione. La questione sulla quale si focalizza, piuttosto, diventa

quella di come sia possibile studiare scientificamente il fenomeno ipnosi, quale ottica adottare per evitare una visione unilaterale del fenomeno. La concezione freudiana dell'ipnosi inizia a porre, quindi, risalto al rapporto ipnotista-paziente e al concetto di 'traslazione'. La *"credula docilità"* e la *"cieca dipendenza"* che il soggetto in ipnosi manifesta sarebbero, secondo Freud, da far risalire a una *"fissazione inconscia della libido sulla persona dell'ipnotizzatore"*. La suggestionabilità alla quale si appellava Bernheim non sarebbe altro, per Freud, che la capacità di investimento libidico oggettuale (inclinazione al transfert). Freud inizia, quindi, a domandarsi quali siano gli elementi psicologici che caratterizzano il rapporto tra ipnotizzatore e ipnotizzato e in cosa differisca questo rapporto dall'abituale rapporto medico-paziente. *"Questo fenomeno che si chiama 'rapport' nel caso dell'ipnosi trova un corrispettivo nel modo in cui dormono alcune persone, per esempio la madre che nutre il bambino. Il fenomeno è così evidente che dovrebbe consentirci di comprendere la relazione tra ipnotizzatore e ipnotizzato"*. Si può trovare qui l'origine di quella che sarà la teoria psicoanalitica dell'ipnosi di Freud. La suggestione non è più un termine generico per indicare tutto ciò che può influenzare psichicamente una persona, ma un tipo di rapporto specifico, caratterizzato da ubbidienza e docilità. Per l'importanza che il ruolo dell'idea della sessualità giocò nelle teorie di Freud sull'ipnosi, anche il metodo catartico venne presto abbandonato: la scoperta di implicazioni sessuali nel rapporto ipnotista-paziente, lo scarso numero dei pazienti ipnotizzabili, la transitorietà dei risultati ottenuti, lo indussero a rinunciare all'ipnosi (vedasi i casi Lucy ed Elisabeth von R., anno 1892) per sviluppare, indipendentemente da essa, le nuove tecniche delle associazioni libere e dell'interpretazione dei sogni.

Pressoché contemporaneamente a Freud, in Russia, Ivan Petrovič Pavlov condusse numerosi studi sugli stati di sonnolenza parziale, anche detta 'ipnotica', che suscitava sugli animali. In questo modo l'autore giunse a esporre quella che, a tutt'oggi, è considerata la più importante interpretazione fisiologica dei fenomeni ipnotici. Pavlov studiò l'ipnosi nel 1877 e nel 1884 all'Università di Breslau, presso il professor Rudolf Heidenhain, eccellente ipnotista. Gli esperimenti, compiuti sui cani tra il 1911 e il 1926, verificavano le principali modificazioni connesse al sonno parziale nell'animale. Grazie a queste osservazioni Pavlov avanzò una spiegazione fisiologica del fenomeno ipnotico fondata, come avverrà per quelle di Bechterev e Platonov, sui concetti di inibizione e di

riflesso condizionato. Secondo l'autore, lo stato ipnotico consisterebbe in un processo di inibizione corticale diffusa, caratterizzata dalla presenza di alcuni punti vigili nella corteccia attraverso i quali sarebbe possibile proporre la suggestione. La suggestione avrebbe tali effetti perché la zona su cui agisce è estremamente ridotta e non può essere inibita dall'attività di altre zone corticali. La suggestione sarebbe, quindi, un riflesso condizionato o, per meglio dire, “*il riflesso condizionato più semplice, più tipico dell'uomo*”. Pavlov notò che la ripetizione di uno stimolo condizionato senza alcuna presentazione di stimoli non condizionati, cioè senza rinforzo, causava uno stato letargico e sonnolente negli animali, producendo talvolta un addormentamento vero e proprio. Ne deduceva che quella parte del cervello che era più direttamente attaccata dallo stimolo condizionante diveniva il centro di un processo inibitorio che si irradiava in altre parti del cervello stesso, fino a che lo stimolo era presentato in modo monotono. La parte finale di questa inibizione era il sonno, gli stadi precedenti al sonno erano chiamati ipnosi. Pavlov (Pavlov, 1935; Venturini, 1973) spiegava perciò l'ipnosi come sonno parziale provocato dall'inibizione degli emisferi cerebrali originata da diversi stimoli. Sarebbe la parola, grazie al suo straordinario potere suggestivo, ciò che distingue l'ipnosi umana da quella animale. La parola è collegata esperienzialmente a tutti gli stimoli esterni e interni che pervengono al cervello. La suggestione è il riflesso condizionato più semplice, e il più tipico dell'uomo. La parola suggestiva, concentrando la stimolazione in una zona ristretta degli emisferi, esclude altre stimolazioni per cui assume una particolare forza, sia durante che dopo l'ipnosi.

In Europa, l'interesse del mondo accademico dell'ipnosi era diminuito sin dalla morte di Charcot avvenuta nel 1893. A tale declino delle ricerche contribuiva la contemporanea teoria psicoanalitica che aveva portato un parziale discredito all'ipnosi. L'attenzione generale si spostò, quindi, di nuovo sulle teorie ipnotiche solo quando, durante la Prima Guerra Mondiale, queste furono impiegate su vasta scala e con discreti risultati nel trattamento delle nevrosi connesse ai traumi bellici. Hadfield coniò nel 1920 il termine ‘ipnoanalisi’, per indicare il procedimento utilizzato durante la *trance* per scaricare le emozioni legate a situazioni traumatiche di guerra, con funzione catartica.

Il primo autore a tentare l'applicazione dei metodi della moderna psicologia sperimentale questione dell'ipnosi e della suggestionabilità, fu Clark Leonard Hull (Akron, 1884 – New Haven, 1952). Hull, nella sua opera *Ipnatismo e suggestionabilità*:

un approccio sperimentale del 1933, presenta una solida e rigorosa analisi sperimentale dei fenomeni ipnotici più noti, quali l'ipermnesia, l'amnesia post-ipnotica, le suggestioni post-ipnotiche, l'analgesia, l'iperestesia e le allucinazioni (Hull, 1933). L'autore giunse a fornire una definizione di ipnosi che richiamava a uno stato di generalizzata ipersuggestionabilità, pertanto distinto dallo stato normale per un aspetto più quantitativo che qualitativo. I fenomeni ipnotici, secondo Hull, sono producibili – sebbene in grado minore – anche durante le normali condizioni di veglia: ciò che contraddistingue l'ipnosi, la sua essenza, consisterebbe nel fatto che modifica, innalzandola, la normale suggestionabilità. Questo aumento, nella teoria dell'autore, avverrebbe a causa del ritiro dell'attività simbolica del soggetto (idee) che permetterebbe alla stimolazione continua (suggestioni) emanata dai processi simbolici dello sperimentatore di controllare e dirigere i movimenti del soggetto. Gli individui non suscettibili sarebbero, di conseguenza, soggetti che non sono in grado di ritirare l'influenza dei propri processi simbolici. L'ipnosi venne considerata come un particolare tipo di dell'opera di Hull è stata notevolissima, avendo finalmente posto lo studio dell'ipnosi su basi solidamente scientifiche. La sua opera diede un forte e nuovo impulso alle ricerche sperimentali, le quali hanno trovato, soprattutto nella seconda metà del secolo precedente e con la figura di Milton Erickson, un nuovo impulso.

3.3. Milton H. Erickson e la 'nuova' psicoterapia ipnotica

L'ipnosi moderna, quella che viene oggi comunemente accettata dal mondo della medicina e che permette di attuare scientificamente una psicoterapia ipnotica è figlia di Milton Hyland Erickson (Aurum, 5 dicembre 1901 – Phoenix, 25 marzo 1980), psichiatra e psicoterapeuta americano (G. Mosconi, 1998). Più che sviluppare teorie interpretative che si sarebbero aggiunte alle numerose già esistenti, egli stabilì dei principi basati su un tipo particolare di interazione, finalizzati al cambiamento della persona e attuati con un sistema di comunicazione terapeutica che definiscono la via più diretta per fare dell'ipnosi un'arte. Divenne famoso per il suo approccio alla mente inconscia, vista come creativa e generatrice di soluzioni, e per aver influenzato la terapia breve, la terapia familiare strategica e la terapia breve focalizzata sulla soluzione. Per Richard Bandler e John Grinder, co-fondatori della teoria della

Programmazione NeuroLinguistica, è stato un modello, un mentore e una incredibile fonte di materiale, idee e intuizioni. Erickson rivoluzionò la prassi dell'ipnosi come approccio terapeutico e diede un apporto teorico e tecnico originale e innovativo alla terapia (J. K. M. Zeig, W. M., 1999).

Erickson nacque nel 1901, secondo di undici figli, ad Aurum in Nevada e crebbe, dopo il trasferimento dell'intera famiglia in una fattoria del Middle West, in Wisconsin. L'infanzia fu segnata da molteplici handicap: sin dalla nascita era affetto da dislessia, sordità tonale e daltonismo, che gli permetteva di apprezzare veramente il solo colore viola. Durante la vita, poi, fu colpito due volte da poliomielite, patologia lo segnò ulteriormente lasciandogli atonia muscolare e aritmia cardiaca. Il primo episodio, subito all'età di diciotto anni, nell'Agosto del '19, fu il più grave: dopo essere uscito dal coma, rimase paralizzato. L'unica attività possibile era quella dell'osservazione delle attività quotidiane che si svolgevano in casa, nella sua fattoria. Questa continua osservazione rappresenterà, come vedremo qui di seguito, una delle chiavi e dei punti di forza del suo lavoro di terapeuta. In quel periodo, Milton scoprì autonomamente l'esistenza del fenomeno della focalizzazione ideodinamica indiretta: *“era seduto su una sedia a dondolo e sentiva un forte desiderio di guardare dalla finestra. La sedia si mise a dondolare nonostante egli fosse completamente paralizzato! [...] prese a utilizzare il suo metodo muscolo per muscolo, articolazione per articolazione. L'osservazione della sorellina che imparava a camminare gli servì da stimolo e da guida nella sua rieducazione.”* (Megglé, 1998). Con il termine focalizzazione ideodinamica ci si può riferire a quella manifestazione che fa sì che quando un soggetto pensa a un certo comportamento, tende ad agirlo impercettibilmente a livello inconscio. Già Bernheim alla fine dell'800 parlò di questo fenomeno affermando: *“Abbiamo stabilito che ogni suggestione tende a realizzarsi, che ogni idea tende a farsi atto. Tradotto in termini fisiologici, questo vuol dire che ogni cellula cerebrale azionata da un'idea aziona le fibre nervose che devono realizzare questa idea. [...] Se dico a qualcuno: «Lei ha una vespa sulla fronte», questo qualcuno, che non avrà alcun motivo di credermi, sentirà più o meno distintamente la presunta vespa, e porterà la mano alla fronte, esteriorizzando lì il prurito creato dal sensorio azionato dall'idea della vespa. L'idea è diventata sensazione.”* (Bernheim, 1897). Ancora bloccato a letto, impossibilitato a parlare, Erickson intuì l'importanza fondamentale della comunicazione non verbale e di

come, spesso, questa contraddica quella verbale. Paralizzato, tanto da poter muovere solo gli occhi, cominciò a ricordare le ‘memorie del corpo’ riferibili all’attività muscolare: focalizzando l’attenzione e tramite il meccanismo della focalizzazione ideodinamica che abbiamo citato, cominciò il suo processo riabilitativo, riguadagnando lentamente e progressivamente l’uso di alcune parti del corpo. A quel punto decise di aumentare ancora le sue capacità intraprendendo, da solo, un viaggio in canoa. La moglie in una lettera a uno studente colpito anch’esso da poliomielite, scrisse: *“Imparò a camminare con le stampelle e a tenersi in equilibrio sulla bicicletta; finalmente ottenuta una canoa, alcune provviste indispensabili per un equipaggiamento da campeggio e una manciata di dollari, progettò un viaggio per un’intera estate, a partire dal lago vicino al campus dell’Università del Wisconsin, per proseguire seguendo il corso del Mississippi, spingendosi a sud oltre St. Louis, fino a ritornare indietro nello stesso modo. [...] Andò incontro ad alcune avventure e, dopo aver affrontato molti problemi, imparando però vari modi per affrontarli e incontrando molti personaggi interessanti, alcuni dei quali gli furono di grande aiuto, completò il viaggio, ritornando in condizioni di salute di gran lunga migliori, con muscoli delle spalle ben sviluppati, pronto ad affrontare gli studi universitari di medicina.”* (J. K. Zeig, 1990). Nel 1952 si manifestò, a causa della rara coincidenza di essere entrato a contatto con un ceppo diverso della malattia, un secondo attacco della malattia, per la quale Erickson sviluppò una sindrome da post-poliomielite, la quale causava dolore e debolezza muscolare, costringendolo a spostarsi dapprima con un bastone per l’evidente zoppia e, poi, con la sedia a rotelle. La malattia, quindi, peggiorò ulteriormente le sue già precarie condizioni di salute ma, data l’esperienza in gioventù, Erickson poté disporre già di alcune strategie utili alla guarigione, come ad esempio l’autoipnosi. L’anno dopo Erickson riuscì a compiere una difficile escursione sulle montagne dell’Arizona, con il supporto di due bastoni.

Pur, come abbiamo visto, essendo principalmente un autodidatta, in seguito Erickson studiò medicina specializzandosi in psichiatria. Inizialmente, dopo la laurea, approfondì la psicoanalisi e le concezioni di Sigmund Freud, ma se ne distaccò, pur riconoscendo la validità della scoperta dell’inconscio e gli studi freudiani sull’ipnosi. Passò poi all’ipnoterapia sviluppando la sua abilità in questo campo. I primi studi formali sull’argomento furono nel 1923, sotto la supervisione di Hull. Insegnò nel

Michigan sino a che, per gravi disturbi allergici, dovette spostare la sua attività a Phoenix, in Arizona. Qui decise di dedicarsi alla professione privata: *“Laggiù, lontano dai conformismi universitari, ma con il solido sostegno del suo background scientifico, poté finalmente fare quello che voleva, dando libero sfogo alla sua creatività. Nel paese si incominciò a parlare di un modesto psichiatra di Phoenix che riceveva pazienti a casa propria, li faceva attendere in salotto in mezzo ai suoi otto figli, e otteneva risultati incredibili.”* (Erickson, 1980).

All'inizio degli anni '50 l'antropologo Gregory Bateson, che stava conducendo delle ricerche sui 'paradossi dell'astrazione nella comunicazione' venne a conoscenza del lavoro di Erickson e lo coinvolse nella sua ricerca sulla comunicazione. Erickson, dapprima, lavorò con la moglie di Bateson, Margaret Mead, sui fenomeni di trance spontanea dei danzatori balinesi. In seguito, Bateson mandò due suoi collaboratori, Jay Haley e Richard Weakland, da Erickson. Jay Haley rimase affascinato da questo ipnoterapista e scrisse nel 1973 *Terapie non comuni*, che consacrò Erickson come un maestro di terapia strategica. Successivamente lavorò con Richard Bandler e John Grinder i quali, attraverso la metodologia del modellamento Neurolinguistico, intrapresero un lavoro di apprendimento e codifica di alcune delle caratteristiche distintive della comunicazione di Erickson.

Negli anni il lavoro dell'autore si focalizzò, in modo specifico, sui metodi naturalistici di induzione della trance, ovvero privi di induzione formale, portandolo a utilizzare l'ipnosi in modo creativo: non più come una serie di rituali standard, ma piuttosto come un particolare stile comunicativo e una distintiva 'situazione comunicativa relazionale' (Haley, 1976). Nel 1958, con la pubblicazione di *Tecniche naturali dell'ipnosi*, l'autore pose le basi di quella che sarà la sua scuola di pensiero. Erickson è a tutt'oggi ricordato per il suo approccio non convenzionale alla psicoterapia: sviluppò un uso massiccio di metafore e storie terapeutiche, oltre ad un sapiente ed esteso uso dell'ipnosi. Egli coniò il termine 'terapia breve', per indicare che il suo obiettivo era quello di elicitare cambiamenti terapeutici nel minor numero di sedute possibile. Erickson fu capace di indurre una trance ipnotica a partire, appunto, da racconti, reminiscenze, episodi della sua vita o altre storie e fatti inconsueti che, apparentemente, non trovavano connessione con il problema specifico del paziente. Fu un maestro nel provocare stati di trance attraverso l'utilizzo combinato di segnali

verbali, para-verbali (utilizzo di parole, frasi, tono della voce, ritmo eccetera) e non verbali. Era abile nell'inserire questi comandi e suggestioni, costruiti in modo da poter essere più facilmente accettati sia dalla mente conscia che da quella inconscia, anche in lezioni, seminari, articoli e libri. Scopo della sua ipnosi, intesa quindi in senso 'moderno', era quello di accedere al potenziale inconscio e alla naturale capacità di apprendimento del paziente, depotenziando nello stesso tempo gli schemi mentali limitanti (Erickson & Rossi, 1982). Erickson fu socio fondatore dell'*American Society of Clinical Hypnosis* e contribuì ad attribuire dignità scientifica all'ipnosi. Negli anni '50, collaborò con Aldous Huxley nella sua ricerca circa gli stati alterati di coscienza. Erickson si sposò due volte. La prima, con Helen Hutton dal 1924 al 1934, e la seconda con Elizabeth Moore Erickson nel 1936. Milton Erickson morì nell'80 per insufficienza respiratoria, a causa di uno shock settico dovuto a una peritonite da streptococco-B, che non fu diagnosticata in tempo. Il suo corpo fu cremato e le ceneri sparse da una montagna dell'Arizona. Al funerale il commento finale di Pearson fu: *“Erickson ha affrontato da solo l'establishment psichiatrico, e l'ha sconfitto. Ma loro ancora non lo sanno...”* (Erickson, 1983).

L'approccio ericksoniano dovette molto alla sua esperienza di vita e alla riabilitazione che dovette intraprendere a causa delle notevoli problematiche di salute. Erickson, quindi, utilizzo sui suoi pazienti gli stessi metodi che utilizzò su sé stesso, insegnando alla sua mente inconscia a recuperare le risorse perdute e a utilizzare ogni cosa necessaria per giungere al risultato volgendola al positivo. Un umanesimo essenziale animava la sua visione del paziente, mentre un pragmatismo tutto americano informava le sue mosse terapeutiche. I principi che seppe proporre, quali il naturalismo, l'utilizzazione e il sinergismo, possono essere rilette come i primi spunti di quella che solo diversi decenni più tardi si sarebbe distinta come psicologia positiva. Nelle stesse parole di Erickson: *“Approccio naturale significa l'accettazione della situazione che si incontra e la sua utilizzazione, senza tentare di ristrutturarla da un punto di vista psicologico. Quando lo si usa, il comportamento che il paziente presenta diventa un preciso aiuto e una parte effettiva nell'induzione della trance, invece di un probabile impedimento. Mancando di una terminologia più precisa, il metodo può veni chiamato approccio naturale, col quale si utilizza un aspetto del principio del sinergismo.”* (Erickson, 2009). Questa definizione sottolinea gli effetti della posizione terapeutica che

Erickson assume, trasformando appunto il comportamento (o patologia) del paziente da un impedimento a una forma di aiuto fornita al terapeuta. Questa trasformazione permette di comprendere uno dei maggiori contributi di Erickson: la visione della resistenza come strettamente dipendente dalla disposizione dello psicoterapeuta nei confronti dei comportamenti del paziente, e non dalla disposizione del paziente verso il terapeuta. Il riferimento al termine 'sinergismo' evidenzia, inoltre, la forza e il valore relazionale della terapia ipnotica ericksoniana. Una delle convinzioni che Erickson conservò fu quella che l'ipnosi esista in un gran numero di situazioni della vita quotidiana di ciascuna persona e, più in particolare, che essa nasca e si produca spontaneamente in certi momenti relazionali psicoterapeutici. Questo concetto si oppose, quindi, all'idea che l'ipnosi fosse un fatto eccezionale, differente da tutte le situazioni abituali di vita, per la quale fosse necessario un rituale specifico o esoterico, talvolta standardizzato, il cui scopo sarebbe la manipolazione della mente del paziente. In questo modo, Erickson tendeva a valorizzare l'individualità dei soggetti e la loro capacità di apprendere e di rispondere alle suggestioni ipnotiche. Erickson era interessato al cambiamento, non alla teoria. Considerava la teoria esplicita della personalità come un ostacolo che tendeva a condizionare i professionisti della salute a pensare in termini di problemi circoscritti e regole, invece di lasciarli liberi di percepire e utilizzare le differenze personali e interpersonali. Erickson, quindi, divenne sommo maestro nella comunicazione individualizzata a più livelli. Come riferì Zeig (J. K. Zeig, 1982), esiste psicoterapia ogni volta che viene posto un cambiamento significativo nell'abituale schema di comportamento non adattivo. Il cambiamento può essere prodotto lavorando sui sintomi, sulla personalità, sul sistema sociale o su una qualsivoglia combinazione di questi fattori. Qualunque sia il fulcro, sia esso il sintomo, la personalità o il sistema, la leva che induce il cambiamento, però, secondo Erickson, è la comunicazione individualizzata a più livelli. Lo strumento principale del metodo ericksoniano, quindi, fu la comunicazione indiretta (C. H. Lankton & Lankton, 1983; S. R. Lankton, Lankton, & Brown, 1981). Haley nel 1982 (Haley, 1982), noto che una delle più grandi abilità di questo terapeuta era quella di influenzare le persone in modo indiretto: *“È come un orologiaio che apre la cassa di un orologio e opera delicatamente sui meccanismi per ripararlo, ma che certo non gli darebbe mai una scossa per farlo riprendere a camminare”* (Van Dyck, 1982). Erickson univa a questa capacità

all'utilizzazione dei valori del paziente per guidare le associazioni interne e per operare cambiamenti nel contesto, fino a ottenere una sufficiente provvista di associazioni che permettesse ai pazienti di produrre volontariamente il cambiamento secondo il loro giudizio (J. K. Zeig, 1980). Sin dal primo approccio egli riteneva che i soggetti fossero dotati delle necessarie risorse utili alla terapia. L'obiettivo, dunque, della terapia ericksoniana era quello di aiutare i pazienti ad accedere alle potenzialità di cambiamento non precedentemente riconosciute. Erickson, così facendo, rompe con la tradizione terapeutica che prevedeva un approccio analitico e basato sulla comprensione. L'approccio di M. H. Erickson sostenne, quindi, che i pazienti sono abbastanza intelligenti da dire cose e intenderne molte altre, così come gli psicoterapeuti possono essere altrettanti scaltri da dire una cosa e intenderne simultaneamente molte altre con un diretto valore terapeutico (J. K. Zeig, 1980). L'uso della comunicazione multilivello non era nuova, avendo trovato già illustri riferimenti nel lavoro di Eric Berne (che sosteneva che ogni comunicazione è composta da un livello sociale e da uno psicologico, 1966), Bateson e Ruesch (che affermarono che ogni comunicazione ha un carattere sia indicativo che ingiuntivo, 1951). Erickson, dunque, utilizzava l'aspetto ingiuntivo della comunicazione, proprio perché era tale aspetto a essere per lui terapeutico. Quindi, la terapia non era più basata sulla comprensione ma sull'effetto. Se il paziente sta parlando a più livelli, non è solo controproducente ma anche scortese interromperlo per informarlo che sta parlando a più livelli, i quali dovranno essere analizzati e compresi. In un certo senso, il metodo ericksoniano è quello di una terapia della gentilezza e delle buone maniere (Haley & Weakland, 1985).

Erickson fu fortemente contrario alla teoria, lasciando infatti pochissimi scritti di natura teorica, e all'uso rigido delle tecniche preferendo l'idea dell''utilizzazione'. Secondo l'autore, è preferibile derivare le tecniche dal paziente stesso piuttosto che dal terapeuta. Qualsiasi sia la tecnica che il soggetto utilizza per essere un paziente inefficace, può essere utilizzata dal terapeuta per renderlo più efficiente. In quest'ottica, Erickson riteneva che non fosse opportuno 'forzare' il paziente per adattarlo a una tecnica specifica o preselezionata, ma viceversa sarebbe opportuno confezionare una psicoterapia su misura per ciascun paziente (*tailoring*) (J. K. Zeig, 1982). Oltre a quello dell'utilizzazione, la terapia ericksoniana sarà influenzata da alcuni atteggiamenti generali che derivò da quelli che ebbe verso la vita. In particolare, il lavoro di Erickson

si caratterizzò per la flessibilità dell'approccio: egli utilizzava qualsiasi cosa ritenesse utile per promuovere il cambiamento nel paziente, come l'interpretazione, la suggestione indiretta o l'ipnosi (la figlia Kristina definì l'approccio del padre come quell'approccio che utilizza "*quello che funziona*"). Negli ultimi anni di vita e di carriera, egli divenne estremamente flessibile anche per ciò che concerne le ore di terapia. La lunghezza della seduta non era prefissata, ma determinata dall'obiettivo. Un altro atteggiamento che caratterizzò Erickson e la sua opera fu la capacità di pensare al futuro: egli prevedeva l'effetto desiderato e il metodo per ottenerlo. E, ogni qual volta raggiungeva un obiettivo terapeutico, ne approntava di nuovi. Egli stesso affermò: "*La vita va vissuta nel presente e diretta verso il futuro*". Il suo orientamento consisteva nel rinforzare ciò che era positivo nella persona, piuttosto che evidenziarne i difetti. Le domande che si poneva, affrontando la terapia, erano: Dov'è il paziente ora? Dove può arrivare? Quali sono le risorse di cui dispone? Qual è la cosa migliore che il terapeuta può fare per aiutare il paziente a utilizzare le sue risorse e a realizzare l'obiettivo terapeutico? Ne deriva che l'obiettivo della terapia ericksoniana era quello di ottenere che i pazienti, nei limiti del possibile, possano fare ciò che vogliono fare (J. K. Zeig, 1985). La teoria ericksoniana, così come quella di Kihlstrom, Barber, Hilgard, Spiegel, Weitzenoffer e Watkins, riteneva che in ogni individuo l'inconscio rappresenti il campo dove crescono e vengono nutrite le risorse del paziente, siano a lui note o sconosciute. Tutto ciò che l'individuo ha imparato nella sua vita, soprattutto in particolari momenti, viene immagazzinato nei circuiti mnestici per poi, teoricamente, essere recuperato in momenti o contesti diversi, allo scopo di risolvere situazioni. Se ne sottolinea, distaccandosi quindi dalla tradizione psicoanalitica, l'accezione di risorsa piuttosto che di entità nella quale dominano condizioni pulsionali conflittuali. Nelle stesse parole dell'autore: "*È molto importante che le persone sappiano che l'inconscio è più intelligente di loro*". Il concetto principale della visione dell'inconscio proposta da M. H. Erickson è che possano esistere livelli differenti della coscienza, tra loro fondamentalmente integrati o integrabili, dove sono depositate diverse modalità di funzionamento del paziente, attivabili e utilizzabili grazie alla psicoterapia. In questo senso, è stato teorizzato che il disagio individuale appaia, di conseguenza, tanto più patologico quanto più la persona è consapevole della propria incapacità di utilizzare le risorse di cui dispone, ma che rimangono nascoste. L'aumento delle potenzialità che

l'individuo possiede ma che non riesce a utilizzare renderebbe, quindi, ancor più intollerabile il disagio. Questa ipotesi, di conseguenza, legittima la procedura ipnotica che pone come obiettivo per il paziente quello di riappropriarsi delle sue risorse nascoste, nel limite delle sue capacità di sviluppo. La consapevolezza che il paziente può avere del proprio bagaglio di risorse appare, per il terapeuta ipnotista, una indicazione preziosa. Egli, infatti, può così organizzare il suo intervento con l'intento principale di mobilitare quelle risorse, così che possano essere utilizzate dalla persona nella direzione che essa stessa conosce. Lo psicoterapeuta ipnotista ericksoniano, quindi, tenta di ricostruire la capacità del soggetto di realizzare le sue potenzialità. Agendo su quella opportuna modifica dello stato di coscienza nella quale viene esaltata la parte più creativa e immaginativa del soggetto, il paziente diventa capace di creare una realtà diversa, che è quella ipnotica, al fine di vivere esperienze diverse del mondo che, con il tempo, possono essere rafforzate e riportate nella realtà quotidiana. Nella *trance* ipnotica, la persona riesce a creare nuove realtà soggettive o 'virtuali' che corrispondono quelle che Erickson definì "*realtà ipnotiche*". Il percorso terapeutico che Erickson prevedeva per i propri pazienti iniziava con il passaggio tra differenti stati di coscienza che, evolvendosi, conducevano alla *trance* ipnotica. La *trance* ipnotica richiama il concetto di dissociazione intesa, nelle parole di Gaboriau (Gaboriau, 1993) come "*un fenomeno comune*".

Tra gli altri principi fondanti la comunicazione ipnotica ericksoniana, può anche essere menzionata la particolare relazione che si instaura tra paziente e terapeuta. Questo rapporto appare caratterizzato da aspettativa, curiosità, fiducia, sincero e profondo interesse da parte del terapeuta nei confronti del mondo interno della persona che incontra. La costruzione di quello che viene definito *rapport* passa attraverso la ricerca di un elemento in comune (Erickson, 1983). Come abbiamo visto, Erickson fu maestro nel cercare di entrare nel mondo del paziente e lo ritenne uno dei punti fondanti la sua terapia. Il terapeuta, quindi, deve adeguare il linguaggio a quello del paziente, utilizzando un linguaggio comprensibile per spiegare in cosa consista l'ipnosi e per condividere i contenuti della terapia. In quest'ottica, la vita dello stesso Erickson gli fu da guida per evidenziare come l'osservazione e l'analisi attenta del mondo del paziente sia di fondamentale importanza in questo approccio. La curiosità sincera nei confronti del paziente aiuta il terapeuta ericksoniano a individuare quelle

risorse di cui abbiamo accennato in precedenza, risorse che attraverso la metafora o la verbalizzazione vanno potenziate e utilizzate nel paziente durante lo stato di *trance*. Questo atteggiamento riflette la visione antropologica che Erickson applicò alla terapia: il terapeuta non è, qui, il detentore della verità, che andrebbe ‘insegnata’ al paziente in modo che questi vi si adatti. Il paziente, quindi, viene posto al centro della terapia, autonomo e responsabile del cambiamento terapeutico. Il terapeuta detiene, infatti, una funzione facilitatrice, che catalizza il cambiamento. L’ipnoterapia diviene, di conseguenza, un processo maieutico in cui la persona ri-trova in sé le proprie risposte e risorse. I modi per indurre la trance possono essere semplici o elaborati. Spesso, soprattutto quando è già presente un buon rapporto, è sufficiente che il terapeuta modifichi il tono di voce o faccia riferimento a precedenti esperienze di trance della persona per determinare lo stato alternativo di coscienza.

Riassumendo, possiamo affermare che i punti principali di riferimento del pensiero ericksoniano sono (AMISI, 1995, 1998, 2001):

- l’ipnosi, di per se stessa, non ha carattere e proprietà terapeutici. È, piuttosto, uno stato modificato della coscienza che permette il rapporto con l’inconscio dell’individuo, attraverso opportune procedure di carattere psicologico;
- essa è caratterizzata dal rapporto empatico del terapeuta ipnotico con il paziente, oltre che da un linguaggio ‘famigliare’ e facilmente comprensibile all’individuo;
- non è da confondersi con la suggestione, ma da ritenersi un elemento catalizzatore e favorevole al processo suggestivo;
- l’individuo che vive un terapia ipnotica entra in uno stato che, per una certa sintomatologia e fenomenologia soggettiva e in parte obiettiva, può apparire simile a quello del sonno.
- l’inconscio, secondo l’accezione ericksoniana, utilizza l’esperienza sensoriale del soggetto e utilizza delle immagini mentali, esercitando una influenza profonda sulla condotta esistenziale dell’individuo;
- probabilmente la traduzione dell’informazione eseguita durante lo stato ipnotico, tipica degli stati emotivi, è collegata al sistema limbico-ipotalamico e alla comunicazione mente-corpo. Attraverso questo percorso l’organismo svilupperebbe reazioni emotive con modifiche fisiologiche o biochimiche.

- Sembra accertato che nello stato ipnotico si sviluppi un ritmo delle onde cerebrali theta, simili a quelle degli stati ipnagogico e ipnopompico, che caratterizzano la situazione normalmente detta di dormiveglia o stato crepuscolare;
- la profondità dello stato dell'ipnosi è oggi preferibilmente indicata come un più o meno accentuato distacco dalla realtà esterna, ma non è un indice sicuro di possibilità di utilizzo terapeutico della *trance*;
- la persona in stato di *trance* ipnotica conserva normalmente una sufficiente consapevolezza di sé;
- la fenomenologia spontanea dello stato ipnotico si limita ad alcuni aspetti di amnesia e a un pronunciato abbassamento del livello della capacità critica
- l'aspetto psicoterapeutico che caratterizza in maniera l'ipnosi moderna e attuale, deriva dalla sua capacità di potersi relazionare con l'inconscio dell'individuo, dove sono depositate, come in un magazzino, le doti personali, le risorse, le potenzialità, le esperienze, le energie che, se impiegate in modo insufficiente o trascurate, producono disagio e patologia.
- Compito del terapeuta ericksoniano è quello comunicare con l'inconscio dell'individuo durante la *trance* ipnotica, attraverso un linguaggio metaforico o analogico, così da essere facilmente comprensibile. Egli deve mobilitare le risorse depositate nell'inconscio della persona.

3.4. L'ipnosi verso una prospettiva Psico-Neuro-Endocrino-Immunologica

La premessa fondamentale di quella branca di medicina che si occupa della ricerca sulla relazione tra mente e corpo è quella che uno stato mentale possa influenzare la salute fisica della persona. I meccanismi esatti alla base degli effetti del benessere psichico su quello fisico sono ancora, però, pressoché sconosciuti. Tuttavia, esistono prove a sostegno della tesi che il funzionamento cerebrale e del Sistema Nervoso Centrale possa esercitare importanti influenze sulla funzione immunitaria e quindi, potenzialmente, sugli esiti del sistema immunitario (Irwin, 2008). Lo studio di queste interazioni, come abbiamo avuto modo di vedere, è definito Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia e si presenta oggi come un settore di ricerca in sempre maggiore crescita (Ader & Cohen, 1975). Nonostante aumento del numero delle

ricerche sull'argomento, il numero di ricerche che si è occupato in questo senso della medicina che si occupa del rapporto tra mente, corpo e sistema immunitario sono ancora molto scarse. I linfociti T sono un componente centrale della risposta immunitaria adattiva, avendo queste cellule una miriade di funzioni, tra le quali il riconoscimento dell'antigene, la regolazione della risposta immunitaria degli anticorpi e il ruolo di cellule effettrici, ad esempio per la soppressione delle infezioni virali o delle cellule neoplastiche. Queste funzioni risultano essenziali per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria. Inoltre, le cellule T risultano implicate nella patogenesi di svariate patologie autoimmuni e di patologie infettive, tra le quali l'artrite reumatoide, il diabete mellito, l'AIDS, la tubercolosi e la parodontite. Ne consegue che la capacità di gestire la modulazione della risposta delle cellule T è di fondamentale importanza per il mantenimento del benessere fisico e per il trattamento delle patologie. In letteratura è ampia la documentazione sui trattamenti farmacologici (Keown, 1998; Levitsky, 2000; Simmons, et al., 2001; Watschinger, Wenter, & Demetriou, 2000) e non farmacologici (Bongartz, Lyncker, & Kossman, 1987; Gruber, Hall, Hersh, & Dubois, 1988; Gruber, et al., 1993; Hall, 1982; Hall, Mumma, Longo, & Dixon, 1992; Rider & Achterberg, 1989) in grado di modificare la risposta delle cellule. Tuttavia, l'esplorazione dei possibili effetti dell'ipnosi o di interventi simili (come i trattamenti di rilassamento immaginativo) appare estremamente scarsa e caratterizzata da risultati contrastanti. Tre studi hanno suggerito che il trattamento ipnotico possa facilitare un aumento delle cellule T o il numero totale dei linfociti, altre due indagini hanno concluso che questo trattamento produca una diminuzione dei linfociti, infine un'ultima ricerca ha evidenziato alcune modificazioni dei *subset* delle cellule T. In più, il ruolo del grado di ipnotizzabilità è sempre stato considerato come un fattore importante in tutti gli studi. L'utilizzo di ipnosi ha evidenziato l'aumento della conta dei linfociti totali (Hall, 1982), con un incremento significativo del numero totale di cellule T nei soggetti ad alta ipnotizzabilità, ma non in quelli difficilmente ipnotizzabili (Ruzyla-Smith, Barabasz, Barabasz, & Warner, 1995). Un aumento delle cellule T nei pazienti HIV-positivi con bassa conta delle cellule T si è verificato in seguito a un trattamento combinato con ipnosi, rilassamento muscolare progressivo, rilassamento con *biofeedback* e meditazione (Taylor, 1995). L'ipnosi si è dimostrata efficace nell'aumentare il numero delle cellule CD4 sia in pazienti ad alta che a bassa ipnotizzabilità, se comparati con

soggetti di controllo esposti a trattamenti di rilassamento accompagnati da suggestione ipnotica o con sola suggestione (Ruzyla-Smith, et al., 1995). Quindi, l'ipnosi sembrerebbe associata con una risposta immunitaria specifica, se comparata con il rilassamento e la semplice suggestione. Dall'altra parte, però, lo studio di Bongartz ha evidenziato un significativo decremento dei linfociti nel flusso sanguigno periferico in seguito a ipnosi per i soggetti ad alto tasso di ipnotizzabilità (Bongartz, et al., 1987), con riduzioni significative simili riscontrate a seguito di una combinazione di rilassamento muscolare progressivo e esercizi immaginativi con musica (Rider & Achterberg, 1989). È stato ipotizzato che la diminuzione dei linfociti rifletta un aumento della migrazione dei linfociti nei tessuti e, quindi, la loro indisponibilità a essere contati nel sangue periferico. Infine, è stato evidenziato come una combinazione di terapia di rilassamento, terapia immaginativa specifica orientata al soma e una piccola dose di immunosoppressori possa aumentare in modo significativo la percentuale di cellule CD8, diminuire il rapporto CD4/CD8 e diminuire le cellule CD45RO positive in pazienti con *alopecia universalis*. Nei pazienti trattati con sola immunoterapia, invece, è stato identificato il solo aumento nella percentuale di cellule CD8 (Teshima, Sogawa, Mizobe, Kuroki, & Nakagawa, 1991). Le risposte funzionali dei linfociti, se stimolati in vitro, hanno dimostrato di essere reattive a interventi immaginativi o di rilassamento, ancora una volta con risultati contrastanti. La risposta blastogenica del mitogeno è aumentata significativamente in seguito all'induzione di rilassamento e di interventi immaginativi (Hall, et al., 1992). Aumenti significativi simili nella risposta di due mitogeni è stata evidenziata in protocolli di rilassamento muscolare progressivo, immaginazione guidata e *biofeedback* in pazienti affetti da tumore (Gruber, et al., 1988; Gruber, et al., 1993). D'altra parte, in seguito a interventi immaginativi e di rilassamento, sono stati riportati sia gli aumenti che le diminuzioni nella risposta di proliferazione dei linfociti ai mitogeni. C'è stata una maggiore tendenza alla diminuzione della risposta, che era significativamente più alta rispetto ai soggetti a bassa ipnotizzabilità (Zachariae, et al., 1994). Tradizionalmente, le cellule T sono classificate in due sottogruppi di cellule, sulla base dell'espressione delle molecole CD4 e CD8 della superficie cellulare. I tentativi iniziali di attribuire una funzione a questi sottoinsiemi cellule T hanno caratterizzato il sottoinsieme CD4 come T helper e il CD8 come soppressore. È ormai chiaro, però, che le cellule T sono funzionalmente eterogenee

e che la suddivisione di queste sulla base dell'espressione della superficie cellulare di CD4 e CD8 non definisce le loro funzioni. Studi più recenti hanno suddiviso le cellule T in sottoinsiemi distinti sulla base dell'espressione delle citochine. Questi studi hanno suggerito che le cellule T che esprimono l'interleuchina-2 (IL-2) e l'interferone (IFN) appartengono al sottoinsieme che regola l'immunità mediata dalle cellule, note come cellule Th1. Viceversa, le cellule T che esprimono IL-4 e IL-10 appartengono al sottoinsieme *helper* che regola l'immunità umorale e sono indicate come Th2. Sebbene il sistema immunitario sia stato in precedenza pensato come autonomo, le evidenze sembrano indicare una correlazione tra sistema psicosociale, neuroendocrino e immunitario (Ader, Cohen, & Felten, 1995; Pert, Dreher, & Ruff, 1998). Esistono prove che suggeriscono che i diversi sottoinsiemi di cellule T vengano modulati dai mediatori dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Prove a favore di questa teoria sono derivate da uno studio sulle citochine siero-solubili (Petrovsky & Harrison, 1997). I risultati hanno lasciato emergere la convinzione che i mediatori della HPA sotto-regolino l'attività delle cellule Th1. Questo effetto differenziale dei mediatori sui sottoinsiemi delle cellule T potrebbe essere un riflesso dell'espressione differenziale dei recettori neuroendocrini sui sottoinsiemi delle T-cellule. Quindi è ragionevole ipotizzare che la modulazione dei mediatori neuroendocrini tramite ipnosi abbia effetti probabili sulle cellule Th1 e Th2. Questo potenziale spostamento dell'attività delle cellule T potrebbe esercitare un'influenza potenzialmente significativa sulle malattie in cui cellule T detengono un ruolo determinante. Tuttavia, le ricerche a proposito della modulazione neuroendocrina dell'ipnosi è ancora limitata. È stato verificato come, durante l'ipnosi, per alcuni soggetti ad alta ipnotizzabilità si verifici un'importante diminuzione dei livelli di cortisolo (Sachar, Cobb, & Shor, 1966; Sachar, Fishman, & Mason, 1965). Differenze significative nei livelli di cortisolo sono state trovate nei soggetti altamente ipnotizzabili anche quando, tramite ipnosi, sono state rivissute intense esperienze emotive (Zachariae, et al., 1994). I livelli di cortisolo sono risultati significativamente più bassi in seguito alla suggestione di stati emotivi di benessere, se comparati con lo stato emotivo precedente all'induzione della *trance* ipnotica, oppure se comparati con l'induzione di stati emotivi quali rabbia e depressione. Infine, il livello plasmatico medio delle β -endorfine è apparso significativamente più alto in seguito ad uno stato di analgesia indotto grazie all'ipnosi nei pazienti con dolore artritico (Domangue, Margolis,

Lieberman, & Kaji, 1985). Anche se molto limitate, queste evidenze suggeriscono che l'ipnosi abbia la capacità di modulare la funzionalità dell'asse HPA in alcune soggetti. In uno studio di Wood è stata verificata l'ipotesi che l'ipnosi possa produrre effetti differenziali sui sottoinsiemi delle cellule T. A tale riguardo, la ricerca ha dimostrato una significativa diminuzione dell'espressione delle citochine prototipiche del tipo 1 delle cellule T, ad esempio dell'IFN e dell'IL-2, in seguito all'ipnosi. Questi dati, quindi, apparirebbero a favore dell'ipotesi proposta dagli autori. Se fosse confermato che il trattamento ipnotico conduca a una diminuzione del sotto insieme Th1 (infiammatorio) delle cellule T, questa modalità di intervento potrebbe essere potenzialmente utilizzata nella terapia di molte malattie in cui si verifica una eccessiva espressione delle cellule Th1, quali l'artrite reumatoide, il diabete mellito insulino-dipendente, ecc. Questi dati suggeriscono che l'ipnosi possa attenuare il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), probabilmente grazie alla diminuzione del rilascio dell'ormone di rilascio della corticotropina ormone (CRH) (Wood, Bughi, Morrison, Tanavoli, & Zadeh, 2003). Lo studio di Wood non ha identificato cambiamenti significativi nei livelli di cortisolo, probabilmente a causa del fatto che la risposta di ACTH all'intervento ipnotico risulta più sensibile ai cambiamenti di quanto non siano i livelli di cortisolo. Un ulteriore recente studio condotto nel 2014 da Varga e collaboratori ha verificato quali fossero i cambiamenti nei livelli di ossitocina e di cortisolo in soggetti sani, durante sedute ipnotiche sperimentali. Gli autori hanno verificato che i cambiamenti nei parametri dell'ossitocina non sono risultati correlati con il grado di ipnotizzabilità del soggetto (Varga & Kekecs, 2014). I risultati mostrano che i cambiamenti ossitocina non sono correlati con suscettibilità ipnotica del soggetto, ma piuttosto con l'esperienza relazionale tra individuo e ipnoterapeuta. In seguito all'induzione della *trance* ipnotica, si sono rilevate diminuzioni significative dei livelli di ossitocina se il soggetto riferiva di vivere una buona armonia con lo sperimentatore, mentre è aumentato nell'ipnotizzatore se il soggetto ricordava relazioni poco funzionali con i propri genitori. I livelli di cortisolo sono apparsi diminuiti di entrambe le parti, riflettendo inoltre minori livelli di stress.

3.5. Neurofisiologia dell'ipnosi

In letteratura, emergono sempre più studi che hanno indagato gli aspetti elettrofisiologici e di *neuroimaging* dello stato ipnotico.

Un primo studio ha evidenziato un aumento del flusso sanguigno regionale cerebrale (rCBF) del 16% durante l'ipnosi, con un incremento specifico nelle regioni occipitale e temporale destre (Ulrich, Meyer, Diehl, & Meinig, 1987). Successivamente, Maquet e colleghi (Maquet, et al., 1999) hanno esplorato i meccanismi cerebrali in condizione di ipnosi 'a riposo' su alcuni volontari sani, dimostrando che lo stato ipnotico risulta connesso alla attivazione metabolica delle aree corticali tra le quali la corteccia occipitale sinistra, parietale, premotoria, ventrolaterale prefrontale e la corteccia occipitale destra e del cingolo anteriore. La condizione sperimentale, invece, tendeva a diminuire l'attivazione di aree quali il precuneus, nell'area temporale bilaterale, in quella prefrontale mediale e nella corteccia premotoria destra. In uno studio condotto tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante lo stato ipnotico, è stata dimostrata la presenza di modificazione delle aree cerebrali della linea mediana, come il precuneus e le aree mesio-frontali (aree riferibili al *Default Mode Network*, DMN), e delle regioni fronto-parietali laterali, che solitamente mostrano un aumento di attività durante compiti attentivi (Demertzi, et al., 2011; Fox, et al., 2005). Durante il normale stato di veglia, in un campione di soggetti sani, è stata identificata una correlazione negativa tra la consapevolezza interna ed esterna: ad una aumentata consapevolezza soggettiva interna era correlata una maggiore connettività del DMN, mentre un aumento dei punteggi di consapevolezza esterna sono stati correlati con un aumento della connettività del *network* di consapevolezza esterna (Vanhaudenhuyse, et al., 2011). Durante la procedura ipnotica, il *network* di consapevolezza esterna ha mostrato una ridotta connettività funzionale, mentre il DMN ha mostrato una connettività ridotta nella linea mediana posteriore e nelle strutture paraippocampali e un aumento della connettività nelle aree parietali laterali e in quelle frontali mediali (Demertzi, et al., 2011). Altri studi, invece, hanno mostrato risultati opposti con un aumento dell'attività nelle regioni posteriori del DMN (Lipari, et al., 2012; Oakley & Halligan, 2013). Altri studi condotti con la tecnica fMRI hanno evidenziato, durante lo stato ipnotico una riduzione della connettività del DMN (Deeley, et al., 2012;

McGeown, Mazzoni, Venneri, & Kirsch, 2009) e un aumento dell'attività delle regioni prefrontali laterali coinvolte nei sistemi attentivi (Deeley, et al., 2012). I soggetti con punteggi di suggestionabilità elevati hanno mostrato una connettività funzionale maggiore tra la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (coinvolta nei processi di controllo esecutivo) e il *network* della salienza (coinvolta nell'identificazione, nell'integrazione e nel filtraggio delle informazioni somatiche ed emotive) (Hoefl, et al., 2012). La riduzione osservata nell'attività del DMN potrebbe riflettere una diminuzione del processo di recupero del flusso di informazioni dal mondo esterno, in termini di maggiore relazione con sé stessi (Demertzi, et al., 2011). La diminuzione della connettività osservata da Demertzi nel sistema estrinseco potrebbe riflettere un blocco della ricezione degli stimoli esterni da parte dei sistemi sensoriali come risultato della suggestione ipnotica. Deeley e collaboratori, invece, sostengono che l'attività neuronale del DMN sia inversamente associata all'assorbimento attentivo e direttamente correlata con il pensiero spontaneo o stimolo-dipendente (Deeley, et al., 2012). Questi risultati contrastanti potrebbero essere esito delle differenze di suggestione usate per indurre l'ipnosi (ad esempio, suggestioni neutre oppure basate su memorie autobiografiche), oppure della tipologia di metodologia utilizzata durante lo studio fMRI. Horton e collaboratori hanno riportato differenze nella dimensione di alcune strutture cerebrali tra soggetti ad alta ipnotizzabilità e bassa ipnotizzabilità: i soggetti facilmente ipnotizzabili hanno mostrato una più vasta (32%) area del rostrum del corpo calloso, rispetto ai soggetti a bassa ipnotizzabilità (Horton, Crawford, Harrington, & Downs, 2004). Quest'area è nota per essere coinvolta nella allocazione dell'attenzione e nel trasferimento dell'informazione tra le cortecce prefrontali. Gli autori hanno suggerito che questi risultati possano supportare il modello neuropsicologico che ritiene che i soggetti ad alta ipnotizzabilità possiedano sistemi attentivi frontali più efficienti, al fine del controllo, del monitoraggio delle *performance* e dell'inibizione di stimoli indesiderati.

Sotto il profilo elettroencefalografico, i soggetti ad alta ipnotizzabilità hanno mostrato diverse fasi dei ritmi di sincronizzazione: i soggetti facilmente ipnotizzabili hanno presentato minori fasi di sincronizzazione nelle aree frontali (Baghdadi & Nasrabadi, 2012). In più, alcuni studi hanno suggerito una predominanza dell'attività alpha nello specifico nell'emisfero destro (Morgan, Macdonald, & Hilgard, 1974) e nelle regioni anteriori della corteccia (J. D. Williams & Gruzelier, 2001). Sembrerebbe,

quindi, che il grado di ipnotizzabilità, piuttosto che con lo stato ipnotico, sia associato con l'attività alpha generata (D. Spiegel, 1991). In uno studio recente è stato dimostrato che i soggetti ad alta ipnotizzabilità mostrano una sincronizzazione alpha più bassa nelle aree fronto-parietali durante lo stato ipnotico, suggerendo che questi pazienti abbiano un *network* fronto-parietale più labile e quindi una risposta migliore all'induzione ipnotica (Terhune, Cardena, & Lindgren, 2011). Altri studi hanno trovato che i cambiamenti più rilevanti nell'EEG dei soggetti ad alta ipnotizzabilità consistono nel decremento dell'attività della banda alpha (localizzate nelle aree motorie e visive) (Lipari, et al., 2012), così come il fatto che la potenza media di alpha non sembra essere predittiva della suscettibilità ipnotica (Sabourin, Cutcomb, Crawford, & Pribram, 1990). A proposito di altri ritmi EEG, svariati studi hanno evidenziato come i livelli di attività theta (associati con l'inibizione della risposta) siano in funzione del livello di ipnotizzabilità (Oakley & Halligan, 2013). Sembra che i soggetti ad alta ipnotizzabilità sviluppino una maggiore potenza dell'attività theta rispetto ai soggetti difficilmente ipnotizzabili, con la maggior differenza evidenziata nelle regioni frontali (Baghdadi & Nasrabadi, 2012; Kirenskaya, Novototsky-Vlasov, & Zvonikov, 2011; Sabourin, et al., 1990). In aggiunta l'ipnosi, in entrambe le classi di soggetti, sembra aumentare la potenza media dell'attività theta, suggerendo l'ampliamento dei processi attentivi (Sabourin, et al., 1990). Tuttavia, altri studi non sono stati in grado di evidenziare una relazione significativa tra l'attività theta e l'ipnotizzabilità (de Pascalis, 1999). Williams e collaboratori hanno suggerito che l'attività theta sia più un indice di rilassamento che un tratto di suggestionabilità ipnotica (J. D. Williams & Gruzelier, 2001). Infatti, gli autori hanno riscontrato che la potenza di theta è maggiore durante la condizione ipnotica sia in soggetti ad alta ipnotizzabilità che a bassa ipnotizzabilità, non permettendo una differenziazione tra questi due gruppi di soggetti. Anche l'attività gamma appare coinvolta nel processo ipnotico. I soggetti ad alta ipnotizzabilità sembrano mostrare una riduzione della densità delle onde gamma nell'EEG, in contrasto con ciò che avviene per i soggetti difficilmente ipnotizzabili (de Pascalis, 1999; Derbyshire, Whalley, Stenger, & Oakley, 2004; Kirenskaya, et al., 2011). Tuttavia, altri studi hanno evidenziato risultati del tutto opposti (de Pascalis, 1999; Schnyer & Allen, 1995). L'attività beta è risultata discriminante tra pazienti ad alta e bassa ipnotizzabilità (de Pascalis, 1999): i soggetti facilmente ipnotizzabili, infatti, sembrano essere

caratterizzati da un minor *range* beta (Kirenskaya, et al., 2011). In uno studio condotto da Fingelkurts e collaboratori, è stata evidenziata la differenza sulle onde delta, theta, alpha, beta e gamma tra stato ipnotico e stato di riposo (Fingelkurts, Kallio, & Revonsuo, 2007). Gli autori hanno suggerito che la diminuzione dell'ampiezza e della stabilità delle onde delta, beta e gamma possa essere indicativa di un aumento dell'indipendenza dei processi cerebrali, che tradurrebbe il tentativo di mantenere uno stato di allerta nella condizione ipnotica, mentre l'aumento di alpha e theta potrebbe indicare che il soggetto si trova in una condizione di maggiore rilassamento e di facilitazione del processo delle informazioni. Attraverso lo studio della coerenza del segnale EEG, Kirenskaya (Kirenskaya, et al., 2011) ha mostrato come l'EEG di base differisca tra soggetti ad alta e bassa ipnotizzabilità: i soggetti facilmente ipnotizzabili, infatti, sono caratterizzati da una più alta distribuzione della coerenza tra le regioni cerebrali di onde delta, theta e alfa. Uno studio condotto da Hinterberger e collaboratori (Hinterberger, Schoner, & Halsband, 2011) ha evidenziato le differenze riscontrabili tra i diversi stati di coscienza prodotti dalla procedura ipnotica (rilassamento, induzione, suggestione, risveglio) su un soggetto ad alta ipnotizzabilità: il pattern dominante riscontrato in questo studio può essere riassunto come segue:

- la condizione di chiusura degli occhi appare associata a un aumento dei valori alpha nelle regioni parietali e occipitali e dei valori di beta nelle regioni parietali sensorie;
- lo stato ipnotico appare caratterizzato da un aumento dei valori di alpha nelle regioni frontali, una diminuzione dei valori di gamma nelle regioni centrali, frontali e parietali bilaterali e da un loro aumento nelle regioni occipitali;
- lo stato di *trance* ipnotica profonda è caratterizzato da un rinforzo di tutti i valori distribuito in tutte le aree cerebrali;
- lo stato di veglia mostra una riduzione nell'attività di tutte le onde nelle aree centrali, frontali e parietali, mentre le onde gamma aumentano nelle aree temporali e prefrontali.

Da ultimo, allo scopo di decodificare i processi cognitivi durante l'ipnosi, è stato utilizzato lo studio dei potenziali evocati (ERP). Alcuni studi hanno evidenziato una riduzione della risposta dei ERP durante la procedura ipnotica, suggerendo una diminuzione della percezione degli stimoli, sebbene altri studi abbiano fallito

nell'identificare queste variazioni (de Pascalis, 1999; D. Spiegel, 1991). In alcuni studi su soggetti altamente ipnotizzabili, la negatività non corrispondente (MMN, componente negativa suscitata da qualsiasi modifica o mancata corrispondenza in una sequenza di stimoli uditivi monotoni in soggetti disattenti) è stata trovata essere maggiore durante l'ipnosi se comparata con la *baseline*. Tuttavia, questo aumento del MMN è stato anche identificato in soggetti a bassa ipnotizzabilità, suggerendo che, sebbene possa essere connessa alla condizione ipnotica, questa non possa essere attribuita al processo ipnotico per se (Jamieson, Dwivedi, & Gruzelier, 2005).

3.5.1. Effetti neurofisiologici dell'ipnosi sul dolore

Abbiamo già sottolineato come il trattamento ipnotico possa essere efficace nel migliorare le problematiche connesse al dolore cronico. Alcuni studi, che hanno valutato le componenti neurofisiologiche connesse al dolore, hanno anche indagato gli effetti neurofisiologici dell'ipnosi (Dillworth, Mendoza, Jensen, & Capafons, 2010; M. P. Jensen, 2008, 2009). Questi studi hanno concluso che, piuttosto che influire su un singolo meccanismo o processo, il trattamento ipnotico possa influire sul dolore interessando diversi processi neurofisiologici che compongono la matrice del dolore. Nello specifico, la ricerca indica che l'ipnosi appare efficace nell'influenzare l'attività periferica e del midollo spinale (Danziger, et al., 1998; Ginandes, Brooks, Sando, Jones, & Aker, 2003; Kiernan, Dane, Phillips, & Price, 1995), del talamo (Derbyshire, et al., 2004; Faymonville, et al., 2003; M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, M. A. Hanley, et al., 2009), delle corteccie sensoriali (Hofbauer, Rainville, Duncan, & Bushnell, 2001; Nusbaum, et al., 2011), dell'insula (Derbyshire, et al., 2004; Faymonville, et al., 2003; Nusbaum, et al., 2011), della corteccia cingolata anteriore (Derbyshire, et al., 2004; Faymonville, et al., 2000; Faymonville, et al., 2003; Nusbaum, et al., 2011; Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell, 1997; Wik, Fischer, Bragee, Finer, & Fredrikson, 1999), e della corteccia prefrontale (Derbyshire, et al., 2004; Faymonville, et al., 2003; McGeown, et al., 2009; Nusbaum, et al., 2011). Lo studio di McGeown e colleghi, in particolare, si è focalizzato sull'indagine dei correlati neurali dell'induzione ipnotica (McGeown, et al., 2009). La tecnica dell'fMRI è stata utilizzata per misurare l'attività cerebrale in soggetti ad alta e bassa suggestionabilità, sia durante un'induzione ipnotica

sia in condizione di base. I risultati hanno suggerito che i soggetti ad alto livello di ipnotizzabilità mostrano riduzioni di attività cerebrale nella parte anteriore del *default mode network*, che comprende la corteccia prefrontale, mentre i partecipanti basse in ipnotizzabilità non hanno mostrato questi cambiamenti. Il *default mode network* comprende i modelli di attività cerebrale spontanea che si verificano nel corso del normale stato di riposo (Raichle, et al., 2001). Questo modello di attività neurale durante lo stato di riposo è associato con il concetto di *'mind wandering'*. La riduzione dell'attività del *default mode* durante l'induzione ipnotica potrebbe suggerire uno stato di attenzione aumentata o uno stato preparatorio verso gli eventi futuri, che nel caso di dell'ipnosi potrebbero essere le suggestioni ipnotiche. A differenza delle indagini precedenti, in questa ricerca non sono stati identificati aumenti di questa attività. Sebbene gli autori suggeriscano che durante l'induzione ipnotica si verifichi una riduzione dell'attività prefrontale, questo studio non è stato progettato per determinare se questa riduzione sia effettivamente influenzata dalla risposta alle suggestioni ipnotiche e quali siano i percorsi neurali implicati durante l'esperienza ipnotica. Purtroppo, la ricerca è tutt'ora carente circa la chiarezza sul ruolo delle suggestioni ipnotiche, in particolare rispetto al tipo di suggestione e sui vari percorsi neurofisiologici implicati nel dolore. Uno studio ha evidenziato come le suggestioni volte alla diminuzione della sensazione di sgradevolezza del dolore sono associate a una riduzione nell'attività della corteccia cingolata anteriore, associata alla componente affettiva del dolore. Al contrario, non sono stati evidenziati cambiamenti nell'attività della corteccia cingolata anteriore con suggestioni mirate alla riduzione dell'intensità della sintomatologia algica. Suggestioni di riduzione della sensazione di sgradevolezza del dolore non hanno comportato cambiamenti nell'attività della corteccia somatosensoriale, che invece elabora le informazioni sensoriali sulla nocicezione come, ad esempio, la gravità del dolore (Rainville, et al., 1997). Tuttavia, un altro studio condotto da Nusbaum ha sottolineato l'esistenza di un'associazione tra suggestioni specifiche per la riduzione dell'intensità del dolore a una ridotta attività nella corteccia S1, con un modello simile per la corteccia S2, ma senza alcuna diminuzione dell'attività nella corteccia cingolata anteriore (Hofbauer, et al., 2001). Una ricerca del 2009 condotta da Derbyshire e colleghi, ha utilizzato suggestioni mirate a l'aumento e alla diminuzione dell'esperienza soggettiva del dolore in pazienti affetti da SF, sia durante

un'induzione ipnotica che senza induzione ipnotica, al fine di studiarne i cambiamenti tramite risonanza magnetica funzionale. Queste suggestioni hanno prodotto cambiamenti in entrambe le condizioni, producendo cambiamenti significativi nell'esperienza soggettiva di dolore. I pazienti, però, hanno riportato una maggiore riduzione e capacità di gestione del dolore se le suggestioni erano fornite nel contesto dell'induzione ipnotica. Le variazioni nell'esperienza di dolore sono risultate correlate, sia in condizione ipnotica che non ipnotica, con attivazioni nell'area del mesencefalo, del cervelletto, del talamo, delle aree sensoriali primarie e secondarie, della corteccia parietale inferiore, dell'insula e della corteccia prefrontale. Tuttavia, queste attivazioni sono risultate maggiori se le suggestioni venivano fornite nel contesto dell'induzione ipnotica, in particolare nel cervelletto, nella corteccia cingolata anteriore, nell'insula anteriore e posteriore e nella corteccia parietale inferiore. Questi risultati suggeriscono che l'ipnosi possa effettivamente alterare la responsività alle suggestioni attraverso variazioni nell'attività cerebrale (Derbyshire, Whalley, & Oakley, 2009). Uno studio recente ha valutato l'attivazione cerebrale durante suggestioni algiche tramite fMRI (Raij, Numminen, Narvanen, Hiltunen, & Hari, 2009). Durante le induzioni per l'aumento del dolore, sono state identificate attivazioni in vari settori cerebrali, tra cui il giro frontale inferiore destro, l'insula, la corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale, i lobi temporali, le corteccie motorie complementari, le corteccie premotorie e la corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC). Nel momento in cui la suggestione richiedeva di continuare a sperimentare dolore, si sono riscontrate attivazioni nella corteccia S2, che è risultata correlata significativamente alla quantità di dolore soggettivo riferito. Le strutture cerebrali che sono risultate attivate all'inizio della sensazione di dolore, con l'eccezione dell'insula, sono apparse attive anche durante le suggestioni di mantenimento del dolore. Nel complesso, questi risultati dimostrano il ruolo delle strutture cognitive (ad esempio, la DLPFC) ed emotivo-motivazionali (come la corteccia cingolata anteriore e l'insula) sull'inizio e sul mantenimento della sensazione di dolore. Un altro recente studio condotto da Nusbaum e collaboratori (Nusbaum, et al., 2011) su soggetti affetti da lombalgia cronica, hanno studiato quali fossero le reti neurali attivate durante lo stato di veglia normale e durante lo stato ipnotico, sia per suggestioni analgesiche dirette (ad esempio, per modificare l'intensità e la localizzazione del dolore) e suggestioni indirette (ad esempio, di riferimento al

benessere generale). Utilizzando la tecnica della tomografia a emissione di positroni (PET), ai partecipanti sono state fornite suggestioni dirette o indirette sia durante lo stato di veglia che durante quello ipnotico. L'attività neurale è stata valutata conducendo due tipi di confronti: stato di vigilanza normale contro ipnosi, indipendentemente dal tipo di suggestione e suggestioni dirette contro suggestioni indirette, indipendentemente dalla condizione ipnotica. I risultati delle scansioni hanno mostrato che le suggestioni fornite durante la vigilanza normale hanno attivato una rete neurale cognitivo-sensoriale, tra cui la corteccia temporale e il cervelletto, mentre le suggestioni proposte durante l'ipnosi hanno attivato regioni cerebrali correlate alla rete neurale mediata dalle emozioni, tra cui la corteccia prefrontale mediale e l'insula anteriore. Confrontando le suggestioni dirette e indirette, i risultati hanno evidenziato come le suggestioni dirette attivino le strutture connesse alla rete frontotemporale, mentre quelle indirette attivano aree più diffuse. Queste evidenze suggeriscono la possibilità che le suggestioni dirette possano svolgere la loro attività tramite le reti neurali coinvolte nei processi cognitivi, mentre quelli indiretti attraverso una rete mediata dalle emozioni. Confrontando i miglioramenti sulla variabile dell'intensità del dolore, emerge che entrambi i tipi di suggestioni sono efficaci nel diminuire l'intensità della nocicezione in seguito all'induzione ipnotica. Tuttavia, i dati hanno sottolineato come si sia verificata una diminuzione dell'intensità del dolore, in condizione di veglia normale, solo in seguito alle suggestioni dirette. I risultati hanno altresì evidenziato che la diminuzione dell'intensità del dolore era significativamente maggiore in seguito a induzione ipnotica, rispetto allo stato di veglia vigile. Nusbaum ha ipotizzato che l'induzione dello stato ipnotico abbia un effetto maggiore con entrambi i tipi di suggestioni grazie al coinvolgimento della rete neurale connessa alle emozioni, che risulta coinvolta sia durante l'ipnosi sia con le suggestioni indirette. Riassumendo, possiamo verificare come la ricerca scientifica abbia dimostrato che l'ipnosi può influenzare svariati processi neurofisiologici, molti dei quali coinvolti nell'esperienza nocicettiva. Come abbiamo visto, il dolore è un'esperienza complessa che coinvolge la sfera cognitiva, affettiva, sensoriale e comportamentale del soggetto, tutte attivabili tramite l'induzione ipnotica. Ciò è ancora poco chiaro è se i cambiamenti neurofisiologici osservati durante l'ipnosi, associati ai miglioramenti sulla sintomatologia algica, rappresentino i principali meccanismi biologici dell'ipnosi.

3.6. L'ipnosi per il trattamento del dolore

Nel corso dell'ultimo decennio, si è assistito a un significativo aumento di studi sui meccanismi sottostanti e sull'efficacia dell'ipnosi nel trattamento e nella gestione del dolore cronico. Anche se con risultati variabili, le evidenze disponibili indicano che l'ipnosi può essere efficace nel ridurre il dolore e nel portare benefici su vari indici di *outcome* legati al dolore. L'ipnosi può essere uno strumento che può essere applicato in sinergia con gli altri interventi psicologici e fisioterapeutici, allo scopo di migliorarne l'efficacia. Come avremo modo di vedere, le evidenze scientifiche mostrano che l'ipnosi può influenzare il sintomo del dolore tramite diversi meccanismi.

Il dolore cronico, che viene clinicamente definito come un dolore della durata di più di 6 mesi (Keefe, 1982), è un'esperienza complessa che richiede un approccio multimodale, sia per la una valutazione che per il trattamento (DuPen, Shen, & Ersek, 2007). Farmaci e trattamenti fisici sono comunemente prescritti per gestire la componente fisiologica e biologica del dolore. Come abbiamo accennato altrove, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono comunemente utilizzati per il trattamento di dolore lieve su base infiammatoria, mentre gli analgesici oppioidi sono il cardine del trattamento farmacologico per il dolore da moderato a severo (Bruera & Kim, 2003; Dews & Mekhail, 2004; DuPen, et al., 2007; Gammaitoni, Fine, Alvarez, McPherson, & Bergmark, 2003; Trescot, et al., 2006). Abbiamo sottolineato, però, che un uso prolungato di oppiacei può comportare effetti avversi, come una tolleranza agli oppioidi e un'iperalgia indotta da oppioidi. Questi punti, se sommati agli altri effetti collaterali connessi all'uso di farmaci, possono spesso portare all'interruzione del trattamento (Varrassi, et al., 2010). Le evidenze più recenti hanno sottolineato come l'approccio medico per la riduzione del dolore debba essere solo uno degli elementi di un orientamento interdisciplinare al problema (Willimann, 2011). Modelli psico-sociali e neuropsicologici mostrano come il trattamento del dolore cronico non possa concentrarsi esclusivamente sulla sensazione di dolore, ma debba tenere in debita considerazione la componente affettiva, cognitiva e comportamentale dell'esperienza di dolore (M. P. Jensen, 2011; M. P. Jensen, et al., 1991; Stoelb, Molton, Jensen, & Patterson, 2009). Sempre più spesso, i pazienti affetti da dolore cronico sono alla ricerca di terapie complementari e alternative, come l'ipnosi, per la gestione dei loro sintomi e

della loro esperienza di vita (Stoelb, et al., 2009). L'efficacia del trattamento ipnotico per questa problematica, è stata valutata in varietà di condizioni tra cui, come abbiamo visto nel capitolo precedente, la SF, il dolore lombare, il dolore oncologico, l'Artrite (Dillworth & Jensen, 2010; Gay, Philippot, & Luminet, 2002; M. Jensen & Patterson, 2006; Patterson & Jensen, 2003; Roberts, Wilson, Singh, Roalfe, & Greenfield, 2006; D. Spiegel & Bloom, 1983; Spinhoven & Linssen, 1989; Tan, Fukui, Jensen, Thornby, & Waldman, 2010). L'ipnosi può essere utilizzata come un trattamento autonomo o in aggiunta ad altre terapie: esistono evidenze che dimostrano come l'ipnosi possa migliorare i benefici di altri interventi psicologici (Edelson & Fitzpatrick, 1989; M. P. Jensen, et al., 2011; Kirsch, 1985; Melzack & Perry, 1975; D. Spiegel & Bloom, 1983) e fisici, compresi i farmaci (Klapow, Patterson, & Edwards, 1996; Roberts, et al., 2006; Thornberry, Schaeffer, Wright, Haley, & Kirsh, 2007; W. R. Walker, 1980). Sebbene il 'formato' del trattamento ipnotico possa variare notevolmente, ad esempio nella durata dell'induzione o nel tipo di suggestioni date, le ricerche suggeriscono che il trattamento ipnotico sia una valida opzione di trattamento per il dolore cronico (Dillworth & Jensen, 2010; M. Jensen & Patterson, 2006; M. P. Jensen, 2009; Patterson & Jensen, 2003). Alcune ricerche condotte su questo argomento hanno dimostrato che il 70% dei soggetti affetti da dolore cronico possono sperimentare, grazie all'ipnosi, una riduzione della sintomatologia algica a breve termine. Circa il 20/30% dei pazienti, invece, può ottenere risultati permanenti (M. P. Jensen, Hakimian, Sherlin, & Fregni, 2008; Stoelb, et al., 2009). Esistono anche altre evidenze che suggeriscono che l'ipnosi possa risultare più efficace nel trattamento del dolore neuropatico o vascolare, mentre appare meno efficace nel trattamento del dolore muscoloscheletrico come, ad esempio, nei casi di lombalgia (Stoelb, et al., 2009).

Esistono, attualmente, due teorie che cercano di spiegare questi risultati. Ci sono due teorie principali sul perché l'ipnosi può funzionare. La prima, la teoria di tratto (Hilgard & Hilgard, 1975), sostengono che gli individui possono presentare vari livelli di ipnotizzabilità: esisterebbero, quindi, soggetti ad alto livello di suggestionabilità ipnotica, che tendono a rispondere meglio alle suggestioni ipnotiche. Però, oltre a non esistere prove circa la relazione tra il livello di suggestionabilità e i risultati ottenuti dall'ipnosi (Patterson & Jensen, 2003; Stoelb, et al., 2009), alcune ricerche hanno sottolineato come anche gli individui a basso livello di ipnotizzabilità possano ottenere

risultati positivi sulla gestione del dolore dopo un trattamento con ipnosi (Andreychuk & Skriver, 1975; Friedman & Taub, 1984; Holroyd, 1996). Altri studi hanno confermato queste evidenze non identificando alcuna associazione tra livello di ipnotizzabilità e i risultati clinici ottenuti (M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, I. R. Molton, et al., 2009; M. P. Jensen, et al., 2005). La seconda teoria che tenta di spiegare l'efficacia dell'ipnosi è una teoria di carattere socio-cognitiva. Questa suggerisce che le aspettative, la motivazione e gli stimoli ambientali contribuiscano al grado di risposta del soggetto alle suggestioni ipnotiche. I risultati verrebbero, quindi, prodotti grazie a cambiamenti degli elementi cognitivi che vanno ad alterare le componenti affettive del dolore (Chaves, 1993; M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, I. R. Molton, et al., 2009; Patterson & Jensen, 2003; Spanos & Chaves, 1989). Ad esempio, uno studio condotto da Jensen e collaboratori ha identificato come le aspettative sull'esito del trattamento fossero da moderatamente a fortemente associate ai miglioramenti sull'intensità della sintomatologia algica nel tempo (M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, I. R. Molton, et al., 2009). Nel complesso, sebbene la ricerca suggerisca che esistano prove per sostenere entrambe le teorie, nessuna delle due appare sufficiente per dare una spiegazione esaustiva all'efficacia della terapia ipnotica (Patterson & Jensen, 2003). Quello dell'ipnosi, quindi, risulta essere un settore bisognoso di continua ricerca.

Come detto sopra, esiste una gamma di possibilità per la quale l'ipnosi può essere utilizzata e svolta (Stoelb, et al., 2009). Per la gestione del dolore può, ad esempio, variare in modo significativo la tipologia di suggestioni suggerite. Quando questa terapia viene utilizzata come trattamento per il dolore cronico, le suggestioni possono essere mirate ad ottenere prevalentemente risultati legati al sintomo-dolore focalizzandosi sulla diminuzione dell'algia, sull'aumento del benessere, sull'aumento della capacità di ignorare il dolore o di spostare l'attenzione da esso, sulla capacità di modificare la sensazione di dolore in un'altra trasformandolo, ad esempio, in formicolio o intorpidimento (Erickson & Rossi, 1976). Le suggestioni possono avere come obiettivo, invece, quello di ottenere miglioramenti in altri settori di vita del paziente che possono essere influenzati o che possono, a loro volta, influenzare il dolore. Questi possono essere, ad esempio, l'autoefficienza, le credenze o gli atteggiamenti, l'attività fisica o la qualità del sonno. Gli studi che valutano l'efficacia dell'ipnosi per il trattamento del dolore cronico hanno utilizzato diverse combinazioni di queste tipologie

di suggestioni ipnotiche, ottenendo risultati che hanno dimostrato come l'ipnosi possa essere considerata efficace almeno tanto quanto altri trattamenti (ad esempio, il rilassamento o il *biofeedback*) e più vantaggioso rispetto a trattamenti di *usual care* (Dillworth & Jensen, 2010; M. Jensen & Patterson, 2006; Patterson & Jensen, 2003; Stoelb, et al., 2009). Più recentemente sono emersi studi che hanno focalizzato la loro attenzione sul ruolo degli specifici tipi di suggestioni utilizzate in ipnosi. Una recente analisi della letteratura di Dillworth del 2009 ha sottolineato che, nella maggioranza degli studi analizzati, venivano utilizzate suggestioni ipnotiche mirate alla gestione del dolore, come ad esempio la riduzione dell'intensità dell'algia (Andreychuk & Skriver, 1975; Dillworth & Jensen, 2010; Edelson & Fitzpatrick, 1989; Melis, Roomans, Spierings, & Hoogduin, 1991; Roberts, et al., 2006; Simon & Lewis, 2000; D. Spiegel & Bloom, 1983; Spinhoven, Linssen, Van Dyck, & Zitman, 1992; ter Kuile, et al., 1994; Winocur, Gavish, Emodi-Perlman, Halachmi, & Eli, 2002; Zitman, van Dyck, Spinhoven, & Linssen, 1992). In questi studi, l'ipnosi è risultata nel complesso più efficace, se confrontata con un gruppo di controllo, nel miglioramento di alcuni indici legati al dolore, come sua la gravità (Edelson & Fitzpatrick, 1989; Melis, et al., 1991; Roberts, et al., 2006), intensità (Melis, et al., 1991; Roberts, et al., 2006; Simon & Lewis, 2000) e durata (Melis, et al., 1991; Simon & Lewis, 2000). Ipnosi che ha utilizzato suggestioni mirate esclusivamente al dolore è risultata efficace nel migliorare l'intensità della sintomatologia algica almeno quanto altri trattamenti, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale (Edelson & Fitzpatrick, 1989), il biofeedback (Andreychuk & Skriver, 1975) e il training autogeno (Spinhoven, et al., 1992; Zitman, et al., 1992). Alcuni studi hanno, invece, evidenziato come l'ipnosi risulti essere significativamente più efficace rispetto altri trattamenti nel migliorare altri indici di esito, come un maggiore utilizzo di strategie di *coping* (rispetto al training autogeno) (ter Kuile, Spinhoven, Linssen, & van Houwelingen, 1996) e la qualità del sonno (quando rispetto a protocolli di rilassamento) (McCauley, Thelen, Frank, Willard, & Callen, 1983). Solo in due studi sono state utilizzate suggestioni ipnotiche non strettamente connesse al sintomo-dolore lavorando, ad esempio, sul miglioramento della fatica, sulla fiducia in sé stessi e sulla sensazione di benessere (Gay, et al., 2002; Melzack & Perry, 1975). Uno studio ha evidenziato come, a 4 settimane di *follow-up*, l'ipnosi possa risultare significativamente più efficace nel migliorare l'intensità del dolore e nel diminuire la

quantità di uso di farmaci, se comparata a protocolli di rilassamento e a un gruppo di controllo. Dopo 8 settimane di *follow-up*, sia l'ipnosi che il rilassamento apparivano più efficaci rispetto al gruppo di controllo, sebbene con risultati simili tra loro. I risultati ottenuti nei tre gruppi apparivano simili, invece, dopo 6 mesi dalla fine del trattamento (Gay, et al., 2002). Un altro studio ha trovato miglioramenti significativamente maggiori sulla gestione del dolore se i pazienti venivano trattati con una combinazione di ipnosi e *biofeedback*, rispetto alla somministrazione dei trattamenti singolarmente (Melzack & Perry, 1975). Questi studi, quindi, dimostrano che non siano necessarie suggestioni ipnotiche specificamente dirette al dolore per produrre effetti significativi e positivi su quest'ultimo. Negli studi che hanno utilizzato una combinazione di suggestioni mirate al dolore e aspecifiche, la maggior parte dei risultati hanno dimostrato che l'ipnosi risulta più efficace di altri trattamenti su svariate variabili, tra cui l'intensità del dolore (Abrahamsen, Baad-Hansen, & Svensson, 2008; Abrahamsen, Zachariae, & Svensson, 2009; Castel, Perez, Sala, Padrol, & Rull, 2007; Elkins, Marcus, Palamara, & Stearns, 2004; Grondahl & Rosvold, 2008; Haanen, et al., 1991; M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, I. R. Molton, et al., 2009; H. Jones, Cooper, Miller, Brooks, & Whorwell, 2006; McCauley, et al., 1983), la sensazione di dolore (Abrahamsen, et al., 2009; Castel, et al., 2007), la percezione di poter controllare il dolore (M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, M. A. Hanley, et al., 2009), l'interferenza del dolore (M. P. Jensen, J. Barber, J. M. Romano, I. R. Molton, et al., 2009) e la quantità di farmaci assunta (H. Jones, et al., 2006; McCauley, et al., 1983). Inoltre, questi trattamenti hanno ottenuto miglioramenti anche su altri indici di esito, tra cui lo stress emotivo e la qualità del sonno (Haanen, et al., 1991; McCauley, et al., 1983). L'efficacia sulla gestione del dolore sembra essere più consistente quando viene utilizzata una combinazione di suggestioni, invece che esclusivamente dolore-mirate o aspecifiche (Dillworth & Jensen, 2010). Da un punto di vista bio-psico-sociale e neuropsicologico, questa combinazione appare più efficace in quanto può mirare non solo al sintomo dolore in sé, ma anche alla componente emotiva (ad esempio, utilizzando suggestioni volte a migliorare il tono timico), cognitiva (ad esempio, con suggestioni allo scopo di ottenere una maggiore auto-efficacia) e comportamentale (ad esempio, con l'uso di suggestioni mirate all'incremento della qualità del sonno), tutti fattori che giocano un ruolo essenziale nell'esperienza del dolore. Questo significa che i

migliori risultati sulla gestione del dolore cronico possano essere ottenuti con una gamma di suggestioni che, *tailorizzate* sull'individuo, mirino al miglioramento della sintomatologia algica, dei suoi effetti correlati e della qualità di vita in generale.

3.6.1. Ipnosi e il trattamento della Sindrome Fibromialgica. Revisione della letteratura.

Come abbiamo appena visto, l'utilizzo dell'ipnosi per il trattamento del dolore è stato ampiamente valutato in letteratura. I riscontri sono risultati positivi, talvolta con risultati più efficaci di altri interventi non farmacologici, quali terapia fisica e psicoeducazione (Huet, et al., 2011; M. Jensen & Patterson, 2006; M. P. Jensen, et al., 2011; Lew, et al., 2011; Nusbaum, et al., 2011; Patterson, et al., 2010). I risultati degli studi sull'ipnosi, però, non sono ancora completamente esaustivi, sebbene appaia accertato che l'ipnosi agisca con maggiore influenza sulla componente emotiva del dolore, piuttosto che sulla sensazione di dolore (M. P. Jensen, 2009; Patterson & Jensen, 2003; Rainville, et al., 1999). Al momento, la letteratura che ha valutato gli effetti dell'ipnosi per il trattamento della SF sono molto pochi: sono stati condotti, infatti, soltanto tre studi clinici (Castel, et al., 2007; Haanen, et al., 1991; Picard, et al., 2013). Anche se positivi, i risultati di questi studi hanno evidenziato alcune lacune e la necessità di ulteriori conferme da parte di successive ricerche.

Il primo studio, condotto da Haanen e colleghi e pubblicato nel 1991, ha coinvolto 40 pazienti (38 donne e 2 uomini) (Haanen, et al., 1991). I criteri di inclusione nello studio hanno previsto che i soggetti avessero una diagnosi di 'fibromialgia refrattaria' da almeno 6 mesi, sulla base dei criteri proposti nel 1977 da Smythe e Moldofsky (Smythe & Moldofsky, 1977) che prevedevano:

- I. dolore diffuso da almeno 3 mesi;
- II. indolenzimento localizzato in 12 su 14 siti specifici;
- III. sonno disturbato, con fatica mattutina e rigidità;
- IV. assenza altre condizioni traumatiche, neurologiche, muscolari, infettive, ossee, endocrine o reumatologiche;
- V. valori ematici nella norma

Le terapie a cui si erano sottoposti in precedenza i pazienti consistevano in terapia fisica, quale massaggi e *training* di rilassamento in combinazione con farmaci

antidolorifici (solitamente paracetamolo o acetaminofene). I pazienti sono stati poi suddivisi in un gruppo sperimentale, che ha ricevuto 8 sessioni di ipnoterapia della durata di 1 ora per un periodo di 3 mesi, e un gruppo di controllo, che ha ricevuto terapia fisica. Ai pazienti, dopo la terza seduta di ipnoterapia, è stata consegnata la registrazione delle sedute cosicché potessero utilizzarle anche autonomamente a casa. Le sedute di ipnoterapia sono state condotte in modo standardizzato, introdotte con la tecnica della levitazione della mano, seguite da suggestioni di rinforzo dell'Io standard, controllo del dolore muscolare, rilassamento generale e miglioramento del sonno. La terapia fisica consisteva in massaggi e in un *training* di rilassamento secondo il metodo Mensendieck. Tutti i trattamenti farmacologici, ad eccezione del paracetamolo, sono stati sospesi con l'inizio del trattamento. I pazienti sono stati valutati all'inizio del trattamento, alla 12ma settimana e alla 24ma settimana sulle seguenti variabili: durata della rigidità mattutina, fatica al risveglio, problemi di sonno e funzionamento globale. Al fine di valutare il dolore muscolare e il funzionamento globale è stata utilizzata una scala di analogo visivo (VAS). Allo scopo di misurare il malessere fisico e psicologico è stata utilizzata la Hopkins Symptom Check-List (HSCL-90) (Derogatis, Lipman, Rickels, Uhlenhuth, & Covi, 1974). I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia dell'ipnoterapia nel trattamento della Sindrome. La valutazione della fatica, della qualità del sonno, del dolore muscolare e del funzionamento globale del paziente sulla scala HSCL ha evidenziato un loro significativo miglioramento, in particolare, dopo 12 settimane. Il miglioramento, inoltre, è apparso persistere sino al terzo mese dopo il trattamento con ipnosi. Tuttavia, i miglioramenti raggiunti dai pazienti assegnati al trattamento con ipnoterapia sono risultati solo soggettivi, in quanto i dati delle valutazioni oggettive (punteggio mialgico totale e numero di *tender point*) non sono apparsi migliorati. Questo evidenzia come l'ipnosi possa influire positivamente sulle strategie di *coping* verso la patologia. I risultati più significativi sono stati ottenuti sul miglioramento della qualità del sonno. Anche se positivi, i risultati di questo studio hanno bisogno di conferma da ulteriori ricerche. La scala utilizzata da Haanen e collaboratori, infatti, per la valutazione primaria del miglioramento del dolore è stato uno strumento di Analogo Visivo (VAS), che permette solamente una valutazione complessiva della condizione svolta dal paziente stesso.

Lo studio di Castel (Castel, et al., 2007) ha coinvolto 45 pazienti con diagnosi di SF secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (Wolfe, et al., 1990), afferenti alla *Pain Clinic* della *University Hospital Joan XXIII* di Tarragona. I criteri di inclusione dello studio hanno previsto che i soggetti fossero affetti da SF da almeno 6 mesi. L'86,7% del campione era costituito da donne e il restante 13,3% da uomini. L'età media del campione è risultata di 43,7 anni (25-68). Di tutti i partecipanti, l'82,2% ha dichiarato di essere sposato, il 6,7% separato, il 2,2% vedovo e il 8,9% celibe. Per quanto riguarda il livello di istruzione, il 60% ha dichiarato di aver terminato la scuola primaria, il 26,7% la secondaria, mentre il 13,3% ha completato studi superiori. La durata media della malattia è risultata di 106,5 mesi, con un intervallo compreso tra 6 e 360 mesi. Tutti i pazienti hanno seguito un trattamento farmacologico convenzionale per la SF con analgesici, antidepressivi, ipnotici e miorilassanti. Lo strumento principale utilizzato allo scopo di valutare il dolore è stato il *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) (Melzack, 1975). Anche se è stato somministrato l'intero reattivo, al fine delle analisi è stata considerata unicamente la sotto-scala di valutazione Sensoriale (PRI-S) e la sotto-scala Affettiva (PRI-A). L'intensità del dolore è stata valutata utilizzando una *Visual Analogue Scale* (VAS). Dei 48 pazienti che sono stati invitati a partecipare alla ricerca, 45 hanno accettato. Dopo la compilazione di VAS e MPQ, i partecipanti sono stati assegnati tramite randomizzazione a una delle tre condizioni sperimentali. La somministrazione dei reattivi psicologici è stata applicata anche dopo la condizione sperimentale. La condizione sperimentale 1 è stata denominata "Ipnosi con suggestioni di rilassamento". Durante questa condizione i partecipanti sono stati invitati a fissare uno stimolo esterno e, in un particolare momento, di chiudere gli occhi. È stata poi proposta una serie di suggestioni, quali la catalessi palpebrale, la catalessi delle corde vocali e la levitazione della mano. Subito dopo, è stato chiesto ai soggetti di visualizzare una foglia che ondeggia sul ramo di un albero, che poi si posa lentamente al suolo. Questa immagine è stata associata con la discesa del braccio e con il raggiungimento di uno stato ipnotico profondo. Questa procedura ha avuto una durata di circa 10 minuti. In una fase successiva, i partecipanti sono stati invitati a concentrare la loro attenzione sull'immagine di una spiaggia (precedentemente era stato chiesto ai pazienti se questa potesse essere un'immagine per loro gradevole). Quindi, i soggetti sono stati invitati a pensare a tutti gli stimoli associati a quell'immagine (visivi, uditivi, tattili, cinestetici,

olfattivi) e alle sensazioni di rilassamento e benessere a essa associate. Questa fase ha avuto una durata di circa 20 minuti. La condizione sperimentale 2 è stata denominata “Ipnosi con suggestioni di analgesia”. La fase iniziale di questa procedura ha ricalcato quella precedente di concatenazione di suggestioni allo scopo di produrre uno stato di *trance* ipnotica profonda. Dopo 10 minuti, invece di essere chiesto di immaginare un’immagine con lo scopo di produrre rilassamento, i partecipanti sono stati invitati a immaginare un flusso analgesico liquido blu, che filtrava attraverso la pelle e che raggiungeva diverse parti del corpo, quali muscoli, articolazioni, ossa e organi interni. È stato suggerito che il liquido avesse la capacità di placare il dolore nelle zone più colpite, eliminando la tensione creando sensazioni di benessere. Questa tecnica ha avuto una durata di circa 20 minuti. Infine, la condizione sperimentale 3 è stata denominata “Rilassamento”. Per una durata di 5 minuti sono state mostrate ai pazienti alcune tecniche di rilassamento di varie parti del corpo, a partire piedi e finendo con la testa. Per i 10 minuti successivi è stato chiesto ai soggetti di concentrarsi sulla respirazione diaframmatica. Infine sono stati suggeriti, per circa 5 minuti, sentimenti di benessere e sensazioni di rilassamento generale. La tecnica ha avuto una durata complessiva di 20 minuti circa. Lo studio ha fornito due risultati principali: 1) l’ipnosi seguita da suggestioni di analgesia ha un effetto maggiore sull’intensità del dolore e sulla dimensione sensoriale del dolore, rispetto all’ipnosi seguita da suggestioni di rilassamento; 2) l’effetto dell’ipnosi seguita da suggestioni di rilassamento non è maggiore della condizione “Rilassamento”. Per ciò che riguarda l’ipnosi, sono state utilizzate due diverse tipologie di suggestione: la suggestione della presenza del flusso analgesico liquido blu può essere considerata come una suggestione diretta mirata all’analgesia; la suggestione di rilassamento in cui viene chiesto di visualizzare una spiaggia, invece, può essere considerata come una suggestione di dissociazione immaginativa (Price, 1999). Come abbiamo visto, le variazioni sull’intensità del dolore e sulle componenti sensoriali del dolore sono risultate maggiori con suggestioni analgesiche specifiche. Questi risultati sono significativi perché dimostrano come il contenuto della suggestione ipnotica sia fondamentale, indicando quindi che alcuni tipi di suggestioni risultano più efficaci di altri nel controllare il dolore (Dahlgren, Kurtz, Strube, & Malone, 1995; De Pascalis, Magurano, & Bellusci, 1999; Rainville, et al., 1999; Sachs, 1970; Stacher, Schuster, Bauer, Lahoda, & Schulze, 1975). Anche Stacher e collaboratori, pur avendo

misurato solamente l'intensità del dolore per verificare i risultati prodotti, hanno confermato che l'ipnosi con suggerimenti di analgesia diminuisca l'intensità del dolore in misura maggiore rispetto all'ipnosi con suggestioni di rilassamento (Stacher, et al., 1975). Dahlgren e colleghi hanno concluso che l'ipnosi a scopo analgesico riduce l'intensità del dolore in misura maggiore di quanto non migliori la dimensione affettiva; l'ipnosi con suggestioni di rilassamento, invece, appare essere più efficace nella gestione della componente affettiva del dolore, piuttosto che in quella della sua intensità (Dahlgren, et al., 1995). Nonostante questi risultati significativi, lo studio di Castel ha presentato alcuni punti critici. Innanzitutto, il numero relativamente piccolo di partecipanti è un inconveniente che limita la potenza delle analisi statistiche e la generalizzazione dei risultati ottenuti, sebbene i valori di significatività delle differenze tra le condizioni sperimentali suggeriscano che i risultati ottenuti siano comunque di rilievo. Inoltre, data la natura della tecnica, l'applicazione di ciascuna condizione sperimentale potrebbe non essere stata completamente omogenea: possono essere stati effettuati, infatti, cambiamenti prosodici nella verbalizzazione o altre variazioni in funzione della risposta dei partecipanti. Sebbene per questo studio non sia stata valutato il grado di suggestionabilità ipnotica, nella pratica clinica per il trattamento del dolore si è rilevato che la suggestionabilità valutata tramite scale specifiche risulta molto meno predittiva dell'efficacia del trattamento (Montgomery, DuHamel, & Redd, 2000; Patterson & Jensen, 2003). Nei campioni clinici i pazienti con basso grado suggestionabilità, infatti, si sono rivelati ugualmente rispondenti alle suggestioni ipnotiche di quanto abbiano fatto i pazienti classificati come a 'alta suggestionabilità' (Jensen e Barber, 2000;. Gay et al, 2002). Il limite principale di questo studio, però, riteniamo essere il fatto che la valutazione ha avuto luogo subito dopo il trattamento, non includendo di fatto alcun *assessment* dell'efficacia dell'ipnosi su un lungo periodo di *follow-up*.

Lo studio più recente che ha verificato l'efficacia dell'ipnosi sul trattamento della SF è stato quello condotto da Picard e collaboratori (Picard, et al., 2013). I ricercatori hanno scelto di valutare tutti quegli aspetti clinici pertinenti che identificano la Sindrome, così come proposto dal *workshop* "Outcome Measures in Clinical Rheumatology trials (OMERACT 9). Lo studio è stato condotto con strumenti di *screening* validati e adattati allo scopo di condurre una valutazione dell'impatto del

trattamento nei pazienti con SF (Mease, et al., 2007). Il trattamento sperimentale è stato confrontato con una condizione di controllo, che è consistita in una lista di attesa. Oltre a questi miglioramenti metodologici, gli autori hanno incluso suggestioni ipnotiche più ampie e varie di quanto non fossero quelle meramente analgesiche o di rilassamento. Sono state reclutate tutti i pazienti di sesso femminile, afferenti alla clinica del dolore, che soddisfassero i criteri di inclusione e che decidessero di prendere parte alle indagini. Criteri di inclusione proposti per lo studio sono stati: sesso femminile, diagnosi di SF da almeno 6 mesi sulla base dei criteri proposti dall'*American College of Rheumatology* (Wolfe, et al., 1990). Criteri di esclusione dello studio hanno previsto che non fossero reclutati pazienti con presentavano artrite cronica e/o dolore neuropatico periferico o centrale, pazienti in trattamento con oppioidi, pazienti con chiari e gravi disturbi psichiatrici diagnosticati secondo il DSM-IV (Cantor & Genero, 1986) e soggetti con storia di abuso di sostanze. I pazienti reclutati sono stati 62. Ogni paziente è stato assegnato in modo casuale al gruppo sperimentale con ipnosi o al gruppo di controllo con lista d'attesa. La somministrazione dei reattivi psicometrici è avvenuta prima dell'assegnazione casuale dei soggetti alle due condizioni sperimentali, dopo tre mesi e dopo 6 mesi. Ai pazienti è stato, poi, chiesto di valutare l'intensità del dolore sperimentata una volta a settimana nel corso degli ultimi 8 giorni su una scala a 10 punti. Dopo la randomizzazione, ogni paziente in entrambi i gruppi ha potuto partecipare a un incontro educativo svolto da un infermiere, che ha avuto lo scopo di informare i soggetti sulla malattia e lasciando la possibilità di porre domande a proposito dell'ipnosi. I partecipanti sono stati autorizzati a continuare ad assumere i farmaci antidolorifici e antidepressivi, se necessario, ma sono stati dissuasi dall'introdurre nuovi trattamenti farmacologici o altre terapie complementari. Le sessioni di ipnosi sono incominciate 5-8 giorni dopo la randomizzazione. In totale, sono state svolte 5 sessioni della durata di un'ora, rispettivamente dopo 8, 15, 21 e 28 giorni dopo la randomizzazione. Gli interventi ipnotici hanno avuto come scopo quello di migliorare la competenza del paziente e la sua padronanza nella gestione del dolore e dello stress correlato alla malattia. Ogni sessione di induzione ipnotica si è concentrata sulle sensazioni corporee e sulla respirazione, sullo sviluppo di uno stato di *trance* e sulla creazione e connessione con un luogo sicuro. Sono state impiegate suggestioni sia analgesiche che non-analgesiche, tra le quali la suggestione di reinterpretare la

sensazione di dolore come un intorpidimento, il miglioramento delle strategie di *coping* verso le conseguenze emotive del dolore, il miglioramento delle competenze nella gestione dello stress quotidiano e cambiando il rapporto del soggetto con la malattia allo scopo di migliorare la sua accettazione. I pazienti sono stati incoraggiati a sperimentare la *trance* ipnotica in modo autonomo anche al di fuori della sessione programmata. La variabile di esito primaria indagata da Castel è stato il punteggio ottenuto al sesto mese di *follow-up* al *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) (Burckhardt, et al., 1991). I ricercatori inoltre, come proposto dal OMERACT 9, hanno valutato l'effetto del trattamento su altri importanti indici di esito secondari, tra cui il dolore, la fatica, il funzionamento globale del paziente e i disturbi del sonno (Mease, et al., 2009).

Allo scopo di valutare i costrutti fondamentali del sonno è stata utilizzata la *Medical Outcomes Study–Sleep Scale* (MOS–Sleep) (Hays & Stewart, 1992). La fatica è stata valutata grazie al *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995), strumento *self-report* di 20 item. Il punteggio totale del MFI varia tra 20 e 100, con punteggi maggiori a indicare un maggior grado di fatica. Ansia e depressione sono stati valutati tramite la somministrazione del *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983). La catastrofizzazione è stata valutata tramite la *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) (Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995), una misura *self-report* che comprende 13 item. Le strategie di *coping* verso il dolore sono state misurate utilizzando la versione francese del *Coping Strategies Questionnaire* (CSQ-F) (Irachabal, Koleck, Rasclé, & Bruchon-Schweitzer, 2008), composto da 21 item e 5 sotto-scale (Distrazione, Catastrofizzazione, Reinterpretazione delle sensazioni di dolore, Tendenza a ignorare le sensazioni di dolore, Preghiera e speranza). L'esperienza globale di trattamento e la sua efficacia sono state valutate tramite il *Patient Global Impression of Change* (PGIC) (Guy, 1976). I risultati dello studio non hanno individuato alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti che hanno ricevuto un trattamento con ipnosi rispetto a quelli del gruppo di controllo per i valori della FIQ. Per quanto riguarda il dolore, l'effetto dell'ipnosi è risultato statisticamente significativo, ma clinicamente minore. Sotto un profilo più clinico, però, sono risultati importanti i cambiamenti rilevati sulle altre variabili che riflettono la qualità del sonno, la catastrofizzazione e l'impressione globale di cambiamento del paziente. Questi risultati suggeriscono che l'ipnosi abbia un effetto più

positivo sull'aspetto cognitivo e affettivo della SF, piuttosto che sul dolore. Questi cambiamenti sono risultati particolarmente visibili al sesto mese di *follow-up*, probabilmente perché questi cambiamenti sul piano cognitivo ed emotivo richiedono tempo per essere efficaci. Come indicato dai risultati ottenuti per la scala MOS-Sleep, l'ipnosi appare efficace nel migliorare la qualità del sonno. Come abbiamo visto in precedenza, i disturbi del sonno colpiscono tra il 70% e il 90% dei pazienti affetti dalla Sindrome e possono giocare un ruolo importante nella fisiopatologia della patologia (Harding, 1998). Le svariate problematiche del sonno dei pazienti con SF possono, quindi, spiegare gli alti livelli di stress emotivo a essa connessa. È stato, infatti, recentemente dimostrato che la tendenza all'umore depresso media il rapporto tra scarsa qualità del sonno e il dolore in un campione di pazienti affetti da dolore cronico (O'Brien, et al., 2010). Il netto miglioramento sulla scala PGIC risulta essere uno dei principali risultati dello studio di Castel. Ciò va a confermare il ruolo dei fattori cognitivi e affettivi connessi al dolore. Tuttavia, questa indagine non ha dimostrato effetti significativi sulla scala FIQ, lo strumento specifico per la valutazione dell'effetto globale del trattamento per la sintomatologia connessa alla SF. Lo studio di Castel ha, tuttavia, presentato alcuni limiti metodologici. La procedura ipnotica utilizzata non è stata standardizzata, come proposto per gli studi precedenti che hanno valutato l'effetto dell'ipnosi. La possibilità, però, di esaminare l'efficacia dell'analgesia ipnotica utilizzando protocolli di intervento ipnotico più standardizzati (M. Jensen & Patterson, 2006), che consentirebbe una migliore comparazione tra gli studi, metterebbe in dubbio il fondamento dell'ipnosi: come abbiamo visto l'esperienza ipnotica va a creare un rapporto unico tra l'ipnoterapeuta e il soggetto. Ed è proprio questa caratteristica a determinare l'efficacia clinica dell'ipnosi (J. Barber, 1996). Sebbene lo studio di Castel abbia rappresentato un passo avanti nella concettualizzazione dell'ipnosi non più come mero strumento sperimentale, risulta ancora però evidente come per gli autori il focus dell'intervento ipnotico sia ancora rappresentato dalla problematica specifica del dolore. Le stesse evidenze dello studio hanno dimostrato, infatti, che lo strumento ipnosi possa risultare efficace, più che nella gestione del dolore in sé, quanto per tutta quella costellazione di sintomi associati che, come si è visto in letteratura, sono fortemente connessi a un significativo abbassamento della qualità del paziente affetto dalla Sindrome.

4. FIB_NOSIS. Psicoterapia ipnotica per il trattamento ospedaliero della Sindrome Fibromialgica

4.1. Introduzione

Lo studio Fib_nosis è stato condotto allo scopo di valutare l'effetto della psicoterapia ipnotica ericksoniana, all'interno di un contesto di ricovero riabilitativo, su alcune variabili connesse alla Sindrome Fibromialgica. Attualmente, come abbiamo visto in precedenza, risultano pochissimi gli studi che hanno indagato gli effetti dell'ipnosi sulla Sindrome Fibromialgica, sebbene questa patologia risulti la causa più comune di dolore cronico muscolo-scheletrico.

Sulla base delle indicazioni fornite in letteratura, sono stati indagati tutti quei domini che, come evidenziato in precedenza, rendono ragione della complessità e della variabilità di questa sindrome quali: il tono dell'umore, la qualità del sonno, il sintomo dolore, le strategie di *coping* e il funzionamento globale del paziente. Lo studio Fib_nosis è stato svolto grazie alla collaborazione di uno psicoterapeuta ipnotico e ha utilizzato, per la raccolta dei dati, strumenti standardizzati e validati, utili a ottenere una valutazione efficace di tutte le variabili di interesse connesse alla Sindrome. La misurazione delle variabili è stata svolta all'ingresso in ospedale (*baseline*), dopo una settimana dal rientro a casa del paziente e dopo sei mesi dalla dimissione.

La ricerca è stata suddivisa in due tempi: un primo tempo di ricovero ospedaliero presso l'U. O. di Recupero e Riabilitazione Osteoarticolare dell'Istituto Auxologico italiano, della durata di circa quattro settimane, e un secondo tempo di *follow-up* della durata di sei mesi. Durante il periodo di ricovero ospedaliero, le pazienti assegnate al gruppo di controllo hanno potuto seguire il programma riabilitativo proposto dall'Istituto, affiancato da un programma di colloqui psicoeducativi, svolti una volta alla settimana per l'intera durata della degenza. Le pazienti assegnate al gruppo sperimentale, invece, hanno potuto usufruire del programma riabilitativo affiancato da una seduta di psicoterapia ipnotica alla settimana per l'intera durata del ricovero. Al termine della degenza, alle pazienti del gruppo sperimentale è stata consegnata la registrazione audio delle sedute di psicoterapia ipnotica, cosicché potessero utilizzarle durante il periodo di rientro a casa.

4.2. Metodi

Per la ricerca Fib_nosis sono state invitate tutte le pazienti di sesso femminile, in regime di ricovero presso l'Unità Operativa di Recupero e Riabilitazione Osteoarticolare dell'Ospedale San Giuseppe di Piancavallo (Oggebbio, Verbania) che soddisfano i criteri di inclusione a partecipare alla ricerca.

I criteri di inclusione per la ricerca Fib_nosis hanno permesso di reclutare pazienti con le seguenti caratteristiche:

- età maggiore di 18 anni;
- sesso femminile;
- diagnosi di Sindrome Fibromialgica posta da un medico reumatologo secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (Wolfe, Clauw, et al., 2010) da almeno 6 mesi;
- consenso informato alla partecipazione allo studio.

I criteri di esclusione hanno previsto che il paziente non possa essere reclutato per lo studio nel caso in cui fossero presenti:

- altre patologie reumatiche (ad esempio artrite reumatoide, dolore neuropatico, ecc.);
- patologie psichiatriche diagnosticate tramite DSM-VI TR

Attraverso l'applicazione del software *G*Power* 3 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) si è proceduto ad effettuare una *power analys* per studiare la relazione tra l'*effect size* e il campione necessario al fine di rispondere alle ipotesi sperimentali. In relazione all'applicazione del modello di ANOVA misto a misure ripetute, è stato osservato che in un campione di numerosità di 18 soggetti (9 per ogni gruppo) e un *effect size* a priori di .04, il valore critico di F (2,32) corrisponde a 3.29, con un alpha pari a .05 bidirezionale e un potere statistico di .095. Benché, secondo la classificazione di Cohen (J. Cohen, 1988), l'*effect size* scelto risulti di media entità, si ritiene che la numerosità campionaria sia realistica in relazione alla prevalenza della Sindrome Fibromialgica in un contesto ospedaliero, come sopra indicato.

4.2.1. Procedura

Durante il periodo dello studio sono state reclutate 14 pazienti rispondenti ai criteri di inclusione previsti dallo studio Fib_nosis. Prima dell'assegnazione casuale ai gruppi sperimentali, tutte le pazienti sono state informate della possibilità di essere incluse nel gruppo di controllo. Dopo l'assegnazione casuale, a tutte le pazienti è stato consegnato un consenso informato nel quale è stato specificato l'*iter* previsto per il trattamento. Tutti i soggetti partecipanti al RCT sono stati assegnati, secondo un livello di randomizzazione elevato con basso rischio di *bias*, al gruppo sperimentale e al gruppo di controllo. L'assegnazione casuale è stata effettuata utilizzando un sito *internet* apposito (www.randomization.com).

La ricerca Fib_nosis è stata approvata dal Comitato Etico dell'Istituto Auxologico Italiano.

A tutte le pazienti incluse nello studio Fib_nosis è stata lasciata la possibilità di continuare il trattamento farmacologico già previsto per la patologia o impostato dal medico reumatologo durante il periodo di ricovero presso l'Istituto Auxologico Italiano.

Lo studio Fib_nosis si struttura come una ricerca a misure ripetute a tre tempi: lo studio delle variabili misurate tramite i reattivi psicometrici, sotto riportati, è stato condotto durante la prima settimana di degenza (*baseline*, T0) presso l'Istituto Auxologico Italiano, la prima settimana dopo la dimissione (T1) e dopo 6 mesi dalla dimissione (T2).

4.2.2. Intervento

Come abbiamo visto, i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione previsti per la ricerca Fib_nosis sono stati assegnati casualmente a un gruppo sperimentale, denominato FIB_NOSIS, e a un gruppo di controllo, denominato CONTROL.

Il protocollo clinico di ricerca ha una durata complessiva di 7 mesi, suddivisi in due fasi:

- Fase 1: Trattamento ospedaliero (durata circa 4 settimane).

La prima fase, che corrisponde al trattamento ospedaliero della durata di circa 4 settimane svolta presso la sede piemontese dell'Istituto Auxologico Italiano, risulta simile per le pazienti assegnate a entrambi i gruppi ma con alcune differenze. Il trattamento ospedaliero riabilitativo svolto presso l'Istituto si inserisce nella cornice di un approccio integrato della diagnosi e della cura. Considerando la complessa etiologia, patogenesi ed evoluzione delle patologie reumatologiche, come abbiamo visto, si è evidenziata sempre più la necessità di un approccio che superi la riduzione della patologia ai singoli elementi che la compongono per approdare a un'epistemologia della complessità che fa riferimento al modello bio-psico-sociale emergente. Durante la fase del trattamento ospedaliero, i soggetti partecipano a un programma di quattro settimane allo scopo di ottenere una riabilitazione generale della persona. La modalità di intervento nella diagnosi e nella cura è quella del *counseling* o del supporto psicologico integrato all'intervento medico e nutrizionale. Nella fase di primo approccio alla struttura sanitaria la richiesta dei pazienti è, solitamente, prettamente di carattere medico e il primo contatto con il Servizio di Psicologia si realizza mediante la compilazione di test *self-report* che riguardano la personalità e le problematiche psicologiche dell'individuo in senso lato (qualità della vita, tono dell'umore, ecc.) e rappresentano un primo *assessment* del paziente. Il secondo contatto avviene tramite un colloquio clinico individuale. Tale momento, infatti, segue la prima valutazione testistica e da questa trae dati per una diagnosi preliminare del caso. Al termine dell'*iter* presso l'ospedale, infatti, al paziente viene chiesto di compilare nuovamente la batteria di test che gli era stata somministrata all'ingresso, al fine di ottenere un *assessment* finale. La diagnosi psicologica, che rappresenta il punto di partenza per l'intervento riabilitativo, si configura come risultato dell'integrazione tra la valutazione psicometrica e dati raccolti nel colloquio clinico. Gli obiettivi principali sono l'inquadramento diagnostico e la sua restituzione al paziente come opportunità di consulenza; l'aumento della consapevolezza del paziente della dimensione psicologica (non solo organica) associata alla patologia; l'avvio di un processo motivazionale alla riabilitazione. Il colloquio rappresenta un valido strumento conoscitivo e di intervento, che permette l'individuazione di questioni nodali e la formulazione di obiettivi perseguibili durante il trattamento ospedaliero. L'intervento psicologico-riabilitativo svolto presso l'Istituto si

integra con la riabilitazione dietologica, nutrizionale, motoria durante la degenza. I pazienti sono sottoposti a un regime alimentare controllato e impostato sulla base delle esigenze personali specifiche. Le pazienti afferenti all'U. O. di Recupero e Riabilitazione Osteoarticolare affetti da SF e inclusi nello studio Fib_nosis, inoltre, hanno potuto usufruire di una visita reumatologica di controllo se necessario e di un programma riabilitativo presso il Servizio di Fisioterapia. L'attività svolta presso il Servizio di Fisioterapia ha previsto interventi, programmati secondo le esigenze cliniche di ogni paziente, di:

- Fisioterapia motoria: l'obiettivo è quello di facilitare il recupero della corretta ampiezza articolare di una o più articolazioni. In seguito, spesso, a un trauma, un intervento chirurgico, una immobilizzazione prolungata (gesso, tutori, ecc.) un'articolazione può perdere la capacità di muoversi nei suoi piani fisiologici per una riduzione di elasticità tissutale. Attraverso la rieducazione motoria, il terapeuta mobilizza le articolazioni coinvolte nella limitazione cercando, attraverso un lavoro graduale, di far riacquistare al paziente la maggior mobilità consentita. Durante il trattamento il terapeuta utilizza *pompaggio* articolari e muscolari, decoaptazioni articolari, facilitazioni neuro-muscolari, massoterapia a seconda della patologia. Vengono strettamente rispettati i tempi biologici di guarigione e il lavoro viene svolto sotto la soglia algica del paziente, ossia senza far percepire dolore. Questo tipo di trattamento è parte integrante di un programma riabilitativo più ampio in cui alla mobilizzazione passiva e attivo-assistita vengono associate, terapie fisiche per la cura e il miglioramento delle sindromi dolorose associate alle patologie.
- Elettroterapia antalgica (TENS): Il TENS (acronimo di *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator*) è uno strumento che produce scariche elettriche allo scopo di stimolare le terminazioni nervose attraverso la cute. Una metanalisi condotta nel 2007 su diversi studi indica l'uso del TENS come una valida terapia per il trattamento del dolore cronico muscolo-scheletrico (M. Johnson & Martinson, 2007). Nelle cure palliative e nella terapia del dolore, inoltre, i TENS vengono usati per tentare di alleviare le nevralgie (Forst, et al., 2004) L'effetto di una terapia di questo tipo sui pazienti può variare da caso a caso in base a caratteristiche individuali (Chesterton, Barlas, Foster, Baxter, & Wright, 2003)

come ad esempio la soglia di dolore (Chesterton, Foster, Wright, Baxter, & Barlas, 2003). Altri usi sono documentati in ostetricia, in particolare nel travaglio (van der Spank, et al., 2000), nel trattamento del dolore alle ginocchia (Cheing, Tsui, Lo, & Hui-Chan, 2003), nella litotrissia e più in generale nell'eliminazione dei calcoli renali (Kararmaz, Kaya, Karaman, & Turhanoglu, 2004) e nel trattamento del dolore articolare (Cooney, 1997).

- **Crioterapia:** la crioterapia è un particolare tipo di terapia che fa uso del ghiaccio; il trasferimento tra quest'ultimo e il corpo avviene per mezzo di un meccanismo di conduzione e porta a un abbassamento generale della temperatura corporea. Gli effetti principali, sull'area trattata, sono una vasocostrizione iniziale alla quale segue una successiva vasodilatazione riflessa seguente a i primi 20-30 minuti di applicazione. La vasocostrizione è determinata dalla stimolazione di fibre simpatiche adrenergiche, che scatenano il rilascio di norepinefrina a livello della muscolatura liscia dei vasi sanguinei, inducendo una vasocostrizione. La vasodilatazione che segue è dovuta a un meccanismo protettivo messo in atto dal corpo, al fine di evitare un eccessivo raffreddamento dell'organismo. Tra gli effetti principali della crioterapia si possono trovare azione antiedemigena, innalzamento della soglia del dolore e azione miorelassante.
- **Laserterapia analgesica:** la laserterapia consiste nell'utilizzo a scopo terapeutico nel settore della fisioterapia gli effetti prodotti dall'energia elettromagnetica generata da due sorgenti di luce laser. Il flusso laser, penetrando i tessuti, provoca delle reazioni biochimiche sulla membrana cellulare e all'interno dei mitocondri che inducono diversi effetti tra i quali: vasodilatazione con conseguente aumento del calore locale, aumento delle richieste metaboliche cellulari, stimolazione neuro vegetativa e modifica della pressione idrostatica intracapillare, aumento del drenaggio linfatico, attivazione del microcircolo, accelerazione del processo di trasformazione dell'ADP in ATP e del ricambio elettrolitico negli ambienti intra- e extra- cellulari. La terapia del dolore è data dall'azione analgesica che viene indotta dall'aumento della soglia della percezione delle terminazioni nervose algotrope e dalla liberazione di endorfine.
- **Ginnastica posturale:** la ginnastica previene e corregge le alterazioni scheletriche e muscolari come le modificazioni della statica toracica e del cingolo scapolo-

omeroale, le alterazioni del trofismo dei muscoli della parete toracica e del diaframma, le limitazioni funzionali e il movimento dell'arto superiore e della spalla, migliora la secrezione bronchiale migliorandone l'espansione e l'elasticità polmonare, potenzia il movimento diaframmatico delle coste e si ha una maggiore ossigenazione del sangue. Un primo intervento, che coinvolge la meccanica respiratoria, è l'utilizzo di una corretta ginnastica posturale per correggere un'errata postura del soggetto. Una postura errata, infatti, limita una normale espansione della gabbia toracica e, di conseguenza, dei polmoni. Gli obiettivi e i contenuti principali degli esercizi di ginnastica posturale sono: presa di coscienza della propria postura e l'apprendimento di azioni atte a correggere l'errata postura quali l'antiversione e retroversione del bacino (modificazione del tratto lombare), la retroposizione delle spalle e rotazione esterna delle braccia e contrario (modificazione del tratto dorsale); il riequilibrio della propria postura attraverso il potenziamento o il ridimensionamento di alcuni gruppi muscolari rispetto ad altri; mobilizzazione della colonna vertebrale; presa di coscienza delle catene cinetiche che sovrintendono alla postura stessa ed elasticizzazione delle stesse sia attraverso un lavoro di potenziamento sia un lavoro di allungamento muscolare; miglioramento della coordinazione generale; apprendimento delle posizioni e dei movimenti corretti

- **Ultrasuono terapia:** Gli ultrasuoni sono vibrazioni acustiche ad alta frequenza non percepibili dall'orecchio umano. In campo terapeutico, gli ultrasuoni sono ottenuti in modo artificialmente sfruttando la proprietà di alcuni cristalli minerali sottoposti all'azione di un campo elettrico di corrente alternata di dilatarsi e comprimersi emettendo in questo modo vibrazioni. La vibrazione genera una sorta di frizione tra le cellule che compongono il tessuto producendo calore. In questo modo le vibrazioni meccaniche, venendo assorbite dai tessuti, producono un aumento di circa 5-6 gradi centigradi di temperatura nella sola area interessata. Il riscaldamento dei tessuti così indotto esalta i processi di ossidazione e di ricambio organico e modifica gli elementi colloidali microdispersi nel sangue e nella linfa interstiziale dei tessuti, producendo la cosiddetta pulsazione cellulare, che consiste in una ritmica compressione e decompressione determinata dalla energia ultrasonica che viene assorbita dalle cellule dei tessuti. In virtù di questo micro

massaggio vengono beneficamente attivati i processi assimilativi delle cellule stesse. Per questi suoi molteplici effetti benefici la ultrasuonoterapia viene considerata superiore alla termoterapia e le sue più frequenti applicazioni riguardano tutte le patologie dell'apparato locomotore in cui si desidera ottenere un effetto antalgico.

Le pazienti assegnate al gruppo di controllo Control hanno svolto le normali attività riabilitative previste dal programma di ricovero svolto presso l'Istituto e hanno partecipato a incontri individuali di psicoeducazione, uno alla settimana per quattro settimane della durata di 45 minuti. Lo scopo di queste sessioni psicoeducative, svolte da uno psicologo, è stato quello di fornire alle partecipanti al gruppo di controllo le informazioni utili allo scopo di comprendere il processo psicologico coinvolto, e che può mantenere o aggravare, nel problema del dolore e delle patologie croniche.

Le pazienti assegnate al gruppo sperimentale Fib_nosis hanno svolto, come visto, le attività previste dal programma riabilitativo impostato dall'Istituto Auxologico Italiano e hanno potuto partecipare a incontri individuali di psicoterapia ipnotica, uno alla settimana per quattro settimane, della durata di 45 minuti svolte da uno psicoterapeuta abilitato. Le sessioni di psicoterapia ipnotica si sono focalizzate, secondo la teoria ericksoniana, sulla creazione di una relazione terapeutica (*rapport*), sulla gestione del dolore, delle sensazioni corporee, del respiro, sullo sviluppo delle potenzialità personali, sulla gestione dello stress, sulla relazione con la malattia, sulle relazioni interpersonali e, più in generale, sulle problematiche psicologiche dell'individuo. Il primo incontro tra terapeuta e paziente ha avuto come scopo quello di un'attenta e quanto più dettagliata anamnesi psico-sociale della storia del soggetto, oltre che della creazione del *rapport* terapeutico, indispensabile al fine di un buon esito del trattamento. Uno dei presupposti fondamentali della comunicazione ipnotica, infatti, è la speciale relazione che si instaura tra paziente e ipnoterapeuta. Tale relazione è caratterizzata sincero e interesse da parte dello psicologo nei confronti del mondo interno della persona, da curiosità benevola e da completa accettazione. La costruzione del *rapport*, secondo Erickson, si sviluppa attraverso la ricerca e la creazione di un 'mondo' tra le due parti al lavoro (Erickson, 1983). Lo stesso autore ha evidenziato come non sia il paziente a doversi adattare al mondo e alle tecniche proprie del terapeuta, ma che sia compito di quest'ultimo quello di lasciarsi accompagnare nella

realtà della persona. Non è quest'ultima che deve imparare il gergo e il linguaggio proprio della terapia, ma il contrario. Il terapeuta lavora per conformare il suo linguaggio a quello della realtà del soggetto, utilizzando una comunicazione il più possibile chiara e familiare al paziente, sia per spiegare in cosa consista l'ipnosi, sia per condividere i contenuti propri della terapia. In questo senso, per Erickson, era di fondamentale importanza la conoscenza degli interessi del paziente, della sua visione del mondo e della sua mappa della realtà. Anche un'analisi attenta e accurata del linguaggio del paziente è importante e utile perché fornisce elementi chiave sulla visione che questi ha del mondo e di sé. La curiosità aperta e sincera nei confronti del paziente aiuta anche a individuare le risorse che il paziente possiede, risorse che attraverso la metafora o la verbalizzazione vanno 'ricordate' al paziente nello stato di trance. La raccolta della storia di vita è risultata fondamentale allo scopo di progettare e attuare un percorso psicoterapeutico quanto più personalizzato e *tailorizzato* sulle necessità terapeutiche e di vita delle pazienti. Mosconi, a proposito, mette in luce l'importanza di evidenziare il contributo unico del soggetto ipnotizzato sottolineando che la suggestione data dall'ipnotista non rimane affatto un fenomeno a sé, ma dà il via a una serie di altri processi mentali che cambiano a seconda delle caratteristiche peculiari dell'individuo e del *training* ipnotico che ha ricevuto (G. P. Mosconi, 1998). Lo stesso stimolo presentato a pazienti diversi cambia a seconda del repertorio individuale di esperienze e dello stile cognitivo e comportamentale. Durante questa prima fase, sono state, inoltre, fornite tutte le informazioni necessarie circa la tipologia di psicoterapia che sarebbe stata utilizzata ed è stato lasciato ampio spazio nel corso della prima seduta, ma anche nelle seguenti, alle domande delle pazienti e al chiarimento delle perplessità o dei dubbi emersi. Durante gli incontri successivi al primo è stato, se necessario, lasciato spazio al colloquio clinico al fine di verificare l'andamento del trattamento riabilitativo e psicoterapeutico, di pianificare eventuali nuovi obiettivi o di rivedere quelli concordati in precedenza da terapeuta e paziente. Nella seconda parte della seduta di psicoterapia ipnotica è stata utilizzata la tecnica dell'ipnosi diretta, nella quale paziente e terapeuta hanno deciso formalmente di iniziare l'induzione della *trance* ipnotica. In questo senso, l'intervento non è stato mirato esclusivamente alla cancellazione di un sintomo (Mosconi, Massone, & Benatti, 1998). L'ipnosi di per sé non provoca la guarigione: l'elemento terapeutico dell'ipnosi consiste

nella possibilità di determinare una riassociazione delle esperienze della persona (Erickson, 1987). Sulla base di ciò, anche nel trattamento del dolore, l'intervento ipnotico è un modo per 'ristrutturare' l'esperienza del paziente, in modo da diminuire e circostanziare il sintomo algico e abbassare il livello della componente emotiva negativa associata al dolore. Per raggiungere questo obiettivo, secondo l'approccio della terapia ipnotica ericksoniana è necessario 'risvegliare' la mente inconscia del paziente. Tecnicamente, i metodi per indurre la trance ipnotica possono risultare semplici o elaborati. Spesso, soprattutto quando è già stato stabilito un buon *rapport* tra terapeuta e paziente, come nel caso delle sedute successive alla prima dello studio Fib_nosis, appare sufficiente che il terapeuta modifichi il tono di voce o faccia riferimento a precedenti esperienze di *trance* del paziente per determinare lo stato alternativo di coscienza. Per fare riferimento ai contenuti più frequentemente utilizzati, possiamo dire che l'induzione della trance ipnotica per lo studio Fib_nosis è stata ottenuta tramite: fissazione dell'attenzione, focalizzazione sull'interno e sulle sensazioni corporee, rilassamento muscolare e mentale, ampliamento delle possibilità attraverso la stimolazione di immagini mentali, sensazioni corporee e utilizzo di metafore costruite specificamente sulla storia di malattia e di vita di ogni soggetto sperimentale. In ogni caso, non sono state condotte induzioni di *trance* ipnotica al solo scopo analgesico, ma è stata utilizzata l'ipnosi come parte di un processo psicoterapeutico più ampio e globale. Al termine del periodo di ricovero, alle pazienti assegnate al gruppo sperimentale Fib_nosis sono state consegnate, su supporto audio, tutte le registrazioni delle sedute di *trance* ipnotica svolte con il terapeuta ipnotista e sono state istruite a riascoltarle in ogni momento e quante volte lo desiderassero, allo scopo di aumentare la capacità del soggetto di entrare autonomamente nello stato di *trance*, anche senza la presenza diretta dello sperimentatore.

- Fase 2: Follow-Up (durata 6 mesi).

Durante la seconda fase dello studio, ovvero quella successiva all'ospedalizzazione, tutte le pazienti hanno fatto ritorno a casa e sono state lasciate libere di seguire l'iter riabilitativo impostato durante il periodo di ricovero presso l'Istituto. Non è stata negata la possibilità di variare la terapia, né di introdurre altri

metodi terapeutici per la Sindrome Fibromialgica. Nel caso di variazione, è stato chiesto di segnalare allo psicologo le variazioni effettuate.

Le pazienti assegnate al gruppo di controllo, come abbiamo detto, hanno ricevuto le registrazioni audio delle sedute di induzione della *trance* ipnotica svolte con lo sperimentatore e sono state invitate a riascoltarle qualora ne avvertissero la necessità.

Per tutte le partecipanti allo studio Fib_nosis, appartenenti a entrambi i gruppi sperimentali, è stata prevista la possibilità di contattare telefonicamente lo psicologo in qualsiasi momento.

4.2.3. Strumenti

Le malattie reumatiche croniche sono patologie dal carattere progressivo e disabilitante, associate a dolore, limitazione funzionale, graduale inabilità al lavoro e dagli elevati costi sociali. Questo genera la necessità di una valutazione globale dello stato di salute del paziente che tenga quanto più possibile in considerazione non solo delle caratteristiche clinico-biologiche della patologia, ma anche gli esiti di quest'ultima come il benessere fisico, mentale e sociale. In questo senso, come abbiamo già visto in precedenza, le linee guida internazionali ritengono che sia indispensabile tenere conto di queste variabili e comprendono, tra le misure raccomandate nella valutazione del decorso a lungo termine delle malattie reumatiche croniche, anche quelle che riguardano valutazione della qualità della vita della persona (Buckhardt, et al., 2005; Fitzcharles, Ste-Marie, et al., 2013; Hauser, et al., 2010; Mease, et al., 2009).

Per questi motivi la batteria di test che viene somministrata, al T0, T1 e T2, ai pazienti che partecipano allo studio comprende una serie di reattivi che hanno come scopo quello di ottenere una valutazione il più possibile globale di vari aspetti fisici, psichici e sociali del paziente affetto da SF. Questa batteria comprende:

- *Outcome Questionnaire* (OQ - 45.2)

Relativamente al tema dell'impatto e del monitoraggio del trattamento, le ricerche focalizzate sul singolo paziente (*patient-focused research, individual patient data metaanalysis*) si propongono di valutare i cambiamenti nel singolo caso e di usare tali

informazioni per guidare il trattamento in corso (Cipriani & Barbui, 2007; Lambert, Kahler, Harmon, Burlingame, & Shimokawa, 2011; Lueger, et al., 2001). Nell'ambito delle ricerche *'patient-focused'* è importante disporre di misure di esito terapeutico di rapida e semplice somministrazione e di provata validità. A tal fine, Lambert nel 1996 (Lambert, et al., 1996) ha sviluppato e validato uno strumento per il monitoraggio dei cambiamenti nel corso dei trattamenti psicologici, indipendentemente dal tipo di terapia e trattamento: l'*Outcome Questionnaire*. Lo strumento, nella sua versione a 45 *item*, è una misura *self-report* di risultato, specificatamente costruita per misure ripetute dei progressi del cliente lungo il corso della terapia, e dopo il suo termine. Tale strumento, rappresenta oggi uno degli strumenti più utilizzati nella ricerca sull'esito delle psicoterapie negli USA e anche in diversi Paesi Europei, sud-americani ed asiatici; attestandosi come uno dei dieci strumenti psicologici più utilizzati negli USA nell'ultimo decennio (Hatfield & Ogles, 2004). Anche in ambito italiano, l'*Outcome Questionnaire* si dimostra un valido strumento per valutare l'esito degli interventi clinici. Il questionario è composto, appunto, da 45 *item* e mediamente richiede poco tempo (circa 5 minuti) per essere compilato.

È composto tre sotto-scale che valutano tre aspetti della vita del paziente: sintomi patologici (SD: *Symptom Distress*), relazioni interpersonali (IR: *Interpersonal Relations*) e funzionamento nei ruoli sociali (SR: *Social Role*); inoltre fornisce un punteggio totale. La scala SD è composta di 22 *item* che valutano la presenza di sintomi psicologici, quali ansia e depressione. Il punteggio è compreso in un *range* da 0 a 100, dove un punteggio elevato è indicativo della presenza di tali sintomi mentre un punteggio basso ne indica l'assenza. La scala IR è composta di 11 *item* che misurano le difficoltà nelle relazioni interpersonali come isolamento, senso di inadeguatezza, conflitto e ritiro. Il punteggio è compreso da 0 a 44. Punteggi elevati dimostrano una difficoltà nell'area delle relazioni interpersonali, al contrario punteggi bassi ne indicano l'assenza. La scala SR è composta da 9 *item* che valutano la *performance* del soggetto nei compiti sociali sul lavoro, a scuola o nelle attività ricreative. Il punteggio va da 0 a 36, dove punteggi elevati indicano una difficoltà nel ruolo sociale e punteggi bassi sono indice di un adeguato ruolo sociale. La risposta a ogni *item* permette la scelta tra 5 risposte disposte su una scala likert a 5 passi e il punteggio totale (TOT) è calcolato

dalla somma del punteggio ottenuto sui 45 *item*. Tale punteggio è compreso in un *range* da 0 a 180 con i valori più alti predittivi di un funzionamento più grave e disturbato.

L'*Outcome Questionnaire* fornisce sia un punteggio globale, con un *cut-off* di 64, che tre punteggi nelle sotto-scale con un *cut-off* rispettivamente di 36, 15 e 12 per i sintomi patologici (SD), relazioni interpersonali (IR) e il funzionamento nei ruoli sociali (SR). Il punteggio più utilizzato, comunque, resta quello totale, che restituisce una valutazione globale del funzionamento del paziente. I punteggi inferiori a 64 ottenuti nell'Indice Globale, indicano che il funzionamento del paziente è più simile a quello della popolazione non clinica (Anderson & Lambert, 2001). In base a questa classificazione, i pazienti vengono considerati 'guariti' quando il proprio punteggio OQ-45 al termine del trattamento è diminuito almeno di 14 punti ed è sotto il valore di 64; nei pazienti in cui il decremento sotto la soglia di *cut-off* è inferiore a 14 punti il miglioramento non è considerato statisticamente affidabile, mentre con un punteggio superiore a 64 si registra un peggioramento (S. Robinson, et al., 2006).

Psicometricamente, il test ottiene valori statistici (Lambert, et al., 1996) buoni rispetto alla consistenza interna ($r = .93$) e soddisfacenti rispetto all'attendibilità test-retest a tre settimane ($r = 084$). La validità concorrente dell'*Outcome Questionnaire-45* è stata valutata e confermata rispetto ad altri strumenti psicodiagnostici (*Beck Depression Inventory*, *131 State-Trait Anxiety Inventory*, *Inventory of Interpersonal Problems*, *Symptom Checklist 90-Revised*, *Social Adjustment Scale*). L'*Outcome Questionnaire* si è mostrato, inoltre, sensibile al cambiamento su pazienti in un breve periodo di tempo (Vermeersch, Lambert, & Burlingame, 2000).

- *Beck Depression Inventory*

Il *Beck Depression Inventory* (BDI) è uno strumento creato da Aaron T. Beck, tra i più utilizzati allo scopo di valutare la gravità dei sintomi depressivi. È un test *self-report* composto da 21 item a scelta multipla. Durante le ultime decadi, il DBI si è affermato come uno degli strumenti più conosciuti e utilizzati per la valutazione della gravità della depressione in pazienti già diagnosticati e per la rilevazione del rischio di depressione nella popolazione normale (Archer & Newsom, 2000; Piotrowski & Keller, 1992; Piotrowski, Sherry, & Keller, 1985). Nella sua versione attuale il questionario è stato progettato per persone di età maggiore di 13 anni, e si compone di elementi che

valutano i sintomi depressivi, come disperazione e irritabilità, le cognizioni, come la colpa o la sensazione di essere puniti, così come sintomi fisici quali la stanchezza, la perdita di peso e la mancanza di interesse sessuale (A. T. Beck, 1972). Il BDI è stato utilizzato come modello per lo sviluppo del *Children's Depression Inventory* (CDI), pubblicato la prima volta nel 1979 dallo psicologo clinico Maria Kovacs (Kovacs, 1992).

La versione originale, pubblicata la prima volta nel 1961 (A. T. Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), consiste in 21 domande che valutano lo stato del soggetto nel corso della settimana precedente. Ogni domanda presenta una serie di almeno quattro possibili opzioni di risposta, che aumentano progressivamente di intensità. Ad ogni risposta viene assegnato un valore da 0 a 3, la cui somma rivela un punteggio totale indice della gravità dei sintomi depressivi. I valori di *cut-off* sono i seguenti (A.T. Beck, Steer, & Garbin, 1988):

- 0-9, depressione minima
- 10-18, lieve depressione
- 19-29, depressione moderata
- 30-63, depressione grave.

Ne consegue che punteggi totali indichino una sintomatologia depressiva più grave.

Due ampie rassegne delle applicazioni del BDI e delle sue proprietà psicometriche, in una vasta gamma di popolazioni cliniche e normali, hanno riscontrato un'elevata attendibilità indipendentemente dalla popolazione clinica cui viene applicato (A.T. Beck, et al., 1988; Steer, Beck, & Garrison, 1986). Così, ad esempio, il coefficiente α medio del BDI applicato su pazienti psichiatrici supera il livello .80. Allo stesso modo, sono ben documentate la validità concorrente e la validità di costrutto dello strumento rispetto a numerose altre misure di tipo psicologico (A. T. Beck & Steer, 1987). Il BDI si è rivelato, inoltre, efficace nel discriminare pazienti affetti da depressione clinica rispetto a pazienti psichiatrici non depressi (Steer, et al., 1986). La consistenza interna del BDI varia tra .73 e .92, con una media di .86 (A.T. Beck, et al., 1988).

- *Stait-Trait Anxiety Inventory* (Forma Y-1 e Y-2)

L'ansia si caratterizza per la presenza di una spiacevole sensazione di paura e di apprensione generalmente non legata a ragioni obiettive (disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzato) che può portare il soggetto a comportamenti di evitamento (fobie) o alla percezione soggettiva di un impulso irresistibile a compiere certe azioni (tipico delle compulsioni e del disturbo ossessivo-compulsivo) (Davison & Neale, 2000).

La costruzione di questo test iniziò nel 1964 con l'elaborazione di un unico gruppo di item, somministrato con modalità diverse, per la misurazione sia dell'ansia di stato che di quella di tratto. Successivamente, gli sviluppi teorici nella concezione dell'ansia e i risultati delle ricerche empiriche indussero a modificare le procedure e gli item del test e fu messa a punto la forma X dello STAI. Più di 6000 studenti di scuola superiore, 600 pazienti neuropsichiatrici e ospedalizzati, 200 reclusi furono testati per la standardizzazione e la validazione della forma X del questionario (Spielberger, Gorsuch, & Luschene, 1968). Nel 1979 Spielberger iniziò una sostanziale revisione della scala. Le ragioni principali che guidarono tale operazione furono: sviluppare uno strumento di misura che discriminasse maggiormente i sentimenti di ansia dalla depressione e che permettesse una migliore diagnosi differenziale tra pazienti colpiti da disturbi d'ansia o da reazioni depressive; migliorare la struttura della scala con un più adeguato bilanciamento tra le voci dell'ansia presente e dell'ansia assente; sostituire alcune voci che si prestavano a interpretazioni particolari. Nella nuova forma Y fu sostituito il 30% degli item della forma X, migliorando le proprietà psicometriche di entrambe le sotto-scale. Lo *State-Trait Anxiety Inventory* forma Y (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983) è un questionario di autovalutazione, in forma di scala likert, dove il soggetto valuta su una scala da 1 a 4 (con 1 = per nulla e 4 = moltissimo) quanto diverse affermazioni si addicono al proprio comportamento. La STAI è composta da un totale di 40 domande, 20 riguardano l'ansia di stato (Y1) e 20 l'ansia di tratto (Y2). L'ansia di stato indica quanto la persona si percepisca in ansia "proprio in quel momento" ed esprime una sensazione soggettiva di tensione e preoccupazione, comportamenti relazionali di evitamento (o avvicinamento eccessivo e prematuro) e un aumento dell'attività del sistema nervoso autonomo (incremento della frequenza cardiaca, della risposta galvanica, ecc.) relativa a una situazione stimolo, quindi transitoria e di intensità variabile. L'ansia di tratto si riferisce a come il soggetto

si senta abitualmente, ad una condizione più duratura e stabile della personalità che caratterizza l'individuo in modo continuativo, indipendentemente da una situazione particolare (Spielberger, et al., 1983).

Lo STAI può essere somministrato sia a singole persone che a gruppi. L'inventario non prevede limiti di tempo. Si impiegano circa 8 minuti per completare una delle scale e all'incirca 15 per completarle entrambe. Il range di punteggio è 20-80 con un cut-off a indicare la presenza di ansia di 40. Il punteggio, però, può essere adattato attraverso tabelle che tengono conto di variabili quali l'età e il sesso del paziente. La versione originale della forma Y (validata su gruppi di adulti lavoratori, studenti universitari, studenti di scuole superiori e reclute militari statunitensi) ha riportato una consistenza interna compresa tra .86 e .95 per la scala di stato e tra .89 e .91 per la scala di tratto. Per quanto riguarda la validità convergente e divergente, non vi sono studi che attestino una migliore validità discriminativa della forma Y rispetto alla precedente forma X nei confronti della depressione. La stabilità test-retest dopo un mese presentava valori compresi tra .34 e .62 per la scala di stato (tra .36 e .51 dopo due mesi) e tra .71 e .75 per la scala di tratto (tra .65 e .68 dopo due mesi). La forma Y presenta una correlazione molto elevata con la forma X (tra .96 e .98). Entrambe le forme hanno dimostrato un'elevata sensibilità al cambiamento situazionale e allo stress.

La versione italiana della STAI è a cura di Pedrabissi e Santinello (Pedrabissi & Santinello, 1989) ed è stata somministrata a campioni di adulti lavoratori, studenti delle scuole superiori e reclute militari italiane. La consistenza interna varia tra .91 e .95 per la scala di stato e tra .85 e .90 per la scala di tratto. La stabilità test-retest misurata a un mese di distanza risulta di .49 per la scala di stato e di .82 per quella di tratto.

- *Questionario Italiano del Dolore (QUID)*

L'insoddisfazione per l'impiego delle versioni in italiano del McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Villamira 1983, Maiani Sanavio 1985, De Benedittis 1988), ha recentemente favorito lo sviluppo di un analogo italiano del MPQ: il *Questionario Italiano del Dolore (QUID)* o *Italian Pain Questionnaire (IPQ)* (De Benedittis 1988a, 1988b). Il QUID è il primo questionario semantico del dolore in lingua italiana basato sulla metodica originale di Melzack e Torgerson, quindi costruito sulla base di un approccio di tipo ricostruttivo (1971). Lo scopo è stato quello di sviluppare un analogo

efficace e affidabile del MPQ per i pazienti di lingua madre italiana, così da contribuire a ridurre le barriere semantiche, pur rispettando il parallelismo strutturale con l'originale MPQ.

La formulazione definitiva del QUID comprende 42 descrittori del dolore, distribuiti in 3 classi principali: sensoriale, affettiva, valutativa e mista. Le sotto-classi sono 16. Il questionario è costituito da una *Scala di Intensità del Dolore Presente* (PPI, *Present Pain Intensity*) su cinque punti (lieve, moderato, forte, fortissimo, atroce) e da una *Scala Intervallare Semantica* costituita da 42 descrittori del dolore, distribuiti in classi (S: Sensoriale, A: Affettiva, E: Valutativa, M: Mista) e sotto-classi contrassegnate dall'iniziale della classe di appartenenza e da un numero progressivo (S1, S2, ecc.), confrontabili con quelle corrispondenti del MPQ. Ogni sotto-classe è costituita da un numero variabile (tra due e cinque) di descrittori disposti in ordine crescente di intensità (con un intervallo statisticamente significativo per $p < 0.05$), ai quali viene fatto corrispondere un punteggio ordinale: al primo descrittore, col punteggio più basso, corrisponde il punteggio 1, al secondo descrittore in ordine di rango il punteggio 2, e così via. Il QUID può essere somministrato al soggetto per l'auto compilazione o da parte dell'esaminatore. Durante la fase di somministrazione, il soggetto viene invitato a scegliere, senza limitazioni di sorta, tra i descrittori di ciascuna sotto-classe. Il paziente è libero di sceglierne uno o più d'uno, tutti o nessuno quei descrittori che rappresentano al meglio l'esperienza attuale del suo dolore.

Allo scopo dello *scoring* dei dati rilevabili tramite il QUID vengono utilizzati alcuni indici di valutazione del dolore, che sono:

- PRIr (*Pain Rating Index rank*), che si riferisce alla posizione ordinale che ciascuno dei descrittori prescelti dal soggetto occupa all'interno della sotto-classe di appartenenza. Il PRIr è dato dalla somma dei singoli punteggi ordinali per ciascuna classe (PRIr-S, PRIr-A, PRIr-E, PRIrM) e per la globalità delle classi (PRIr-T).
- PRIRC (*Pain Rating Index rank coefficient*), che si riferisce al coefficiente ordinale, o di rango, di utilizzazione dei singoli descrittori per ogni sotto-classe. Questo indice consente di equalizzare le differenze di composizione (numero di descrittori) delle singole classi, rendendo più omogenei i confronti inter-classe. Questo valore si ottiene sommando i punteggi ordinali ottenuti alle diverse sotto-

classi e dividendo il valore ottenuto per il massimo punteggio di rango teoricamente ottenibile per quella determinata classe. Si ottengono, così, valori compresi tra 0 e 1. Più prossimo all'unità è il valore ottenuto, maggiore è il coefficiente ordinale di utilizzazione per una determinata classe.

- NWC (*Number of Word Chosen*), corrisponde al numero complessivo delle parole scelte dal soggetto per descrivere il dolore esperito.
- PPI (*Present Pain Intensity*), indica l'intensità del dolore presente al momento della compilazione del questionario e viene espresso dal punteggio corrispondente all'aggettivo scelto dal soggetto su una scala a 5 punti.

L'attendibilità del QUID, misurata con test-retest, ha indicato una fedeltà di scelta dei singoli descrittori molto alta, mediamente dell'84%, quindi ampiamente superiore a quella rilevata per il MPQ (79.3%). Con la differenza, significativa, che tale percentuale era riferita alle sotto-classi e non ai singoli descrittori, molto più numerosi. Ancor più elevata è risultata la fedeltà di scelta per le singole sotto-classi, compresa tra valori medi del 75.9% e del 100%. L'attendibilità del questionario è risultata ampiamente documentata da un'alta coerenza interna di scelta dei singoli descrittori (84%) da parte di un campione di pazienti rappresentativo, a parità di intensità e qualità di dolore, così come a successive somministrazioni del QUID nel tempo. Nell'ambito della struttura interna del questionario, è importante rilevare che tutte le sotto-classi sono state più o meno estesamente selezionate, con un bilanciamento di utilizzazione tra le principali categorie nettamente superiore a quello riportato nel MPQ, dove veniva privilegiata la dimensione sensoriale, non solo in termini di numero di descrittori e di sotto-classi a disposizione ma anche in termini reali di scelta. Ciò tende a confermare il miglior equilibrio interno tra le diverse dimensioni dell'esperienza dolorosa nel QUID (De Benedittis 1988c). Le intercorrelazioni tra gli indici principali dello strumento sono risultate statisticamente significative e sovrapponibili a quelle riportate per il MPQ originale. La validità concorrente del QUID nei confronti di altre metodiche di misurazione dell'intensità del dolore (come il VAS) è risultata molto soddisfacente, con valori prossimi a quelli riportati in letteratura per il MPQ (De Benedittis 1988c). Ciò è particolarmente vero per il dolore acuto, mentre per i pazienti affetti da dolore cronico la scala ordinale Semantica (PRI) appare essere più sensibile delle scale di valutazione della sola intensità del dolore nel riflettere e misurare la multidimensionalità

dell'esperienza dolorosa. Il questionario, inoltre, si è dimostrato in grado di discriminare tra popolazioni differenti di pazienti algologici affetti da sindromi acute o croniche (De Benedittis 1988c), con dati conformi con quelli riferiti dal MPQ. A parità di intensità globale dell'esperienza dolorosa, il dolore cronico rispetto a quello acuto tende a presentare punteggi medi più elevati nelle classi Valutativa (PRI-E), Mista (PRI-M) e, sebbene in misura minore, Affettiva (PRI-A). Utilizzando il PRirc, ovvero il coefficiente ordinale di utilizzo dei singoli descrittori per ogni sotto-classe, le intercorrelazioni risultano ancora più rilevanti (De Benedittis 1988c).

I principali ambiti di impiego del QUID sono sovrapponibili a quelli del MPQ e sono: misurazioni quantitative e qualitative della percezione dolorosa, diagnostica differenziale tra sindromi dolorose croniche, diagnostica differenziale tra dolore "somatico", "psicogeno", "acuto" e "cronico", funzione di monitoraggio terapeutico, predittiva e valutazione di metodiche antalgiche (ad esempio, *biofeedback*, ipnosi, ecc.).

Le prime applicazioni cliniche del QUID (De Benedittis 1988c, De Benedittis Lorenzetti 1990) hanno ampiamente confermato la sua validità diagnostica e il suo ruolo nel monitoraggio terapeutico delle sindromi algologiche. Sul piano della diagnostica algologica, il QUID si è rivelato capace di discriminare tra sindromi dolore differenti, con un coefficiente medio di precisione del 74.8% (De Benedittis, Lorenzetti, & Pieri, 1990). Il questionario si è dimostrato non solo in grado di monitorare l'efficacia globale dell'effetto terapeutico, ma anche di valutare selettivamente l'impatto del cambiamento terapeutico sulle principali dimensioni dell'esperienza dolorosa. Ne consegue che appare legittimo ipotizzare un ruolo significativo del QUID come indicatore prognostico e criterio di selezione dei pazienti algologici.

- *The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*

La qualità del sonno è una dimensione clinicamente rilevante della funzione sonno-veglia. Questa si riferisce a diversi parametri, quali la latenza dell'insorgenza del sonno, la durata del sonno, l'efficienza e la profondità del sonno e il numero di risvegli (Krystal & Edinger, 2008). Una qualità del sonno scarsa è associata a un'elevata spesa sanitaria, ad alti indici di assenteismo dal lavoro, all'aumento del rischio di disturbi psichiatrici e, più in generale, a un impatto negativo sugli indici di salute (Buysse, Germain, Moul, & Nofzinger, 2005). Un effetto secondario associato alla scarsa qualità

del sonno è l'ipersonnia diurna che, a sua volta, può aumentare il rischio di incidenti automobilistici e la mortalità correlata, il peggioramento della salute psicofisica, l'insorgenza di problematiche di memoria e di apprendimento e il peggioramento della resa scolastica (Curcio, Ferrara, & De Gennaro, 2006; Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009; Roehrs, Carskadon, Dement, & Roth, 2005).

La *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) è una scala di autovalutazione del sonno messa a punto da Buysse e collaboratori nel 1989 allo scopo di:

- fornire una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno;
- discriminare fra 'buoni' e 'cattivi' dormitori;
- fornire un elenco di facile impiego per i soggetti e di facile interpretazione per il clinico e il ricercatore;
- fornire una valutazione rapida e clinicamente utile dei differenti tipi di sonno che possono compromettere la qualità del riposo.

Gli *item* che costituiscono il PSQI sono stati ricavati all'esperienza clinica con pazienti affetti da disturbi del sonno, dallo studio della letteratura sui questionari per lo studio del sonno preesistenti e dall'impiego clinico, sul campo, del reattivo per 18 mesi. Il questionario valuta l'ultimo mese e si colloca, quindi, sia tra quelli che prendono in considerazione solo la notte precedente (che forniscono valide informazioni sulla presenza e sulle caratteristiche di problemi specifici), sia quelli che considerano tempi più lunghi, che possono quindi fornire un quadro generale dei problemi del sonno del soggetto. Prendendo in considerazione un lasso temporale di un mese, il PSQI ha la possibilità di fornire una valida indicazione sia di problemi di natura transitoria, che persistente.

Il questionario è composto da 19 *item*, valutati dallo stesso soggetto, 5 dei quali richiedono la compilazione da parte del compagno di letto o di stanza del paziente. Gli *item* vengono raggruppati in 7 *item* compositi, valutati su una scala da 0 a 3 che, sommati, forniscono un punteggio globale al PSQI. Il *range* del punteggio globale va da 0 a 21, dove a punteggi più elevati corrisponde una maggiore compromissione della qualità del sonno. Un punteggio maggiore di 5 è considerato indicativo della presenza di disturbi del sonno. I 7 *item* compositi sono: Qualità soggettiva del sonno, Latenza del sonno, Durata del sonno, Efficacia abituale del sonno, Disturbi del sonno, Uso di farmaci ipnotici, Disturbi durante il giorno. Gli *item* compilati dal compagno di stanza

del paziente non vengono inseriti nel conteggio del punteggio della scala, ma sono utili per allo scopo di ottenere una ulteriore valutazione clinica e qualitativa della problematica. Più recentemente, un'analisi fattoriale ha evidenziato la presenza di tre distinti fattori: Efficienza del sonno, che include la durata del sonno e l'efficienza abituale del sonno; Qualità del sonno percepita, che include la qualità del sonno soggettiva, la latenza di addormentamento e l'uso di farmaci ipnoinducenti; e i Disturbi diurni, che comprende i disturbi del sonno e la disfunzione diurna (Cole, et al., 2006).

Gli aspetti psicometrici della PSQI sono stati variamente indagati e riportati in letteratura, come la coerenza interna (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989; Carpenter & Andrykowski, 1998), l'affidabilità, la validità di costrutto (Backhaus, Junghanns, Broocks, Riemann, & Hohagen, 2002; Carpenter & Andrykowski, 1998) e la stabilità (Knutson, Rathouz, Yan, Liu, & Lauderdale, 2006). Inoltre, è stato utilizzato con successo sia con pazienti rappresentativi della popolazione normale (Buysse, et al., 1991) che sulla popolazione anziana patologica (Boddy, et al., 2007). Uno studio che ha valutato le proprietà psicometriche della versione italiana della PSQI ha confermato che questo strumento consente di discriminare tra controlli sani e pazienti con differenti problematiche di sonno (Roehrs, et al., 2005). Inoltre, è risultato che il tradizionale *cut-off* di 5 (o superiore) può essere ritenuto affidabile anche per la popolazione italiana. La consistenza interna della versione italiana è risultato molto alta ($\alpha = .835$), indicando che la struttura classica del reattivo a sette fattori è in grado di valutarne con efficacia queste componenti della qualità del sonno. Il valore di Cronbach è risultato comparabile con altri studi condotti in precedenza (8, 16), tra cui quello originario di Buysse e colleghi (Buysse, et al., 1989). Il punteggio globale del PSQI ha permesso discriminare tra controlli sani e pazienti, oltre che tra i gruppi di pazienti affetti da diverse patologie, con una qualità del sonno globale compromessa da OSAS o da sintomi depressivi.

- *The Proactive Coping Inventory (PCI)*

Il *Proactive Coping Inventory* - PCI (Greenglass, Schwarzer, Jakubiec, Fiksenbaum, & Taubert, 1999) è uno strumento multimodale, utile alla valutazione del *coping* proattivo. Il processo attraverso il quale le persone sono in grado di individuare potenziali situazioni stressanti e di agire tempestivamente per prevenirle può essere

definito come *'proactive coping'* (Greenglass, et al., 1999). Quanto più le persone riescono a compensare, eliminare, ridurre o modificare gli eventi stressanti incombenti, tanto più il comportamento proattivo (o preventivo) può eliminare una notevole quantità di stress prima ancora che si verifichi. Questo tipo di comportamento richiede pianificazione, definizione di un obiettivo, organizzazione e capacità di elaborazione mentale. Secondo la teoria di Schwarzer del *proactive coping*, il soggetto proattivo cerca di migliorare la propria vita ed il proprio ambiente piuttosto che reagire agli eventi, è in genere pieno di risorse e responsabile (Schwarzer, 1999).

Il PCI è uno strumento che valuta quanto il soggetto sia in grado di pianificare strategie preventive per il raggiungimento proattivo degli obiettivi, quanto riesca a raggiungere proattivamente di obiettivi identificando e utilizzando delle risorse sociali e quanto questo utilizzi strategie di *coping* proattivo emotivo per il raggiungimento dei propri obiettivi.

Il PCI è composto da 55 *item*, valutati su una scala likert a quattro punti (da 1 = assolutamente non vero a 4 = assolutamente vero), per un totale di 7 sotto-scale:

- I. scala del *coping* proattivo (14 *item*, $\alpha = .85$): integra la definizione di obiettivi autonomi con l'autoregolazione cognitiva e comportamentale per il raggiungimento dello scopo;
- II. scala del *coping* riflessivo (11 *item*, $\alpha = .79$): descrive il processo di simulazione mentale e la stima delle diverse alternative comportamentali possibili, valuta l'analisi dei problemi e delle risorse e ipotizza piani d'azione;
- III. scala della pianificazione strategica (4 *item*, $\alpha = .71$): si riferisce al processo attraverso cui il soggetto genera piani d'azione allo scopo di risolvere il problema;
- IV. scala del *coping* preventivo (10 *item*, $\alpha = .83$): misura l'anticipazione dei potenziali eventi di stress e li previene, prima che questi si realizzino completamente;
- V. scala della ricerca del supporto strumentale (8 *item*): misura quanto il soggetto riesca a ottenere, dalle persone del proprio gruppo sociale, notizie, informazioni e *feedback* per affrontare gli eventi stressanti;
- VI. scala della ricerca del supporto emotivo (5 *item*, $\alpha = .73$): è volta alla regolazione dello stress emotivo tramite l'apertura ai sentimenti degli altri, ricercando il supporto del proprio gruppo sociale;

VII. scala del *coping* di evitamento (3 *item*): valuta le strategie di evitamento dell'azione quando le situazioni, al contrario, richiederebbero un intervento.

L'efficienza del *coping* risulta tanto maggiore quanto più gli atteggiamenti, le emozioni, le variabili cognitive e quelle comportamentale sono coerenti con lo specifico contesto. Il test è stato sviluppato sulla base dei risultati ottenuti da 248 studenti canadesi e, successivamente, testato su un campione di 144 soggetti adulti polacco-canadesi (Greenglass, et al., 1999). Il PCI può essere somministrato sia da un intervistatore che sottoposto in forma auto-compilata e richiede un tempo di compilazione di circa 15-20 minuti. Lo strumento è attualmente disponibile in 12 lingue: tedesco, olandese, spagnolo, polacco, turco, italiano, giapponese, portoghese, ebraico, russo, ceco e arabo. L'autore non riporta punteggi di cut-off.

Psicometricamente, le sotto-scale del PCI presentano alti punteggi di consistenza interna (range tra .71 e .85 su tutte le sotto-scale), una buona correlazione item-punteggio totale e un valore di *skewness* accettabile. Sebbene siano stati tentate anche analisi che hanno previsto 5 o 3 fattori (Roesch, et al., 2009), l'analisi statistica ha confermato la validità fattoriale e l'omogeneità dello strumento. Il PCI ha mostrato, nell'analisi statistica, una buona validità. Ricerche precedenti sui campioni di studio hanno evidenziato che i punteggi ottenuti dai soggetti sulla scala del *coping* proattivo sono correlate positivamente con controllo interno, strategie di *coping* attivo e auto-efficacia, oltre che con soddisfazione di vita, efficacia professionale, percezione di un trattamento equo sul posto di lavoro. Il *coping* proattivo risulta, invece, correlato negativamente a senso di colpa, negazione, *burnout* lavorativo e depressione. La scala di *coping* riflessivo appare, invece, moderatamente correlata con controllo interno e *coping* attivo, evidenziando l'elaborazione delle informazioni attraverso cui il soggetto genera piani d'azione allo scopo di selezionare, costruire e valutare le sue possibilità. Da ultimo, le scale di pianificazione strategica e di *coping* preventivo sono risultate altamente correlate con il controllo interno e, moderatamente, con il *coping* attivo.

- *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)

La scala *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) è uno strumento costruito da Burckhardt allo scopo di valutare lo stato di salute attuale di pazienti affetti da SF nel contesto della ricerca sulla malattia (Burckhardt, et al., 1991).

La FIQ è stato sviluppato sulla base di informazioni raccolte dai pazienti, da strumenti di valutazione dello stato funzionale e dalle osservazioni cliniche. Questo strumento misura la funzionalità fisica, lo stato lavorativo (giorni di lavoro persi a causa della patologia e difficoltà nello svolgere l'attività lavorativa), la depressione, l'ansia, la spossatezza mattutina, il dolore, la rigidità, la stanchezza e benessere nel corso della settimana precedente alla somministrazione del reattivo. La FIQ contiene 10 *item*, con 10 sottovoci nella scala fisica, per un totale di 19 *item* (Burckhardt, et al., 1991). Il punteggio finale massimo che può essere ottenuto è 100 (totale articoli + sottovoci = 19). Le sotto-scale includono: funzionalità fisica (10 sotto-*item*), benessere (1 *item*), giorni di lavoro persi (1 *item*), lavoro (1 *item*), dolore (1 *item*), fatica (1 *item*), riposo (1 *item*), rigidità (1 *item*), ansia (1 *item*) e depressione (1 *item*). La compilazione del test richiede un tempo di circa 5 minuti. Gli *item* per la valutazione del danno fisico sono compilati da una scala likert a 4 punti, che va da 'sempre' a 'mai'. Il punteggio all'*item* che valuta il benessere corrisponde al numero di giorni in cui il soggetto ha provato benessere nella settimana precedente. Il punteggio all'*item* che valuta i giorni persi al lavoro a causa della patologia corrisponde ai giorni lavorativi mancati nel corso della settimana precedente alla somministrazione. Gli altri *item* che valutano i sintomi della patologia sono formati da un analogo visivo di 100mm, sul quale il paziente deve porre un segno in corrispondenza di come si è sentito nel corso della settimana precedente. I punteggi finali per ogni scala possono variare da 0 (nessuna menomazione) a 10 (massima menomazione). Per la scala che valuta la condizione fisica, si sommano i punteggi ottenuti agli *item* da 1a a 1j e si divide per il numero di *item* a cui il soggetto ha dato risposta, moltiplicando questo valore per 3.33. L'*item* 2 richiede uno *scoring* invertito, che poi viene moltiplicato per 1.43. Per lo *scoring* dell'*item* 2 deve essere moltiplicato il numero indicato per 2. La risposta agli *item* 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 non viene manipolata. A punteggi più alti corrisponde un maggior impatto della SF sulla qualità di vita del paziente. Medie e deviazioni standard per ciascun *item* sono presentati da Burckhardt e colleghi nel loro lavoro del 1991 (Burckhardt, et al., 1991).

Nello studio di Pankoff (Pankoff, Overend, Lucy, & White, 2000) sono stati reclutati 28 pazienti affetti da SF (3 maschi e 25 femmine), con un'età media di 51,3 anni e hanno ottenuto un punteggio FIQ totale medio di 49,7 (SD 11.4). Goldenberg e colleghi (Goldenberg, Mossey, & Schmid, 1995) hanno studiato 332 pazienti (età media

44,3 anni, range 22-70) con diagnosi di SF reclutati da un centro di cura. Questi soggetti, che erano attivamente alla ricerca di un impegno, hanno riportato punteggi medi FIQ totali di 54,8 (SD 19.6). Martinez (J. E. Martinez, Ferraz, Sato, & Atra, 1995), analizzando i dati di uno studio su 44 pazienti affette dalla Sindrome, con età media di 43 anni e una durata media della malattia di 5,3 anni, ha riportato un punteggio totale medio alla FIQ di 47.28 (SD 13.9). Fitzcharles e Esdaile (Fitzcharles & Esdaile, 1997) hanno riportato punteggi medi alla FIQ di 57 (DS = 20,5), sull'analisi dei dati raccolti in uno studio su 82 pazienti con SF (età media = 48 anni, SD = 10).

In un'analisi condotta aggregando i dati di tre studi su 2228 pazienti affetti da SF, si è stimato che la differenza minima significativa sul punteggio totale della FIQ (95% intervallo di confidenza) è stata del 14% (13; 15). Mentre sulla scala della rigidità è stata del 13% (12; 14). Le analisi statistiche hanno rivelato che un punteggio tra 0 e 39 rappresenta un impatto lieve della patologia sulla vita del paziente; un punteggio tra 39 e 59 un impatto medio e tra 59 e 100 un impatto severo (R. M. Bennett, Bushmakina, Cappelleri, Zlateva, & Sadosky, 2009).

Lo studio originale di Burckhardt non riporta i valori di consistenza interna dello strumento che, però, sono stati valutati successivamente da Hedlin. In questo studio (R. Bennett, 2005), è stato rilevato un valore di *alpha di un Cronbach* di .83. Il valore di correlazione test-retest (*r* di Pearson) varia da .56 per l'*item* di dolore a .95 per la scala funzionalità fisica.

Per lo studio della validità di costrutto è stata condotta un'analisi dei componenti principali, che ha identificato 5 fattori. I primi 10 sotto-item appartengono al fattore di funzionalità fisica (valori tra .50 e .95). Il fattore 2 si riferisce alle difficoltà lavorative, al benessere, al dolore, alla fatica, al riposo e alla rigidità. Gli altri *item* figurano come fattori a sé stanti.

Le correlazioni della FIQ con le sotto-scale della *Arthritis Impact Measurement Scale* (AIMS) sono le seguenti: la funzione fisica FIQ correla con la scala di funzionalità fisica degli arti inferiori AIMS con un valore di .65; dolore, depressione e ansia alla FIQ correlano in modo significativo con le rispettive scale della AIMS (*r* = .69, .73, .76). Gli *item* della FIQ sono risultati significativamente correlati con quelli della AIMS (range .28-.83). La correlazione tra le sotto-scale della FIQ e i *tender point* variava da .14 (stanchezza mattutina) a .74 per giorni di lavoro persi.

Infine, Dunkl e collaboratori (Dunkl, Taylor, McConnell, Alfano, & Conaway, 2000) hanno valutato la responsività della FIQ su di un campione di 99 pazienti (8 maschi, 91 femmine, età media 46.9 anni, SD 7.9) con SF. Il grado di correlazione tra i cambiamenti nei punteggi FIQ e quelli del *rating* globale dei sintomi del paziente si è rivelata stata moderata (Spearman $r = .51$).

4.3. Analisi dei dati

Tutte le analisi statistiche *ad interim* svolte per lo studio Fib_nosis sono state svolte tramite l'utilizzo del software SPSS (versione 13.0 per Windows).

Il gruppo di pazienti arruolati, al momento delle analisi, per il progetto Fib_nosis è risultato composto da 14 soggetti di sesso femminile, con un'età media di 57 anni (SD 7.1), un'età minima di 46 anni e un'età massima di 67 anni.

La media degli anni di malattia del campione totale sono risultati 3.8 (SD 2.59), con un minimo di 1 anno di malattia e un massimo di 8 anni. Il peso medio del campione è risultato di 96.5 kg (SD 15), con un valore massimo di 119.6kg e uno minimo di 67kg (Tab. 1).

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
Anni	14	46	67	57,43	7,133	50,879
AnniMalattia	14	1	8	3,86	2,598	6,747
Peso	14	67,00	119,60	96,5286	15,15857	229,782

Tab.1 – Statistiche descrittive per età, anni di malattia e peso del campione

L'età media del gruppo di Controllo è risultata di 55.5 anni (SD 6.7), con un massimo di 63 anni e un minimo di 46 anni. Il valore medio dell'età del gruppo FIB_NOSIS è di 59.5 (SD 7.4), con un valore massimo di 67 anni e uno minimo di 49 anni. Le pazienti appartenenti al gruppo CONTROL hanno avuto una durata media della malattia di 3.57 anni (SD 2.8) con un minimo di 1 anno di malattia e un massimo di 8 anni. I soggetti assegnati al gruppo sperimentale hanno avuto una durata media della malattia di 4.14 anni (SD 2.47), con una durata minima di 1 anno e una massima di 7 anni. Il peso medio delle pazienti assegnate al gruppo di controllo è risultato di 91.6kg (SD 17.8), con un valore massimo di 119.6kg e uno minimo di 67kg. I dati rilevati per il gruppo

FIB_NOSIS hanno osservato un peso medio di 101.4 kg (SD 11), con valori minimi di 87.8kg e 118kg.

Allo scopo di verificare l'omogeneità dei gruppi all'assegnazione casuale, è stata svolto un test di Mann-Whitney. Dall'analisi statistica, i gruppi sono risultati statisticamente omogenei su tutte queste tre variabili (età: $z = -1.218$; $p = .223$; peso: $z = -.259$, $p = .225$, anni di malattia: $z = -1.214$, $p = .795$) (Tab. 2).

	Anni	AnniMalattia	Peso
Mann-Whitney U	15,000	22,500	15,000
Wilcoxon W	43,000	50,500	43,000
Z	-1,218	-,259	-1,214
Asymp. Sig. (2-tailed)	,223	,795	,225

Tab. 2 – Test di Mann-Whitney per età, anni di malattia e peso

Un soggetto ha dichiarato di essere nubile, nove pazienti sono risultate sposate, due sono separate e due pazienti sono vedove. Delle 14 pazienti incluse nello studio tre sono casalinghe, cinque hanno un'attività lavorativa e sei sono pensionate. Delle pazienti lavoratrici, due hanno dichiarato di svolgere un'attività lavorativa caratterizzata da orari e ritmi pesanti, una paziente lavora con orario unico, una su turni e una sola paziente non riferisce alcun inconveniente connesso al lavoro. Tre di queste hanno dichiarato una discreta soddisfazione lavorativa, una di esse una bassa soddisfazione e una paziente una elevata soddisfazione lavorativa. Quattro pazienti hanno una scolarità elementare, due scolarità media, sette scolarità superiore e una paziente ha conseguito la Laurea. Quattro pazienti vivono attualmente da sole, tre con il partner, cinque con il partner e i figli, due con i soli figli. Due pazienti hanno dichiarato di essere fumatrici attive, sei pazienti in passato fumavano ma attualmente hanno smesso, mentre sette non hanno mai fumato. Tutte le pazienti, tranne una che ne ha dichiarato un consumo di alcool solo ai pasti, sono astemie. Alcune pazienti hanno indicato la presenza di eventi di vita precedenti all'insorgenza della Sindrome Fibromialgica. Nello specifico, due pazienti hanno riferito la presenza di aborto, due l'assunzione di contraccettivi, tre il cambiamento di abitazione, quattro l'inizio di una dieta, due la presenza di difficoltà lavorative, quattro di difficoltà sociali, cinque di disaccordi familiari, tre di incidenti stradali, due l'avvento di altre malattie fisiche, due episodi di maltrattamenti fisici, tre

l'avvento del matrimonio, cinque la presenza della morte di una persona cara, una l'uscita di un membro dalla famiglia, tre l'inizio dell'assunzione di psicofarmaci, quattro l'insorgenza di disturbi dell'umore, tre la presenza difficoltà finanziarie, due di difficoltà scolastiche, due di difficoltà con il partner, quattro l'evento della gravidanza, tre l'inizio della malattia di un parente, tre la presenza di maltrattamenti psicologici, sei l'avvento della menopausa, quattro la nascita dei figli.

I valori minimi, massimi, la media, la deviazione standard e la varianza per ciascuna variabile al T0, per tutto il campione, è riportata sotto (Tab. 3):

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
OQ_TOT	14	45	123	73,07	25,360	643,148
OQ_SD	14	17	75	45,14	17,654	311,670
OQ_IR	14	7	28	15,79	6,670	44,489
OQ_SR	14	6	20	12,14	4,383	19,209
BECK	14	7	34	14,93	8,991	80,841
STAI _s	14	26	58	39,36	9,589	91,940
STAI _t	14	27	62	40,36	10,507	110,401
QUID_PRIrcS	14	,00	,85	,3357	,22322	,050
QUID_PRIrcA	14	,00	,73	,3564	,24519	,060
QUID_PRIrcV	14	,00	1,00	,3000	,27843	,078
QUID_PRIrcM	14	,00	1,00	,1971	,24643	,061
QUIND_PPI	14	2	5	3,43	,852	,725
PSQI_Qual	14	1	3	2,00	,392	,154
PSQI_Lat	14	1	3	2,14	,663	,440
PSQI_Dur	14	1	3	2,21	,802	,643
PSQI_Eff	14	0	3	2,07	1,072	1,148
PSQI_DistSo	14	1	3	2,21	,579	,335
PSQI_Ipn	14	0	3	1,79	1,051	1,104
PSQI_DistGio	14	0	3	1,57	,852	,725
PSQI_Tot	14	10	21	14,29	2,920	8,527
PCIp	14	22	50	39,71	7,529	56,681
PCIr	14	25	38	32,14	4,074	16,593
PCIstr	14	8	14	11,57	1,785	3,187
PCIp _{re}	14	15	36	28,00	5,378	28,923
PCIs _{tru}	14	8	25	18,21	4,560	20,797
PCIs _{emo}	14	8	16	12,21	3,378	11,412
PCIs _e	14	3	9	5,71	1,490	2,220

FIQ	14	44	85	65,29	11,730	137,604
------------	----	----	----	-------	--------	---------

Tab. 3 – Statistiche descrittive per ciascuna variabile psicometrica del campione.

Dall'analisi dei valori di *baseline* si è potuta verificare l'omogeneità dei due gruppi su tutte le variabili oggetto di studio, tranne che per la variabile di Supporto Strumentale (Controllo: 15.6, SD 4.1; Fib_nosis: 20.9, SD 3.4) del *Proactive Coping Inventory* ($z = -2.189$, $p = .029$). Di seguito vengono riportati i valori di Z e di significatività per tutte le variabili indagate (Tab. 4):

	N	Z	Sig.
OQ_SD	14	-.192	.848
OQ_IR	14	-.512	.608
OQ_SR	14	-.257	.797
OQ_TOT	14	-.192	.848
BECK	14	-.193	.847
STAI_s	14	0	1
STAI_t	14	-.832	.405
QUID_{rcS}	14	-1.474	.140
QUID_{rcA}	14	-.516	.606
QUID_{rcV}	14	-.835	.404
QUID_{rcM}	14	0	1
QUID_{PPI}	14	-.712	.476
PSQI_{Qual}	14	0	1
PSQI_{Lat}	14	0	1
PSQI_{Dur}	14	-1.027	.304
PSQI_{Eff}	14	-.341	.733
PSQI_{DistSonno}	14	-.705	.705
PSQI_{Ipn}	14	-.205	.838
PSQI_{DistGiorno}	14	-.136	.891
PSQI_{Tot}	14	-1.159	.246
PCI_p	14	-.640	.522
PCI_r	14	-.451	.652
PCI_{str}	14	-.131	.896
PCI_{pre}	14	-1.351	.177
PCI_{sstru}	14	-2.189	.029*
PCI_{semo}	14	-1.367	.171
PCI_e	14	-1.129	.259
FIQ	14	-.575	.565

Tab. 4 – Test di Mann-Whitney per ciascuna variabile del campione.

Di seguito vengono riportati (Tab. 5) i dati di media e SD del gruppo CONTROL, per ogni variabile, al T0, T1 e T2.

	T0		T1		T2	
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
OQ_TOT	72,43	30,07	66,43	30,65	71,00	30,63
OQ_SD	44,57	20,71	41,14	21,65	43,00	21,99
OQ_IR	15,29	7,32	13,86	5,98	15,86	6,87
OQ_SR	12,57	4,86	11,71	5,02	12,14	4,95
BECK	15,14	9,70	12,86	7,76	13,29	7,70
STAI_s	40,43	13,18	33,29	12,22	39,57	12,74
STAI_t	40,14	13,91	39,14	14,77	40,00	13,00
QUID_PRIrc_S	0,27	0,30	0,25	0,29	0,27	0,28
QUID_PRIrc_A	0,40	0,26	0,33	0,18	0,40	0,28
QUID_PRIrc_V	0,39	0,35	0,31	0,32	0,40	0,33
QUID_PRIrc_M	0,25	0,34	0,22	0,24	0,25	0,32
QUID_PPI	3,57	0,79	2,14	0,69	3,14	0,69
PSQI_Qual	2,00	0,58	1,57	0,53	2,14	0,38
PSQI_Lat	2,14	0,69	1,86	0,69	1,86	0,69
PSQI_Dur	2,43	0,79	1,86	0,69	2,00	0,58
PSQI_Eff	2,00	1,41	1,43	1,13	1,86	0,69
PSQI_DistSo	2,14	0,69	2,14	0,69	2,14	0,69
PSQI_Ipn	1,86	1,07	1,71	0,76	1,71	0,76
PSQI_DistGio	1,57	0,98	1,29	0,95	1,29	0,95
PSQI_Tot	13,71	3,99	11,86	3,08	13,00	2,71
PCI_p	40,29	9,60	40,57	8,18	39,29	8,79
PCI_r	32,57	3,60	32,57	2,76	32,43	2,82
PCI_{str}	11,57	2,07	12,00	2,00	11,57	1,51
PCI_{pre}	28,71	6,68	29,14	6,01	28,57	6,43
PCI_{sstru}	15,57	4,12	17,57	2,37	17,43	3,41
PCI_{semo}	10,86	3,67	11,86	2,61	11,43	2,76
PCI_e	5,57	1,81	5,43	1,62	5,71	1,38
FIQ	66,43	14,48	36,57	8,52	65,29	15,83

Tab. 5 – Valori di media e deviazione standard per ogni variabile psicometrica al T0, T1, T2 del gruppo di controllo.

In tabella (Tab. 6) i valori medi e le deviazioni standard, per ciascuna variabile in oggetto di studio, ai tre tempi di misurazione per il gruppo FIB_NOSIS.

	T0		T1		T2	
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
OQ_TOT	73,71	22,10	61,71	16,82	64,71	17,36
OQ_SD	45,71	15,67	38,57	13,28	41,43	11,89
OQ_IR	16,29	6,50	12,14	6,62	11,57	6,29
OQ_SR	11,71	4,19	11,00	3,00	11,71	3,82
BECK	14,71	8,99	11,29	6,07	12,29	6,07
STAI_s	38,29	4,79	33,57	6,45	38,14	4,18
STAI_t	40,57	6,75	37,57	4,72	38,00	5,13
QUID_PRIrcS	0,40	0,09	0,32	0,14	0,39	0,09
QUID_PRIrcA	0,34	0,20	0,23	0,19	0,21	0,16
QUID_PRIrcV	0,21	0,16	0,17	0,09	0,17	0,08
QUID_PRIrcM	0,14	0,08	0,13	0,09	0,13	0,07
QUIND_PPI	3,29	0,95	1,86	0,69	3,00	0,00
PSQI_Qual	2,00	0,00	1,14	0,38	1,29	0,49
PSQI_Lat	2,14	0,69	1,43	0,53	1,86	0,38
PSQI_Dur	2,00	0,82	1,57	0,53	1,71	0,49
PSQI_Eff	2,14	0,69	1,43	0,53	1,71	0,49
PSQI_DistSo	2,29	0,49	2,29	0,95	2,00	0,00
PSQI_Ipn	1,71	1,11	1,57	0,98	1,57	0,98
PSQI_DistGio	1,57	0,79	1,29	0,76	1,29	0,76
PSQI_Tot	14,86	1,35	10,71	2,29	11,43	1,51
PCI_p	39,14	5,46	42,57	4,86	42,14	4,71
PCI_r	31,71	4,75	32,43	6,00	32,71	5,88
PCI_{str}	11,57	1,62	12,29	1,89	11,71	1,25
PCI_{pre}	27,29	4,11	28,57	4,89	28,14	4,56
PCI_{sstru}	20,86	3,44	19,71	2,43	19,57	3,31
PCI_{semo}	13,57	2,64	16,43	2,51	16,00	2,45
PCI_e	6,14	0,90	4,71	0,95	4,57	0,98
FIQ	64,14	9,25	38,71	6,99	46,29	8,75

Tab. 6 – Valori di media e deviazione standard per ogni variabile psicometrica al T0, T1, T2 del gruppo di sperimentale.

È stato eseguito un test di Friedman per verificare se vi fossero delle differenze nei valori delle variabili indagate nei tre diversi tempi dello studio. Di seguito vengono riportati i valori di χ^2 e significatività per ciascuna variabile, per ciascun gruppo (Tab. 7).

	CONTROL		FIB_NOSIS	
	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
OQ_TOT	9.3	.01*	10.28	.006*
OQ_SD	4.9	.08	5.8	.054
OQ_IR	4.16	.12	5.25	.07
OQ_SR	1.44	.48	2.7	.25
BECK	3.58	.16	2	.36
STAI_s	9.4	.009*	7.28	.02*
STAI_t	.66	.71	2.33	.31
QUID_PRIrcS	2.37	.30	2.33	.31
QUID_PRIrcA	5.58	.06	11.18	.004*
QUID_PRIrcV	3.73	.15	.58	.74
QUID_PRIrcM	.9	.63	1.52	.46
QUID_PPI	11.2	.004*	11.21	.004*
PSQI_Qual	6.5	.03*	8.85	.012*
PSQI_Lat	4	.13	5.2	.074
PSQI_Dur	3.5	.17	1.2	.54
PSQI_Eff	4.3	.11	4.8	.091
PSQI_DistSo	.	.	1.2	.54
PSQI_Ipn	.66	.71	2	.36
PSQI_DistGio	4	.13	2	.36
PSQI_Tot	7.2	.02*	11.38	.003*
PCI_p	.35	.84	6.46	.04*
PCI_r	.73	.69	.90	.63
PCI_{str}	1.27	.53	.42	.81
PCI_{pre}	2.8	.24	.36	.83
PCI_{sstru}	4.1	.12	4.33	.11
PCI_{semo}	4.9	.86	6.38	.04*
PCI_e	1	.60	10.33	.006*
FIQ	10.57	.005*	14	.001*

Tab. 7 – Test di Friedman per tutte le variabili psicometriche per entrambi i gruppi.

Se ne deduce che il test di Friedman si è rivelato significativo, identificando un cambiamento del gruppo CONTROL nel tempo, per il valore Totale dell'*Outcome Questionnaire* (9.3, $p = .01$), per la scala Stato del *Stait-Trait Anxiety Inventory* (9.4, $p = .009$), per la sotto-scala Present Pain Intensity del *Questionario Italiano del Dolore* (11.2, $p = .004$), per la sotto-scala Qualità del sonno (6.5, $p = .03$) e per il valore Totale

della *Pittsburgh Sleep Quality Index* (7.2, $p = .02$) e per il *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (10.57, $p = .005$).

I risultati ottenuti al test di Friedman dal gruppo FIB_NOSIS, invece, hanno rivelato cambiamenti significativi sul valore Totale dell'*Outcome Questionnaire* (10.28, $p = .006$), sulla sotto-scala Stato del *Stait-Trait Anxiety Inventory* (7.28, $p = .02$), sul *Pain Rating Index rank coefficient* della sotto-scala Affettiva (11.18, $p = .004$) e per la sotto-scala *Present Pain Intensity* del *Questionario Italiano del Dolore* (11.21, $p = .004$), per la sotto-scala *Qualità del sonno* (8.85, $p = .012$) e per il valore Totale della *Pittsburgh Sleep Quality Index* (11.38, $p = .003$), per la scala *Coping Proattivo* (6.46, $p = .04$), per la scala della *Ricerca del supporto emotivo* (6.38, $p = .04$) e per la scala del *Coping di Evitamento* (10.33, $p = .006$) della *Proactive Coping Inventory* e per il *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (14, $p = .001$)

Sulla base di questi risultati, è stata applicata l'analisi di Wilcoxon allo scopo di verificare a quale tempo ciascun gruppo, presentasse delle differenze significative. Data la natura del progetto Fib_nosis, in cui l'oggetto di indagine è la valutazione di un fenomeno ancora poco noto allo scopo di condurre una analisi preliminare con l'obiettivo di selezionare gli stimoli più salienti da utilizzare successivamente in un secondo esperimento, si è adottato un approccio di carattere esplorativo. È noto però che l'utilizzo di molti confronti multipli comporta un incremento dell'errore di I tipo in quanto, a livello globale, la probabilità di rigettare erroneamente un'ipotesi aumenta con l'aumentare dei confronti (Keppel, 1991). Per questi motivi, nell'analisi statistica dei dati ottenuti, si è applicata la correzione del False Discovery Rate (FDR). L'idea cardine di questo metodo è quella di controllare il rapporto tra il numero di ipotesi H_0 rigettate per errore e quelle complessivamente rigettate. Il FDR presenta almeno tre vantaggi: 1) ha un buon funzionamento nei contesti di tipo esplorativo; 2) può essere utilizzato con molti tipi di statistiche, e non solo per valutare differenze tra medie, inoltre non necessita di alcuna assunzione a priori sul tipo di distribuzione dei dati; 3) può essere utilizzato con semplicità sia per confronti tra gruppi indipendenti che nei casi di misurazioni non indipendenti.

Verranno ora riportati i dati ottenuti sulle variabili risultate significative al test di Friedman per il gruppo CONTROL.

Non sono emerse differenze significative tra i tre tempi dello studio per il valore Totale della scala *Outcome Questionnaire* (Tab. 8).

	OQ_TOT_1 - OQ_TOT_0	OQ_TOT_2 - OQ_TOT_0	OQ_TOT_2 - OQ_TOT_1
Z	-2,375	-1,367	-1,892
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018	,172	,058

Tab. 8 – Analisi di Wilcoxon per la variabile OQ_TOT per il gruppo di controllo.

Allo stesso modo, non si sono rilevati risultati significativi per la sotto-scala Stato della *Stait-Trait Anxiety Inventory* (Tab. 9).

	STAI _s _1 - STAI _s _0	STAI _s _2 - STAI _s _0	STAI _s _2 - STAI _s _1
Z	-2,201	-,512	-2,371
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028	,609	,018

Tab. 9 – Analisi di Wilcoxon per la variabile STAI_s per il gruppo di controllo.

I risultati dell'analisi della scala Present Pain Index del *Questionario Italiano del Dolore* hanno rivelato, secondo la correzione del False Discovery Rate, una differenza significativa tra il T0 e il T1 ($z = -2.456$, $p = .014$) (Tab. 10).

	QUID_PPI_1 - QUID_PPI_0	QUID_PPI_2 - QUID_PPI_0	QUID_PPI_2 - QUID_PPI_1
Z	-2,456	-1,732	-2,070
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014*	,083	,038

Tab. 10 – Analisi di Wilcoxon per la variabile QUID_PPI per il gruppo di controllo.

Non sono emerse, invece, differenze significative tra i tre tempi della variabile Qualità del Sonno della *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Tab. 11).

	PSQI_Qual_1 - PSQI_Qual_0	PSQI_Qual_2 - PSQI_Qual_0	PSQI_Qual_2 - PSQI_Qual_1
Z	-1,732	-1,000	-2,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,083	,317	,046

Tab. 11 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PSQI_Qual per il gruppo di controllo.

Allo stesso modo, le analisi non hanno permesso di rilevare alcuna differenza significativa per il valore Totale dello stesso reattivo (Tab. 12).

	PSQI_Tot_1 - PSQI_Tot_0	PSQI_Tot_2 - PSQI_Tot_0	PSQI_Tot_2 - PSQI_Tot_1
Z	-2,041	-1,089	-2,060
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041	,276	,039

Tab. 12 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PSQI_Tot per il gruppo di controllo.

Da ultimo, non è risultata significativa alcuna differenza tra i tre tempi analizzati separatamente per la scala *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (Tab. 13).

	FIQ_1 - FIQ_0	FIQ_2 - FIQ_0	FIQ_2 - FIQ_1
Z	-2,366	-,877	-2,366
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018	,380	,018

Tab. 13 – Analisi di Wilcoxon per la variabile FIQ per il gruppo di controllo.

Conducendo la medesima analisi di Wilcoxon sui risultati ottenuti dal gruppo FIB_NOSIS, con correzione di Bonferroni, non sono emerse differenze significative per il valore Totale della scala *Outcome Questionnaire*. Applicando, però, la correzione False Discovery Rate, emerge una differenza significativa tra il tempo T0 e il T2 ($z = -2.201$, $p = .028$) (Tab. 14).

	OQ_TOT_1 - OQ_TOT_0	OQ_TOT_2 - OQ_TOT_0	OQ_TOT_2 - OQ_TOT_1
Z	-2,371	-2,201	-1,524
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018	,028*	,128

Tab. 14 – Analisi di Wilcoxon per la variabile OQ_TOT per il gruppo di sperimentale.

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative sulla sotto-scala Stato della *Stait-Trait Anxiety Inventory* (Tab. 15).

	STAI _s _1 - STAI _s _0	STAI _s _2 - STAI _s _0	STAI _s _2 - STAI _s _1
Z	-2,207	-,137	-2,205
Asymp. Sig. (2-tailed)	,027	,891	,027

Tab. 15 – Analisi di Wilcoxon per la variabile STAI_s per il gruppo di sperimentale.

I risultati dell'analisi della variabile Pain Rating Index rank coefficient della sotto-scala Affettiva del *Questionario Italiano del Dolore* hanno riportato dati significativi tra T0 e T2 ($z = -2.371$, $p = .018$) (Tab. 16).

	QUID_PRIrcA_1 - QUID_PRIrcA_0	QUID_PRIrcA_2 - QUID_PRIrcA_0	QUID_PRIrcA_2 - QUID_PRIrcA_1
Z	-2,388	-2,371	-,736
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017	,018*	,462

Tab. 16 – Analisi di Wilcoxon per la variabile QUID_PRIrcA per il gruppo di sperimentale.

Sono emerse, invece, differenze significative tra il T0 e il T1 sulla scala Present Pain Index dello stesso reattivo ($z = -2.428$, $p = .015$) e tra T1 e T2 ($z = -2.271$, $p = .023$) (Tab. 17).

	QUID_PPI_1 - QUID_PPI_0	QUID_PPI_2 - QUID_PPI_0	QUID_PPI_2 - QUID_PPI_1
Z	-2,428	-,816	-2,271
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015*	,414	,023*

Tab. 17 – Analisi di Wilcoxon per la variabile QUID_PPI per il gruppo di sperimentale.

Allo stesso modo, è risultata significativa la differenza tra i valori di T0 e T1 della sotto-scala Qualità del sonno del *Pittsburgh Sleep Quality Index* ($z = -2.449$, $p = .014$), così come tra T0 e T2 ($z = -2.236$, $p = .025$) (Tab. 18).

	PSQI_Qual_1 - PSQI_Qual_0	PSQI_Qual_2 - PSQI_Qual_0	PSQI_Qual_2 - PSQI_Qual_1
Z	-2,449	-2,236	-,577
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014*	,025*	,564

Tab. 18 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PSQI_Qual per il gruppo di sperimentale.

Allo stesso modo, è stato possibile identificare differenze significative tra il T0 e il T2 del valore Totale del reattivo (Tab. 19).

	PSQI_Tot_1 - PSQI_Tot_0	PSQI_Tot_2 - PSQI_Tot_0	PSQI_Tot_2 - PSQI_Tot_1
Z	-2,384	-2,375	-,677
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017	,018*	,498

Tab. 19 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PSQI_Tot per il gruppo di sperimentale.

Non sono emerse differenze significative per la variabile Coping Proattivo del reattivo *Proactive Coping Inventory* (Tab. 20).

	PCIp_1 - PCIp_0	PCIp_2 - PCIp_0	PCIp_2 - PCIp_1
Z	-2,120	-2,047	-,828
Asymp. Sig. (2-tailed)	,034	,041	,408

Tab. 20 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PCIp per il gruppo di sperimentale.

Lo stesso è risultato per la sotto-scala Ricerca del supporto emotivo (Tab. 21).

	PCIsemo_1 - PCIsemo_0	PCIsemo_2 - PCIsemo_0	PCIsemo_2 - PCIsemo_1
Z	-2,032	-1,782	-1,134
Asymp. Sig. (2-tailed)	,042	,075	,257

Tab. 21 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PCIsemo per il gruppo di sperimentale.

I medesimi risultati sono stati ottenuti dall'analisi statistica dei dati della sotto-scala Coping di Evitamento (Tab. 22).

	PCIE_1 - PCIE_0	PCIE_2 - PCIE_0	PCIE_2 - PCIE_1
Z	-2,041	-2,232	-1,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041	,026	,317

Tab. 22 – Analisi di Wilcoxon per la variabile PCIE per il gruppo di sperimentale.

Non si sono rilevate differenze significative tra i tre tempi dello studio per il *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (Tab. 23).

	FIQ_1 - FIQ_0	FIQ_2 - FIQ_0	FIQ_2 - FIQ_1
Z	-2,366	-2,371	-2,375
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018	,018	,018

Tab. 23 – Analisi di Wilcoxon per la variabile FIQ per il gruppo di sperimentale.

Data l'omogeneità dei gruppi ai valori di *baseline*, è stata poi condotta un'analisi allo scopo di verificare l'esistenza di differenze tra le medie delle variabili oggetto di studio al tempo T1 e T2.

I risultati sono qui sotto riportati (Tab. 24):

	T1		T2	
	Z	Sig.	Z	Sig.
OQ_TOT	-.192	.84	-.06	.94
OQ_SD	-.06	.94	-.06	.94
OQ_IR	-.448	.65	-1.15	.25
OQ_SR	0	1	-.193	.84
BECK	-.643	.52	-.258	.79
STAI_s	-.576	.56	-.577	.56
STAI_t	-1.029	.30	-.523	.60
QUID_{rcS}	-1.409	.15	-1.60	.10
QUID_{rcA}	-.833	.40	-1.281	.20
QUID_{rcV}	-.834	.40	-1.281	.20
QUID_{rcM}	-.656	.51	-.128	.89
QUID_{PPI}	-.787	.43	-.624	.53
PSQI_{Qual}	-1.612	.10	-2.691	.007*
PSQI_{Lat}	-1.214	.22	-.081	.93
PSQI_{Dur}	-.80	.42	-.967	.33
PSQI_{Eff}	-.136	.89	-.378	.70
PSQI_{DistSonno}	-.142	.88	-.624	.53
PSQI_{Ipn}	-.205	.83	-.205	.83
PSQI_{DistGiorno}	-.139	.89	-.139	.89
PSQI_{Tot}	-.129	.89	-.976	.32
PCI_p	-.284	.70	-.385	.70
PCI_r	-.064	.94	-.065	.94
PCI_{str}	-.066	.94	-.263	.79
PCI_{pre}	-.643	.52	-.644	.52
PCI_{sstru}	-1.768	.07	-1.289	.19
PCI_{semo}	-2.505	.01*	-2.646	.008*
PCI_e	-1.060	.28	-1.660	.09
FIQ	-.910	.36	-1.981	.048*

Tab. 24 – Analisi di Mann-Whitney su tutte le variabili psicometriche tra gruppo di controllo e gruppo sperimentale.

L'analisi di Mann-Whitney, quindi, ci permette di rilevare differenze significative tra il gruppo CONTROL e il gruppo FIB_NOSIS sulla variabile della Qualità del sonno del *Pittsburgh Sleep Quality Index* al T2 ($z = -2.691$, $p = .007$), sulla sotto-scala Ricerca di

sostegno emotivo del test *Proactive Coping Inventory* sia al T1 ($z = 2.505$, $p = .01$) che al T2 ($z = -2.646$, $p = .008$) e al T2 del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* ($z = -1.981$, $p = .048$).

4.4. Discussione

Lo studio *Fib_nosis*, per nostra conoscenza, è il primo studio che ha verificato gli effetti della psicoterapia ipnotica, all'interno di un contesto ospedaliero, sulla Sindrome Fibromialgica diagnosticata grazie ai criteri dell'*American College of Rheumatology* del 2010, condotto con strumenti di ampia validazione clinica e statistica.

I risultati dello studio hanno permesso di evidenziare una tendenza al cambiamento nel tempo, per entrambi i gruppi sperimentali, di alcune variabili indagate. Nello specifico per ciò che concerne il gruppo CONTROL, sebbene i confronti tra i tre tempi dello studio non si siano rivelati statisticamente significativi, può essere evidenziata una tendenza al miglioramento dei valori della scala Totale dell'*Outcome Questionnaire* tra la *baseline* e la dimissione dall'Istituto, che non appare però clinicamente significativa e che tendono a tornare ai valori originali al sesto mese di *follow-up*. Allo stesso modo, è stata identificata una tendenza simile per la scala Stato del test *Stait-Trait Anxiety Inventory*, per le sotto-scale Qualità del Sonno e Totale del *Pittsburgh Sleep Quality Inventory* e per i valori del *Fibromyalgia Impact Questionnaire*. Per ciò che riguarda i valori ottenuti alla sotto-scala Present Pain Index del *Questionario Italiano del Dolore*, è stata identificata una differenza statisticamente significativa tra l'ingresso in ospedale e la dimissione, che poi tende però a tornare ai valori originari al sesto mese di *follow-up*. Questi risultati ottenuti dal gruppo di controllo, ci permettono innanzitutto di sottolineare come il trattamento ospedaliero orientato alla presa in carico globale del paziente affetto da Sindrome Fibromialgica, come evidenziato e raccomandato dalla maggioranza delle linee guida sull'argomento, sia uno strumento efficace nella gestione sia della sintomatologia algica in sé ma anche di quegli aspetti secondari, ma fondamentali, implicati nella patologia.

L'analisi dei dati ottenuti dal gruppo sperimentale FIB_NOSIS ha permesso di identificare, allo stesso modo, la tendenza al cambiamento nel tempo di alcune delle

variabili oggetto di studio. In particolare, così come per il gruppo CONTROL, si è evidenziata una tendenza al cambiamento del valore Totale dell'*Outcome Questionnaire*. Questa differenza è risultata clinicamente significativa portando la media dei valori dei soggetti sotto il valore di *cut-off* di 64 tra l'ingresso in ospedale e la dimissione e statisticamente significativa tra i valori ottenuti alla *baseline* e al sesto mese di *follow-up*, evidenziando un cambiamento positivo. Nonostante la comparazione tra i tre tempi non sia risultata significativa, è stata rilevata una tendenza al miglioramento dei valori sulla scala Stato dello *Stait-Trait Anxiety Inventory* alla dimissione dall'Istituto che, però, tende a tornare ai valori iniziali dopo sei mesi. È interessante notare come si sia evidenziato un cambiamento significativo sulla sotto-scala Affettiva del *Questionario Italiano del Dolore* tra il ricovero e il sesto mese dopo la dimissione. Per ciò che riguarda i valori della scala Present Pain Index, invece, si è rilevato, così come per il gruppo di controllo, un miglioramento significativo come esito del trattamento ospedaliero ma un successivo suo peggioramento al sesto mese di *follow-up*. I risultati ottenuti dal gruppo sperimentale sulla scala Qualità del Sonno della *Pittsburgh Sleep Quality Index* hanno evidenziato un miglioramento significativo tra l'ingresso in ospedale e la dimissione, che poi viene mantenuto nel tempo. Allo stesso modo, è stato rilevato un miglioramento significativo tra i dati di *baseline* e quelli al sesto mese di *follow-up* sulla scala Totale del medesimo reattivo. L'analisi dei risultati ha permesso di evidenziare la tendenza al cambiamento, con un lieve miglioramento delle pazienti alla dimissione, sulle scale Coping Proattivo, Ricerca del sostegno emotivo e Coping di Evitamento del *Proactive Coping Inventory*, che però non appaiono statisticamente migliori dopo sei mesi rispetto alla *baseline*. Allo stesso modo, i valori ottenuti sulla scala *Fibromyalgia Impact Questionnaire* permettono di ipotizzare la tendenza al miglioramento clinico delle pazienti tra l'ingresso in ospedale e la dimissione, passando da valori di *cut-off* che indicano una compromissione importante della patologia sulla vita del paziente a valori che ne indicano una compromissione lieve. Questo miglioramento sembra poi parzialmente mantenersi, sebbene senza miglioramenti significativi rispetto alla *baseline* e riportando i valori a una soglia di compromissione media della malattia, al sesto mese di *follow-up*.

Dall'analisi delle differenze tra i gruppi, si è evidenziato come il gruppo FIB_NOSIS abbia ottenuto un cambiamento statisticamente migliore sulla sotto-scala

Qualità del Sonno del *Pittsburgh Quality Index* rispetto al gruppo di controllo al sesto mese dopo la dimissione. Allo stesso modo, il gruppo sperimentale ha ottenuto un miglioramento significativo rispetto al gruppo CONTROL sulla scala Ricerca del sostegno emotivo sia alla dimissione che dopo sei mesi dal rientro a casa. I risultati del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* hanno permesso di sottolineare come, al sesto mese di *follow-up*, il gruppo FIB_NOSIS presenti valori statisticamente migliori del gruppo di controllo il quale, nonostante alla dimissione rientri in valori clinici di impatto lieve della malattia, torna a valori pienamente compresi nel *range* più alto di impatto della Sindrome sulla vita delle pazienti.

4.5. Conclusioni

I risultati di questo studio presentano alcune similitudini e alcune differenze rispetto alle poche indagini precedenti presenti in letteratura. Innanzitutto, a differenza dello studio Fib_nosis, le ricerche di Castel e Haanen (Castel, et al., 2007; Haanen, et al., 1991) hanno evidenziato l'efficacia dell'ipnosi nella riduzione dei livelli di dolore. Questi studi, però, sono risultati differenti rispetto a quello sin qui presentato in quanto, ad esempio, la ricerca di Castel ha utilizzato una tipologia di ipnosi fortemente incentrata sull'analgesia e caratterizzata da una valutazione dei livelli di dolore prima e dopo l'induzione ipnotica, senza valutarne gli effetti a lungo termine (Castel, et al., 2007). Lo studio di Haanen, invece, ha utilizzato una valutazione dei livelli di dolore basata su uno strumento di analogo visivo, evidentemente inadatto a cogliere la complessità delle manifestazioni della patologia (Haanen, et al., 1991). I risultati ottenuti dallo studio Fib_nosis sulla componente del dolore si sono allineati, invece, con quelli ottenuti da Picard (Picard, et al., 2013). Sebbene il focus attentivo della ricerca sia rimasto la gestione della sintomatologia algica l'autore, più similmente allo studio da noi condotto, non ha considerato obbligatoriamente la riduzione del dolore come obiettivo principale dell'intervento. In questo studio è stata piuttosto aumentata l'attenzione al miglioramento della relazione del soggetto con il sintomo, in una prospettiva di accettazione del dolore cronico e del nuovo funzionamento emotivo, fisico e sociale connesso alla patologia. Lo studio Fib_nosis, differenziandosi ancora da questa prospettiva e ponendosi come un vero e proprio intervento psicoterapeutico, ha

pressoché del tutto abbandonato l'ottica orientata alla gestione della malattia e, secondo la prospettiva ericksoniana, si è piuttosto posto come obiettivo quello della valorizzazione delle risorse del paziente attraverso una presa in cura il più possibile globale della persona e un aumento delle sue capacità di far fronte con le proprie forze alla patologia. I risultati ottenuti dalle pazienti del gruppo Fib_nosis sulle componenti relative alla componente affettiva del dolore, alle strategie di *coping* proattivo, alla qualità percepita del sonno e alla sua qualità globale sembrerebbero, quindi, portarci verso questa direzione. In particolare, i risultati ottenuti relativi alle componenti affettive delle strategie di *coping* potrebbero indicare una maggiore efficacia nella gestione di eventi di vita che, come la letteratura sul Disturbo Post-Traumatico da Stress di cui abbiamo parlato nella sezione teorica di questa tesi indica, sembrerebbero legati a doppio filo con l'esordio e il mantenimento della Sindrome. A differenza di quanto emerso dallo studio di Picard, sebbene senza una completa chiarezza sui suoi effetti, è stato possibile evidenziare l'effetto della psicoterapia ipnotica anche sui valori ottenuti dalle pazienti sulla scala *Fibromyalgia Impact Questionnaire*. Le pazienti del gruppo FIB_NOSIS infatti, a differenza di quanto emerso dall'intervento più sintomo-orientato proposto da Picard, sembrerebbero aver beneficiato degli effetti terapeutici più ampi e a medio-lungo termine di un trattamento psicoterapeutico globale, con un aumento generale della propria qualità di vita.

Il presente studio, nonostante le proprie unicità e punti di innovazione, presenta alcuni punti critici. Innanzitutto, l'esiguità numerica del campione raccolto in questa prima fase esplorativa non ha consentito di sviluppare analisi statistiche che consentissero una maggiore sicurezza e certezza rispetto alle deduzioni che sono state proposte. Senza dubbio, un ampliamento del campione (tutt'ora in corso), magari attraverso la conduzione dello studio su una base multicentrica coinvolgendo Unità Operative più orientate alla problematica, quali centri di terapia del dolore o reparti reumatologici, permetterebbe una più ampia generalizzazione dei risultati ottenuti.

Inoltre, proprio per sua natura, la procedura ipnotica utilizzata per lo studio Fib_nosis non è risultata standardizzata né tantomeno standardizzabile, come invece spesso raccomandato allo scopo di poter comparare diversi studi condotti per verificare l'efficacia dell'analgesia ipnotica su svariate condizioni cliniche (Jensen & Patterson, 2006). In questo caso, però, viene presa in causa la natura stessa della psicoterapia

ipnotica che, come abbiamo visto, trova la sua efficacia proprio nel preciso e puntuale adattamento (*tailoring*) dell'ipnosi al soggetto, oltre che in quella del tutto unica e irripetibile creazione della relazione terapeutica tra paziente e ipnoterapeuta (*rapport*). La standardizzazione della procedura, quindi, rischierebbe di inficiare irrimediabilmente i presupposti di efficacia di questa tipologia di psicoterapia.

Sulla base dei principi sin qui esposti, inoltre, non è stato ritenuto opportuno condurre una valutazione a priori del livello di ipnotizzabilità dei soggetti. Come abbiamo detto, per lo studio Fib_nosis è stata utilizzata una tipologia di ipnosi che si caratterizza come “curativa” se e solo se inserita all'interno di un percorso psicoterapeutico ampio e articolato, differenziandosi sin qui da tutti gli studi precedenti che hanno considerato l'ipnosi come una semplice “tecnica” o “strumento” atto alla risoluzione di un sintomo. Ne consegue che, così come non sembrerebbe possibile (ne, tantomeno, sensato) valutare il livello di “psicoterapizzabilità” di un soggetto a priori, non risulta utile, se l'ipnosi viene intesa nel senso sin qui esposto, una valutazione su scale standardizzate del grado di ipnotizzabilità dei soggetti.

Lo studio Fib_nosis, a causa della sua natura ancora del tutto esplorativa, non ha inoltre valutato alcuni aspetti che, come è stato possibile verificare in precedenza, possono risultare fondamentali nella comprensione di questa patologia e dei meccanismi a essa sottesi. In particolare, per una ricerca futura potrebbe risultare di particolare interesse la valutazione di alcuni aspetti neuropsicologici, quali ad esempio le strategie di *decision making* o i meccanismi correlati al *default mode network* e, più in generale, il funzionamento cognitivo del paziente affetto da SF. Altresì, date le evidenze scientifiche di cui abbiamo parlato circa l'influenza dell'ipnosi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Sobrinho, et al., 2003; Wood, et al., 2003), per una futura ricerca potrebbe risultare interessante condurre analisi dettagliate su questa tematica, ad esempio indagando con procedure semplici le modificazioni di ossitocina e cortisolo salivare prima e dopo la seduta di psicoterapia ipnotica.

Dall'osservazione dell'andamento dello studio, da ultimo, è apparsa importante anche la possibilità di valutare e indagare in modo approfondito una tematica sin qui quasi del tutto esclusa dalla ricerca scientifica sull'argomento, ovvero quella delle variabili psicologiche personali dell'ipnoterapeuta. Data la natura del tutto relazionale e comunicativa della psicoterapia ipnotica, di cui abbiamo parlato in precedenza,

riteniamo che non possa passare inosservata la rilevanza della variabilità della persona-terapeuta che, oltre alle ‘tecniche’ terapeutiche, nel lavoro ipnotico più che in qualsiasi altro mette in gioco le proprie caratteristiche personali e le utilizza allo scopo di condurre la terapia. Uno studio di Varga (Varga & Kekecs, 2014) ha condotto una valutazione a priori del grado di ipnotizzabilità dei soggetti sperimentali e dello stesso ipnoterapeuta. Sulla base di quanto affermato in precedenza, per una adeguata analisi della psicoterapia ipnotica, potrebbe invece risultare interessante una valutazione di altre variabili personologiche del terapeuta ipnotico, quali le credenze, le strategie di *coping*, il tono timico, ecc.

I risultati emersi dallo studio Fib_nosis appaiono, seppur con i limiti esposti, incoraggianti verso una futura ricerca nel campo della psicoterapia ipnotica applicata alla sempre più crescente problematica della Sindrome Fibromialgica. Conferme in questo campo permetterebbero di confermare l’efficacia di questa procedura nel trattamento della Sindrome e, quindi, di ipotizzarne un più vasto utilizzo. La creazione di un servizio di psicoterapia ipnotica, svolto all’interno del contesto ospedaliero o ambulatoriale, pur non sostituendosi al trattamento medico e farmacologico, potrebbe risultare utile allo scopo di migliorarne l’efficacia, soprattutto su quegli aspetti secondari ma fondamentali che vanno a incidere in modo così significativo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica. L’aumento del benessere globale potrebbe permettere, innanzitutto, al paziente affetto dalla Sindrome un migliore adattamento e un migliore stile relazionale sociale e familiare, producendo effetti positivi a cascata sull’ambiente che lo circonda. Non è da dimenticare, inoltre, che un miglioramento sulla qualità del sonno, della gestione della sintomatologia algica, delle strategie di *coping* e del funzionamento globale del paziente potrebbero tradursi in un minore impatto sui costi sanitari associati alla malattia e, non di meno, in un minor tasso di assenteismo e una maggiore efficacia lavorativa.

5. Conclusioni

Da quanto emerso in questo lavoro di tesi, l'approccio di elezione per il trattamento della Sindrome Fibromialgica appare essere quello che, in un'ottica bio-psico-sociale, promuova una strategia terapeutica che articoli trattamenti medici, farmacologici, psicoterapeutici e riabilitativi. La Sindrome Fibromialgica, è una patologia complessa, che richiede infatti un intervento articolato e diversificato. Questa patologia, appunto, può essere considerata una condizione con cause multifattoriali. L'insieme di queste cause e patogenesi complessa della Sindrome, portano spesso alla cronicizzazione di tale patologia. Il soggetto con diagnosi di Sindrome Fibromialgica diventa, così, un paziente estremamente complesso e tale deve essere anche il relativo approccio, sia in fase di *assessment* che di trattamento. Come abbiamo verificato, la sfida maggiore che lo specialista e il paziente si trovano ad affrontare è quella che riguarda l'impatto del dolore e, più in generale, della malattia sulla sua qualità di vita e sul suo funzionamento globale.

Come abbiamo visto, il paziente affetto dalla Sindrome presenta spesso una elevata probabilità di presentare altre patologie concomitanti, quali depressione, ansia, cefalea, Artrite Reumatoide, Sindrome del Colon Irritabile, Lupus Eritematoso Sistemico e Sindrome da Affaticamento Cronico. Questa patologia si presenta spesso accompagnata da ipertensione, svariate altre problematiche cardiovascolari, allergie gravi, diabete mellito, asma bronchiale, patologie neurologiche, polmonari, tiroidee, renali, gastrointestinali, urogenitali e del fegato. Altri disturbi a essa correlati risultano essere angina, spondiloartrosi e patologie del disco intervertebrale, ipertensione essenziale, disturbi del metabolismo dei lipidi e aterosclerosi coronarica.

Circa il 90% dei pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica riferisce astenia da moderata a severa e una ridotta resistenza alla fatica. In alcuni casi, la stanchezza risulta più importante della sintomatologia dolorosa stessa. La maggior parte dei pazienti affetti dalla Sindrome riferisce una varia gamma di disturbi del sonno: classicamente, si rileva un persistere dell'affaticamento al risveglio, come se il sonno non fosse stato ristoratore. Sebbene il paziente fibromialgico possa addormentarsi senza grandi difficoltà, la fase profonda del sonno è spesso disturbata: il sonno può caratterizzarsi come leggero, accompagnato da frequenti risvegli notturni.

Sotto il profilo psicologico, il soggetto fibromialgico è caratterizzato spesso da tratti riconducibili all'alessitimia, all'ipocondria, al nevroticismo, all'isteria e all'ossessività. Cognitivamente, questi pazienti si caratterizzano come ipervigilanti verso il dolore, generando un circolo vizioso che fa del dolore l'elemento invasivo e preponderante della storia di vita. I tratti riconducibili alla sfera nevrotica appaiono come mediatori del dolore ansiogeno, predicendo pensieri di catastrofizzazione. È importante ricordare che persone affette da patologie dolorose croniche, non solo di natura fibromialgica, possono presentare una deflessione del tono dell'umore a causa della difficile gestione dei sintomi della malattia e dell'impatto che questi esercitano sulla loro qualità di vita. Questi pazienti, inoltre, possono riportare difficoltà di concentrazione o di elaborazione mentale.

Non è raro che il paziente affetto da Sindrome Fibromialgica si sottoponga a svariati test di laboratorio e si pongano all'attenzione di numerosi specialisti, alla continua ricerca di una risposta chiara sulle origine della propria sofferenza. Questo comporta paura e frustrazione che, come sappiamo, non può che andare ad aumentare la percezione del dolore stesso e del malessere psico-fisico. Il paziente fibromialgico sente spesso, come risposta alle proprie domande, un *"non esiste una reale malattia"*, data l'assenza di parametri oggettivi di valutazione e la negatività di tutti gli esami di laboratorio. Nel contesto familiare, sociale e lavorativo, si può talvolta creare dubbio e incredulità verso l'esistenza della malattia, andando ad aumentare nel paziente con Sindrome Fibromialgica la percezione di isolamento, i sensi di colpa e la rabbia. Il paziente stesso, la sua famiglia e i medici devono sapere che la Sindrome Fibromialgica è una causa reale di dolore e affaticamento cronico e, come ogni patologia cronica, deve essere affrontata e gestita. L'educazione e, quindi, la conoscenza e consapevolezza sulla

malattia giocano un ruolo fondamentale nella strategia terapeutica. Più il paziente è informato sulla sua patologia, più impara ad adattarsi alla malattia stessa, migliore appare la prognosi.

Sotto il profilo farmacologico, gli antidepressivi, gli oppioidi, i FANS, i sedativi, i miorilassanti e gli antiepilettici sono alcuni trattamenti che vengono attualmente utilizzati per il trattamento della Sindrome Fibromialgica. I risultati ottenuti con il solo trattamento farmacologico, però, appaiono troppo spesso insoddisfacenti. I farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel trattamento della Sindrome sono quelli che agiscono a livello del sistema nervoso centrale quali: antidepressivi, miorilassanti e anticonvulsivanti. Questi principi sembrerebbero agire a livello dei neuromediatori come la serotonina, la noradrenalina e la sostanza P, le cui modificazioni giocherebbero un ruolo patogenetico nel determinismo di questa patologia. I farmaci anti-infiammatori utilizzati per trattare molte altre malattie di natura reumatica, invece, non si mostrano efficaci nel migliorare la sintomatologia connessa alla Sindrome. I farmaci ipnoinducenti e miorilassanti sembrano aiutare il paziente a riposare meglio. Questi farmaci comprendono la classe degli antidepressivi triciclici (amitriptilina) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (paroxetina, fluoxetina) e altri farmaci ad azione prevalentemente miorilassante, ma simili strutturalmente agli antidepressivi (ciclobenzaprina). Sebbene questi farmaci abbiano come principale indicazione la depressione, essi vengono abitualmente prescritti ai pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica a bassi dosaggi.

Accanto alla terapia farmacologia, per il paziente fibromialgico dovrebbe affiancarsi una riabilitazione fisica graduale e, se possibile, un trattamento psicologico. L'osservazione della compresenza di sintomi sul versante psicologico e il difficile inquadramento fisiopatologico dei sintomi somatici producono generalmente l'equivoco della psicogenicità della Sindrome. Questa ambiguità risulta problematica poi sul piano del trattamento in quanto il soggetto, spostato dal piano del dolore fisico a quello delle interpretazioni psichiche, si trova spesso al cospetto di strumenti inutilizzabili. La correlazione fra Sindrome Fibromialgica e Disturbo Post-Traumatico da Stress, ad esempio, rende spesso evidente come il soggetto tenda a rivivere anche a livello biologico, oltre che psicologico, il proprio trauma, tra l'altro non rimuovibile tramite l'uso dei farmaci, né di un'interpretazione psicologica. Di fronte all'emergere di piani

che oltrepassano una visione puramente medica del sintomo e che non trovano corrispondenza in una lettura esclusivamente psicogenetica della Sindrome, sembrerebbe quindi necessario riferirsi a modelli che sappiano dialogare con la complessità dei fenomeni clinici senza cadere nella scissione epistemologica di mente e corpo.

Alcune tecniche di rilassamento, come il *training* autogeno e il rilassamento progressivo, si sono dimostrate delle ottime tecniche per la diminuzione delle tensioni muscolari. Spesso, però, le evidenze in merito non sono univoche e i pazienti possono incontrare difficoltà nell'aderenza ai protocolli previsti da questi approcci. L'ipnosi ericksoniana si è dimostrata una modalità terapeutica dalla più facile attuazione e dai risultati scientifici già consolidati per il trattamento del dolore cronico. Appare ormai accettata l'evidenza che l'ipnosi sia una particolare condizione psicologica in cui esiste uno stato di coscienza diverso dal normale stato di veglia e da tutte le fasi del sonno. Può presentare alcune affinità con stati meditativi, in particolare per l'attenzione focalizzata e il pensiero dominato dal processo primario. Questo stato psicofisico è dinamico ed è caratterizzato dalla prevalenza di funzioni immaginativo-emotive rispetto a quelle critico-intellettive e dalla presenza di una parziale dissociazione. In questo campo viene sottolineato il ruolo della relazione tra l'ipnoterapeuta e il paziente. L'ipnosi è da considerarsi, infatti, come una particolare forma di interazione e comunicazione umana. La relazione è un contenitore dove si svolge qualsiasi atto professionale, in cui coesistono aspetti affettivo-emozionali ed elementi cognitivi. La terapia prevede l'uso del linguaggio non verbale per la stimolazione delle risorse interne del paziente e per l'attivazione delle funzioni neurovegetative. Oltre a migliorare l'esperienza psicologica del dolore, contenendo stati di ansia, di depressione o di stress, l'ipnosi si rivela una tecnica generalmente più economica rispetto a quella farmacologica per il trattamento del dolore sia acuto che cronico ed è in grado di rendere il paziente, in seguito ad un breve addestramento, capace di raggiungere un miglior stato di benessere generale in totale autonomia.

La valutazione dell'efficacia dell'applicazione dell'ipnosi al trattamento della Sindrome Fibromialgica appare, però, ancora a uno stadio piuttosto embrionale. Gli studi specifici sull'argomento risultano ancora molto pochi e dai risultati talvolta contrastanti e non del tutto esaustivi, nonostante sia ormai data per consolidata

l'acquisizione che l'ipnosi abbia un effetto significativo sulla componente emozionale e affettiva del dolore. Gli studi sin ora condotti hanno, come detto, ottenuto risultati significativi e incoraggianti, ma hanno presentato alcune criticità. Lo studio meno recente, condotto in Olanda (Haanen, et al., 1991), ha permesso di confermare l'efficacia dell'ipnosi per il trattamento della Sindrome. In particolare, gli autori sono stati in grado di rilevare un miglioramento significativo a breve termine su alcune variabili quali la fatica, la qualità del sonno, il dolore muscolare e il funzionamento globale del paziente. Se ne è dedotto che il trattamento ipnotico possa svolgere un'influenza positiva sulle strategie di *coping* messe in atto dal paziente nei confronti della patologia. I risultati più significativi sono stati ottenuti sul miglioramento della qualità del sonno. Nel 2007, Castel (Castel, et al., 2007) ha svolto una ricerca mirata a superare alcuni limiti metodologici presentati dallo studio precedente. Gli autori hanno utilizzato uno strumento largamente validato per la misurazione del dolore, il *McGill Pain Questionnaire* (Melzack, 1975). La procedura ha previsto l'attuazione di tre diverse tipologie di ipnosi: ipnosi con suggestioni di rilassamento, ipnosi con suggestioni di analgesia e una condizione di rilassamento. L'indagine del gruppo di ricercatori spagnoli ha suggerito la possibilità che l'ipnosi, se seguita da suggestioni analgesiche rispetto a quelle di rilassamento, eserciti un effetto più vasto sull'intensità del dolore e sulla sua componente sensoriale. Da qui l'evidenza che il contenuto della suggestione possa, in qualche modo, modulare l'effetto dell'ipnosi stessa. Altri studi hanno confermato che una procedura ipnotica volta specificamente alla diminuzione del sintomo dolore abbia un effetto maggiore sull'intensità dello stimolo percepito, mentre suggestioni mirate al rilassamento appaiono più efficaci sul miglioramento della componente emotiva del dolore. Più recentemente, un gruppo di studio di Clermont-Ferrand ha sviluppato un nuovo protocollo di ricerca sull'efficacia dell'ipnosi nella gestione del paziente fibromialgico (Picard, et al., 2013). Allo scopo di migliorare la qualità metodologica degli studi precedenti, gli autori hanno incluso suggestioni ipnotiche più articolate di quelle analgesiche e di rilassamento proposte in precedenza e hanno condotto un'analisi più attenta di altre variabili connesse alla qualità di vita dei pazienti. L'intervento si è focalizzato nello specifico sul miglioramento della capacità del paziente di gestione del dolore e dello stress indotto dalla patologia. Le sessioni di ipnosi si sono focalizzate sulla presa di consapevolezza delle sensazioni corporee, sulla

respirazione e sulla creazione di un luogo sicuro. Le suggestioni ipnotiche sono state mirate, ad esempio, a modificare la sensazione di dolore percependola come un intorpidimento. I risultati di questa ricerca non sono stati in grado di rilevare miglioramenti significativi sulla scala principale di indagine, nonché la più utilizzata nella ricerca sulla Sindrome: il *Fibromyalgia Impact Questionnaire*. Per ciò che concerne i cambiamenti ottenuti dall'ipnosi sul dolore, si sono osservati miglioramenti clinicamente non significativi. Lo studio, però, ha permesso di identificare un effetto positivo del trattamento su alcune altre variabili coinvolte, quali: la qualità del sonno, la catastrofizzazione e l'impressione globale di cambiamento del paziente. Questi risultati confermano l'ipotesi che l'ipnosi eserciti un effetto più positivo sull'aspetto cognitivo e affettivo della SF, piuttosto che sulla sensazione fisica del dolore.

Allo scopo di aumentare la conoscenza e la ricerca su questo argomento è stato, quindi, svolto lo studio "*Fib_nosis. Psicoterapia ipnotica per il trattamento ospedaliero della Sindrome Fibromialgica*". Per la prima volta è stato, quindi, valutato l'effetto della psicoterapia ipnotica ericksoniana su pazienti affetti da Sindrome Fibromialgica, con diagnosi posta secondo i più recenti criteri proposti dall'*American College of Rheumatology* del 2010, e inseriti all'interno di un ampio percorso riabilitativo orientato a una riabilitazione quanto più possibile volta alla presa in carico dei bisogni bio-psico-sociali e globali di un paziente così complesso come quello fibromialgico. La ricerca è stata svolta grazie alla collaborazione dell'U. O. di Riabilitazione Osteoarticolare dell'Istituto Auxologico Italiano e ha visto il reclutamento, sino a questo momento, di 14 pazienti. La procedura di ricerca ha previsto l'assegnazione casuale dei pazienti partecipanti a un gruppo di controllo e a un gruppo sperimentale. Il gruppo di controllo ha partecipato al programma riabilitativo impostato presso l'Istituto e ha potuto partecipare a un incontro psicoeducativo alla settimana sulla malattia, per l'intero periodo del ricovero. Le pazienti che sono state assegnate al gruppo sperimentale sono anch'esse state inserite all'interno del progetto riabilitativo ospedaliero e hanno partecipato a un colloquio di psicoterapia ipnotica ericksoniana alla settimana, per l'intera durata del periodo riabilitativo. All'ingresso in ospedale, dopo una settimana dalla dimissione e dopo sei mesi dalla dimissione le pazienti sono state valutate sulle principali variabili che, come abbiamo visto in precedenza, vengono coinvolte e influenzate dalla malattia quali: percezione dell'esito del trattamento, tono dell'umore

(depressione e ansia), dolore, disturbi del sonno, strategie di *coping* e impatto della Sindrome Fibromialgica sul funzionamento globale del paziente. I risultati hanno, innanzitutto, permesso di confermare la bontà e l'efficacia del programma riabilitativo ospedaliero multifattoriale e multiprofessionale su molti indici connessi alla qualità di vita del paziente. Come indicato dalle più recenti linee guida ed evidenze sull'argomento il paziente fibromialgico, proprio perché paziente 'complicato', trova un significativo miglioramento in un approccio che si ponga nei confronti della patologia in risposta alla sua complessità, variando e diversificando la proposta terapeutica. In secondo luogo, i risultati positivi emersi al sesto mese di *follow-up* su variabili quali l'esito del trattamento e sull'impatto della Sindrome sulla vita del paziente, ottenuti dai soggetti assegnati al gruppo sperimentale, permettono di avanzare, seppur caute ma importanti ipotesi sull'effettiva efficacia di questa tipologia di psicoterapia nel trattamento della malattia. Confermando le evidenze già discusse, anche lo studio Fib_nosis è stato capace di sottolineare l'impatto della psicoterapia ipnotica più che sulla componente sensoriale del dolore, quanto su quella affettiva ed emotiva. Il trattamento psicoterapeutico ipnotico si è rivelato, inoltre, capace di migliorare un indice fondamentale al miglioramento della qualità di vita del paziente: la qualità del sonno. Anche i valori relativi alle strategie di *coping* proattivo e di evitamento sono risultate positivamente influenzate dall'intervento, permettendo di ipotizzare un'effettiva influenza dell'ipnosi anche sulla componente più cognitiva del paziente.

I risultati ottenuti dallo studio Fib_nosis, sebbene incoraggianti, devono tener conto di un numero di limitazioni che, al momento, non permettono ancora di confermare con certezza l'efficacia della psicoterapia ipnotica per il trattamento della Sindrome Fibromialgica ma, senz'altro, potranno avere il merito di stimolare, almeno in chi scrive, la passione per una continua ricerca in un campo tanto complesso quanto affascinante.

6. Bibliografia

- Ablin, J. N., Cohen, H., Neumann, L., Kaplan, Z., & Buskila, D. (2008). Coping styles in fibromyalgia: effect of co-morbid posttraumatic stress disorder. *Rheumatol Int*, 28(7), 649-656.
- Ablin, J. N., Oren, A., Cohen, S., Aloush, V., Buskila, D., Elkayam, O., et al. (2012). Prevalence of fibromyalgia in the Israeli population: a population-based study to estimate the prevalence of fibromyalgia in the Israeli population using the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ). *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 39-43.
- Aboulaflia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M. D., & Annoni, J. M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol*, 5(Pt 1), 39-55.
- Abrahamsen, R., Baad-Hansen, L., & Svensson, P. (2008). Hypnosis in the management of persistent idiopathic orofacial pain--clinical and psychosocial findings. *Pain*, 136(1-2), 44-52.
- Abrahamsen, R., Zachariae, R., & Svensson, P. (2009). Effect of hypnosis on oral function and psychological factors in temporomandibular disorders patients. *J Oral Rehabil*, 36(8), 556-570.
- Abuse and Misuse Potential of Pregabalin: A Review of the Clinical Evidence (24 April 2012). from http://dpic.org/sites/default/files/PregabalinAbuse_CADTH_24Apr2012.pdf
- Adams, R. E., & Boscarino, J. A. (2006). Predictors of PTSD and delayed PTSD after disaster: the impact of exposure and psychosocial resources. *J Nerv Ment Dis*, 194(7), 485-493.
- Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*, 37(4), 333-340.
- Ader, R., Cohen, N., & Felten, D. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345(8942), 99-103.
- Adler, G. K., Kinsley, B. T., Hurwitz, S., Mossey, C. J., & Goldenberg, D. L. (1999). Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*, 106(5), 534-543.
- Affleck, G., Tennen, H., Keefe, F. J., Lefebvre, J. C., Kashikar-Zuck, S., Wright, K., et al. (1999). Everyday life with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: independent effects of disease and gender on daily pain, mood, and coping. *Pain*, 83(3), 601-609.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., & Higgins, P. (1992). Daily coping with pain from rheumatoid arthritis: patterns and correlates. *Pain*, 51(2), 221-229.
- Agargun, M. Y., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., & Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Compr Psychiatry*, 40(3), 226-228.
- Ahles, T. A., Khan, S. A., Yunus, M. B., Spiegel, D. A., & Masi, A. T. (1991). Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry*, 148(12), 1721-1726.
- AISD (2009). *Dolore. Come riconoscerlo e come combatterlo.* from <http://www.aisd.it/page.php?22>.
- Al-Allaf, A. W. (2007). Work disability and health system utilization in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Rheumatol*, 13(4), 199-201.
- Alda, M., Luciano, J. V., Andres, E., Serrano-Blanco, A., Rodero, B., del Hoyo, Y. L., et al. (2011). Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*, 13(5), R173.
- Alok, R., Das, S. K., Agarwal, G. G., Salwahan, L., & Srivastava, R. (2011). Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 29(6 Suppl 69), S70-72.

- Amel Kashipaz, M. R., Swinden, D., Todd, I., & Powell, R. J. (2003). Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*, *132*(2), 360-365.
- Amir, M., Kaplan, Z., Neumann, L., Sharabani, R., Shani, N., & Buskila, D. (1997). Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res*, *42*(6), 607-613.
- AMISI (1995). Teorizzazione della psicoterapia ipnotica. Primo manifesto teorico didattico. Retrieved from http://www.amisi.it/ipnosi/manifesto_1.pdf
- AMISI (1998). Ipnosi, psicoterapia ipnotica e principi neo-ericksoniani. Secondo manifesto teorico didattico. Retrieved from http://www.amisi.it/ipnosi/manifesto_2.pdf
- AMISI (2001). Principi di teoreticit  e di prassi nella psicoterapia ipnotica neo-ericksoniana. Terzo manifesto teorico didattico. Retrieved from http://www.amisi.it/ipnosi/manifesto_3.pdf
- Amital, D., Fostick, L., Polliack, M. L., Segev, S., Zohar, J., Rubinow, A., et al. (2006). Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res*, *61*(5), 663-669.
- Anderson, E. M., & Lambert, M. J. (2001). A survival analysis of clinically significant change in outpatient psychotherapy. *J Clin Psychol*, *57*(7), 875-888.
- Andreychuk, T., & Skriver, C. (1975). Hypnosis and biofeedback in the treatment of migraine headache. *Int J Clin Exp Hypn*, *23*(3), 172-183.
- Andrianakos, A., Trontzas, P., Christoyannis, F., Dantis, P., Voudouris, C., Georgountzos, A., et al. (2003). Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol*, *30*(7), 1589-1601.
- Ang, D. C., Chakr, R., Mazzuca, S., France, C. R., Steiner, J., & Stump, T. (2010). Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *62*(5), 618-623.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., et al. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, *24*(46), 10410-10415.
- Araoz, D. (2005). Defining hypnosis. *Am J Clin Hypn*, *48*(2-3), 123-126.
- Archer, R. P., & Newsom, C. R. (2000). Psychological test usage with adolescent clients: survey update. *Assessment*, *7*(3), 227-235.
- Arendt-Nielsen, L., Petersen-Felix, S., Fischer, M., Bak, P., Bjerring, P., & Zbinden, A. M. (1995). The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg*, *81*(1), 63-68.
- Arguelles, L. M., Afari, N., Buchwald, D. S., Clauw, D. J., Furner, S., & Goldberg, J. (2006). A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. *Pain*, *124*(1-2), 150-157.
- Arias, M. (2008). [Is fibromyalgia a neurological disease?]. *Neurologia*, *23*(9), 593-601.
- Arnold, L. M. (2009). Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*, *122*(12 Suppl), S31-43.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., et al. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *50*(3), 944-952.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., Javaras, K. N., & Hess, E. V. (2006). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, *67*(8), 1219-1225.
- Arnold, L. M., Rosen, A., Pritchett, Y. L., D'Souza, D. N., Goldstein, D. J., Iyengar, S., et al. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, *119*(1-3), 5-15.

- Arreghini, M., Manzoni, G. M., Castelnuovo, G., Santovito, C., & Capodaglio, P. (2014). Impact of fibromyalgia on functioning in obese patients undergoing comprehensive rehabilitation. *PLoS One*, *9*(3), e91392.
- Arreola Ornelas, H., Rosado Buzo, A., Garcia, L., Dorantes Aguilar, J., Contreras Hernandez, I., & Mould Quevedo, J. F. (2012). Cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of fibromyalgia in Mexico. *Reumatol Clin*, *8*(3), 120-127.
- Asmundson, G. J., Coons, M. J., Taylor, S., & Katz, J. (2002). PTSD and the experience of pain: research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Can J Psychiatry*, *47*(10), 930-937.
- Assefi, N. P., Coy, T. V., Uslan, D., Smith, W. R., & Buchwald, D. (2003). Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. *J Rheumatol*, *30*(4), 804-808.
- Assumpcao, A., Cavalcante, A. B., Capela, C. E., Sauer, J. F., Chalot, S. D., Pereira, C. A., et al. (2009). Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord*, *10*, 64.
- Astin, J. A., Berman, B. M., Bausell, B., Lee, W. L., Hochberg, M., & Forys, K. L. (2003). The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*, *30*(10), 2257-2262.
- Aubert, A. (1999). Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, *23*(7), 1029-1036.
- Aubert, A., Goodall, G., Dantzer, R., & Gheusi, G. (1997). Differential effects of lipopolysaccharide on pup retrieving and nest building in lactating mice. *Brain Behav Immun*, *11*(2), 107-118.
- Aubert, A., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (1997). Differential effect of lipopolysaccharide on food hoarding behavior and food consumption in rats. *Brain Behav Immun*, *11*(3), 229-238.
- Auvinet, B., Chaleil, D., Cabane, J., Dumolard, A., Hatron, P., Juvin, R., et al. (2011). The interest of gait markers in the identification of subgroups among fibromyalgia patients. *BMC Musculoskelet Disord*, *12*, 258.
- AWMF, & AQuMed (2001). *Das deutsche Manual zur Leitlinie*.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., & Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res*, *53*(3), 737-740.
- Baghdadi, G., & Nasrabadi, A. M. (2012). EEG phase synchronization during hypnosis induction. *J Med Eng Technol*, *36*(4), 222-229.
- Bamberger, C. M., Bamberger, A. M., de Castro, M., & Chrousos, G. P. (1995). Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest*, *95*(6), 2435-2441.
- Bamberger, C. M., Schulte, H. M., & Chrousos, G. P. (1996). Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev*, *17*(3), 245-261.
- Banic, B., Petersen-Felix, S., Andersen, O. K., Radanov, B. P., Villiger, P. M., Arendt-Nielsen, L., et al. (2004). Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*, *107*(1-2), 7-15.
- Banks, S. M., & Kerns, R. D. (1996). Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. *Psychological Bulletin*, *119*(1), 195-110.
- Banks, W. A. (2001). Cytokines, CVOs, and the Blood-Brain Barrier. In R. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology* (Vol. 1, pp. 483-499). San Diego: Academic Press.
- Bannwarth, B., Blotman, F., Roue-Le Lay, K., Caubere, J. P., Andre, E., & Taieb, C. (2009). Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine*, *76*(2), 184-187.

- Bar, K. J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G., & Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain, 117*(1-2), 97-103.
- Barabasz, A. F. (2005). Whither spontaneous hypnosis: A Critical issue for practitioners and researchers. *Am J Clin Hypn, 48*(2-3), 91-97.
- Barber, J. (1996). *Hypnosis and suggestion in the treatment of pain: A clinical guide*. New York: Norton.
- Barber, T. X., & Wilson, S. C. (1978). The Barber Suggestibility Scale and the Creative Imagination Scale: experimental and clinical applications. *Am J Clin Hypn, 21*(2-3), 84-108.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B, 111*(3), 209-219.
- Beard, S. M., Roskell, N., Le, T. K., Zhao, Y., Coleman, A., Ang, D., et al. (2011). Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of fibromyalgia in the United States. *J Med Econ, 14*(4), 463-476.
- Beck, A. T. (1972). *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1987). *BDI, Beck depression inventory: manual*. New York: Harcourt Brace Jovanovich.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, M. G. J. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory Twenty-five years of evaluation. *Clin Psych Review, 8*, 77-100.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry, 4*, 561-571.
- Becker, S., Kleinbohl, D., Baus, D., & Holzl, R. (2011). Operant learning of perceptual sensitization and habituation is impaired in fibromyalgia patients with and without irritable bowel syndrome. *Pain, 152*(6), 1408-1417.
- Beckham, J. C., Crawford, A. L., Feldman, M. E., Kirby, A. C., Hertzberg, M. A., Davidson, J. R., et al. (1997). Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *J Psychosom Res, 43*(4), 379-389.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., et al. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat, 2012*, 426130.
- Benca, R. M., Cirelli, C., Rattenborg, N. C., & Tononi, G. (2005). Basic science of sleep. In Sadock-Sadock (Ed.), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Text Book of Psychiatry* (pp. 294-295). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Bennett, R. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol, 23*(5 Suppl 39), S154-162.
- Bennett, R. M., Bushmakin, A. G., Cappelleri, J. C., Zlateva, G., & Sadosky, A. B. (2009). Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol, 36*(6), 1304-1311.
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord, 8*, 27.
- Bennett, R. M., Schein, J., Kosinski, M. R., Hewitt, D. J., Jordan, D. M., & Rosenthal, N. R. (2005). Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum, 53*(4), 519-527.
- Benschop, R. J., Rodriguez-Feuerhahn, M., & Schedlowski, M. (1996). Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun, 10*(2), 77-91.
- Berger, A., Dukes, E., Martin, S., Edelsberg, J., & Oster, G. (2007). Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract, 61*(9), 1498-1508.

- Bernardy, K., Fuber, N., Kollner, V., & Hauser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*, 37(10), 1991-2005.
- Bernheim, H. (1886). *De la Suggestion et des Applications à la Thérapeutique*. Paris: Octave Doin.
- Bernheim, H. (1897). *L'ipnotismo e la suggestione nei loro rapporti con la medici legale*. Paris: Doin.
- Bernheim, H. (1907). Le Docteur Liébeault et la Doctrine de la Suggestion *Rev. Méd. de l'Est*.
- Berryman, C., Stanton, T. R., Jane Bowering, K., Tabor, A., McFarlane, A., & Lorimer Moseley, G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(8), 1181-1196.
- Bertolucci, P. H., & de Oliveira, F. F. (2013). Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 17(7), 344.
- Besedovsky, H., & Sorkin, E. (1977). Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol*, 27(1), 1-12.
- Besedovsky, H., Sorkin, E., Felix, D., & Haas, H. (1977). Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol*, 7(5), 323-325.
- Besson, J. M. (1999). The neurobiology of pain. *Lancet*, 353(9164), 1610-1615.
- Billings, A. G., & Moos, R. H. (1981). The role of coping responses and social resources in attenuating the stress of life events. *J Behav Med*, 4(2), 139-157.
- Blanchard, E. B., Kolb, L. C., & Prins, A. (1991). Psychophysiological responses in the diagnosis of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *J Nerv Ment Dis*, 179(2), 97-101.
- Blanchard, E. B., Kolb, L. C., Prins, A., Gates, S., & McCoy, G. C. (1991). Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 179(6), 371-373.
- Blom, D., Thomaes, S., Kool, M. B., van Middendorp, H., Lumley, M. A., Bijlsma, J. W., et al. (2012). A combination of illness invalidation from the work environment and helplessness is associated with embitterment in patients with FM. *Rheumatology (Oxford)*, 51(2), 347-353.
- Blotta, M. H., DeKruyff, R. H., & Umetsu, D. T. (1997). Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol*, 158(12), 5589-5595.
- Bluthe, R. M., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (1992). Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Res*, 573(2), 318-320.
- Bluthe, R. M., Laye, S., Michaud, B., Combe, C., Dantzer, R., & Parnet, P. (2000). Role of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*, 12(12), 4447-4456.
- Boddy, F., Rowan, E. N., Lett, D., O'Brien, J. T., McKeith, I. G., & Burn, D. J. (2007). Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22(6), 529-535.
- Bohmelt, A. H., Nater, U. M., Franke, S., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (2005). Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med*, 67(2), 288-294.
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., et al. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*, 6(5), 433-439.
- Bongartz, W., Lyncker, I., & Kossman, K. (1987). The influence of hypnosis on white blood cell count and urinary levels of catecholamines and vanillyl mandelic acid. *Hypnos*, 14(2), 52-61.

- Boonen, A., van den Heuvel, R., van Tubergen, A., Goossens, M., Severens, J. L., van der Heijde, D., et al. (2005). Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, *64*(3), 396-402.
- Borger, P., Hoekstra, Y., Esselink, M. T., Postma, D. S., Zaagsma, J., Vellenga, E., et al. (1998). Beta-adrenoceptor-mediated inhibition of IFN-gamma, IL-3, and GM-CSF mRNA accumulation in activated human T lymphocytes is solely mediated by the beta2-adrenoceptor subtype. *Am J Respir Cell Mol Biol*, *19*(3), 400-407.
- Bradley, L. A., Alarcon, G. S., Aaron, L. A., Martin, M. Y., Alberts, K. R., & Sotolongo, A. (1997). Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum*, *40*(12), 2275-2277.
- Bradley, L. A., McKendree-Smith, N. L., Alarcon, G. S., & Cianfrini, L. R. (2002). Is fibromyalgia a neurologic disease? *Curr Pain Headache Rep*, *6*(2), 106-114.
- Braid, J. (1843). *Neuroypnology: the Rationale of Nervous Sleep Considered in Relation with Animal Magnetism, Illustrated by Numerous Cases of its Successful Application in the Relief and Cure of Disease*. London: Churchill.
- Braid, J. (1853). *The rationale of nervous sleep considered in relation with animal magnetism*. London, United Kingdom: Churchill.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., et al. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*, *39*(6), 448-453.
- Brenard, R. (1997). Practical management of patients treated with alpha interferon. *Acta Gastroenterol Belg*, *60*(3), 211-213.
- Bret-Dibat, J. L., Bluthe, R. M., Kent, S., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (1995). Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism. *Brain Behav Immun*, *9*(3), 242-246.
- Bruera, E., & Kim, H. N. (2003). Cancer pain. *JAMA*, *290*(18), 2476-2479.
- Buckelew, S. P., Conway, R., Parker, J., Deuser, W. E., Read, J., Witty, T. E., et al. (1998). Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res*, *11*(3), 196-209.
- Buckhardt, C. S., Goldenberg, D., Crofford, L., Gerwin, R., Gowens, S., Jackson, K., et al. (2005). Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children, from <http://teamworkstherapy.com/pdf/APS%20guideline-%20Fibromyalgia.pdf>
- Bucy, R. P., Karr, L., Huang, G. Q., Li, J., Carter, D., Honjo, K., et al. (1995). Single cell analysis of cytokine gene coexpression during CD4+ T-cell phenotype development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *92*(16), 7565-7569.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*, *18*(5), 728-733.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (2005). Long-Term Follow-Up of Fibromyalgia Patients Who Completed a Structured Treatment Program versus Patients in Routine Treatment. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *13*(1), 5-14.
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., et al. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*, *71*(5), 566-573.
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfliegerer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*, *44*(2), 502-508.
- Buskila, D., & Mader, R. (2011). Trauma and work-related pain syndromes: risk factors, clinical picture, insurance and law interventions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *25*(2), 199-207.
- Buskila, D., & Neumann, L. (1997). Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*, *24*(5), 941-944.

- Buskila, D., & Neumann, L. (2000). Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*, 2(2), 104-108.
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*, 26(3), 605-611.
- Buskila, D., Neumann, L., Sibirski, D., & Shvartzman, P. (1997). Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians. *Fam Pract*, 14(3), 238-241.
- Buyse, D. J., Germain, A., Moul, D., & Nofzinger, E. A. (2005). Insomnia. In D. J. Buysse (Ed.), *Sleep disorders and psychiatry* (pp. 29-75). Arlington: American Psychiatric Publishing Inc.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Hoch, C. C., Yeager, A. L., & Kupfer, D. J. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, 14(4), 331-338.
- Buyukkose, M., Kozanoglu, E., Basaran, S., Bayramoglu, O., & Yarkin, F. (2009). Seroprevalence of parvovirus B19 in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 28(3), 305-309.
- Byerley, W. F., & Risch, S. C. (1985). Depression and serotonin metabolism: rationale for neurotransmitter precursor treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 5(4), 191-206.
- Calis, M., Gokce, C., Ates, F., Ulker, S., Izgi, H. B., Demir, H., et al. (2004). Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest*, 27(1), 42-46.
- Callejas Rubio, J. L., Fernandez Moyano, A., Navarro Hidalgo, D., & Palmero Palmero, C. (2003). [Percutaneous fentanyl in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc)*, 120(9), 358-359.
- Campbell, S. M., Clark, S., Tindall, E. A., Forehand, M. E., & Bennett, R. M. (1983). Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*, 26(7), 817-824.
- Canovas, R., Leon, I., Roldan, M. D., Astur, R., & Cimadevilla, J. M. (2009). Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*, 48(10), 1273-1278.
- Cantor, N., & Genero, N. (1986). Psychiatric diagnosis and natural categorization: A close analogy. In T. Millon & G. Klerman (Eds.), *Directions in psychopathology: Toward the DSM-IV* (pp. 233-256). New York: Guilford.
- Cao, C., Matsumura, K., Yamagata, K., & Watanabe, Y. (1997). Involvement of cyclooxygenase-2 in LPS-induced fever and regulation of its mRNA by LPS in the rat brain. *Am J Physiol*, 272(6 Pt 2), R1712-1725.
- Cao, C., Matsumura, K., Yamagata, K., & Watanabe, Y. (1998). Cyclooxygenase-2 is induced in brain blood vessels during fever evoked by peripheral or central administration of tumor necrosis factor. *Brain Res Mol Brain Res*, 56(1-2), 45-56.
- Capafons, A. (2004). Clinical applications of "waking" hypnosis from cognitive-behavioral perspective: From efficacy to efficiency. *Contemp Hypn*, 21, 187-201.
- Capuron, L., Gummnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B., et al. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 643-652.
- Carbonell-Baeza, A., Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Cuevas, A. M., Alvarez, I. C., Ruiz, J. R., et al. (2011). Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med*, 45(15), 1189-1195.
- Carli, G., Suman, A. L., Biasi, G., & Marcolongo, R. (2002). Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 100(3), 259-269.

- Caro, X. J., & Winter, E. F. (2011). EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36(3), 193-200.
- Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1998). Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res*, 45(1), 5-13.
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., & Cote, P. (2004). Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain*, 107(1-2), 134-139.
- Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., Blotman, F., Branco, J. C., Buskila, D., et al. (2008). EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*, 67(4), 536-541.
- Castel, A., Cascon, R., Padrol, A., Sala, J., & Rull, M. (2012). Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome. *J Pain*, 13(3), 255-265.
- Castel, A., Perez, M., Sala, J., Padrol, A., & Rull, M. (2007). Effect of hypnotic suggestion on fibromyalgic pain: comparison between hypnosis and relaxation. *Eur J Pain*, 11(4), 463-468.
- Castel, A., Salvat, M., Sala, J., & Rull, M. (2009). Cognitive-behavioural group treatment with hypnosis: A randomized pilot trial in fibromyalgia. *Contemp Hypn*, 26, 48-49.
- Castells, X., Coscolla, R., Sunyol, R., Cegarra, B., & Comas, N. "Estudi EPIFFAC" - Impacto Familiar, Socio-laboral y Economico de Padecer Fibromialgia. *Castells, X. Coscolla, R. Sunyol, R. Cegarra, B. Comas, N.* Retrieved from <http://www.infocop.es/pdf/EstudiEPIFFAC.pdf>
- Catley, D., Kaell, A. T., Kirschbaum, C., & Stone, A. A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 13(1), 51-61.
- Cedraschi, C., Desmeules, J., Rapiti, E., Baumgartner, E., Cohen, P., Finckh, A., et al. (2004). Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*, 63(3), 290-296.
- Ceko, M., Bushnell, M. C., & Gracely, R. H. (2012). Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat*, 2012, 585419.
- Chandran, A., Schaefer, C., Ryan, K., Baik, R., McNett, M., & Zlateva, G. (2012). The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J Manag Care Pharm*, 18(6), 415-426.
- Charcot, J. M. (1971). Paralyse hystero traumatique. In J. M. Charcot (Ed.), *L'Hystérie, Textes choisis et présentés par Trillat E.* Toulouse: Privat.
- Chatillon. Dolorimeters Retrieved 29/10/2014, from <http://www.chatillon-scales.com/weighing-solutions/dolorimeters/index.aspx>
- Chaves, J. F. (1993). Hypnosis in pain management. In J. W. Rhue, S. J. Lynn & I. Kirsch (Eds.), *Handbook of clinical hypnosis*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Cheing, G. L., Tsui, A. Y., Lo, S. K., & Hui-Chan, C. W. (2003). Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritic knee pain. *J Rehabil Med*, 35(2), 62-68.
- Chen, S., Xia, W., Li, L., Liu, J., He, Z., Zhang, Z., et al. (2006). Gray matter density reduction in the insula in fire survivors with posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res*, 146(1), 65-72.
- Cherry, B. J., Weiss, J., Barakat, B. K., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2009). Physical performance as a predictor of attention and processing speed in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 90(12), 2066-2073.
- Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Chang, J. C., Shimizu, R., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2012). Positive associations between physical and cognitive performance measures in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(1), 62-71.

- Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2012). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *69*(2), 199-208.
- Chertok, L. (1967). Theory of Hypnosis since 1889. *International Journal of Psychiatry*, *3*, 188-199.
- Cherwinski, H. M., Schumacher, J. H., Brown, K. D., & Mosmann, T. R. (1987). Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med*, *166*(5), 1229-1244.
- Chesterton, L. S., Barlas, P., Foster, N. E., Baxter, G. D., & Wright, C. C. (2003). Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*, *101*(3), 259-266.
- Chesterton, L. S., Foster, N. E., Wright, C. C., Baxter, G. D., & Barlas, P. (2003). Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. *Pain*, *106*(1-2), 73-80.
- Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Adler, J. A., Ballantyne, J. C., Davies, P., et al. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*, *10*(2), 113-130.
- Choy, E., Richards, S., Bowrin, K., Watson, P., Lloyd, A., Sadosky, A., et al. (2010). Cost effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia from a UK perspective. *Curr Med Res Opin*, *26*(4), 965-975.
- Choy, E. H., & Mease, P. J. (2009). Key symptom domains to be assessed in fibromyalgia (outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials). *Rheum Dis Clin North Am*, *35*(2), 329-337.
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, *332*(20), 1351-1362.
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, *267*(9), 1244-1252.
- Church, R. M., Raymond, G. A., & Beauchamp, R. D. (1967). Response suppression as a function of intensity and duration of a punishment. *J Comp Physiol Psychol*, *63*(1), 39-44.
- Cicchone, D. S., Elliott, D. K., Chandler, H. K., Nayak, S., & Raphael, K. G. (2005). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain*, *21*(5), 378-386.
- Cipriani, A., & Barbui, C. (2007). What is an individual patient data meta-analysis? *Epidemiol Psychiatr Soc*, *16*(3), 203-204.
- Clauw, D. J. (1995). The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. *Med Hypotheses*, *44*(5), 369-378.
- Clauw, D. J., & Katz, P. (1995). The Overlap Between Fibromyalgia and Inflammatory Rheumatic Disease: When and Why Does it Occur? *J Clin Rheumatol*, *1*(6), 335-342.
- Cobankara, V., Unal, U. O., Kaya, A., Bozkurt, A. I., & Ozturk, M. A. (2011). The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *Int J Rheum Dis*, *14*(4), 390-394.
- Coelho, M. M., Souza, G. E., & Pela, I. R. (1992). Endotoxin-induced fever is modulated by endogenous glucocorticoids in rats. *Am J Physiol*, *263*(2 Pt 2), R423-427.
- Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., & Ebstein, R. P. (2002). Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum*, *46*(3), 845-847.
- Cohen, H., Neumann, L., Alhosshle, A., Kotler, M., Abu-Shakra, M., & Buskila, D. (2001). Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *28*(3), 581-589.

- Cohen, H., Neumann, L., Haiman, Y., Matar, M. A., Press, J., & Buskila, D. (2002). Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum*, 32(1), 38-50.
- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*, 29(4), 217-227.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (II ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cohen, S. A. (2004). Physiology of Pain. In Warfield-Bajwa (Ed.), *Principles and Practice of Pain Medicine* (pp. 35-48). New York: McGraw Hill.
- Cole, J. C., Motivala, S. J., Buysse, D. J., Oxman, M. N., Levin, M. J., & Irwin, M. R. (2006). Validation of a 3-factor scoring model for the Pittsburgh sleep quality index in older adults. *Sleep*, 29(1), 112-116.
- Comeche-Moreno, M. I., Fernández, A. M., & de la Fe, R. M. (2010). Tratamiento cognitivo-conductual, protocolizado y en grupo de la fibromialgia [Group cognitive-behavioral therapy protocol for fibromyalgia patients]. *Clínica y Salud*, 21, 107-121.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W. C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, 31(2), 364-378.
- Cooney, W. P. (1997). Electrical stimulation and the treatment of complex regional pain syndromes of the upper extremity. *Hand Clin*, 13(3), 519-526.
- Correa, A., Miro, E., Martinez, M. P., Sanchez, A. I., & Lupianez, J. (2011). Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain Cogn*, 75(3), 211-216.
- Corruble, E., & Guelfi, J. D. (2000). Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology*, 33(6), 307-309.
- Coury, F., Rossat, A., Tebib, A., Letroublon, M. C., Gagnard, A., Fantino, B., et al. (2009). Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol*, 36(1), 58-62.
- Crofford, L. J., & Clauw, D. J. (2002). Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis Rheum*, 46(5), 1136-1138.
- Crofford, L. J., Engleberg, N. C., & Demitrack, M. A. (1996). Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol*, 10(2), 365-378.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 37(11), 1583-1592.
- Cruz, B. A., Catalan-Soares, B., & Proietti, F. (2006). Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*, 33(11), 2300-2303.
- Cunha, J. M., Cunha, F. Q., Poole, S., & Ferreira, S. H. (2000). Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*, 130(6), 1418-1424.
- Curcio, G., Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2006). Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*, 10(5), 323-337.
- Currie, S. R., & Wang, J. (2004). Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107(1-2), 54-60.
- Dahlgren, L. A., Kurtz, R. M., Strube, M. J., & Malone, M. D. (1995). Differential effects of hypnotic suggestion on multiple dimensions of pain. *J Pain Symptom Manage*, 10(6), 464-470.
- Daniel, S. A. (2005). The perspective of a teacher and clinician: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 48(2-3), 141-143.

- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun*, 15(1), 7-24.
- Dantzer, R., Konsman, J. P., Bluthé, R. M., & Kelley, K. W. (2000). Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton Neurosci*, 85(1-3), 60-65.
- Danziger, N., Fournier, E., Bouhassira, D., Michaud, D., De Broucker, T., Santarcangelo, E., et al. (1998). Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain*, 75(1), 85-92.
- Davison, G. C., & Neale, M. N. (2000). *Psicologia clinica*. Bologna: Zanichelli.
- De Benedittis, G., Lorenzetti, A., & Pieri, A. (1990). The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain*, 40(1), 65-75.
- de Lange, F. P., Kalkman, J. S., Bleijenberg, G., Hagoort, P., van der Meer, J. W., & Toni, I. (2005). Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*, 26(3), 777-781.
- de Melo, L. F., & Da-Silva, S. L. (2012). Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*, 52(2), 181-188.
- de Pascalis, V. (1999). Psychophysiological correlates of hypnosis and hypnotic susceptibility. *Int J Clin Exp Hypn*, 47(2), 117-143.
- De Pascalis, V., Magurano, M. R., & Bellusci, A. (1999). Pain perception, somatosensory event-related potentials and skin conductance responses to painful stimuli in high, mid, and low hypnotizable subjects: effects of differential pain reduction strategies. *Pain*, 83(3), 499-508.
- de Tommaso, M., Sardaro, M., Serpino, C., Costantini, F., Vecchio, E., Prudenzano, M. P., et al. (2009). Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*, 29(4), 453-464.
- de Voogd, J. N., Knipping, A. A., de Blécourt, A. C. E., & van Rijswijk, M. H. (1993). Treatment of fibromyalgia syndrome with psychomotor therapy and marital counselling. *J Musculoskeletal Pain*, 1, 273-281.
- Deeley, Q., Oakley, D. A., Toone, B., Giampietro, V., Brammer, M. J., Williams, S. C., et al. (2012). Modulating the default mode network using hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*, 60(2), 206-228.
- Del Prete, G. F., De Carli, M., Mastromauro, C., Biagiotti, R., Macchia, D., Falagiani, P., et al. (1991). Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen(s) of Toxocara canis expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest*, 88(1), 346-350.
- Demertzi, A., Soddu, A., Faymonville, M. E., Bahri, M. A., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., et al. (2011). Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity. *Prog Brain Res*, 193, 309-322.
- Demir, S. E., Aytakin, E., Karacan, I., Aydin, T., & Kavadar, G. D. (2014). The prevalence of fibromyalgia among patients with cervical radiculopathy due to cervical disc herniation: a pilot study. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 27(2), 167-171.
- Derbyshire, S. W., Whalley, M. G., & Oakley, D. A. (2009). Fibromyalgia pain and its modulation by hypnotic and non-hypnotic suggestion: an fMRI analysis. *Eur J Pain*, 13(5), 542-550.
- Derbyshire, S. W., Whalley, M. G., Stenger, V. A., & Oakley, D. A. (2004). Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage*, 23(1), 392-401.
- DeRijk, R. H., Schaaf, M., & de Kloet, E. R. (2002). Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 81(2), 103-122.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S., Rickels, K., Uhlenhuth, E. H., & Covi, L. (1974). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci*, 19(1), 1-15.

- Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., et al. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 48(5), 1420-1429.
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. Fibromyalgiesyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-004.html>
- Dews, T. E., & Mekhail, N. (2004). Safe use of opioids in chronic noncancer pain. *Cleve Clin J Med*, 71(11), 897-904.
- Dhabhar, F. S., Miller, A. H., McEwen, B. S., & Spencer, R. L. (1995a). Differential activation of adrenal steroid receptors in neural and immune tissues of Sprague Dawley, Fischer 344, and Lewis rats. *J Neuroimmunol*, 56(1), 77-90.
- Dhabhar, F. S., Miller, A. H., McEwen, B. S., & Spencer, R. L. (1995b). Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol*, 154(10), 5511-5527.
- Di Piero, V., Jones, A. K., Iannotti, F., Powell, M., Perani, D., Lenzi, G. L., et al. (1991). Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain*, 46(1), 9-12.
- Dickens, C., McGowan, L., & Dale, S. (2003). Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*, 65(3), 369-375.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13(5), 309-321.
- Dillworth, T., & Jensen, M. P. (2010). The Role of Suggestions in Hypnosis for Chronic Pain: A Review of the Literature. *Open Pain J*, 3(1), 39-51.
- Dillworth, T., Mendoza, M. E., Jensen, M. P., & Capafons, A. (2010). Mechanisms and outcomes of hypnosis for chronic pain. *Journal of the Spanish Association for the Medical Evaluation of Physical Injury*, 8(10), 13-31.
- Dinan, T. G., & Scott, L. V. (2005). Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat*, 207(3), 259-264.
- Dinerman, H., Goldenberg, D. L., & Felson, D. T. (1986). A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*, 13(2), 368-373.
- Domangue, B. B., Margolis, C. G., Lieberman, D., & Kaji, H. (1985). Biochemical correlates of hypnoanalgesia in arthritic pain patients. *J Clin Psychiatry*, 46(6), 235-238.
- Dong, Y., & Benveniste, E. N. (2001). Immune function of astrocytes. *Glia*, 36(2), 180-190.
- Dunkl, P. R., Taylor, A. G., McConnell, G. G., Alfano, A. P., & Conaway, M. R. (2000). Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol*, 27(11), 2683-2691.
- Dunn, A. J. (1988). Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life Sci*, 43(5), 429-435.
- Dunn, A. J. (2000). Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 608-617.
- DuPen, A., Shen, D., & Ersek, M. (2007). Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs*, 8(3), 113-121.
- E.M.A. (2008). Refusal Assessment Report for Cymbalta Retrieved 29/12, 2014, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000572/WC500076168.pdf
- E.M.A. (2009). Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Lyrica pregabalin Retrieved 29/12, 2014, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000546/WC500076202.pdf

- E.M.A. (2009). Questions and answers on the recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Milnacipran Retrieved 29/12, 2014, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001034/WC500089875.pdf
- Edelson, J., & Fitzpatrick, J. L. (1989). A comparison of cognitive-behavioral and hypnotic treatments of chronic pain. *J Clin Psychol*, 45(2), 316-323.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D., & Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*, 165(21), 2527-2535.
- Edwards, R. R., Bingham, C. O., 3rd, Bathon, J., & Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 55(2), 325-332.
- Eich, W., Hauser, W., Arnold, B., Bernardy, K., Bruckle, W., Eidmann, U., et al. (2012). [Fibromyalgia syndrome. General principles and coordination of clinical care and patient education]. *Schmerz*, 26(3), 268-275.
- Ek, M., Kurosawa, M., Lundeberg, T., & Ericsson, A. (1998). Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci*, 18(22), 9471-9479.
- Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (1999). Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 10(9), 359-368.
- Elenkov, I. J., Chrousos, G. P., & Wilder, R. L. (2000). Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance. Clinical implications. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 94-105.
- Elenkov, I. J., Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L., & Chrousos, G. P. (1996). Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians*, 108(5), 374-381.
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., & Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*, 52(4), 595-638.
- Elkins, G. (2014). *Hypnotic relaxation therapy: Principles and applications*. New York: Springer.
- Elkins, G., Johnson, A., & Fisher, W. (2012). Cognitive hypnotherapy for pain management. *Am J Clin Hypn*, 54(4), 294-310.
- Elkins, G., Marcus, J., Palamara, L., & Stearns, V. (2004). Can hypnosis reduce hot flashes in breast cancer survivors? A literature review. *Am J Clin Hypn*, 47(1), 29-42.
- Erickson, M. H. (1980). La tecnica permissiva. Quadro psicologico del dolore: parte II. In J. K. Zeig (Ed.), *A teaching seminar with Milton Erickson*. New York: Brunner/Mazel.
- Erickson, M. H. (1983). *La Mia Voce ti accompagnerà. I racconti didattici di Milton Erickson.*: Astrolabio Ubaldini Edizioni.
- Erickson, M. H. (1987). *La ristrutturazione della vita con l'ipnosi. Seminari, dimostrazioni e conferenze di Milton H. Erickson* (Vol. II). Roma: Astrolabio.
- Erickson, M. H. (2009). Naturalistic techniques of hypnosis. 1958. *Am J Clin Hypn*, 51(4), 333-340.
- Erickson, M. H., & Rossi, E. L. (1976). Two level communication and the microdynamics of trance and suggestion. *Am J Clin Hypn*, 18(3), 153-171.
- Erickson, M. H., & Rossi, E. L. (1982). *Ipnoterapia*. Roma: Astrolabio.
- Eton, O., Talpaz, M., Lee, K. H., Rothberg, J. M., Brell, J. M., & Benjamin, R. S. (1996). Phase II trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alpha-2a: implications for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer*, 77(5), 893-899.
- Evans, F. (1977). Hypnosis and Sleep: The Control of Altered States of Awareness. In W. Edmonston (Ed.), *Conceptual and Investigative Approaches to Hypnosis and Hypnotic Phenomena*. New York.

- Falchi, M., Ferrara, F., Gharib, C., & Dib, B. (2001). Hyperalgesic effect of intrathecally administered interleukin-1 in rats. *Drugs Exp Clin Res*, 27(3), 97-101.
- Faria, J. C. A. (1906). *De la Cause du Somneil Lucide ou l'Etude de la Nature de l'Homme*. Paris: Henry Jouve.
- Fassbender, K., Samborsky, W., Kellner, M., Muller, W., & Lautenbacher, S. (1997). Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression. *Clin Rheumatol*, 16(1), 76-79.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175-191.
- Fayed, N., Garcia-Campayo, J., Magallon, R., Andres-Bergareche, H., Luciano, J. V., Andres, E., et al. (2010). Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther*, 12(4), R134.
- Faymonville, M. E., Laureys, S., Degueldre, C., DelFiore, G., Luxen, A., Franck, G., et al. (2000). Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. *Anesthesiology*, 92(5), 1257-1267.
- Faymonville, M. E., Roediger, L., Del Fiore, G., Delgueldre, C., Phillips, C., Lamy, M., et al. (2003). Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(2), 255-262.
- Ferenzi, S. (1952). Introjection and Transference. In Hogarth (Ed.), *First Contributions to Psychoanalysis* (Vol. 58). London.
- Ferrari, R., & Russell, A. S. (2013). A questionnaire using the modified 2010 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: specificity and sensitivity in clinical practice. *J Rheumatol*, 40(9), 1590-1595.
- Fingelkurts, A. A., Kallio, S., & Revonsuo, A. (2007). Cortex functional connectivity as a neurophysiological correlate of hypnosis: an EEG case study. *Neuropsychologia*, 45(7), 1452-1462.
- Fischer, H., & Hennig, J. (1999). Neural network-based analysis of MR time series. *Magn Reson Med*, 41(1), 124-131.
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(7), 874-890.
- Fitzcharles, M. A., & Boulos, P. (2003). Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)*, 42(2), 263-267.
- Fitzcharles, M. A., & Esdaile, J. M. (1997). Nonphysician practitioner treatments and fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 24(5), 937-940.
- Fitzcharles, M. A., Faregh, N., Ste-Marie, P. A., & Shir, Y. (2013). Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat*, 2013, 898493.
- Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., Pereira, J. X., Abbey, S., Choiniere, M., et al. (2013). 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*, 18(3), 119-126.
- Fleming, R., Baum, A., & Singer, J. E. (1984). Toward an integrative approach to the study of stress. *J Pers Soc Psychol*, 46(4), 939-949.
- Fleshner, M., Goehler, L. E., Hermann, J., Relton, J. K., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1995). Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain Res Bull*, 37(6), 605-610.
- Fleshner, M., Goehler, L. E., Schwartz, B. A., McGorry, M., Martin, D., Maier, S. F., et al. (1998). Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol*, 86(2), 134-141.
- Flory, N., & Lang, E. (2008). Practical hypnotic interventions during invasive cancer diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*, 22(4), 709-725, ix.

- Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J., & DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol*, *50*(3), 571-579.
- Forseth, K. O., Gran, J. T., & Husby, G. (1997). A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr. *Br J Rheumatol*, *36*(12), 1318-1323.
- Forst, T., Nguyen, M., Forst, S., Disselhoff, B., Pohlmann, T., & Pfutzner, A. (2004). Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab*, *17*(3), 163-168.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(27), 9673-9678.
- Franchimont, D., Galon, J., Gadina, M., Visconti, R., Zhou, Y., Aringer, M., et al. (2000). Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes. *J Immunol*, *164*(4), 1768-1774.
- Franchimont, D., Kino, T., Galon, J., Meduri, G. U., & Chrousos, G. (2002). Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. NIH clinical staff conference. *Neuroimmunomodulation*, *10*(5), 247-260.
- Franchimont, D., Kino, T., Galon, J., Meduri, G. U., & Chrousos, G. (2003). *Glucocorticoids and Inflammation Revisited: The State of the Art*.
- Freud, S. (1989a). Il trattamento psichico. In C. L. Musatti (Ed.), *Opere. Vol. 1: Studi sull'Isteria e altri scritti (1886-1895)* (Vol. I): Bollati Boringhieri.
- Freud, S. (1989b). Isteria. In C. L. Musatti (Ed.), *Opere. Vol. 1: Studi sull'Isteria e altri scritti (1886-1895)* (Vol. I): Bollati Boringhieri.
- Freud, S. (1989c). Relazione sui miei viaggi di studio a Parigi e a Berlino. In C. L. Musatti (Ed.), *Opere. Vol. 1: Studi sull'Isteria e altri scritti (1886-1895)* (Vol. I): Bollati Boringhieri.
- Freud, S. (1989d). Studi sull'isteria in collaborazione con Breuer J. In C. L. Musatti (Ed.), *Opere. Vol. 1: Studi sull'Isteria e altri scritti (1886-1895)* (Vol. I): Bollati Boringhieri.
- Friederich, H. C., Schellberg, D., Mueller, K., Bieber, C., Zipfel, S., & Eich, W. (2005). [Stress and autonomic dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome]. *Schmerz*, *19*(3), 185-188, 190-182, 194.
- Friedman, H., & Taub, H. A. (1984). Brief psychological training procedures in migraine treatment. *Am J Clin Hypn*, *26*(3), 187-200.
- Gaab, J., Huster, D., Peisen, R., Engert, V., Schad, T., Schurmeyer, T. H., et al. (2002). Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med*, *64*(2), 311-318.
- Gaboriau, P. (1993). Possession at exorcisme, une approche ethnopsychologique. *Galaxie anthropologique*, *4*.
- Gammaitoni, A. R., Fine, P., Alvarez, N., McPherson, M. L., & Bergmark, S. (2003). Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain*, *19*(5), 286-297.
- Garrison, C. J., Dougherty, P. M., & Carlton, S. M. (1994). GFAP expression in lumbar spinal cord of naive and neuropathic rats treated with MK-801. *Exp Neurol*, *129*(2), 237-243.
- Garrison, C. J., Dougherty, P. M., Kajander, K. C., & Carlton, S. M. (1991). Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res*, *565*(1), 1-7.
- Gauld, A. (1995). *A history of hypnotism*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Gay, M. C., Philippot, P., & Luminet, O. (2002). Differential effectiveness of psychological interventions for reducing osteoarthritis pain: a comparison of Erickson [correction of Erickson] hypnosis and Jacobson relaxation. *Eur J Pain*, *6*(1), 1-16.
- Gayle Beck, J., Gudmundsdottir, B., & Shipherd, J. C. (2003). PTSD and emotional distress symptoms measured after a motor vehicle accident: Relationships with pain coping profiles. *J Psychopathol Behav Assess*, *25*(4), 219-227.

- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain, 102*(3), 243-250.
- Gendreau, R. M., Thorn, M. D., Gendreau, J. F., Kranzler, J. D., Ribeiro, S., Gracely, R. H., et al. (2005). Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol, 32*(10), 1975-1985.
- Geraciotti, T. D., Jr., Baker, D. G., Ekhtator, N. N., West, S. A., Hill, K. K., Bruce, A. B., et al. (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry, 158*(8), 1227-1230.
- Gerdle, B., Bjork, J., Coster, L., Henriksson, K., Henriksson, C., & Bengtsson, A. (2008). Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskelet Disord, 9*, 102.
- Giesecke, J., Reed, B. D., Haefner, H. K., Giesecke, T., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2004). Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol, 104*(1), 126-133.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A., et al. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum, 50*(2), 613-623.
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., et al. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum, 48*(10), 2916-2922.
- Gillis, M. E., Lumley, M. A., Mosley-Williams, A., Leisen, J. C., & Roehrs, T. (2006). The health effects of at-home written emotional disclosure in fibromyalgia: a randomized trial. *Ann Behav Med, 32*(2), 135-146.
- Ginandes, C., Brooks, P., Sando, W., Jones, C., & Aker, J. (2003). Can medical hypnosis accelerate post-surgical wound healing? Results of a clinical trial. *Am J Clin Hypn, 45*(4), 333-351.
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am, 35*(2), 299-311.
- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M. L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., et al. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain, 12*(12), 1219-1229.
- Goehler, L. E., Gaykema, R. P., Nguyen, K. T., Lee, J. E., Tilders, F. J., Maier, S. F., et al. (1999). Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci, 19*(7), 2799-2806.
- Goehler, L. E., Relton, J. K., Dripps, D., Kiechle, R., Tartaglia, N., Maier, S. F., et al. (1997). Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Res Bull, 43*(3), 357-364.
- Golczynska, A., Lenders, J. W., & Goldstein, D. S. (1995). Glucocorticoid-induced sympathoinhibition in humans. *Clin Pharmacol Ther, 58*(1), 90-98.
- Goldenberg, D. L. (1987). Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA, 257*(20), 2782-2787.
- Goldenberg, D. L. (1993). Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum, 36*(11), 1489-1492.
- Goldenberg, D. L. (2003). Fibromyalgia and related syndromes. *Rheumatology. Third edition.* (pp. 701-712). Maryland Heights, Missouri: Mosby.
- Goldenberg, D. L. (2010). The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum, 40*(1), 15-31.

- Goldenberg, D. L., Kaplan, K. H., & Nadeau, M. G. (1994). A controlled study of a stress-reduction, cognitive-behavioral treatment program in fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain*, 2, 53-56.
- Goldenberg, D. L., Mossey, C. J., & Schmid, C. H. (1995). A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol*, 22(12), 2313-2318.
- González-Ramírez, M. T., & Landero-Hernández, R. (2010). Evaluación del estrés y el impacto de la fibromialgia después de autoaplicar técnicas cognitivo-conductuales [Evaluation of stress and the impact of fibromyalgia after cognitive-behavioral techniques self-applied]. *Psicol Caribe*, 6, 119-141.
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain*, 14(2), 127 e121-128.
- Gowers, W. R. (1904). A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralyzed and Epileptic. *Br Med J*, 1(2246), 117-121.
- Gracely, R. H., & Ambrose, K. R. (2011). Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25(2), 271-284.
- Gracely, R. H., Ceko, M., & Bushnell, M. C. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat*, 2012, 486590.
- Gracely, R. H., Dubner, R., & McGrath, P. A. (1979). Narcotic analgesia: fentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. *Science*, 203(4386), 1261-1263.
- Gracely, R. H., Grant, M. A., & Giesecke, T. (2003). Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17(4), 593-609.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46(5), 1333-1343.
- Granges, G., & Littlejohn, G. (1993). Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 36(5), 642-646.
- Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sorensen, J., Johnson, A., et al. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85(3), 483-491.
- Green, J. P., Barabasz, A. F., Barrett, D., & Montgomery, G. H. (2005). Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*, 53(3), 259-264.
- Greenglass, E., Schwarzer, R., Jakubiec, D., Fiksenbaum, L., & Taubert, S. (1999). *The Proactive Coping Inventory (PCI): A Multidimensional Research Instrument* Paper presented at the 20th International Conference of the Stress and Anxiety Research Society (STAR).
- Griep, E. N., Boersma, J. W., & de Kloet, E. R. (1993). Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 20(3), 469-474.
- Griep, E. N., Boersma, J. W., Lentjes, E. G., Prins, A. P., van der Korst, J. K., & de Kloet, E. R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*, 25(7), 1374-1381.
- Grinder, J., De Lorier, J., & Bander, R. (1977). *Patterns of the Hypnotic Techniques of Milton H. Erickson M. D.* (Vol. 2): Meta Cupertino.
- Grodman, I., Buskila, D., Arnson, Y., Altaman, A., Amital, D., & Amital, H. (2011). Understanding fibromyalgia and its resultant disability. *Isr Med Assoc J*, 13(12), 769-772.
- Grondahl, J. R., & Rosvold, E. O. (2008). Hypnosis as a treatment of chronic widespread pain in general practice: a randomized controlled pilot trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 124.

- Grossman, P., Tiefenthaler-Gilmer, U., Raysz, A., & Kesper, U. (2007). Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychother Psychosom*, 76(4), 226-233.
- Gruber, B. L., Hall, N. R., Hersh, S. P., & Dubois, P. (1988). Immune system and psychological changes in metastatic cancer patients using relaxation and guided imagery: A pilot study. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, 17(1), 25-46.
- Gruber, B. L., Hersh, S. P., Hall, N. R., Waletzky, L. R., Kunz, J. F., Carpenter, J. K., et al. (1993). Immunological responses of breast cancer patients to behavioral interventions. *Biofeedback Self Regul*, 18(1), 1-22.
- Guermaz, M., Ghroubi, S., Sellami, M., Elleuch, M., Feki, H., Andre, E., et al. (2008). [Fibromyalgia prevalence in Tunisia]. *Tunis Med*, 86(9), 806-811.
- Gulotta, G. (1980). *Ipnosi. Aspetti psicologici, clinici, legali, criminologici*.
- Gunther, V., Mur, E., Kinigadner, U., & Miller, C. (1994). Fibromyalgia--the effect of relaxation and hydrogalvanic bath therapy on the subjective pain experience. *Clin Rheumatol*, 13(4), 573-578.
- Gur, A., Karakoc, M., Erdogan, S., Nas, K., Cevik, R., & Sarac, A. J. (2002). Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 20(6), 753-760.
- Gur, A., Karakoc, M., Nas, K., Remzi, Cevik, Denli, A., et al. (2002). Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 29(2), 358-361.
- Gursoy, S. (2002). Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, 21(3), 194-197.
- Gursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., & Alasehirli, B. (2001). Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 21(2), 58-61.
- Gursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alasehirli, B., & Erdal, N. (2003). Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 23(3), 104-107.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised ed.)*. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare.
- Gwilym, S. E., Filippini, N., Douaud, G., Carr, A. J., & Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum*, 62(10), 2930-2940.
- Haanen, H. C., Hoenderdos, H. T., van Romunde, L. K., Hop, W. C., Mallee, C., Terwiel, J. P., et al. (1991). Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol*, 18(1), 72-75.
- Hader, N., Rimon, D., Kinarty, A., & Lahat, N. (1991). Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 34(7), 866-872.
- Hadj-Djilani, A., & Gerster, J. C. (1984). Meniere's disease and fibrositis syndrome (psychogenic rheumatism). Relationship in audiometric and nystagmographic results. *Acta Otolaryngol Suppl*, 406, 67-71.
- Hafezi-Moghadam, A., Simoncini, T., Yang, Z., Limbourg, F. P., Plumier, J. C., Rebsamen, M. C., et al. (2002). Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 8(5), 473-479.
- Haley, J. (1976). *Terapie non comuni*. Roma: Astrolabio.
- Haley, J. (1982). The contribution to therapy of Milton H. Erickson, M. D. In J. K. Zeig (Ed.), *Ericksonian Approaches to Hypnosis and Psychotherapy* (pp. 5-25). New York: Brunner/Mazel.
- Haley, J., & Weakland, J. (1985). Remembering Erickson. In J. K. Zeig (Ed.), *Ericksonian Psychotherapy, Volume I: Structures* (pp. 585-604). New York: Brunner/Mazel.
- Hall, H. R. (1982). Hypnosis and the immune system: a review with implications for cancer and the psychology of healing. *Am J Clin Hypn*, 25(2-3), 92-103.

- Hall, H. R., Mumma, G. H., Longo, S., & Dixon, R. (1992). Voluntary immunomodulation: a preliminary study. *Int J Neurosci*, 63(3-4), 275-285.
- Halliday, J. L. (1938). The Psychological Approach to Rheumatism: (Section of Physical Medicine). *Proc R Soc Med*, 31(3), 167-178 162.
- Hansen, M. K., O'Connor, K. A., Goehler, L. E., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2001). The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280(4), R929-934.
- Harding, S. M. (1998). Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci*, 315(6), 367-376.
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., et al. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*, 60(10), 3146-3152.
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Pang, Y., Hsu, M., Petrou, M., Kim, S. H., et al. (2008). Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 58(3), 903-907.
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev*, 12(2), 123-137.
- Hartmann, H. (1966). *Psicologia dell'io e problemi dell'adattamento*. Torino: Boringhieri.
- Hassett, A. L., Cone, J. D., Patella, S. J., & Sigal, L. H. (2000). The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 43(11), 2493-2500.
- Hatfield, D. R., & Ogles, B. M. (2004). The Use of Outcome Measures by Psychologists in Clinical Practice. *Professional Psychology: Research and Practice*, 35(5), 485-491.
- Hauser, W., Bartram-Wunn, E., Bartram, C., Reinecke, H., & Tolle, T. (2011). Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy-magnitude and patient-related predictors. *Pain*, 152(8), 1709-1717.
- Hauser, W., Bernardy, K., Wang, H., & Kopp, I. (2012). [Methodological fundamentals of the development of the guideline]. *Schmerz*, 26(3), 232-246.
- Hauser, W., Jung, E., Erbsloh-Moller, B., Gesmann, M., Kuhn-Becker, H., Petermann, F., et al. (2012). The German fibromyalgia consumer reports - a cross-sectional survey. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 74.
- Hauser, W., Sarzi-Puttini, P., Tolle, T. R., & Wolfe, F. (2012). Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 78-87.
- Hauser, W., Thieme, K., & Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*, 14(1), 5-10.
- Hauser, W., Urrutia, G., Tort, S., Uceyler, N., & Walitt, B. (2013). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD010292.
- Hauser, W., Walitt, B., Fitzcharles, M. A., & Sommer, C. (2014). Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 16(1), 201.
- Hauser, W., Wolfe, F., Tolle, T., Uceyler, N., & Sommer, C. (2012). The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 26(4), 297-307.
- Haviland, M. G., Banta, J. E., & Przekop, P. (2011). Fibromyalgia: prevalence, course, and comorbidities in hospitalized patients in the United States, 1999-2007. *Clin Exp Rheumatol*, 29(6 Suppl 69), S79-87.
- Haviland, M. G., Banta, J. E., & Przekop, P. (2012). Hospitalisation charges for fibromyalgia in the United States, 1999-2007. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 129-135.
- Hawes, A. S., Rock, C. S., Keogh, C. V., Lowry, S. F., & Calvano, S. E. (1992). In vivo effects of the antigluco-corticoid RU 486 on glucocorticoid and cytokine responses to Escherichia coli endotoxin. *Infect Immun*, 60(7), 2641-2647.

- Hawker, G. A., French, M. R., Waugh, E. J., Gignac, M. A., Cheung, C., & Murray, B. J. (2010). The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, *18*(11), 1365-1371.
- Hays, R. D., & Stewart, A. L. (1992). Sleep measures. In A. L. Stewart & J. E. Ware (Eds.), *Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach* (pp. 36-42). Durham: Duke University Press.
- Heap, M. (2005). Defining hypnosis: the UK experience. *Am J Clin Hypn*, *48*(2-3), 117-122.
- Hebbar, P. B., & Archer, T. K. (2003). Chromatin remodeling by nuclear receptors. *Chromosoma*, *111*(8), 495-504.
- Heffez, D. S. (2011). "Is Chiari-I malformation associated with fibromyalgia?" revisited. *Neurosurgery*, *69*(2), E507; author reply E507-508.
- Heffez, D. S., Ross, R. E., Shade-Zeldow, Y., Kostas, K., Shah, S., Gottschalk, R., et al. (2004). Clinical evidence for cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia. *Eur Spine J*, *13*(6), 516-523.
- Hench, P. K. (1976). Twenty-second rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*, *19*(6 SUPPL), 973-1223.
- Hench, P. S., Kendall, E. C., & et al. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, *24*(8), 181-197.
- Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., & Polley, H. F. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*, *8*(2), 97-104.
- Henriksson, C., & Liedberg, G. (2000). Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *27*(5), 1271-1276.
- Henriksson, C. M., Liedberg, G. M., & Gerdle, B. (2005). Women with fibromyalgia: work and rehabilitation. *Disabil Rehabil*, *27*(12), 685-694.
- Hernanz, W., Valenzuela, A., Quijada, J., Garcia, A., de la Iglesia, J. L., Gutierrez, A., et al. (1994). Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, *21*(11), 2122-2124.
- Hilgard, E. R. (1977). *Divided Consciousness: Multiple Controls in Human Thought and Action*. New York: Wiley.
- Hilgard, E. R., & Hilgard, J. R. (1975). *Hypnosis in the relief of pain*. Los Altos.
- Hinterberger, T., Schoner, J., & Halsband, U. (2011). Analysis of electrophysiological state patterns and changes during hypnosis induction. *Int J Clin Exp Hypn*, *59*(2), 165-179.
- Hoefl, F., Gabrieli, J. D., Whitfield-Gabrieli, S., Haas, B. W., Bammer, R., Menon, V., et al. (2012). Functional brain basis of hypnotizability. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(10), 1064-1072.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*, *86*(1), 402-411.
- Hoffman, D. L., & Dukes, E. M. (2008). The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*, *62*(1), 115-126.
- Hoffmann, C., Leitz, M. R., Oberdorf-Maass, S., Lohse, M. J., & Klotz, K. N. (2004). Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes--characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, *369*(2), 151-159.
- Holahan, C. J., & Moos, R. H. (1987). Risk, resistance, and psychological distress: a longitudinal analysis with adults and children. *J Abnorm Psychol*, *96*(1), 3-13.
- Holahan, C. J., Moos, R. H., Holahan, C. K., Brennan, P. L., & Schutte, K. K. (2005). Stress generation, avoidance coping, and depressive symptoms: a 10-year model. *J Consult Clin Psychol*, *73*(4), 658-666.

- Holman, A. J., & Myers, R. R. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, *52*(8), 2495-2505.
- Holroyd, J. (1996). Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful. *Int J Clin Exp Hypn*, *44*(1), 33-51.
- Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., Triemer, A., Ludecke, S., Winiecki, P., et al. (2004). Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand*, *110*(3), 184-194.
- Horesh, N., Rolnick, T., Iancu, I., Dannon, P., Lepkifker, E., Apter, A., et al. (1996). Coping styles and suicide risk. *Acta Psychiatr Scand*, *93*(6), 489-493.
- Horowitz, M., Wilner, N., & Alvarez, W. (1979). Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med*, *41*(3), 209-218.
- Horton, J. E., Crawford, H. J., Harrington, G., & Downs, J. H., 3rd (2004). Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain. *Brain*, *127*(Pt 8), 1741-1747.
- Hosken, N. A., Shibuya, K., Heath, A. W., Murphy, K. M., & O'Garra, A. (1995). The effect of antigen dose on CD4+ T helper cell phenotype development in a T cell receptor-alpha beta-transgenic model. *J Exp Med*, *182*(5), 1579-1584.
- Hsu, V. M., Patella, S. J., & Sigal, L. H. (1993). "Chronic Lyme disease" as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *36*(11), 1493-1500.
- Hudson, J. I., Goldenberg, D. L., Pope, H. G., Jr., Keck, P. E., Jr., & Schlesinger, L. (1992). Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, *92*(4), 363-367.
- Hudson, J. I., Hudson, M. S., Pliner, L. F., Goldenberg, D. L., & Pope, H. G., Jr. (1985). Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry*, *142*(4), 441-446.
- Hudson, J. I., Mangweth, B., Pope, H. G., Jr., De Col, C., Hausmann, A., Gutweniger, S., et al. (2003). Family study of affective spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(2), 170-177.
- Huet, A., Lucas-Polomeni, M. M., Robert, J. C., Sixou, J. L., & Wodey, E. (2011). Hypnosis and dental anesthesia in children: a prospective controlled study. *Int J Clin Exp Hypn*, *59*(4), 424-440.
- Hull, C. L. (1933). *Hypnosis and Suggestibility*.
- Hurtig, I. M., Raak, R. I., Kendall, S. A., Gerdle, B., & Wahren, L. K. (2001). Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain*, *17*(4), 316-322.
- Iadarola, M. J., Max, M. B., Berman, K. F., Byas-Smith, M. G., Coghill, R. C., Gracely, R. H., et al. (1995). Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, *63*(1), 55-64.
- Irachabal, S., Koleček, M., Rascle, N., & Bruchon-Schweitzer, M. (2008). [Pain coping strategies: French adaptation of the coping strategies questionnaire (CSQ-F)]. *Encephale*, *34*(1), 47-53.
- Irwin, M. R. (2008). Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun*, *22*(2), 129-139.
- Jain, A. K., Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., Barron, S. R., Donaldson, C. S., & Dunne, J. V. (2003). Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols - A consensus document. *J Musculoskelet Pain*, *11*, 3-107.
- Jamieson, G. A., Dwivedi, P., & Gruzelier, J. H. (2005). Changes in mismatch negativity across pre-hypnosis, hypnosis and post-hypnosis conditions distinguish high from low hypnotic susceptibility groups. *Brain Res Bull*, *67*(4), 298-303.
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2001). *Immunobiology* (5th ed.). New York: Garland Science.

- Jensen, K. B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., et al. (2009). Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, *144*(1-2), 95-100.
- Jensen, K. J., Kosek, E., & Wicksell, R. (2012). Treatment with cognitive behavioural therapy increases pain-evoked activation of the frontal cortex in patients suffering from chronic pain. *Pain*, *153*, 1495- 1503.
- Jensen, M., & Patterson, D. R. (2006). Hypnotic treatment of chronic pain. *J Behav Med*, *29*(1), 95-124.
- Jensen, M. P. (2008). The neurophysiology of pain perception and hypnotic analgesia: implications for clinical practice. *Am J Clin Hypn*, *51*(2), 123-148.
- Jensen, M. P. (2009). Hypnosis for chronic pain management: a new hope. *Pain*, *146*(3), 235-237.
- Jensen, M. P. (2011). Psychosocial approaches to pain management: an organizational framework. *Pain*, *152*(4), 717-725.
- Jensen, M. P., Barber, J., Romano, J. M., Hanley, M. A., Raichle, K. A., Molton, I. R., et al. (2009). Effects of self-hypnosis training and EMG biofeedback relaxation training on chronic pain in persons with spinal-cord injury. *Int J Clin Exp Hypn*, *57*(3), 239-268.
- Jensen, M. P., Barber, J., Romano, J. M., Molton, I. R., Raichle, K. A., Osborne, T. L., et al. (2009). A comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn*, *57*(2), 198-221.
- Jensen, M. P., Ehde, D. M., Gertz, K. J., Stoelb, B. L., Dillworth, T. M., Hirsh, A. T., et al. (2011). Effects of self-hypnosis training and cognitive restructuring on daily pain intensity and catastrophizing in individuals with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn*, *59*(1), 45-63.
- Jensen, M. P., Hakimian, S., Sherlin, L. H., & Fregni, F. (2008). New insights into neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *J Pain*, *9*(3), 193-199.
- Jensen, M. P., Hanley, M. A., Engel, J. M., Romano, J. M., Barber, J., Cardenas, D. D., et al. (2005). Hypnotic analgesia for chronic pain in persons with disabilities: a case series. *Int J Clin Exp Hypn*, *53*(2), 198-228.
- Jensen, M. P., Miller, L., & Fisher, L. D. (1998). Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales. *Clin J Pain*, *14*(4), 343-349.
- Jensen, M. P., Turner, J. A., Romano, J. M., & Karoly, P. (1991). Coping with chronic pain: a critical review of the literature. *Pain*, *47*(3), 249-283.
- Johnson, M., & Martinson, M. (2007). Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*, *130*(1-2), 157-165.
- Johnson, R. W., Bouhassira, D., Kassianos, G., Leplege, A., Schmader, K. E., & Weinke, T. (2010). The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*, *8*, 37.
- Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *28*(1), 5-15.
- Jones, A. K., & Derbyshire, S. W. (1997). Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *56*(10), 601-607.
- Jones, A. K., Watabe, H., Cunningham, V. J., & Jones, T. (2004). Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [¹¹C]diprenorphine binding and PET. *Eur J Pain*, *8*(5), 479-485.
- Jones, H., Cooper, P., Miller, V., Brooks, N., & Whorwell, P. J. (2006). Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut*, *55*(10), 1403-1408.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, *114*(1-2), 295-302.
- Kable, J. W., Murrin, L. C., & Bylund, D. B. (2000). In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of alpha(2)-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, *293*(1), 1-7.

- Kapcala, L. P., Chautard, T., & Eskay, R. L. (1995). The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. *Ann N Y Acad Sci*, 771, 419-437.
- Kararmaz, A., Kaya, S., Karaman, H., & Turhanoglu, S. (2004). Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on analgesia during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 32(6), 411-415.
- Katsikis, P. D., Cohen, S. B., Londei, M., & Feldmann, M. (1995). Are CD4+ Th1 cells pro-inflammatory or anti-inflammatory? The ratio of IL-10 to IFN-gamma or IL-2 determines their function. *Int Immunol*, 7(8), 1287-1294.
- Kayiran, S., Dursun, E., Dursun, N., Ermutlu, N., & Karamursel, S. (2010). Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 35(4), 293-302.
- Keane, T. M., Marshall, A. D., & Taft, C. T. (2006). Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol*, 2, 161-197.
- Keefe, F. J. (1982). Behavioral assessment and treatment of chronic pain: current status and future directions. *J Consult Clin Psychol*, 50(6), 896-911.
- Keefe, F. J., Affleck, G., Lefebvre, J. C., Starr, K., Caldwell, D. S., & Tennen, H. (1997). Pain coping strategies and coping efficacy in rheumatoid arthritis: a daily process analysis. *Pain*, 69(1-2), 35-42.
- Kellgren, J. H. (1938). Referred Pains from Muscle. *Br Med J*, 1(4023), 325-327.
- Kelly, M. (1946). The nature of fibrositis; multiple lesions and the neural hypothesis. *Ann Rheum Dis*, 5(5), 161-167.
- Keown, P. A. (1998). New immunosuppressive strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 7(6), 659-663.
- Keppel, G. (1991). *Design and analysis: a researcher's handbook* (3rd ed.). Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Kiernan, B. D., Dane, J. R., Phillips, L. H., & Price, D. D. (1995). Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain*, 60(1), 39-47.
- Killeen, P. R., & Nash, M. R. (2003). The four causes of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn*, 51(3), 195-231.
- Kim, C., Kim, H., & Kim, J. (2012). Prevalence of chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome: a Korean hospital-based study. *Rheumatol Int*, 32(11), 3435-3442.
- Kim, S. H., Kim, S. K., Nam, E. J., Han, S. W., & Lee, S. J. (2012). Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*, 32(5), 1135-1142.
- Kim, S. K., Kim, S. H., Lee, C. K., Lee, H. S., Lee, S. H., Park, Y. B., et al. (2013). Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. *Rheumatology (Oxford)*, 52(2), 311-320.
- Kirenskaya, A. V., Novototsky-Vlasov, V. Y., & Zvonikov, V. M. (2011). Waking EEG spectral power and coherence differences between high and low hypnotizable subjects. *Int J Clin Exp Hypn*, 59(4), 441-453.
- Kirnap, M., Colak, R., Eser, C., Ozsoy, O., Tutus, A., & Kelestimur, F. (2001). A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55(4), 455-459.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of hypnotic behavior. *Am Psychol*, 40, 1189-1202.
- Kirsch, I. (1994a). Defining hypnosis for the public. *Contemporary Hypnosis*, 11, 142-143.
- Kirsch, I. (1994b). Defining hypnosis: A core of agreement in the apple of discord. *Contemporary Hypnosis*, 11, 160-162.
- Kivimaki, M., Leino-Arjas, P., Kaila-Kangas, L., Virtanen, M., Elovainio, M., Puttonen, S., et al. (2007). Increased absence due to sickness among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 66(1), 65-69.

- Klapow, J. C., Patterson, D. R., & Edwards, W. T. (1996). Hypnosis as an adjunct to medical care in the management of Burger's disease: a case report. *Am J Clin Hypn*, 38(4), 271-276.
- Klempner, M. S., Hu, L. T., Evans, J., Schmid, C. H., Johnson, G. M., Trevino, R. P., et al. (2001). Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*, 345(2), 85-92.
- Kluger, M. J. (1979). Phylogeny of fever. *Fed Proc*, 38(1), 30-34.
- Kluger, M. J., Kozak, W., Conn, C. A., Leon, L. R., & Soszynski, D. (1996). The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am*, 10(1), 1-20.
- Knight, T., Schaefer, C., Chandran, A., Zlateva, G., Winkelmann, A., & Perrot, S. (2013). Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*, 5, 171-180.
- Knudsen, J. H., Kjaersgaard, E., & Christensen, N. J. (1995). Individual lymphocyte subset composition determines cAMP response to isoproterenol in mononuclear cell preparations from peripheral blood. *Scand J Clin Lab Invest*, 55(1), 9-14.
- Knutson, K. L., Rathouz, P. J., Yan, L. L., Liu, K., & Lauderdale, D. S. (2006). Stability of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study. *Sleep*, 29(11), 1503-1506.
- Konsman, J. P., Kelley, K., & Dantzer, R. (1999). Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain. *Neuroscience*, 89(2), 535-548.
- Konsman, J. P., Luheshi, G. N., Bluthe, R. M., & Dantzer, R. (2000). The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. *Eur J Neurosci*, 12(12), 4434-4446.
- Konsman, J. P., Parnet, P., & Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*, 25(3), 154-159.
- Kool, M. B., van Middendorp, H., Lumley, M. A., Schenk, Y., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., et al. (2010). Lack of understanding in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: the Illness Invalidation Inventory (3*I). *Ann Rheum Dis*, 69(11), 1990-1995.
- Kosek, E., Ekholm, J., & Hansson, P. (1996). Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*, 68(2-3), 375-383.
- Kovacs, M. (1992). *Children's Depression Inventory*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc.
- Kozasa, E. H., Tanaka, L. H., Monson, C., Little, S., Leao, F. C., & Peres, M. P. (2012). The effects of meditation-based interventions on the treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 16(5), 383-387.
- Kraft, G. H., Johnson, E. W., & LaBan, M. M. (1968). The fibrositis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 49(3), 155-162.
- Kravitz, H. M., Esty, M. L., Katz, R. S., & Fawcett, J. (2006). Treatment of Fibromyalgia Syndrome Using Low-Intensity Neurofeedback with the Flexyx Neurotherapy System: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience*, 10(2-3), 41-58.
- Kreutzberg, G. W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci*, 19(8), 312-318.
- Kroese, M., Schulpen, G., Bessems, M., Nijhuis, F., Severens, J., & Landewe, R. (2009). The feasibility and efficacy of a multidisciplinary intervention with aftercare meetings for fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 28(8), 923-929.
- Krystal, A. D., & Edinger, J. D. (2008). Measuring sleep quality. *Sleep Med*, 9 Suppl 1, S10-17.
- Kubie, L. S., & Margolin, S. (1944). The process of hypnotism and the nature of hypnotic state. *The American Journal of Psychiatry*, 100(5), 611-622.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*, 27(15), 4004-4007.

- Kuhn, T. (1978). *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Torino: Einaudi.
- Kurtze, N., Gundersen, K. T., & Svebak, S. (1999). Quality of life, functional disability and lifestyle among subgroups of fibromyalgia patients: the significance of anxiety and depression. *Br J Med Psychol*, 72 (Pt 4), 471-484.
- Kurtze, N., Gundersen, K. T., & Svebak, S. (2001). The Impact of Perceived Physical Dysfunction, Health-Related Habits, and Affective Symptoms on Employment Status Among Fibromyalgia Support Group Members. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 9(2), 39-53.
- Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*, 92(6 Suppl), 1684-1688.
- Kvetnansky, R., Fukuhara, K., Pacak, K., Cizza, G., Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (1993). Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology*, 133(3), 1411-1419.
- Kwiatk, R., Barnden, L., Tedman, R., Jarrett, R., Chew, J., Rowe, C., et al. (2000). Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*, 43(12), 2823-2833.
- Labus, J. S., Naliboff, B. N., Fallon, J., Berman, S. M., Suyenobu, B., Bueller, J. A., et al. (2008). Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: a network analysis. *Neuroimage*, 41(3), 1032-1043.
- Lambert, M. J., Hansen, N. B., Umphress, V., Lunnen, K., Okiishi, J., & Burlingame (1996). *Administration and scoring manual for the OQ-45.2*. Stevenson, MD: American Professional Credentialing Services.
- Lambert, M. J., Kahler, M., Harmon, C., Burlingame, G. M., & Shimokawa, K. (2011). *Administration & scoring manual for the Outcome Questionnaire-45.2 -1996-*. Salt Lake City: OQMeasures.
- Lambin, D. I., Thibault, P., Simmonds, M., Lariviere, C., & Sullivan, M. J. (2011). Repetition-induced activity-related summation of pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 152(6), 1424-1430.
- Lami, M. J., Martinez, M. P., & Sanchez, A. I. (2013). Systematic review of psychological treatment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 17(7), 345.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Tsuji, J., Buchwald, D., & Shaver, J. L. (2004). Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun*, 18(4), 304-313.
- Landmann, R. (1992). Beta-adrenergic receptors in human leukocyte subpopulations. *Eur J Clin Invest*, 22 Suppl 1, 30-36.
- Landro, N. I., Fors, E. A., Vapenstad, L. L., Holthe, O., Stiles, T. C., & Borchgrevink, P. C. (2013). The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*, 154(7), 972-977.
- Lankton, C. H., & Lankton, S. R. (1983). *La risposta dall'interno: studio clinico dell'ipnoterapia ericksoniana*. Roma: Astrolabio.
- Lankton, S. R., Lankton, C. H., & Brown, M. (1981). Psychological level communication and transactional analysis. *Transactional Analysis Journal*, 11, 287-299.
- Larson, S. J., & Dunn, A. J. (2001). Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun*, 15(4), 371-387.
- Lautenbacher, S., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1994). Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 59(1), 45-53.
- Lautenbacher, S., Sernal, J., Schreiber, W., & Krieg, J. C. (1999). Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med*, 61(6), 822-827.

- Lautenschlager, J., Bruckle, W., Seglias, J., & Muller, W. (1989). [Localized pressure pain in the diagnosis of generalized tendomyopathy (fibromyalgia)]. *Z Rheumatol*, 48(3), 132-138.
- Laye, S., Bluthe, R. M., Kent, S., Combe, C., Medina, C., Parnet, P., et al. (1995). Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. *Am J Physiol*, 268(5 Pt 2), R1327-1331.
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.
- Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*, 30(1), 77-94.
- LeFort, S. M., Gray-Donald, K., Rowat, K. M., & Jeans, M. E. (1998). Randomized controlled trial of a community-based psychoeducation program for the self-management of chronic pain. *Pain*, 74(2-3), 297-306.
- Lentjes, E. G., Griep, E. N., Boersma, J. W., Romijn, F. P., & de Kloet, E. R. (1997). Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology*, 22(8), 603-614.
- Leskin, G. A., Woodward, S. H., Young, H. E., & Sheikh, J. I. (2002). Effects of comorbid diagnoses on sleep disturbance in PTSD. *J Psychiatr Res*, 36(6), 449-452.
- Levitsky, H. I. (2000). Augmentation of host immune responses to cancer: overcoming the barrier of tumor antigen-specific T-cell tolerance. *Cancer J*, 6 Suppl 3, S281-290.
- Lew, M. W., Kravits, K., Garberoglio, C., & Williams, A. C. (2011). Use of preoperative hypnosis to reduce postoperative pain and anesthesia-related side effects. *Int J Clin Exp Hypn*, 59(4), 406-423.
- Liébeault, A. (1866). *Confession d'un Médecin Hypnotiseur, Revue de l'Hypnotisme Expérimental et Thérapeutique*.
- Lipari, S., Baglio, F., Griffanti, L., Mendozzi, L., Garegnani, M., Motta, A., et al. (2012). Altered and asymmetric default mode network activity in a "hypnotic virtuoso": an fMRI and EEG study. *Conscious Cogn*, 21(1), 393-400.
- Liu, Y., Cousin, J. M., Hughes, J., Van Damme, J., Seckl, J. R., Haslett, C., et al. (1999). Glucocorticoids promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol*, 162(6), 3639-3646.
- Lloyd, A., Boomershine, C. S., Choy, E. H., Chandran, A., & Zlateva, G. (2012). The cost-effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia: US perspective. *J Med Econ*, 15(3), 481-492.
- Lohnberg, J. A. (2007). Review of outcome studies on cognitive-behavioral therapy for reducing fear-avoidance beliefs among individuals with chronic pain. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 14(2), 113-122.
- Luciano, J. V., Martinez, N., Penarrubia-Maria, M. T., Fernandez-Vergel, R., Garcia-Campayo, J., Verduras, C., et al. (2011). Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Clin J Pain*, 27(5), 383-391.
- Luedtke, C. A., Thompson, J. M., Postier, J. A., Neubauer, B. L., Drach, S., & Newell, L. (2005). A description of a brief multidisciplinary treatment program for fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*, 6(2), 76-80.
- Lueger, R. J., Howard, K. I., Martinovich, Z., Lutz, W., Anderson, E. E., & Grissom, G. (2001). Assessing treatment progress of individual patients using expected treatment response models. *J Consult Clin Psychol*, 69(2), 150-158.
- Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*, 131(Pt 12), 3222-3231.

- Luheshi, G. N., Bluthe, R. M., Rushforth, D., Mulcahy, N., Konsman, J. P., Goldbach, M., et al. (2000). Vagotomy attenuates the behavioural but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats. *Auton Neurosci*, 85(1-3), 127-132.
- Lundervold, D. A., Talley, C., & Buermann, M. (2008). Effect of behavioral activation treatment on chronic fibromyalgia pain: Replication and extension. *Int J Behav Consult Ther*, 4, 146-157.
- Lutz, J., Jager, L., de Quervain, D., Krauseneck, T., Padberg, F., Wichnalek, M., et al. (2008). White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum*, 58(12), 3960-3969.
- Lyall, M., Peakman, M., & Wessely, S. (2003). A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*, 55(2), 79-90.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van Hunsel, F., Van Gastel, A., Delmeire, L., et al. (1998). Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*, 98(4), 328-335.
- Maes, M., & Meltzer, H. Y. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. In R. Press (Ed.), *Psychopharmacology: The fourth generation of progress* (Vol. 10, pp. 933-934). New York.
- Magni, G. (1987). On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*, 31(1), 1-21.
- Maier, S. F. (2003). Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*, 17(2), 69-85.
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*, 105(1), 83-107.
- Maisel, A. S., Fowler, P., Rearden, A., Motulsky, H. J., & Michel, M. C. (1989). A new method for isolation of human lymphocyte subsets reveals differential regulation of beta-adrenergic receptors by terbutaline treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 46(4), 429-439.
- Maisel, A. S., Harris, T., Rearden, C. A., & Michel, M. C. (1990). Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation*, 82(6), 2003-2010.
- Maisel, A. S., Knowlton, K. U., Fowler, P., Rearden, A., Ziegler, M. G., Motulsky, H. J., et al. (1990). Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest*, 85(2), 462-467.
- Makela, M., & Heliövaara, M. (1991). Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. *BMJ*, 303(6796), 216-219.
- Mannerkorpi, K., & Gard, G. (2012). Hinders for continued work among persons with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 96.
- Mannisto, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev*, 51(4), 593-628.
- Mao, J. (1999). NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, 30(3), 289-304.
- Maquet, P., Faymonville, M. E., Degueldre, C., Delfiore, G., Franck, G., Luxen, A., et al. (1999). Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiatry*, 45(3), 327-333.
- Marriott, D. R., Wilkin, G. P., & Wood, J. N. (1991). Substance P-induced release of prostaglandins from astrocytes: regional specialisation and correlation with phosphoinositol metabolism. *J Neurochem*, 56(1), 259-265.
- Marschall, U., Arnold, B., & Hauser, W. (2011). [Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]. *Schmerz*, 25(4), 402-404, 406-410.

- Martin, M. Y., Bradley, L. A., Alexander, R. W., Alarcon, G. S., Triana-Alexander, M., Aaron, L. A., et al. (1996). Coping strategies predict disability in patients with primary fibromyalgia. *Pain*, *68*(1), 45-53.
- Martinez-Lavin, M. (2001a). Is fibromyalgia a generalized reflex sympathetic dystrophy? *Clin Exp Rheumatol*, *19*(1), 1-3.
- Martinez-Lavin, M. (2001b). Overlap of fibromyalgia with other medical conditions. *Curr Pain Headache Rep*, *5*(4), 347-350.
- Martinez-Lavin, M. (2004). Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*, *8*(5), 385-389.
- Martinez-Lavin, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., & Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*, *41*(11), 1966-1971.
- Martinez-Lavin, M., Leon, A., Pineda, C., Amigo, M. C., & Hermosillo, A. G. (1999). The dysautonomia of fibromyalgia may simulate lupus. *J Clin Rheumatol*, *5*(6), 332-334.
- Martinez-Lavin, M., Vidal, M., Barbosa, R. E., Pineda, C., Casanova, J. M., & Nava, A. (2002). Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord*, *3*, 2.
- Martinez-Taboada, V. M., Blanco, R., & Rodriguez-Valverde, V. (2000). Polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*, *18*(4 Suppl 20), S34-37.
- Martinez-Valero, C., Castel, A., Capafons, A., Sala, J., Espejo, B., & Cardena, E. (2008). Hypnotic treatment synergizes the psychological treatment of fibromyalgia: a pilot study. *Am J Clin Hypn*, *50*(4), 311-321.
- Martinez, J. E., Ferraz, M. B., Sato, E. I., & Atra, E. (1995). Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol*, *22*(2), 270-274.
- Martinez, M. P., Sanchez, A. I., Miro, E., Medina, A., & Lami, M. J. (2011). The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *J Clin Psychol Med Settings*, *18*(4), 380-391.
- Martins, I., Costa-Araujo, S., Fadel, J., Wilson, S. P., Lima, D., & Tavares, I. (2010). Reversal of neuropathic pain by HSV-1-mediated decrease of noradrenaline in a pain facilitatory area of the brain. *Pain*, *151*(1), 137-145.
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol*, *26*(4), 519-526.
- Masedo, A. I., & Rosa Esteve, M. (2007). Effects of suppression, acceptance and spontaneous coping on pain tolerance, pain intensity and distress. *Behav Res Ther*, *45*(2), 199-209.
- Matsuda, J. B., Barbosa, F. R., Morel, L. J., Franca Sde, C., Zingaretti, S. M., da Silva, L. M., et al. (2010). Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? *Rev Bras Reumatol*, *50*(2), 141-149.
- McCain, N. L., Gray, D. P., Walter, J. M., & Robins, J. (2005). Implementing a comprehensive approach to the study of health dynamics using the psychoneuroimmunology paradigm. *ANS Adv Nurs Sci*, *28*(4), 320-332.
- McCauley, J. D., Thelen, M. H., Frank, R. G., Willard, R. R., & Callen, K. E. (1983). Hypnosis compared to relaxation in the outpatient management of chronic low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*, *64*(11), 548-552.
- McConkey, K. M. (2005). On finding the balanced path of hypnosis definition. *Am J Clin Hypn*, *48*(2-3), 137-139.
- McDermid, A. J., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*, *66*(2-3), 133-144.
- McGeown, W. J., Mazzoni, G., Venneri, A., & Kirsch, I. (2009). Hypnotic induction decreases anterior default mode activity. *Conscious Cogn*, *18*(4), 848-855.

- McKay, L. I., & Cidlowski, J. A. (1999). Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev*, 20(4), 435-459.
- McKenna, N. J., Lanz, R. B., & O'Malley, B. W. (1999). Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev*, 20(3), 321-344.
- McLean, S. A., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2005). Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications. *Traffic Inj Prev*, 6(2), 97-104.
- McNally, J. D., Matheson, D. A., & Bakowsky, V. S. (2006). The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can*, 27(1), 9-16.
- Meagher, L. C., Cousin, J. M., Seckl, J. R., & Haslett, C. (1996). Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol*, 156(11), 4422-4428.
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl*, 75, 6-21.
- Mease, P., Arnold, L. M., Bennett, R., Boonen, A., Buskila, D., Carville, S., et al. (2007). Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 34(6), 1415-1425.
- Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., et al. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*, 36(10), 2318-2329.
- Megglé, D. (1998). *Psicoterapie brevi*. Como: Red.
- Melis, P. M., Rooimans, W., Spierings, E. L., & Hoogduin, C. A. (1991). Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single-blind time controlled study. *Headache*, 31(10), 686-689.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277-299.
- Melzack, R., & Perry, C. (1975). Self-regulation of pain: the use of alpha-feedback and hypnotic training for the control of chronic pain. *Exp Neurol*, 46(3), 452-469.
- Melzack, R., & Wall, P. (1964). Pain mechanism: A new theory. *Science*, 150, 971-978.
- Menzies, V., Lyon, D. E., Archer, K. J., Zhou, Q., Brumelle, J., Jones, K. H., et al. (2013). Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. *Nurs Res Pract*, 795784.
- Menzies, V., Lyon, D. E., Elswick, R. K., Jr., Montpetit, A. J., & McCain, N. L. (2013). Psychoneuroimmunological relationships in women with fibromyalgia. *Biol Res Nurs*, 15(2), 219-225.
- Mesmer, F. A. (1957). *Dissertatio Physio-Medica de Planetorum Influxu*. In Payot (Ed.), *Le Magnétisme Animai* (pp. 32). Paris: Amadou R.
- Milhorat, T. H., Chou, M. W., Trinidad, E. M., Kula, R. W., Mandell, M., Wolpert, C., et al. (1999). Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*, 44(5), 1005-1017.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66(6), 355-474.
- Milligan, E. D., Twining, C., Chacur, M., Biedenkapp, J., O'Connor, K., Poole, S., et al. (2003). Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*, 23(3), 1026-1040.
- Miro, E., Lupianez, J., Martinez, M. P., Sanchez, A. I., Diaz-Piedra, C., Guzman, M. A., et al. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *J Health Psychol*, 16(5), 770-782.
- Miro, E., Martinez, M. P., Sanchez, A. I., Prados, G., & Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *Br J Health Psychol*, 16(4), 799-814.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41(1), 49-100.

- Mizobe, K., Kishihara, K., Ezz-Din El-Naggar, R., Madkour, G. A., Kubo, C., & Nomoto, K. (1997). Restraint stress-induced elevation of endogenous glucocorticoid suppresses migration of granulocytes and macrophages to an inflammatory locus. *J Neuroimmunol*, 73(1-2), 81-89.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., et al. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.
- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 22(1), 59-63.
- Moldofsky, H., Harris, H. W., Archambault, W. T., Kwong, T., & Lederman, S. (2011). Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprime on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*, 38(12), 2653-2663.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*, 37(4), 341-351.
- Moldofsky, H., Wong, M. T., & Lue, F. A. (1993). Litigation, sleep, symptoms and disabilities in postaccident pain (fibromyalgia). *J Rheumatol*, 20(11), 1935-1940.
- Montgomery, G. H., DuHamel, K. N., & Redd, W. H. (2000). A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis? *Int J Clin Exp Hypn*, 48(2), 138-153.
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Rodriguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., et al. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54(6), 1995-2003.
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2012). Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD008242.
- Moore, R. A., Straube, S., Wiffen, P. J., Derry, S., & McQuay, H. J. (2009). Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD007076.
- Morgan, A. H., Macdonald, H., & Hilgard, E. R. (1974). EEG alpha: lateral asymmetry related to task, and hypnotizability. *Psychophysiology*, 11(3), 275-282.
- Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*, 93(3), 385-404.
- Morris, C. R., Bowen, L., & Morris, A. J. (2005). Integrative therapy for fibromyalgia: possible strategies for an individualized treatment program. *South Med J*, 98(2), 177-184.
- Morrow, L. E., McClellan, J. L., Conn, C. A., & Kluger, M. J. (1993). Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide. *Am J Physiol*, 264(5 Pt 2), R1010-1016.
- Mosconi, G. (1998). *Teoretica e pratica della psicoterapia ipnotica*. Milano: Franco Angeli.
- Mosconi, G. P. (1998). *Teoretica e pratica della psicoterapia ipnotica*. Milano: Franco Angeli.
- Mosconi, G. P., Massone, A., & Benatti, G. (1998). *Ipnosi, psicoterapia ipnotica e principi "neo-ericksoniani"*. *Quarant'anni di ipnosi in Italia: presente e futuro*. Paper presented at the Congresso Nazionale AMISI, Firenze.
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., & Coffman, R. L. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*, 136(7), 2348-2357.
- Mosmann, T. R., & Sad, S. (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*, 17(3), 138-146.
- Mountz, J. M., Bradley, L. A., Modell, J. G., Alexander, R. W., Triana-Alexander, M., Aaron, L. A., et al. (1995). Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*, 38(7), 926-938.

- Mueller, H. H., Donaldson, C. C., Nelson, D. V., & Layman, M. (2001). Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-Driven stimulation: a clinical outcomes study. *J Clin Psychol*, *57*(7), 933-952.
- Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, *5*(1), 25-44.
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*, *62*(8), 2545-2555.
- Naring, G. W., van Lankveld, W., & Geenen, R. (2007). Somatoform dissociation and traumatic experiences in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, *25*(6), 872-877.
- Narvaez, J., Nolla, J. M., & Valverde-Garcia, J. (2005). Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, *32*(6), 1118-1121.
- Narvaez, J., Nolla, J. M., & Valverde, J. (2005). No serological evidence that fibromyalgia is linked with exposure to human parvovirus B19. *Joint Bone Spine*, *72*(6), 592-594.
- Nash, M. R. (2005). The importance of being earnest when crafting definitions: science and scientism are not the same thing. *Int J Clin Exp Hypn*, *53*(3), 265-280.
- Neeck, G., & Crofford, L. J. (2000). Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, *26*(4), 989-1002.
- Nelson, P. J., & Tucker, S. (2006). Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthop Nurs*, *25*(3), 205-214.
- Neumann, M., Grieshammer, T., Chuvpilo, S., Kneitz, B., Lohoff, M., Schimpl, A., et al. (1995). RelA/p65 is a molecular target for the immunosuppressive action of protein kinase A. *EMBO J*, *14*(9), 1991-2004.
- Ngan, S. C., & Hu, X. (1999). Analysis of functional magnetic resonance imaging data using self-organizing mapping with spatial connectivity. *Magn Reson Med*, *41*(5), 939-946.
- Nicassio, P. M., Radojevic, V., Weisman, M. H., Schuman, C., Kim, J., Schoenfeld-Smith, K., et al. (1997). A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol*, *24*(10), 2000-2007.
- Nielson, W. R., Harth, M., & Bell, D. A. (1997). Out-patient cognitive-behavioural treatment of fibromyalgia: Impact on pain response and health status. *Pain Research and Management*, *2*(3), 145-150.
- Nielson, W. R., Walker, C., & McCain, G. A. (1992). Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol*, *19*(1), 98-103.
- Nusbaum, F., Redoute, J., Le Bars, D., Volckmann, P., Simon, F., Hannoun, S., et al. (2011). Chronic low-back pain modulation is enhanced by hypnotic analgesic suggestion by recruiting an emotional network: a PET imaging study. *Int J Clin Exp Hypn*, *59*(1), 27-44.
- O'Brien, E. M., Waxenberg, L. B., Atchison, J. W., Gremillion, H. A., Staud, R. M., McCrae, C. S., et al. (2010). Negative mood mediates the effects of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clinical Journal of Pain*, *26*, 310-319.
- Oakley, D. A., & Halligan, P. W. (2013). Hypnotic suggestion: opportunities for cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, *14*(8), 565-576.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Kruger, M., Schoeps, P., et al. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, *42*(11), 2482-2488.
- Oh, T. H., Stueve, M. H., Hoskin, T. L., Luedtke, C. A., Vincent, A., Moder, K. G., et al. (2010). Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil*, *89*(2), 115-124.
- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2003). Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(1), 39-47.

- OMS (1947). *Costituzione dell'Organizzazione mondiale della Sanità*. from <http://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/19460131/200906250000/0.810.1.pdf>.
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, *117*(4), 1162-1172.
- Orne, M. T. (1965). The Nature of Hypnosis: Antifact and Essence. In R. Shor (Ed.), *The Nature of Hypnosis*: Holt, Rinehart, Winston.
- Otto, M. W., Yeo, R. A., & Dougher, M. J. (1987). Right hemisphere involvement in depression: toward a neuropsychological theory of negative affective experiences. *Biol Psychiatry*, *22*(10), 1201-1215.
- Pacak, K., Palkovits, M., Kvetnansky, R., Fukuhara, K., Armando, I., Kopin, I. J., et al. (1993). Effects of single or repeated immobilization on release of norepinephrine and its metabolites in the central nucleus of the amygdala in conscious rats. *Neuroendocrinology*, *57*(4), 626-633.
- Pacak, K., Palkovits, M., Kvetnansky, R., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (1993). Stress-induced norepinephrine release in the paraventricular nucleus of rats with brainstem hemisections: a microdialysis study. *Neuroendocrinology*, *58*(2), 196-201.
- Painter, J. T., & Crofford, L. J. (2013). Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol*, *19*(2), 72-77.
- Painter, J. T., Crofford, L. J., & Talbert, J. (2013). Geographic variation of chronic opioid use in fibromyalgia. *Clin Ther*, *35*(3), 303-311.
- Paiva, E. S., Deodhar, A., Jones, K. D., & Bennett, R. (2002). Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum*, *46*(5), 1344-1350.
- Pall, M. L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses*, *57*(2), 139-145.
- Panina-Bordignon, P., Mazzeo, D., Lucia, P. D., D'Ambrosio, D., Lang, R., Fabbri, L., et al. (1997). Beta2-agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12. *J Clin Invest*, *100*(6), 1513-1519.
- Pankoff, B., Overend, T., Lucy, D., & White, K. (2000). Validity and responsiveness of the 6 minute walk test for people with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *27*(11), 2666-2670.
- Papanicolaou, D. A., Petrides, J. S., Tsigos, C., Bina, S., Kalogeras, K. T., Wilder, R., et al. (1996). Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol*, *271*(3 Pt 1), E601-605.
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*, *44*(9), 2125-2133.
- Parsadaniantz, S. M., Lebeau, A., Duval, P., Grimaldi, B., Terlain, B., & Kerdelhue, B. (2000). Effects of the inhibition of cyclo-oxygenase 1 or 2 or 5-lipoxygenase on the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis induced by interleukin-1beta in the male Rat. *J Neuroendocrinol*, *12*(8), 766-773.
- Patarca-Montero, R., Antoni, M., Fletcher, M. A., & Klimas, N. G. (2001). Cytokine and other immunologic markers in chronic fatigue syndrome and their relation to neuropsychological factors. *Appl Neuropsychol*, *8*(1), 51-64.
- Patel, R., Glass, J., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2005a). *Mechanisms of task induced deactivation in fibromyalgia*. Paper presented at the 11th World Congress on pain.
- Patel, R., Glass, J., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2005b). Time course of pressure task-induced deactivations in fibromyalgia and healthy controls. *Arthritis and Rheumatism*, *52*, S79.
- Patel, R., Gracely, R. H., Naylor, G. A., Michalik, B. K., Skalski, L. M., & Clauw, D. J. (2006). Altered temporal sequences of evoked brain activity in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *54*, S124.

- Patel, R., Michalik, B. K., Skalksi, R. M., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2006). Stimulation duration alters the initial fMRI response to painful pressure in fibromyalgia and healthy controls. *Arthritis and Rheumatism*, *54*, S606.
- Patterson, D. R., & Jensen, M. P. (2003). Hypnosis and clinical pain. *Psychol Bull*, *129*(4), 495-521.
- Patterson, D. R., Jensen, M. P., Wiechman, S. A., & Sharar, S. R. (2010). Virtual reality hypnosis for pain associated with recovery from physical trauma. *Int J Clin Exp Hypn*, *58*(3), 288-300.
- Pavcovich, L. A., & Valentino, R. J. (1997). Regulation of a putative neurotransmitter effect of corticotropin-releasing factor: effects of adrenalectomy. *J Neurosci*, *17*(1), 401-408.
- Pavlov, I. P. (1935). *I riflessi condizionati*.
- Pedrabissi, L., & Santinello, M. (1989). *Nuova versione italiana dello S.T.A.I. - Forma Y*. Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Pellegrino, M. J., Waylonis, G. W., & Sommer, A. (1989). Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, *70*(1), 61-63.
- Peltier, S. J., Polk, T. A., & Noll, D. C. (2003). Detecting low-frequency functional connectivity in fMRI using a self-organizing map (SOM) algorithm. *Hum Brain Mapp*, *20*(4), 220-226.
- Peñacoba Puente, C., Velasco Furlong, L., Ecija Gallardo, C., Cigarán Méndez, M., Bedmar Cruz, D., & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2014). Self-Efficacy and Affect as Mediators Between Pain Dimensions and Emotional Symptoms and Functional Limitation in Women With Fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*.
- Penrod, J. R., Bernatsky, S., Adam, V., Baron, M., Dayan, N., & Dobkin, P. L. (2004). Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *31*(7), 1391-1398.
- Peres, J. F., McFarlane, A., Nasello, A. G., & Moores, K. A. (2008). Traumatic memories: bridging the gap between functional neuroimaging and psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry*, *42*(6), 478-488.
- Peres, M. F., Young, W. B., Kaup, A. O., Zukerman, E., & Silberstein, S. D. (2001). Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*, *57*(7), 1326-1328.
- Perez-Ruiz, F., Calabozo, M., Alonso-Ruiz, A., & Ruiz-Lucea, E. (1997). Fibromyalgia and carpal tunnel syndrome. *Ann Rheum Dis*, *56*(7), 438-439.
- Perrot, S., Schaefer, C., Knight, T., Hufstader, M., Chandran, A. B., & Zlateva, G. (2012). Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: association between disease severity and OMERACT core domains. *BMC Musculoskelet Disord*, *13*, 22.
- Perrot, S., Vicaut, E., Servant, D., & Ravaud, P. (2011). Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord*, *12*, 224.
- Pert, C. B., Dreher, H. E., & Ruff, M. R. (1998). The psychosomatic network: foundations of mind-body medicine. *Altern Ther Health Med*, *4*(4), 30-41.
- Petrou, M., Harris, R. E., Foerster, B. R., McLean, S. A., Sen, A., Clauw, D. J., et al. (2008). Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *AJNR Am J Neuroradiol*, *29*(5), 913-918.
- Petrovsky, N., & Harrison, L. C. (1997). Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance? *J Immunol*, *158*(11), 5163-5168.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, *105*(3), 403-413.

- Pfeiffer, A., Thompson, J. M., Nelson, A., Tucker, S., Luedtke, C., Finnie, S., et al. (2003). Effects of a 1.5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 82(3), 186-191.
- Picard, P., Jusseume, C., Boutet, M., Duale, C., Mulliez, A., & Aublet-Cuvellier, B. (2013). Hypnosis for management of fibromyalgia. *Int J Clin Exp Hypn*, 61(1), 111-123.
- Piemonti, L., Monti, P., Allavena, P., Sironi, M., Soldini, L., Leone, B. E., et al. (1999). Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J Immunol*, 162(11), 6473-6481.
- Pinerua-Shuhaibar, L., Prieto-Rincon, D., Ferrer, A., Bonilla, E., Maixner, W., & Suarez-Roca, H. (1999). Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression. *J Affect Disord*, 56(2-3), 119-126.
- Piotrowski, C., & Keller, J. W. (1992). Psychological testing in applied settings: A literature review from 1982-1992. *Journal of Training & Practice in Professional Psychology*, 6(2), 74-82.
- Piotrowski, C., Sherry, D., & Keller, J. W. (1985). Psychodiagnostic test usage: a survey of the society for personality assessment. *J Pers Assess*, 49(2), 115-119.
- Postel, J., & Doteh, A. (1978). Les Deboires Transerenties d'un Psychotherapeut à la Fin de la Revolution Francaise: une Cure Magnétique en 1797. *Bulletin de Psychologie*, 106.
- Pratepavanich, P., Petcharapiruch, S., & Leartsakulpanitch, J. (2012). PSY5 Estimating the Prevalence of Fibromyalgia and Its Impacts on Health in Thais: A Community-Survey in Bangkok, Thailand. *Value in Health*, 15(7), A678.
- Price, D. D. (1999). *Psychological mechanisms of pain and analgesia*. Seattle, WA: IASP Press.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1), 45-56.
- Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R., & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99(1-2), 49-59.
- Pujol, J., Lopez-Sola, M., Ortiz, H., Vilanova, J. C., Harrison, B. J., Yucel, M., et al. (2009). Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One*, 4(4), e5224.
- Quan, N., Whiteside, M., & Herkenham, M. (1998). Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience*, 83(1), 281-293.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
- Raij, T. T., Numminen, J., Narvanen, S., Hiltunen, J., & Hari, R. (2009). Strength of prefrontal activation predicts intensity of suggestion-induced pain. *Hum Brain Mapp*, 30(9), 2890-2897.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82(2), 159-171.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328), 968-971.
- Ramirez, F., Fowell, D. J., Puklavec, M., Simmonds, S., & Mason, D. (1996). Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. *J Immunol*, 156(7), 2406-2412.
- Ramiro, S., Radner, H., van der Heijde, D. M., Buchbinder, R., Aletaha, D., & Landewe, R. B. (2012). Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*, 90, 47-55.

- Raphael, K. G., Janal, M. N., & Nayak, S. (2004). Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Med*, 5(1), 33-41.
- Rea, T., Russo, J., Katon, W., Ashley, R. L., & Buchwald, D. (1999). A prospective study of tender points and fibromyalgia during and after an acute viral infection. *Arch Intern Med*, 159(8), 865-870.
- Redondo, J. R., Justo, C. M., Moraleda, F. V., Velayos, Y. G., Puche, J. J., Zubero, J. R., et al. (2004). Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum*, 51(2), 184-192.
- Reed, C., Birnbaum, H. G., Ivanova, J. I., Schiller, M., Waldman, T., Mullen, R. E., et al. (2012). Real-world role of tricyclic antidepressants in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract*, 12(7), 533-540.
- Reeve, A. J., Patel, S., Fox, A., Walker, K., & Urban, L. (2000). Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur J Pain*, 4(3), 247-257.
- Reginato, A. J., Falasca, G. F., Pappu, R., McKnight, B., & Agha, A. (1999). Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 28(5), 287-304.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., et al. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 58(5), 445-452.
- Reyes Del Paso, G. A., Pulgar, A., Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur J Pain*, 16(3), 421-429.
- Reyher, J. (1977). Clinical and Experimental Hypnosis: Implications for Theory and Methodology. In W. Edmonston (Ed.), *Conceptual and Investigative Approaches to Hypnosis and Hypnotic Phenomena*. New York: Academy of Science.
- Reynolds, M. D. (1978). Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med*, 128(4), 285-290.
- Reynolds, M. D. (1983). The development of the concept of fibrositis. *J Hist Med Allied Sci*, 38(1), 5-35.
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*, 353(16), 1711-1723.
- Richardson, J., Smith, J. E., McCall, G., & Pilkington, K. (2006). Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage*, 31(1), 70-84.
- Rider, M. S., & Achterberg, J. (1989). Effect of music-assisted imagery on neutrophils and lymphocytes. *Biofeedback Self Regul*, 14(3), 247-257.
- Riedel, W., Layka, H., & Neeck, G. (1998). Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2, 81-87.
- Riedel, W., Schlapp, U., Leck, S., Netter, P., & Neeck, G. (2002). Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 483-490.
- Rivera, J., de Diego, A., Trinchet, M., & Garcia Monforte, A. (1997). Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 36(9), 981-985.
- Rivera, J., Rejas-Gutierrez, J., Vallejo, M. A., Esteve-Vives, J., & De Salas-Cansado, M. (2012). Prospective study of the use of healthcare resources and economic costs in

- patients with fibromyalgia after treatment in routine medical practice. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 31-38.
- Rivest, S. (2001). How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 26(8), 761-788.
- Roberts, L., Wilson, S., Singh, S., Roalfe, A., & Greenfield, S. (2006). Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*, 56(523), 115-121.
- Robinson, R. L., Birnbaum, H. G., Morley, M. A., Sisitsky, T., Greenberg, P. E., & Claxton, A. J. (2003). Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol*, 30(6), 1318-1325.
- Robinson, R. L., Birnbaum, H. G., Morley, M. A., Sisitsky, T., Greenberg, P. E., & Wolfe, F. (2004). Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently. *J Rheumatol*, 31(8), 1621-1629.
- Robinson, S., Perkins, S., Bauer, S., Hammond, N., Treasure, J., & Schmidt, U. (2006). Aftercare intervention through text messaging in the treatment of bulimia nervosa--feasibility pilot. *Int J Eat Disord*, 39(8), 633-638.
- Rodero, B., Garcia, J., Casanueva, B., & Sobradie, N. (2008). [Imagined exposure as treatment of catastrophizing in fibromyalgia: a pilot study]. *Actas Esp Psiquiatr*, 36(4), 223-226.
- Rodriguez-Andreu, J., Ibanez-Bosch, R., Portero-Vazquez, A., Masramon, X., Rejas, J., & Galvez, R. (2009). Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. *BMC Musculoskelet Disord*, 10, 162.
- Roehrs, T., Carskadon, M. A., Dement, W. C., & Roth, T. (2005). Daytime sleepiness and alertness. In Kryger, Roth & Dement (Eds.), *Principles and practices of sleep medicine, 4th edn* (pp. 39-50). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Roesch, S. C., Aldridge, A. A., Huff, T. L., Langner, K., Villodas, F., & Bradshaw, K. (2009). On the dimensionality of the Proactive Coping Inventory: 7, 5, 3 factors? *Anxiety Stress Coping*, 22(3), 327-339.
- Romagnani, S. (1997). The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today*, 18(6), 263-266.
- Rosa-Neto, P., Diksic, M., Okazawa, H., Leyton, M., Ghadirian, N., Mzengeza, S., et al. (2004). Measurement of brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 556-563.
- Rosenthal, U., Johansson, G., & Orndahl, G. (1987). Neuroaudiological findings in chronic primary fibromyalgia with dysesthesia. *Scand J Rehabil Med*, 19(4), 147-152.
- 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.
- Rossi, E. L. (2005). Let's be honest with ourselves and transparent with the public. *Am J Clin Hypn*, 48(2-3), 127-129.
- Roth, R. S., Geisser, M. E., Theisen-Goodvich, M., & Dixon, P. J. (2005). Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(6), 1147-1154.
- Roy-Byrne, P., Arguelles, L., Vitek, M. E., Goldberg, J., Keane, T. M., True, W. R., et al. (2004). Persistence and change of PTSD symptomatology--a longitudinal co-twin control analysis of the Vietnam Era Twin Registry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39(9), 681-685.
- Roy-Byrne, P., Uhde, T. W., Post, R. M., King, A. C., & Buchsbaum, M. S. (1985). Normal pain sensitivity in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*, 14(1), 77-84.
- Russell, I. J., Kamin, M., Bennett, R. M., Schnitzer, T. J., Green, J. A., & Katz, W. A. (2000). Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*, 6(5), 250-257.

- Russell, I. J., Michalek, J. E., Vipraio, G. A., Fletcher, E. M., Javors, M. A., & Bowden, C. A. (1992). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*, *19*(1), 104-109.
- Russell, I. J., Vipraio, G. A., Michalek, J. E., Craig, F. E., Kang, Y. K., & Richards, A. B. (1999). Lymphocyte markers and natural killer cell activity in fibromyalgia syndrome: effects of low-dose, sublingual use of human interferon-alpha. *J Interferon Cytokine Res*, *19*(8), 969-978.
- Ruzyla-Smith, P., Barabasz, A., Barabasz, M., & Warner, D. (1995). Effects of hypnosis on the immune response: B-cells, T-cells, helper and suppressor cells. *Am J Clin Hypn*, *38*(2), 71-79.
- Sabourin, M. E., Cutcomb, S. D., Crawford, H. J., & Pribram, K. (1990). EEG correlates of hypnotic susceptibility and hypnotic trance: spectral analysis and coherence. *Int J Psychophysiol*, *10*(2), 125-142.
- Sachar, E. J., Cobb, J. C., & Shor, R. E. (1966). Plasma cortisol changes during hypnotic trance. Relation to depth of hypnosis. *Arch Gen Psychiatry*, *14*(5), 482-490.
- Sachar, E. J., Fishman, J. R., & Mason, J. W. (1965). Influence of the Hypnotic Trance on Plasma 17-Hydroxycorticosteroid Concentration. *Psychosom Med*, *27*, 330-341.
- Sachs, L. B. (1970). Comparison of hypnotic analgesia and hypnotic relaxation during stimulation by a continuous pain source. *J Abnorm Psychol*, *76*(2), 206-210.
- Sack, W. H., Seeley, J. R., & Clarke, G. N. (1997). Does PTSD transcend cultural barriers? A study from the Khmer Adolescent Refugee Project. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(1), 49-54.
- Salemi, S., Rethage, J., Wollina, U., Michel, B. A., Gay, R. E., Gay, S., et al. (2003). Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *30*(1), 146-150.
- Sales, L., Feldman, D., & Natour, J. (2008). Cognitive-behavioral therapy for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *J Musculoskelet Pain*, *16*, 133-140.
- Samborski, W., Stratz, T., Schochat, T., Mennet, P., & Muller, W. (1996). [Biochemical changes in fibromyalgia]. *Z Rheumatol*, *55*(3), 168-173.
- Sanchez, A. I., Diaz-Piedra, C., Mirò, E., Martinez, M. P., Galvez, R., & Buena-Casal, G. (2012). Effects of cognitive-behavioral therapy for insomnia on polysomnographic parameters in fibromyalgia patients. *International Journal of Clinical Health & Psychology*, *12*(1), 39-52.
- Sanders, V. M., Baker, R. A., Ramer-Quinn, D. S., Kasprovicz, D. J., Fuchs, B. A., & Street, N. E. (1997). Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol*, *158*(9), 4200-4210.
- Saper, C. B., & Breder, C. D. (1994). The neurologic basis of fever. *N Engl J Med*, *330*(26), 1880-1886.
- Sapolsky, R., Rivier, C., Yamamoto, G., Plotsky, P., & Vale, W. (1987). Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, *238*(4826), 522-524.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*, *21*(1), 55-89.
- Sarbin, T. (1965). Contributions to Role Taking Theory: I) Hypnotic Behavior. In R. Shor (Ed.), *The Nature of Hypnosis* (pp. 234). New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Sarbin, T., & Coe, W. (1972). *Hypnosis: A Social Psychological Analysis of Influence Communication*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Sarmer, S., Yavuzer, G., Kucukdeveci, A., & Ergin, S. (2002). Prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*, *22*(2), 68-70.

- Sauer, J., Stalla, G. K., Muller, O. A., & Arzt, E. (1994). Inhibition of interleukin-2-mediated lymphocyte activation in patients with Cushing's syndrome: a comparison with hypocortisolemic patients. *Neuroendocrinology*, *59*(2), 144-151.
- Savelkoul, M., de Witte, L. P., Candell, M. J., van der Tempel, H., & van den Borne, B. (2001). Effects of a coping intervention on patients with rheumatic diseases: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, *45*(1), 69-76.
- Schaefer, C., Chandran, A., Hufstader, M., Baik, R., McNett, M., Goldenberg, D., et al. (2011). The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes*, *9*, 71.
- Schedlowski, M., Hosch, W., Oberbeck, R., Benschop, R. J., Jacobs, R., Raab, H. R., et al. (1996). Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen-independent beta 2-adrenergic mechanisms. *J Immunol*, *156*(1), 93-99.
- Schleifer, S. J., Marbach, J., & Keller, S. E. (1990). Psychoneuroimmunology: potential relevance to chronic orofacial pain. *Anesth Prog*, *37*(2-3), 93-98.
- Schmechel, D. E., & Edwards, C. L. (2012). Fibromyalgia, mood disorders, and intense creative energy: A1AT polymorphisms are not always silent. *Neurotoxicology*, *33*(6), 1454-1472.
- Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., Kampfe, N., Draganski, B., Diener, H. C., et al. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*, *65*(9), 1483-1486.
- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jurgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E., et al. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain*, *132 Suppl 1*, S109-116.
- Schmitz, J., Assenmacher, M., & Radbruch, A. (1993). Regulation of T helper cell cytokine expression: functional dichotomy of antigen-presenting cells. *Eur J Immunol*, *23*(1), 191-199.
- Schnyer, D. M., & Allen, J. J. (1995). Attention-related electroencephalographic and event-related potential predictors of responsiveness to suggested posthypnotic amnesia. *Int J Clin Exp Hypn*, *43*(3), 295-315.
- Schur, E. A., Afari, N., Furberg, H., Olarte, M., Goldberg, J., Sullivan, P. F., et al. (2007). Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med*, *22*(6), 818-821.
- Schwarzer, R. (1999). *Proactive Coping Theory*. Paper presented at the 20th International Conference of the Stress and Anxiety Research Society (STAR).
- Sekut, L., Champion, B. R., Page, K., Menius, J. A., Jr., & Connolly, K. M. (1995). Anti-inflammatory activity of salmeterol: down-regulation of cytokine production. *Clin Exp Immunol*, *99*(3), 461-466.
- Sekye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, *138*, 32-36.
- Seo, J., Kim, S. H., Kim, Y. T., Song, H. J., Lee, J. J., Han, S. W., et al. (2012). Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One*, *7*(6), e37808.
- Severn, A., Rapson, N. T., Hunter, C. A., & Liew, F. Y. (1992). Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and beta-adrenergic agonists. *J Immunol*, *148*(11), 3441-3445.
- Sherman, J. J., Turk, D. C., & Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*, *16*(2), 127-134.
- Shor, R. E. (1959). Hypnosis and the concept of the generalized reality-orientation. *Am J Psychother*, *13*, 582-602.
- Silverman, S., Dukes, E. M., Johnston, S. S., Brandenburg, N. A., Sadosky, A., & Huse, D. M. (2009). The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*, *25*(4), 829-840.

- Simmons, C. P., Ghaem-Magami, M., Petrovska, L., Lopes, L., Chain, B. M., Williams, N. A., et al. (2001). Immunomodulation using bacterial enterotoxins. *Scand J Immunol*, 53(3), 218-226.
- Simms, R. W., Zerbini, C. A., Ferrante, N., Anthony, J., Felson, D. T., & Craven, D. E. (1992). Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*, 92(4), 368-374.
- Simon, E. P., & Lewis, D. M. (2000). Medical hypnosis for temporomandibular disorders: treatment efficacy and medical utilization outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90(1), 54-63.
- Simons, D. G. (1988). Myofascial pain syndromes: where are we? Where are we going? *Arch Phys Med Rehabil*, 69(3 Pt 1), 207-212.
- Singh, B. B., Berman, B. M., Hadhazy, V. A., & Creamer, P. (1998). A pilot study of cognitive behavioral therapy in fibromyalgia. *Altern Ther Health Med*, 4(2), 67-70.
- Skaer, T. L. (2014). Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. *Pharmacoeconomics*, 32(5), 457-466.
- Smagin, G. N., Swiergiel, A. H., & Dunn, A. J. (1995). Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain Res Bull*, 36(1), 71-76.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*, 39(3), 315-325.
- Smith, B., Peterson, K., Fu, R., McDonagh, M., & Thakurta, S. (2011). Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report [Internet]. *Drug Class Reviews*.
- Smith, H. S., Harris, R., & Clauw, D. (2011). Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician*, 14(2), E217-245.
- Smith, M. T., Edwards, R. R., & McCann, U. D. H., J. A. (2007). The effect of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*, 30, 494-505.
- Smyth, J., & Nazarian, D. (2006). Development and preliminary results of a self-administered intervention for individuals with fibromyalgia syndrome: a multiple case control report. *Explore (NY)*, 2(5), 426-431.
- Smythe, H. A. (1981). Fibrositis and other diffuse musculoskeletal syndromes. In C. Sledge (Ed.), *Textbook of Rheumatology*. Kelley, W. N., Harris E. D., Ruddy, S. Jr (Vol. 1, pp. 485-493). Philadelphia: WB Saunders Company.
- Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*, 28(1), 928-931.
- Snijdewint, F. G., Kalinski, P., Wierenga, E. A., Bos, J. D., & Kapsenberg, M. L. (1993). Prostaglandin E2 differentially modulates cytokine secretion profiles of human T helper lymphocytes. *J Immunol*, 150(12), 5321-5329.
- Sobrinho, L. G., Simoes, M., Barbosa, L., Raposo, J. F., Pratas, S., Fernandes, P. L., et al. (2003). Cortisol, prolactin, growth hormone and neurovegetative responses to emotions elicited during an hypnoidal state. *Psychoneuroendocrinology*, 28(1), 1-17.
- Sommer, C., Hauser, W., Alten, R., Petzke, F., Spath, M., Tolle, T., et al. (2012). [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz*, 26(3), 297-310.
- Sorensen, J., Graven-Nielsen, T., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., & Arendt-Nielsen, L. (1998). Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 25(1), 152-155.
- Spanos, N. P., & Chaves, J. F. (1989). *Hypnosis: the cognitive-behavioral perspective*. Buffalo: Prometheus Books.
- Spath-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., Schrezenmeier, H., Marshall, L., Burger, K., et al. (1998). Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1573-1579.
- Spiegel, D. (1991). Neurophysiological correlates of hypnosis and dissociation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3(4), 440-445.

- Spiegel, D., & Bloom, J. R. (1983). Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med*, 45(4), 333-339.
- Spiegel, H., & Greenleaf, M. (2005). Commentary: defining hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 48(2-3), 111-116.
- Spiegel, H., & Spiegel, D. (2004). *Trance and treatment* (2nd ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1968). *State-Trait Anxiety Inventory, Form X*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Spinhoven, P., & Linssen, A. C. (1989). Education and self-hypnosis in the management of low back pain: a component analysis. *Br J Clin Psychol*, 28 (Pt 2), 145-153.
- Spinhoven, P., Linssen, A. C., Van Dyck, R., & Zitman, F. G. (1992). Autogenic training and self-hypnosis in the control of tension headache. *Gen Hosp Psychiatry*, 14(6), 408-415.
- Sprott, H. (2011). [Is fibromyalgia a viral disease?]. *Z Rheumatol*, 70(8), 637-638.
- Stacher, G., Schuster, P., Bauer, P., Lahoda, R., & Schulze, D. (1975). Effects of suggestion of relaxation or analgesia on pain threshold and pain tolerance in the waking and in the hypnotic state. *J Psychosom Res*, 19(4), 259-265.
- Staud, R. (2005). The neurobiology of musculoskeletal pain (including chronic regional pain). In Wallace-Claww (Ed.), *Fibromyalgia and Other Central Pain Syndromes* (pp. 45-62). Philadelphia: Lippicott, Williams and Wilkins.
- Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*, 12(8), 1078-1089.
- Staud, R., Price, D. D., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., & Vierck, C. J. (2004). Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 110(3), 689-696.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1-2), 165-175.
- Steer, R. A., Beck, A. T., & Garrison, B. (1986). Applications of the Beck Depression Inventory. In Sartorius & Ban (Eds.), *Assessment of depression* (pp. 121-142). New York: Springer-Verlag.
- Stoelb, B. L., Molton, I. R., Jensen, M. P., & Patterson, D. R. (2009). The Efficacy of Hypnotic Analgesia in Adults: A Review of the Literature. *Contemp Hypn*, 26(1), 24-39.
- Straube, S., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2010). Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*, 49(4), 706-715.
- Suarez-Roca, H., Pinerua-Shuhaibar, L., Morales, M. E., & Maixner, W. (2003). Increased perception of post-ischemic paresthesias in depressed subjects. *J Psychosom Res*, 55(3), 253-257.
- Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res*, 55(4), 321-329.
- Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524-532.
- Sundgren, P. C., Petrou, M., Harris, R. E., Fan, X., Foerster, B., Mehrotra, N., et al. (2007). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad Radiol*, 14(7), 839-846.
- Sweitzer, S., Martin, D., & DeLeo, J. A. (2001). Intrathecal interleukin-1 receptor antagonist in combination with soluble tumor necrosis factor receptor exhibits an anti-allodynic action in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience*, 103(2), 529-539.

- Takasu, N., Komiya, I., Nagasawa, Y., Asawa, T., & Yamada, T. (1990). Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med*, 322(24), 1708-1712.
- Tan, G., Fukui, T., Jensen, M. P., Thornby, J., & Waldman, K. L. (2010). Hypnosis treatment for chronic low back pain. *Int J Clin Exp Hypn*, 58(1), 53-68.
- Tang, N. K. (2009). Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Curr Rheumatol Rep*, 11(6), 451-460.
- Tart, C. H. (1977). *Stati di coscienza*. Roma: Astrolabio.
- Taylor, D. N. (1995). Effects of a behavioral stress-management program on anxiety, mood, self-esteem, and T-cell count in HIV positive men. *Psychol Rep*, 76(2), 451-457.
- Tellegen, A., & Atkinson, G. (1974). Openness to absorbing and self-altering experiences ("absorption"), a trait related to hypnotic susceptibility. *J Abnorm Psychol*, 83(3), 268-277.
- ter Kuile, M. M., Spinhoven, P., Linssen, A. C., & van Houwelingen, H. C. (1996). Cognitive coping and appraisal processes in the treatment of chronic headaches. *Pain*, 64(2), 257-264.
- ter Kuile, M. M., Spinhoven, P., Linssen, A. C., Zitman, F. G., Van Dyck, R., & Rooijmans, H. G. (1994). Autogenic training and cognitive self-hypnosis for the treatment of recurrent headaches in three different subject groups. *Pain*, 58(3), 331-340.
- Terhune, D. B., Cardena, E., & Lindgren, M. (2011). Differential frontal-parietal phase synchrony during hypnosis as a function of hypnotic suggestibility. *Psychophysiology*, 48(10), 1444-1447.
- Teshima, H., Sogawa, H., Mizobe, K., Kuroki, N., & Nakagawa, T. (1991). Application of psychoimmunotherapy in patients with alopecia universalis. *Psychother Psychosom*, 56(4), 235-241.
- Tesio, V., Torta, D. M., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., et al. (2014). Are Fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *In press*.
- Thieme, K., Flor, H., & Turk, D. C. (2006). Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther*, 8(4), R121.
- Thieme, K., Gromnica-Ihle, E., & Flor, H. (2003). Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum*, 49(3), 314-320.
- Thieme, K., Spies, C., Sinha, P., Turk, D. C., & Flor, H. (2005). Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 53(3), 343-350.
- Thieme, K., & Turk, D. C. Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia. *Reumatismo*, 64(4), 275-285.
- Thimineur, M., Kitaj, M., Kravitz, E., Kalizewski, T., & Sood, P. (2002). Functional abnormalities of the cervical cord and lower medulla and their effect on pain: observations in chronic pain patients with incidental mild Chiari I malformation and moderate to severe cervical cord compression. *Clin J Pain*, 18(3), 171-179.
- Thornberry, T., Schaeffer, J., Wright, P. D., Haley, M. C., & Kirsh, K. L. (2007). An exploration of the utility of hypnosis in pain management among rural pain patients. *Palliat Support Care*, 5(2), 147-152.
- Tofferi, J. K., Jackson, J. L., & O'Malley, P. G. (2004). Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 51(1), 9-13.
- Topbas, M., Cakirbay, H., Gulec, H., Akgol, E., Ak, I., & Can, G. (2005). The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 34(2), 140-144.
- Torpy, D. J., Papanicolaou, D. A., Lotsikas, A. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., & Pillemer, S. R. (2000). Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 43(4), 872-880.

- Torta, R. G., & Ieraci, V. (2013). Depressive Disorders And Pain: A Joint Model Of Diagnosis And Treatment. *Journal of Pain & Relief*, *S2*, 003.
- Toussaint, L. L., Whipple, M. O., Abboud, L. L., Vincent, A., & Wahner-Roedler, D. L. (2012). A mind-body technique for symptoms related to fibromyalgia and chronic fatigue. *Explore (NY)*, *8*(2), 92-98.
- Trescot, A. M., Boswell, M. V., Atluri, S. L., Hansen, H. C., Deer, T. R., Abdi, S., et al. (2006). Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*, *9*(1), 1-39.
- Trinchieri, G., & Scott, P. (1995). Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions. *Res Immunol*, *146*(7-8), 423-431.
- Tu, C. H., Niddam, D. M., Chao, H. T., Chen, L. F., Chen, Y. S., Wu, Y. T., et al. (2010). Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain*, *150*(3), 462-468.
- U.S.F.D.A. (14/10/2014). Living with Fibromyalgia, Drugs Approved to Manage Pain Retrieved 29/12, 2014, from <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm107802.htm>
- Uceyler, N., Sommer, C., Walitt, B., & Hauser, W. (2013). Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*, CD010782.
- Uceyler, N., Valenza, R., Stock, M., Schedel, R., Sprotte, G., & Sommer, C. (2006). Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*, *54*(8), 2656-2664.
- Ulrich, P., Meyer, H. J., Diehl, B., & Meinig, G. (1987). Cerebral blood flow in autogenic training and hypnosis. *Neurosurg Rev*, *10*(4), 305-307.
- Valentino, R. J. (1988). CRH effects on central noradrenergic neurons: relationship to stress. *Adv Exp Med Biol*, *245*, 47-64.
- Valentino, R. J., Foote, S. L., & Page, M. E. (1993). The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci*, *697*, 173-188.
- Valet, M., Gundel, H., Sprenger, T., Sorg, C., Muhlau, M., Zimmer, C., et al. (2009). Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med*, *71*(1), 49-56.
- Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, *24*(1), 125-132.
- van Denderen, J. C., Boersma, J. W., Zeinstra, P., Hollander, A. P., & van Neerbos, B. R. (1992). Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol*, *21*(1), 35-37.
- van der Spank, J. T., Cambier, D. C., De Paepe, H. M., Danneels, L. A., Witvrouw, E. E., & Beerens, L. (2000). Pain relief in labour by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Arch Gynecol Obstet*, *264*(3), 131-136.
- Van Dyck, R. (1982). Hot to use Ericksonian approaches when you are not Milton H. Erickson. In J. K. Zeig (Ed.), *Ericksonian Approaches to Hypnosis and Psychotherapy* (pp. 5-25). New York: Brunner/Mazel.
- van Koulil, S., Kraaimaat, F. W., van Lankveld, W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H., et al. (2008). Screening for pain-persistence and pain-avoidance patterns in fibromyalgia. *Int J Behav Med*, *15*(3), 211-220.
- van Koulil, S., Kraaimaat, F. W., van Lankveld, W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H., et al. (2011). Cognitive-behavioral mechanisms in a pain-avoidance and a pain-persistence treatment for high-risk fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *63*(6), 800-807.
- van Koulil, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H., et al. (2008). Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: two case studies. *Patient Educ Couns*, *71*(2), 308-314.

- van Koulik, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H., et al. (2010). Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(10), 1377-1385.
- van Santen, M., Bolwijn, P., Verstappen, F., Bakker, C., Hidding, A., Houben, H., et al. (2002). A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 29(3), 575-581.
- Van Tits, L. J., Michel, M. C., Grosse-Wilde, H., Happel, M., Eigler, F. W., Soliman, A., et al. (1990). Catecholamines increase lymphocyte beta 2-adrenergic receptors via a beta 2-adrenergic, spleen-dependent process. *Am J Physiol*, 258(1 Pt 1), E191-202.
- Vanhoudenhuysse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., et al. (2011). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci*, 23(3), 570-578.
- Varga, K., & Kekecs, Z. (2014). Oxytocin and cortisol in the hypnotic interaction. *Int J Clin Exp Hypn*, 62(1), 111-128.
- Varrassi, G., Muller-Schwefe, G., Pergolizzi, J., Oronska, A., Morlion, B., Mavrocordatos, P., et al. (2010). Pharmacological treatment of chronic pain - the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*, 26(5), 1231-1245.
- Vazquez-Rivera, S., Gonzalez-Blanch, C., Rodriguez-Moya, L., Moron, D., Gonzalez-Vives, S., & Carrasco, J. L. (2009). Brief cognitive-behavioral therapy with fibromyalgia patients in routine care. *Compr Psychiatry*, 50(6), 517-525.
- Vecchiet, L. (1994). *Comparative sensory evaluation of parietal tissue in painful and non-painful areas in fibromyalgia and myofascial pain syndrome*. Paper presented at the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Seattle.
- Veehof, M. M., Oskam, M. J., Schreurs, K. M., & Bohlmeijer, E. T. (2011). Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 152(3), 533-542.
- Veith, I. (1965). *Hysteria: The History of a Disease*.
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F., & Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *J Pain*, 13(5), 507-515.
- Venturini, R. (1973). *I livelli di vigilanza*. Roma: Bulzoni.
- Verdejo-Garcia, A., Lopez-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodriguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol*, 24(1), 113-122.
- Vermeersch, D. A., Lambert, M. J., & Burlingame, G. M. (2000). Outcome Questionnaire: item sensitivity to change. *J Pers Assess*, 74(2), 242-261.
- Villarreal, G., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Driscoll, I., Rowland, L. M., Griego, J. A., et al. (2002). Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 52(2), 119-125.
- Vincent, A., Lahr, B. D., Wolfe, F., Clauw, D. J., Whipple, M. O., Oh, T. H., et al. (2013). Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(5), 786-792.
- Vlaeyen, J. W., Teeken-Gruben, N. J., Goossens, M. E., Rutten-van Molken, M. P., Pelt, R. A., van Eek, H., et al. (1996). Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol*, 23(7), 1237-1245.
- Wagner, L. I., Sweet, J., Butt, Z., Lai, J., & Cella, D. (2009). Measuring Patient Self-Reported Cognitive Function: Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Instrument. *J Support Oncol*, 7, W32-W39.
- Walker, E. A., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Katon, W. J., & Bernstein, D. (1997). Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med*, 59(6), 565-571.

- Walker, W. R. (1980). Hypnosis as an adjunct in management of pain. *South Med J*, 73(3), 362-364.
- Wallace, D. J. (2006). Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*, 12(1), 17-22.
- Wallace, D. J., Bowman, R. L., Wormsley, S. B., & Peter, J. B. (1989). Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. *Arthritis Rheum*, 32(10), 1334-1335.
- Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., & Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)*, 40(7), 743-749.
- Walteros, C., Sanchez-Navarro, J. P., Munoz, M. A., Martinez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 70(3), 294-301.
- Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2000). The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol*, 51, 29-57.
- Watschinger, B., Wenter, C., & Demetriou, D. (2000). New developments in clinical immunosuppression. *Kidney Blood Press Res*, 23(3-5), 191-192.
- Watson, N. F., Buchwald, D., Goldberg, J., Noonan, C., & Ellenbogen, R. G. (2009). Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 60(9), 2839-2844.
- Watzlawick, P. (1979). *The Language of Change*. New York: Basic.
- Weir, P. T., Harlan, G. A., Nkoy, F. L., Jones, S. S., Hegmann, K. T., Gren, L. H., et al. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*, 12(3), 124-128.
- Weissbecker, I., Floyd, A., Dedert, E., Salmon, P., & Sephton, S. (2006). Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 312-324.
- Weitzenhoffer, A. M., & Hilgard, E. R. (1962). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists.
- Welsh, R. C., Krishnan, S., Patel, R., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2006). Altered pain functional connectivity (fcMRI) at rest in fibromyalgia. [Abstract]. *Arthritis and Rheumatism*, 54(9), S126.
- White, K. P., & Nielson, W. R. (1995). Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol*, 22(4), 717-721.
- White, L. A., Birnbaum, H. G., Kaltenboeck, A., Tang, J., Mallett, D., & Robinson, R. L. (2008). Employees with fibromyalgia: medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med*, 50(1), 13-24.
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2004). Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int*, 45(2-3), 389-395.
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2005). Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. *Brain Behav Immun*, 19(2), 104-111.
- Wigers, S. H., Stiles, T. C., & Vogel, P. A. (1996). Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol*, 25(2), 77-86.
- Wik, G., Fischer, H., Bragee, B., Finer, B., & Fredrikson, M. (1999). Functional anatomy of hypnotic analgesia: a PET study of patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*, 3(1), 7-12.
- Wik, G., Fischer, H., Bragee, B., Kristianson, M., & Fredrikson, M. (2003). Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport*, 14(4), 619-621.
- Williams, D. A., Cary, M. A., Groner, K. H., Chaplin, W., Glazer, L. J., Rodriguez, A. M., et al. (2002). Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol*, 29(6), 1280-1286.
- Williams, D. A., Clauw, D. J., & Glass, J. M. (2011). Perceived Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 19(2), 66-75.

- Williams, J. D., & Gruzelier, J. H. (2001). Differentiation of hypnosis and relaxation by analysis of narrow band theta and alpha frequencies. *Int J Clin Exp Hypn*, 49(3), 185-206.
- Willmann, P. (2011). [Pharmacological treatment of chronic pain]. *Ther Umsch*, 68(9), 512-516.
- Willoch, F., Schindler, F., Wester, H. J., Empl, M., Straube, A., Schwaiger, M., et al. (2004). Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain*, 108(3), 213-220.
- Wilson, S. C., & Barber, T. X. (1978). The creative imagination scale as a measure of hypnotic responsiveness: applications to experimental and clinical hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 20(4), 235-249.
- Winkelmann, A., Perrot, S., Schaefer, C., Ryan, K., Chandran, A., Sadosky, A., et al. (2011). Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy*, 9(2), 125-136.
- Winocur, E., Gavish, A., Emodi-Perlman, A., Halachmi, M., & Eli, I. (2002). Hypnorelaxation as treatment for myofascial pain disorder: a comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(4), 429-434.
- Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D., Bennett, R. M., Caro, X. J., Goldenberg, D. L., et al. (1997). A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 40(9), 1560-1570.
- Wolfe, F., Brahler, E., Hinz, A., & Hauser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(5), 777-785.
- Wolfe, F., & Cathey, M. A. (1983). Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol*, 10(6), 965-968.
- Wolfe, F., & Cathey, M. A. (1985). The epidemiology of tender points: a prospective study of 1520 patients. *J Rheumatol*, 12(6), 1164-1168.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Hauser, W., Katz, R. S., et al. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*, 38(6), 1113-1122.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., et al. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(5), 600-610.
- Wolfe, F., Hauser, W., Walitt, B. T., Katz, R. S., Rasker, J. J., & Russell, A. S. (2014). Fibromyalgia and physical trauma: the concepts we invent. *J Rheumatol*, 41(9), 1737-1745.
- Wolfe, F., & Michaud, K. (2009). Outcome and predictor relationships in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: evidence concerning the continuum versus discrete disorder hypothesis. *J Rheumatol*, 36(4), 831-836.
- Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., & Katz, R. S. (2010). Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia. *J Rheumatol*, 37(2), 305-315.
- Wolfe, F., Russell, I. J., Vipraio, G., Ross, K., & Anderson, J. (1997). Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*, 24(3), 555-559.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33(2), 160-172.
- Wolfe, F., Walitt, B. T., & Hauser, W. (2014). What is fibromyalgia, how is it diagnosed, and what does it really mean? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66(7), 969-971.

- Wolfe, F., Walitt, B. T., Katz, R. S., Lee, Y. C., Michaud, K. D., & Hauser, W. (2013). Longitudinal patterns of analgesic and central acting drug use and associated effectiveness in fibromyalgia. *Eur J Pain*, *17*(4), 581-586.
- Wood, G. J., Bughi, S., Morrison, J., Tanavoli, S., & Zadeh, H. H. (2003). Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am J Clin Hypn*, *45*(3), 179-196.
- Woody, E., & Sadler, P. (2005). Some polite applause for the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Am J Clin Hypn*, *48*(2-3), 99-106.
- Woolfolk, R. L., Allen, L. A., & Apter, J. T. (2012). Affective-cognitive behavioral therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain Res Treat*, *2012*, 937873.
- Wu, C. Y., Wang, K., McDyer, J. F., & Seder, R. A. (1998). Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness. *J Immunol*, *161*(6), 2723-2730.
- Yalcin, I., & Bump, R. C. (2003). Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, *189*(1), 98-101.
- Yapko, M. D. (2005). Some comments regarding the Division 30 definition of hypnosis. *Am J Clin Hypn*, *48*(2-3), 107-110.
- Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., et al. (2000). Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci*, *917*, 478-487.
- Yoon, M. S., Obermann, M., Dockweiler, C., Assert, R., Canbay, A., Haag, S., et al. (2011). Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol*, *258*(1), 80-88.
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*, *11*(1), 151-171.
- Yunus, M. B. (1983). Fibromyalgia syndrome: a need for uniform classification. *J Rheumatol*, *10*(6), 841-844.
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, *36*(6), 339-356.
- Yunus, M. B. (2013). A central sensitivity syndrome. *Women and health*. (2nd ed., pp. 1331-1340). Amsterdam: Elsevier/Academic Press.
- Yunus, M. B., Bennett, R. M., Romano, T. J., & Russell, I. J. (1997). Fibromyalgia consensus report: additional comments. *J Clin Rheumatol*, *3*(6), 324-327.
- Yunus, M. B., Masi, A. T., & Aldag, J. C. (1989). Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS): multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. *Clin Exp Rheumatol*, *7*(1), 63-69.
- Yunus, M. B., Young, C. S., Saeed, S. A., Mountz, J. M., & Aldag, J. C. (2004). Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*, *51*(4), 513-518.
- Zachariae, R., Hansen, J. B., Andersen, M., Jinquan, T., Petersen, K. S., Simonsen, C., et al. (1994). Changes in cellular immune function after immune specific guided imagery and relaxation in high and low hypnotizable healthy subjects. *Psychother Psychosom*, *61*(1-2), 74-92.
- Zeig, J. K. (1980). *A scuola di ipnosi*. Torino: Boringhieri.
- Zeig, J. K. (1982). Ericksonian approaches to promote abstinence from cigarette smoking. In Brunner/Mazel (Ed.), *Ericksonian Approaches to Hypnosis and Psychotherapy*. New York.
- Zeig, J. K. (1985). *Erickson. Un'introduzione all'uomo e alla sua opera*. Roma: Astrolabio.
- Zeig, J. K. (1990). *Erickson. Un'introduzione all'uomo e alla sua opera*. Roma: Astrolabio.
- Zeig, J. K. M., W. M. (1999). *Milton H. Erickson*.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, *67*(6), 361-370.

- Zijlstra, T. R., Braakman-Jansen, L. M., Taal, E., Rasker, J. J., & van de Laar, M. A. (2007). Cost-effectiveness of Spa treatment for fibromyalgia: general health improvement is not for free. *Rheumatology (Oxford)*, *46*(9), 1454-1459.
- Zitman, F. G., van Dyck, R., Spinhoven, P., & Linssen, A. C. (1992). Hypnosis and autogenic training in the treatment of tension headaches: a two-phase constructive design study with follow-up. *J Psychosom Res*, *36*(3), 219-228.