

DOLORE DACC AGGIORNAMENTI CLINICI



Organo ufficiale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



ORGANO UFFICIALE
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 1/2023 - Online: Aprile 2023

Comitato scientifico: il Consiglio Direttivo AISD
Direttore responsabile: Giustino Varrassi
Coordinamento editoriale: Lorenza Saini
Grafica e impaginazione: Osvaldo Saverino

Trimestrale
Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97
Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del 18/12/2007

Associazione Italiana Studio del Dolore
Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma
info@aisd.it - www.aisd.it

© Copyright 2023 Associazione Italiana Studio del Dolore

05

Dall'European Journal of Pain 

La relazione tra alessitimia, dolore e altri sintomi
nella fibromialgia: una revisione sistematica e metanalisi

*Mojyaba Habibi Asgarabad, Pardis Salehi Yegaci, Fatemeh Jafari,
Saber Azami-Aghdash, Mark A. Lumley*

24

Storia del dolore e terapia moderna

Emicrania non un semplice mal di testa

Carlo Alberto Pagni

68

Notizie e convegni

72

Letteratura scientifica

75

Anno mondiale contro il dolore 2023:
la terapia integrata

28-30 SETTEMBRE 2023

BARI

46°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



TOPICS

- Fisiopatologia del dolore
 - Fisiopatologia e trattamento delle condizioni di overlapping
- Cronicizzazione del dolore: meccanismi periferici e centrali
- Genetica del dolore
- Sistema immunitario e dolore
- Microbiota, immunità e dolore
- Neuroinfiammazione
- Dolore postoperatorio
- Dolore oncologico
- Dolore degenerativo
- Dolore neuropatico
- Dolore disfunzionale
- Dolore in Reumatologia
- Cefalee e dolore orofaciale
- Dolore in pazienti particolari: bambini, anziani, pazienti non collaboranti
- Dolore in Terapia Intensiva
- Dolore e cure palliative
- Long Covid e le sfide del dolore
- Dolore e malattie rare
- Dolore pelvico
- Dolore e genere
- Imaging in Medicina del Dolore
- Farmaci del dolore
- Nutraceutica e dolore
- OIC, misusi ed abusi
- Cannabis
- Anticorpi monoclonali
- Radiofrequenza
- Tecniche interventistiche
- Cure palliative
- Nursing in Medicina del Dolore e cure palliative
- Etica del Dolore
- La comunicazione in Medicina del Dolore: ascolto, messaggi, relazioni
- Il www in Medicina del Dolore



SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio
del dolore onlus



www.aisd.it - info@aisd.it



PROVIDER ECM E AGENZIA ORGANIZZATIVA

PLANNING

Planning Congressi Srl
T. 051300100 | www.planning.it

Project Manager: Ramona Cantelli
T. 340 4571253 - r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor: Cristina Uzzo
T. 340 3631931 - c.uzzo@planning.it

CALL FOR ABSTRACT

> SCADENZA INVIO <
15 GIUGNO 2023

Hotel Nicolaus Bari

www.congressoaisd.it



La relazione tra alessitimia, dolore e altri sintomi nella fibromialgia: una revisione sistematica e metanalisi

Mojyaba Habibi Asgarabad ^{1,2,3} | Pardis Salehi Yegaci ² | Fatemeh Jafari ⁴ | Saber Azami-Aghdash ⁵ | Mark A. Lumley ⁶

¹Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

²Health Promotion Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

³Department of Health Psychology, School of Behavioral Sciences and Mental Health (Tehran Psychiatric Institute), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Department of Psychology, Faculty of Psychology, Islamic Azad University, Roudehen Branch, Roudehen, Iran

⁵Tabriz Health Services Management Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶Department of Psychology, Wayne State University, Michigan, Detroit, USA

Autore corrispondente:

Mark A. Lumley

E-mail: mlumley@wayne.edu

Abstract

Background e obiettivo: Le persone con fibromialgia (FM) spesso riferiscono di avere difficoltà con l’emotività e questa “alessitimia” può contribuire al loro dolore e ad altri sintomi. Diversi studi hanno valutato l’alessitimia nella FM e noi abbiamo rivisto sistematicamente e fatto la meta-analisi di questa letteratura: per (a) descrivere la prevalenza dell’alessitimia nella popolazione con FM; (b) confrontare il livello di alessitimia in FM sia per controlli sani che per controlli con altre condizioni di dolore e (c) determinare l’associazione dell’alessitimia con l’intensità del dolore, la depressione e l’ansia nella popolazione con FM.

Database e trattamento dei dati: Seguendo le linee guida di PRISMA abbiamo cercato più database (Scopus, PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, PsycINFO e Google Scholar) dall’inizio del 22 maggio 2022. La qualità dello studio è stata valutata con gli strumenti del Joanna Briggs Institute (JBI) per gli studi trasversali e lo STATA:17 è stato utilizzato per le meta-analisi. Un totale di 32 studi hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nelle meta-analisi.

Risultati: La prevalenza di alessitimia nella FM si aggira su una media del 48%. Le persone con FM avevano un’alessitimia sostanzialmente più alta rispetto ai controlli sani (SMD = 1.00; 95% CI:0.79 a 1.22), così come le persone con altre condizioni legate al dolore (SMD = 0.35, 95% CI: 0.08-0.91). L’alessitimia è stata positivamente associata con intensità del dolore ($r = 0,24$), ansia ($r = 0,50$) e depressione ($r = 0,41$) tra le persone con FM.

Conclusioni: a causa dell’alto livello di alessitimia nelle persone con la FM e del rapporto positivo dell’alessitimia e il dolore e il disagio psicologico, si raccomandano interventi per migliorare la consapevolezza emotiva, l’espressione e l’elaborazione nella FM.

Habibi Asgarabad, M., Salehi Yegaei, P., Jafari, F., Azami-Aghdash, S., & Lumley, M. A. (2023). The relationship of alexithymia to pain and other symptoms in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Pain, 27, 321–337. <https://doi.org/10.1002/ejp.2064>

1 | INTRODUZIONE

La fibromialgia (FM) è la condizione più diffusa di dolore cronico (CWP) ed è caratterizzata da iperalgesia, allodinia e sintomi come stanchezza, disturbi cognitivi, disturbi del sonno e disturbi dell'umore (Gillis et al., 2006; Wolfe et al., 1990, 2015). Le stime della diffusione della FM vanno dallo 0,2 al 6,6% della popolazione generale (Marques et al., 2017) con una percentuale maggiore tra le donne rispetto agli uomini (Araut et al., 2018). Data l'assenza di patologia periferica per spiegare il quadro clinico, la FM è classificata come un dolore primario o una sindrome di sensibilizzazione centrale (Yunus 2007) e si ritiene che derivi da una complessa interazione di fattori biologici (ad esempio, disfunzione della neuromodulazione del dolore e meccanismi di sensibilizzazione centrale; Bellato et al., 2012; Williams & Gracely, 2007) e dei processi psicosociali (ad esempio stress e alterazioni emotive) (Mease 2005). La maggior parte delle ricerche sulla FM si concentra sull'intensità del dolore e sui disturbi dell'umore dei pazienti, in particolare ansia e depressione, che sono elevati nei pazienti con FM, con stime di prevalenza del 13-64% per l'ansia e del 20%-80% per la depressione (Chang et al 2015, Hadlandasmyth et al., 2020).

Numerosi studi indicano che nei pazienti con FM gli eventi di vita stressanti o i conflitti interpersonali sono elevati (Jones et al., 2009; van Houdenhove et al., 2009; Varinen et al., 2017) e tali difficoltà derivano non solo da una condizione dolorosa, spesso invalidante, ma che precede anche la FM e probabilmente contribuisce alla sua insorgenza o gravità. Ci sono differenze individuali sostanziali nella risposta alle esperienze di vita stressanti, tuttavia un meccanismo chiave è la capacità delle persone di regolare l'emotività. Le persone che hanno difficoltà ad elaborare e risolvere in modo adattativo esperienze difficili sono più sensibili agli effetti di questi fattori di stress (van Middendorp et al., 2010), mentre essere in grado di

identificare, etichettare, esprimere e riflettere sulle proprie emozioni è una regolazione emotiva adattativa.

L'alessitimia, che letteralmente significa "mancanza di parole per i sentimenti", è stata identificata per la prima volta negli anni '70 (Nemiah, 1976; Sifneos 1973) e si riferisce a un deficit in tali abilità emotive adattative. Un modello principale definisce l'alessitimia come un deficit che comprende la capacità di identificare e descrivere i propri sentimenti e una preferenza per il pensiero orientato esternamente piuttosto che verso l'introspezione (Luminet et al., 2018). Si è pensato che l'alessitimia riflettesse una regolazione emozionale disadattativa, come la soppressione, la prevenzione, l'elucubrazione (Panayotou et al., 2021; Sfarlea et al., 2019), che può contribuire all'ipervigilanza, al dolore, al disagio e alla disfunzione comportamentale (Di Tella et al., 2017; Margalit et al., 2014; Martinez et al., 2015; Rost et al., 2017), non solo nella FM, ma in una serie di condizioni dolorose e non. Le persone con alessitimia tendono anche a non avere le competenze linguistiche per etichettare le loro emozioni in modo appropriato e hanno difficoltà a distinguere le emozioni dalle sensazioni somatiche, di conseguenza possono preferenzialmente riportare dolore e altri sintomi somatici piuttosto che emozioni (Lane et al., 2018).

Sono stati definiti diversi strumenti di valutazione dell'alessitimia, ma l'autovalutazione della Toronto Alexithymia Scale 20 (TAS-20) è di gran lunga la più utilizzata (Bagby et al., 2020; El Abiddine et al., 2017; Scigala et al., 2020). La TAS-20, che era una revisione dell'originale 26-item TAS (Taylor et al 1985), produce un punteggio totale dell'alessitimia così come pure su tre aspetti o sottoscale dell'alessitimia:

(a) difficoltà di identificazione delle sensazioni (DIF), (b) difficoltà a descrivere i sentimenti (DDF) e (c) pensieri orientati all'esterno (EOT). Un punteggio totale della TAS-20 di 61 ed oltre indica una

probabile alessitimia (Taylor et al., 1988).

Numerosi studi hanno esaminato in generale l'associazione dell'alessitimia con la presenza e l'intensità del dolore cronico e questa letteratura è stata rivista e ne è stata fatta la meta-analisi (Aaron et al., 2019). Tale review, tuttavia, ha esaminato una serie eterogenea di studi sul dolore cronico e non si è riferita specificamente alla FM, né include alcuno studio sulla FM, compresi quelli recenti. Sebbene alcuni articoli riportino revisioni sistematiche della letteratura sull'alessitimia e la FM, ciascuno di questi ha trattato soltanto una manciata di studi e nessuno presenta studi di meta-analisi (Conversano et al., 2018; Di Tella & Castelli, 2013; Romagnoli et al., 2016). Pertanto, sono necessarie una revisione sistematica completa ed una meta-analisi per affrontare questioni importanti ma che non hanno risposta.

Tali domande includono se e quanto l'alessitimia è elevata nelle persone con la FM rispetto non solo alle persone sane, che è il confronto più comune, ma anche con persone che presentano altre condizioni di dolore, queste includono altre variabili, come la presenza di dolore, le interferenze riferite al dolore e la ricerca di assistenza sanitaria. Inoltre poiché l'alessitimia può rappresentare un fattore di rischio non solo per la FM, ma anche per la gravità dei suoi sintomi, una seconda domanda che una meta-analisi può affrontare è quanto l'alessitimia sia associata fortemente con l'intensità del dolore e i disturbi dell'umore, due variabili comunemente valutate dello stato di salute della FM. Affrontare queste domande illuminerà il rapporto dell'alessitimia con la FM ed i suoi sintomi e chiarirà se l'alessitimia debba essere valutata dai medici (Sarzi-Puttini et al., 2011) ed essere potenzialmente inclusa negli interventi per la FM. L'attuale revisione sistematica e l'insieme delle meta-analisi avevano tre obiettivi principali. Il primo era quello di determinare la prevalenza ed il livello medio di alessitimia nelle persone affette da FM. Il secondo è stato ricercare quanto l'alessitimia è elevata nelle persone con FM rispetto

a persone sane e rispetto a persone con altre condizioni legate al dolore. Per fornire una condizione di dolore più omogenea correlata al dolore, abbiamo anche esaminato un sottogruppo di studi che confrontava persone con FM rispetto a quelle con artrite reumatoide (RA), una condizione di dolore sistemico, ma con una fisiopatologia più chiara e molto differente.

In terzo luogo abbiamo determinato l'entità della correlazione tra l'alessitimia e l'intensità del dolore, la depressione e l'ansia tra le persone con la FM. Inoltre, poiché l'associazione dell'alessitimia con l'intensità del dolore potrebbe derivare (o essere confusa) da un effetto negativo, abbiamo esaminato questa associazione dopo aver controllato l'ansia.

2 | METODI

Questa review sistematica e l'insieme delle meta-analisi sono state condotte in accordo con gli Elementi di Segnalazioni Scelti. La dichiarazione della Review Sistematica e della Meta-Analisi (PRISMA) (Page et al., 2021) sono stati registrati su Prospero (ID: 42020139563) (Le deviazioni nelle procedure dalla registrazione originale sono annotate nei Dati S2).

2.1 | Metodo di ricerca

La rassegna sistematica ha esaminato la letteratura pubblicata tra il 1° gennaio 1970 (prima della coniazione del termine alessitimia) e il 31 maggio 2022 nei seguenti data-base: Scopus, Pubmed/MEDLINE, Embase, Web of <science e PsycINFO. Una ricerca manuale è stata anche condotta in Google Scholar e nella sezione di riferimento delle pubblicazioni.

I termini di ricerca erano una combinazione di "aleithymia" (o "alexithymic") e fibromialgia e le parole chiave della ricerca e la sintassi sono stati adattati per ogni data-base, se necessario. Vedi Tabella S1 per le strategie di ricerca specifiche dei database.

2.2 | Criteri di inclusione e di esclusione

Abbiamo inclusi gli studi solo se (1) erano peer-reviewed e pubblicati in inglese, (2) adulti esaminati (18 anni di età ed oltre), (3) è stato incluso un gruppo di studio di persone con FM che sono stati sia diagnosticati per FM o soddisfatti i criteri diagnostici auto segnalati per FM e (4) riportato, come minimo, la media di alessitimia (e SD) in quelli con FM. Abbiamo escluso gli studi che (1) presentavano una FM mista ed altre condizioni di dolore, ma non presentavano i dati separatamente nel sottoinsieme della FM o (2) presentavano solo una prevalenza di alessitimia o dati di frequenza (per es. “alta” o “bassa” classificazione) con un’analisi media e SD. Si noti che abbiamo incluso una serie di disegni, tra cui studi di casi controllati e non controllati, analizzandoli separatamente per affrontare i diversi obiettivi. Abbiamo anche incluso gli studi che utilizzano qualsiasi misura per l’alessitimia, anche se tutti gli studi identificati hanno solo utilizzato la TAS e principalmente la TAS-20, con tre studi che hanno utilizzato la TAS-26 originale (Elboga et al., 2020; Gil et al., 2008; Malt et al., 2002).

2.3 | Controllo e selezione degli studi

Tutti i titoli e gli studi sono stati valutati per la rilevanza da tre reviewer indipendenti (P.S.Y., M.H.A. e F.J.) che hanno utilizzato il software di gestione delle referenze Endnote 20 per organizzare e rivedere i titoli e gli abstract ed identificare i duplicati. Successivamente tutti i revisori hanno letto gli abstract degli studi selezionati secondo i criteri, disaccordi tra i reviewers sono stati risolti con la discussione e nel caso di mancato accordo, sono stati decisi altri due reviewers (S.A.A. e M.L.). Pertanto studi completi sono stati esaminati per l’eligibilità. Il processo di screening/selezione e la lista degli studi esclusi sono stati presentati nel diagramma di flusso di PRISMA (Figura 1) e (Tavola S2).

2.4 | Estrazione dei dati

Sono stati selezionati moduli di dati, testati su cinque articoli selezionati a caso e di conseguenza rivisti. Abbiamo estratto i seguenti dati dagli studi: nome(i) degli autori, anno di pubblicazione, paese di origine, disegno dello studio, dimensione del campione, sesso e condizione di salute/dolore dei partecipanti, M e SD della scala TAS totale e delle sottoscale e, quando disponibili, la prevalenza dell’alessitimia e i coefficienti di correlazione del totale della TAS e delle sottoscale con le misure dell’intensità del dolore, dell’ansia e della depressione dei pazienti con FM. I dati sono stati estratti separatamente da quelli con FM, i controlli sani e i controlli con altre condizioni di dolore, con quest’ultimo diviso in studi che utilizzano la scala RA come condizione di confronto e studi che si avvalgono di altri tipi di dolore (Tabella 1). Tre reviewers (P.S.Y.; M.H.A. e F.J.) hanno estratto i dati indipendentemente, secondo le linee guida della Cochrane (Higgins, 20011) e le controversie tra i revisori sono stati risolte da un altro autore. Si noti che poiché la TAS-26 ha una gamma differente della scala e delle sottoscale differenti dalla TAS-20, non potremmo unire i dati della TAS-20 con quelli della TAS-26 in alcune analisi (di prevalenza ed analisi di sottoscale). Pertanto abbiamo limitato l’estrazione e l’analisi dei dati per i tre studi della TAS-26 alle differenze standardizzate tra la FM e i gruppi di confronto e le correlazioni del punteggio totale della TAS -26 (ma non le sottoscale) con l’intensità del dolore, la depressione e/o l’ansia. Si noti inoltre che le correlazioni con l’alessitimia con l’interferenza o la disabilità sono stati riportati raramente in articoli originali e quindi non sono stati estratti o fatta la meta-analisi qui.

2.5 | Comunicazione della valutazione della qualità

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in modo

TABLE 1 Characteristics of the included studies

Author/year	Country	Pain/health condition	Sample size	Gender (% female)	Study design	Quality assessment																																																																																																																																																																																																															
Ahmed et al. (2019) ^a	India	Fibromyalgia	112	94	D, P	8																																																																																																																																																																																																															
		Other widespread pain	35	77			Atagün et al. (2012)	Turkey	Fibromyalgia	57	100	C	6	Brosschot and Aarsse (2001) ^a	Netherlands	Fibromyalgia	16	100	C, D	8	Healthy control	17	100	Chang et al. (2017)	Taiwan	Chronic widespread pain (Fibromyalgia)	58	70.7	D	7	Chronic regional pain	121	44.5	Healthy Control	51	64.7	Duruk et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	35	100	D	9	Healthy control	47	100	Chronic medical illness	54	100	Elboğa et al. (2020) ^b	Turkey	Fibromyalgia	101	94	P, C, D	7	Healthy control	40	90	Evren et al. (2006)	Turkey	Fibromyalgia	51	100	C, P	6	Federman et al. (2019)	Israel	Fibromyalgia	25	100	D, P	8	Healthy control	25	100	Galvez-Sánchez et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	67	100	D, P	9	Healthy control	32	100	Garip et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	70	82.8	C, D, P	9	Healthy control	40	80	Gil et al. (2008) ^b	Germany	Fibromyalgia	40	100	P, C	6	Horta-Baas et al. (2020) ^a	Mexico	Fibromyalgia	102	100	C, P	5	Huber et al. (2009)	Italy	Fibromyalgia	68	100	C, P	8	Malt et al. (2002) ^b	Norway	Fibromyalgia	42	100	D	7	Healthy control	48	100	Marchi et al. (2019)	Italy	Fibromyalgia	48	97.9	C, D, P	7	Healthy control	38	63.2	Rheumatic disease	41	75.6	Martínez et al. (2015) ^a	Spain	Fibromyalgia	97	95	D, C	7	Healthy control	98	100	Montoro Aguilar et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	24	100	-	8	Montoro et al. (2016)	Spain	Fibromyalgia	55	100	C, D	9	Healthy control	34	100	Orrù et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	38	80	D	6	Healthy control	38	80	Özsoy-Ünüböl et al. (2020) ^a	Turkey	Fibromyalgia	30	90	D, P	8	Healthy control	20	90	Peñacoba Puente et al. (2013)	Spain	Fibromyalgia	120	100	D	7	Healthy control	120	100	Peñacoba et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	146	100	C, D	7	Healthy control	122	100	Romeo et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	100	100	D, P
Atagün et al. (2012)	Turkey	Fibromyalgia	57	100	C	6																																																																																																																																																																																																															
Brosschot and Aarsse (2001) ^a	Netherlands	Fibromyalgia	16	100	C, D	8																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	17	100			Chang et al. (2017)	Taiwan	Chronic widespread pain (Fibromyalgia)	58	70.7	D	7	Chronic regional pain	121	44.5	Healthy Control	51	64.7	Duruk et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	35	100	D	9	Healthy control	47	100	Chronic medical illness	54	100	Elboğa et al. (2020) ^b	Turkey	Fibromyalgia	101	94	P, C, D	7	Healthy control	40	90	Evren et al. (2006)	Turkey	Fibromyalgia	51	100	C, P	6	Federman et al. (2019)	Israel	Fibromyalgia	25	100	D, P	8	Healthy control	25	100	Galvez-Sánchez et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	67	100	D, P	9	Healthy control	32	100	Garip et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	70	82.8	C, D, P	9	Healthy control	40	80	Gil et al. (2008) ^b	Germany	Fibromyalgia	40	100	P, C	6	Horta-Baas et al. (2020) ^a	Mexico	Fibromyalgia	102	100	C, P	5	Huber et al. (2009)	Italy	Fibromyalgia	68	100	C, P	8	Malt et al. (2002) ^b	Norway	Fibromyalgia	42	100	D	7	Healthy control	48	100	Marchi et al. (2019)	Italy	Fibromyalgia	48	97.9	C, D, P	7	Healthy control	38	63.2	Rheumatic disease	41	75.6	Martínez et al. (2015) ^a	Spain	Fibromyalgia	97	95	D, C	7	Healthy control	98	100	Montoro Aguilar et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	24	100	-	8	Montoro et al. (2016)	Spain	Fibromyalgia	55	100	C, D	9	Healthy control	34	100	Orrù et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	38	80	D	6	Healthy control	38	80	Özsoy-Ünüböl et al. (2020) ^a	Turkey	Fibromyalgia	30	90	D, P	8	Healthy control	20	90	Peñacoba Puente et al. (2013)	Spain	Fibromyalgia	120	100	D	7	Healthy control	120	100	Peñacoba et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	146	100	C, D	7	Healthy control	122	100	Romeo et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	100	100	D, P	7	Healthy control	107	100													
Chang et al. (2017)	Taiwan	Chronic widespread pain (Fibromyalgia)	58	70.7	D	7																																																																																																																																																																																																															
		Chronic regional pain	121	44.5																																																																																																																																																																																																																	
		Healthy Control	51	64.7																																																																																																																																																																																																																	
Duruk et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	35	100	D	9																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	47	100																																																																																																																																																																																																																	
		Chronic medical illness	54	100																																																																																																																																																																																																																	
Elboğa et al. (2020) ^b	Turkey	Fibromyalgia	101	94	P, C, D	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	40	90																																																																																																																																																																																																																	
Evren et al. (2006)	Turkey	Fibromyalgia	51	100	C, P	6																																																																																																																																																																																																															
Federman et al. (2019)	Israel	Fibromyalgia	25	100	D, P	8																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	25	100																																																																																																																																																																																																																	
Galvez-Sánchez et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	67	100	D, P	9																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	32	100																																																																																																																																																																																																																	
Garip et al. (2015) ^a	Turkey	Fibromyalgia	70	82.8	C, D, P	9																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	40	80																																																																																																																																																																																																																	
Gil et al. (2008) ^b	Germany	Fibromyalgia	40	100	P, C	6																																																																																																																																																																																																															
Horta-Baas et al. (2020) ^a	Mexico	Fibromyalgia	102	100	C, P	5																																																																																																																																																																																																															
Huber et al. (2009)	Italy	Fibromyalgia	68	100	C, P	8																																																																																																																																																																																																															
Malt et al. (2002) ^b	Norway	Fibromyalgia	42	100	D	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	48	100																																																																																																																																																																																																																	
Marchi et al. (2019)	Italy	Fibromyalgia	48	97.9	C, D, P	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	38	63.2																																																																																																																																																																																																																	
		Rheumatic disease	41	75.6																																																																																																																																																																																																																	
Martínez et al. (2015) ^a	Spain	Fibromyalgia	97	95	D, C	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	98	100																																																																																																																																																																																																																	
Montoro Aguilar et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	24	100	-	8																																																																																																																																																																																																															
Montoro et al. (2016)	Spain	Fibromyalgia	55	100	C, D	9																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	34	100																																																																																																																																																																																																																	
Orrù et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	38	80	D	6																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	38	80																																																																																																																																																																																																																	
Özsoy-Ünüböl et al. (2020) ^a	Turkey	Fibromyalgia	30	90	D, P	8																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	20	90																																																																																																																																																																																																																	
Peñacoba Puente et al. (2013)	Spain	Fibromyalgia	120	100	D	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	120	100																																																																																																																																																																																																																	
Peñacoba et al. (2018)	Spain	Fibromyalgia	146	100	C, D	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	122	100																																																																																																																																																																																																																	
Romeo et al. (2020)	Italy	Fibromyalgia	100	100	D, P	7																																																																																																																																																																																																															
		Healthy control	107	100																																																																																																																																																																																																																	

TABLE 1 (Continued)

Author/year	Country	Pain/health condition	Sample size	Gender (% female)	Study design	Quality assessment
Sayar et al. (2004)	Turkey	Fibromyalgia	50	100	C, D	9
		Healthy control	42	100		
		Rheumatoid arthritis	20	100		
Semiz et al. (2014)	Turkey	Fibromyalgia	56	92.9	C, D	7
		Rheumatoid arthritis	46	87		
Steinweg et al. (2011)	United States	Fibromyalgia	48	91.7	P, D	9
		Rheumatoid arthritis	43	69.8		
Tesio et al. (2018) ^a	Italy	Fibromyalgia	205	100	C, P	7
Tuzer et al. (2011)	Turkey	Fibromyalgia	70	100	D, P	8
		Healthy control	72	100		
		Chronic low back pain	56	100		
van Middendorp et al. (2008)	Netherlands	Fibromyalgia	403	100	D	9
		Healthy control	196	100		
Veehof et al. (2011) ^a	Netherlands	Fibromyalgia	131	93	-	6
Weiss et al. (2013)	Germany	Fibromyalgia	35	100	D	6
		Healthy control	35	100		
Yüksel et al. (2021)	Turkey	Fibromyalgia	175	72.6	P	7

Note: Study design (included relevant analyses): C, correlational; D, group mean difference/case-control studies; P, prevalence.

^aAdditional data provided by original author upon direct request.

^bStudy used the original TAS-26; all other studies used the TAS-20.

indipendente da due ricercatori che utilizzano gli strumenti del Joanna Briggs Institute (JBI; Moola et al., 2020) per gli studi trasversali (per es., quelli con un solo gruppo di studio di persone con FM) e gli studi di controllo dei casi (per studi con uno o più gruppi di controllo). Queste liste di controllo includono 8 e 10 domande che riguardano rispettivamente la presentazione dell'obiettivo, i partecipanti, la dimensione del campione e le analisi statistiche; le possibili risposte sono sì, no, poco chiare e non applicabili. Punteggi per la gamma di qualità complessiva da 0 a 8 per gli studi trasversali e da 0 a 10 per gli studi di case-control. I disaccordi tra i revisori sono stati risolti mediante la discussione e la consultazione con un terzo autore, in caso di bisogno.

2.6 | Dati mancanti

Alcuni studi avevano dati mancanti, nel qual caso abbiamo ricontrollato i seguenti dati dagli autori originali: (a) la prevalenza dell'alessitimia nei gruppi della FM; (b) la M (SD) del punteggio totale

dell'alessitimia; (c) i coefficienti di correlazione dell'alessitimia con l'intensità del dolore, l'ansia, e la depressione e/o (d): il coefficiente di correlazione dell'alessitimia con l'intensità del dolore, controllando l'anti-etichetta e/o la depressione (ad esempio correlazione parziale). Quando gli studi riportavano la mediana invece della media, abbiamo convertito la mediana in media attraverso il Box-Cox (BC) di Mecgrath et al. (2020).

2.7 | Analisi dei dati

È stato utilizzato lo STATA Corp: 17 per la meta-analisi. In primo luogo, la prevalenza dell'alessitimia nel gruppo FM è stata evidenziata e riassunta per quegli studi TAS-20 che l'hanno riportata in questo modo (utilizzando TAS-20 ≥ 6.1). Successivamente i punteggi medi della TAS totali e delle sottoscale sono stati riassunti in modo differenziato per il gruppo FM, i controlli sani e altri controlli del dolore. Una principale meta-analisi è stata condotta per determinare l'effetto della differenza nella media del punteg-

gio della TAS tra il gruppo FM ed i due gruppi di controllo: controlli sani e controlli del dolore, questi ultimi sono stati successivamente suddivisi in controlli RA ed altri controlli del dolore: queste analisi hanno calcolato la differenza media standardizzata (SMD) con intervallo di confidenza del 95% (CI). La meta-analisi è stata condotta anche per riassumere le correlazioni dell'alessitimia con l'intensità del dolore, la depressione e l'ansia solo nel gruppo FM, applicando modelli di effetto casuale Der Simonian Laird con 95% CI. Infine abbiamo controllato l'effetto negativo (ansia e/o depressione) nella correlazione dell'alessitimia con l'intensità del dolore.

Presentiamo i forest plot per visualizzare i risultati di ciascuno studio. Le statistiche dell'I² sono state utilizzate per valutare l'eterogeneità degli studi, con valori di soglia bassi (I² < 50%), medi (I² 50-74%) ed elevata eterogeneità (I² > 75%) (Higgins et al., 2003). Sulla base delle valutazioni di qualità è stata eseguita la meta-regressione, e per valutare il bias della pubblicazione sono stati utilizzati i test di regressione di Egger e i grafici ad imbuto (con il livello di significatività di 0.1; Egger et al 1997). Per verificare la presenza di bias per la pubblicazione, l'analisi del taglio e del riempimento è stata condotta mediante uno stimatore lineare. Le interpretazioni dell SMD erano basate sui criteri di Cohen (1998) per i criteri dimensionali (piccolo = 0,20, medio = 0,50, grande = 0,80, e molto grande = 1,30). L'entità della correlazione è stata interpretata come piccola (0.10), media (0.30), grande (0.50) e molto grande (0.70).

3 | RISULTATI

3.1 | Selezione degli studi

Come mostrato nella Figura 1 sono stati identificati un totale di 758 risultati dai data-base bibliografici e sono stati trovati altri cinque articoli aggiuntivi attraverso altre fonti. Dopo aver rimosso 195 duplicati, 483 articoli basati sullo screening astratto e due

per altri motivi, sono stati richiesti un totale di 83 articoli per la revisione totale, 79 sono stati recuperati e rivisti. Dopo la revisione completa, 47 articoli sono stati esclusi, lasciando 32 articoli per questa recensione e meta-analisi. Abbiamo contattato gli autori di 24 articoli per ottenere più dati, 9 hanno fornito i dati necessari. Si noti che tra gli articoli esclusi c'erano una serie di studi di Castelli e colleghi (Castelli et al., 2012; Di Tella et al., 2017; Di Tella, Enrici, et al., 2018; Di Tella, Tesio, et al., 2018; Ghiggia et al., 2017), che avevano sovrapposizioni di esempi di FM, poiché questi autori hanno ampliato il loro campione nel corso degli anni. Abbiamo mantenuto l'articolo finale di questa serie di studi (Tesio et al., 2018) per l'analisi.

3.2 | Caratteristiche dello studio

Come si può vedere nella Tabella 1, 14 dei 32 studi hanno riportato la prevalenza dell'alessitimia nel gruppo della FM. Inoltre 24 dei 32 studi hanno

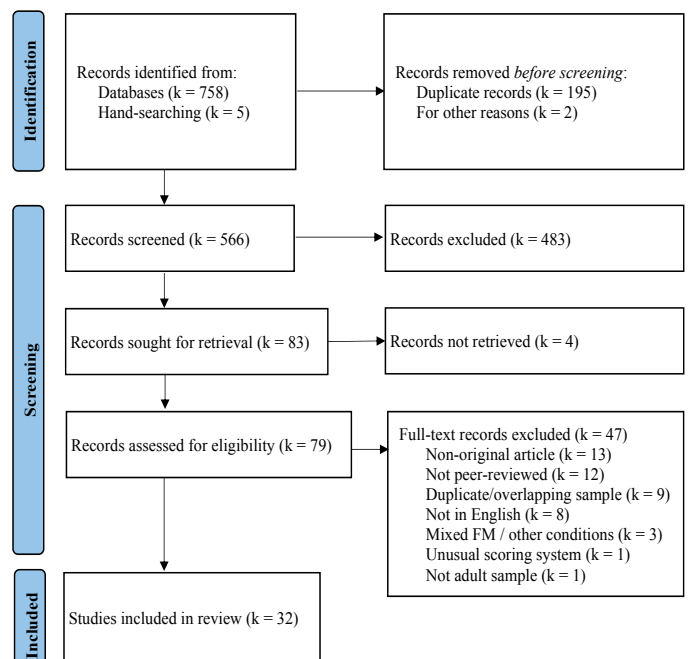


FIGURE 1 Search and screening process

confrontato la FM con uno o due gruppi di controllo: 20 studi hanno avuto un gruppo di controllo dei pazienti sani e 7 studi hanno avuto un gruppo di controllo del dolore, tra cui 4 con artrite reumatoide (RA), 1 con altre condizioni di dolore diffuse, 1 con dolore regionale e 1 con lombalgia cronica.

I 7 studi con i controlli del dolore sono stati raggruppati per una prima meta-analisi e successivamente sono stati suddivisi in 4 studi con RA e 3 con altre condizioni di dolore e ogni sottoinsieme meta-analizzato. (Si noti che 5 dei 7 studi sul controllo del dolore hanno esaminato la TAS -20 totale e tre sottoscale, mentre uno studio (Semiz et al., 2014) ha esaminato la TAS-20 totale ma non le sottoscale, e uno studio (Chang et al., 2017) ha esaminato le sottoscale della TAS-20 ma non quella totale).

Un totale di 6 studi ha riportato coefficienti di correlazione all'interno del gruppo FM tra il punteggio totale della TAS ed ansia (6 per la TAS totale e 10-12 per le sottoscale TAS-20) e depressione (8 per la TAS totale e 10-11 per le sottoscale TAS-20). Infine, gli autori di tre studi (Horta-Baas et al., 2020; Martinez et al., 2015; Tesio et al., 2018) a seguito di una richiesta ci hanno fornito correlazioni parziali tra le variabili della TAS-20 e l'intensità del dolore, con il controllo dell'ansia. (Nessuno ha fatto controlli sulla depressione).

3.3 | Prevalenza dell'alessitimia nella FM

La presenza dell'alessitimia nella FM si basava sulla percentuale di persone che hanno ottenuto 61 punti o più sul punteggio totale della TAS-20.

La prevalenza dell'alessitimia riportata nella FM variava dal 19% (Huber et al., 2009) al 92% (Yuksel et al., 2021) e la prevalenza media complessiva era del 48% (95% CI = 0,37- 0,59). Tra gli studi è stata osservata un'elevata eterogeneità ($I^2 = 94,89\%$, valore $Q = 549,11$, $df = 13$, $p = 0,00$).

3.4 | Confronto della FM con controlli sani e con controlli del dolore sui livelli medi dell'alessitimia

I valori medi del totale TAS e delle sottoclassi TAS-20 per i gruppi della FM, nonché i controlli sani e i controlli del dolore sono presentati nella Tabella 2 e nelle Figure S1a-h. La Tabella 3 mostra il confronto meta-analitico tra i gruppi FM e i controlli, mentre la Figura 2 mostra il riepilogo del grafico del forest plot delle analisi solo per il totale TAS. Un totale di studi comparati con una media totale tra FM e controlli sani e da 10-12 studi hanno anche riportato il confronto su uno o più delle tre sottoscale della TAS-20. I risultati di queste meta-analisi hanno rivelato che i punteggi totali della TAS erano significativamente più alti rispetto ai controlli sani (effetto significativo: $SMD = 1,00$; 95% CI: da 0,79 a 1,22), con media ad elevata eterogeneità ($I^2 = 77,29\%$, Q valore = 63,66, $df = 16$, $p = 0,00$). Per quanto riguarda le sottoscale della TAS -20, rispetto ai controlli sani, il gruppo FM ha avuto significativamente più alto DIF (effetto grande/ molto grande: $SMD = 1.09$, 95% CI: 0.85 – 1.33), DDF (effetto medio/grande: $SMD = 0.59$, 95% CI: 0.43-0.76) ed EOT (piccolo effetto: $SMD = 0.23$, 95% CI: 0.01-0.45). Per maggiori dettagli, vedere Figure S2a-d. Qui l'eterogeneità era alta per DIF ma media per le altre sottoclassi.

Il test di Egger ha suggerito la probabilità di errori di pubblicazione nel confronto per il punteggio totale della TAS. Inoltre, come mostrato nella Tabella 3 e nella Figura 2, un totale di 6 studi ha confrontato la FM con controlli sul dolore sul totale della TAS, con 4 di questi studi che confrontano la FM con la RA, I risultati di queste meta-analisi hanno rivelato che il gruppo della FM aveva punteggi totali TAS significativamente più alti rispetto ai 6 controlli del dolore (piccolo effetto: $SMD = 0,35$; 95% CI: 0,04-0,65), con eterogeneità media. Si noti che i 4 studi che hanno confrontato la FM alla RA (Marchi et al., 2019; Sayar et al., 2004; Semiz et al., 2014; Steinweg

TABLE 2 Pooled alexithymia total and subscale scores in FM, healthy controls and controls with other pain-related problems

Groups	Pooled TAS-20 total and subscale scores	Number of studies	Number of participants	Mean (lower limit–upper limit)	Heterogeneity		
					I ² %	p value	Q value (df)
Fibromyalgia	Total score	24	1764	55.90 [53.62–58.18]	92.24	0.001	199.26 (23)
	DIF	20	1872	21.04 [19.89–22.19]	91.62	0.001	210.30 (19)
	DDF	19	1848	14.52 [13.93–15.10]	83.20	0.001	106.45 (18)
	EOT	18	1434	21.02 [19.65–22.38]	97.25	0.001	714.03 (17)
Healthy control	Total score	14	667	42.67 [39.57–45.77]	94.14	0.001	199.08 (13)
	DIF	11	764	13.62 [12–15.23]	94.98	0.001	175.41 (10)
	DDF	11	764	11.76 [10.98–12.54]	87.41	0.001	75.84 (10)
	EOT	9	521	19.36 [17.89–20.83]	94.63	0.001	156.43 (8)
Pain control, total	Total score	6	241	53.36 [49.18–57.54]	91.51	0.001	59.22 (5)
	DIF	6	316	18.55 [17.26–19.85]	1.95	0.001	19.88 (5)
	DDF	6	316	13.53 [12.56–14.50]	79.81	0.001	26.92 (5)
	EOT	6	316	21.31 [19.77–22.85]	92.80	0.001	84.93 (5)
Pain control, RA	Total score	4	150	50.97 [46.50–55.44]	89.68	0.001	27.25 (3)
	DIF	3	104	17.66 [16.32–19.00]	56.70	0.10	4.68 (2)
	DDF	3	104	13.20 [11.71–14.69]	83.07	0.001	1367 (2)
	EOT	3	104	19.94 [18.31–21.57]	87.64	0.001	16.20 (2)
Pain control, other	Total score	2	91	58.54 [56.21–60.86]	0.00	0.33	0.93 (1)
	DIF	3	212	19.49 [17.57–21.42]	76.17	0.01	9.11 (2)
	DDF	3	212	14.22 [12.22–16.22]	87.99	0.001	8.32 (2)
	EOT	3	212	22.76 [21.51–24.00]	72.33	0.04	6.58 (2)

Abbreviations: DIF, difficulty identifying feelings; DDF, difficulty describing feelings; EOT, externally oriented thinking; RA, Rheumatoid arthritis.

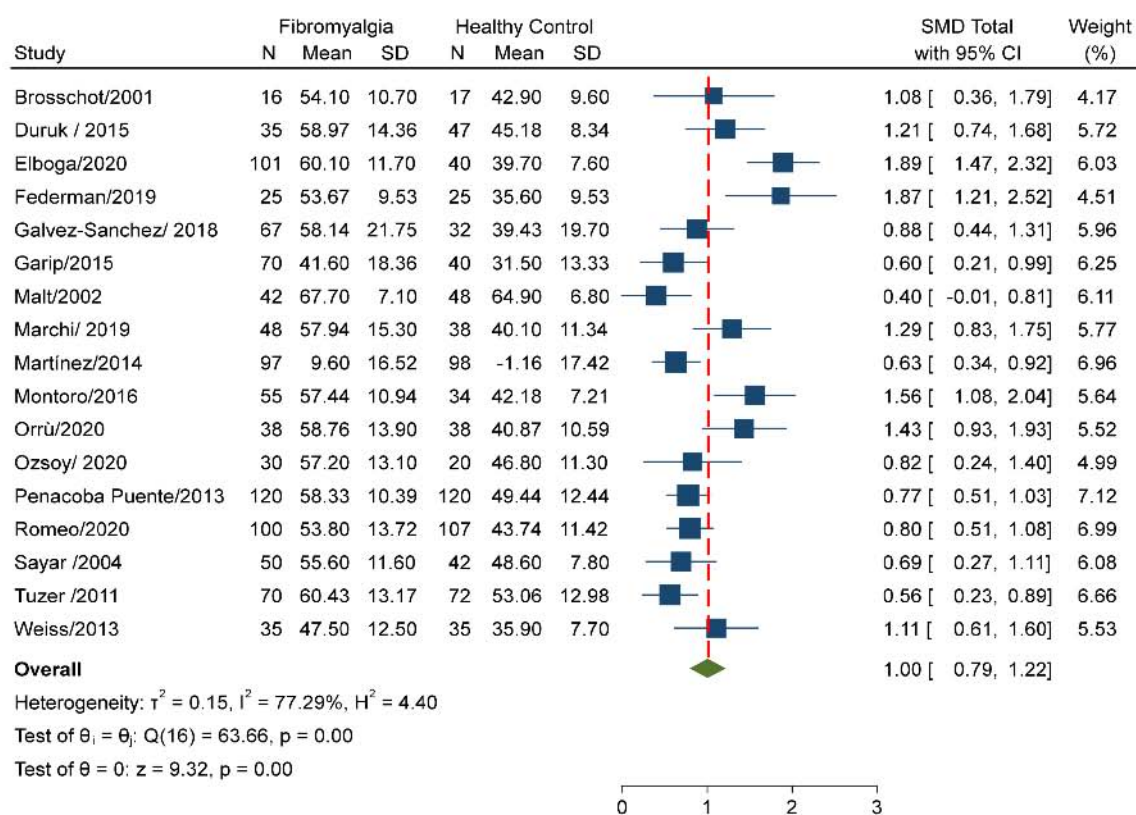
TABLE 3 Meta-analysis of differences in TAS total and subscale scores between FM and control groups

	Pooled TAS total and subscale scores	Number of studies	SMD (lower limit–upper limit)	Heterogeneity			Trim and fill		
				I ² %	Q value (df)	p value	Egger χ^2 (prob)	Before imputing	After imputing
FM versus Healthy control	Total score	17	1 [0.79–1.22]	77.29	63.66 (16)	0.001	2.42 (0.01)	—	—
	DIF	12	1.09 [0.87–1.31]	78.89	48.15 (11)	0.001	2.29 (0.02)	—	—
	DDF	12	0.59 [0.43–0.76]	64.13	29.42 (11)	0.001	1.93 (0.05)	—	—
	EOT	10	0.23 [0.01–0.45]	72.72	37.11 (9)	0.001	1.27 (0.20)	—	—
FM versus Pain control—Total	Total score	6	0.35 [0.04–0.65]	70.15	16.70 (5)	0.01	0.82 (0.41)	—	—
	DIF	6	0.40 [0.24–0.56]	2.69	5.47 (5)	0.001	0.86 (0.38)	—	—
	DDF	6	0.22 [0.07–0.38]	0.00	3.49 (5)	0.62	–0.20 (0.83)	—	—
	EOT	6	–0.08 [–0.25–0.08]	9.93	4.88 (5)	0.43	0.24 (0.80)	—	—
FM versus Pain control-RA	Total score	4	0.49 [0.08–0.91]	72.41	11.34 (3)	0.01	–0.01 (0.98)	0.49 (0.07–0.90)	0.59 (0.21–0.97)
	DIF	3	0.51 [0.22–0.81]	22.55	2.51 (2)	0.29	0.80 (0.49)	—	—
	DDF	3	0.15 [–0.11–0.41]	4.02	2.25 (2)	0.32	1.35 (0.17)	0.15 (–0.10–0.41)	–0.05 (–0.36–0.26)
	EOT	3	–0.04 [–0.30–0.21]	0.00	0.85 (2)	0.65	0.92 (0.35)	—	—
FM versus Pain control-other	Total score	2	0.09 [–0.16–0.35]	0.00	0.01 (1)	0.93	a	—	—
	DIF	3	0.34 [0.13–0.54]	4.48	1.93 (2)	0.001	–1.25 (0.21)	—	—
	DDF	3	0.27 [0.07–0.47]	0.00	0.71 (2)	0.70	–0.83 (0.40)	0.26 (0.07–0.46)	0.35 (0.19–0.51)
	EOT	3	–0.12 [–0.40–0.16]	48.81	3.90 (2)	0.14	–1.26 (0.20)	—	—

Note: a, parameter estimation for egger test was not presented here due to the following error 'convergence not achieved during tau2 estimation'.

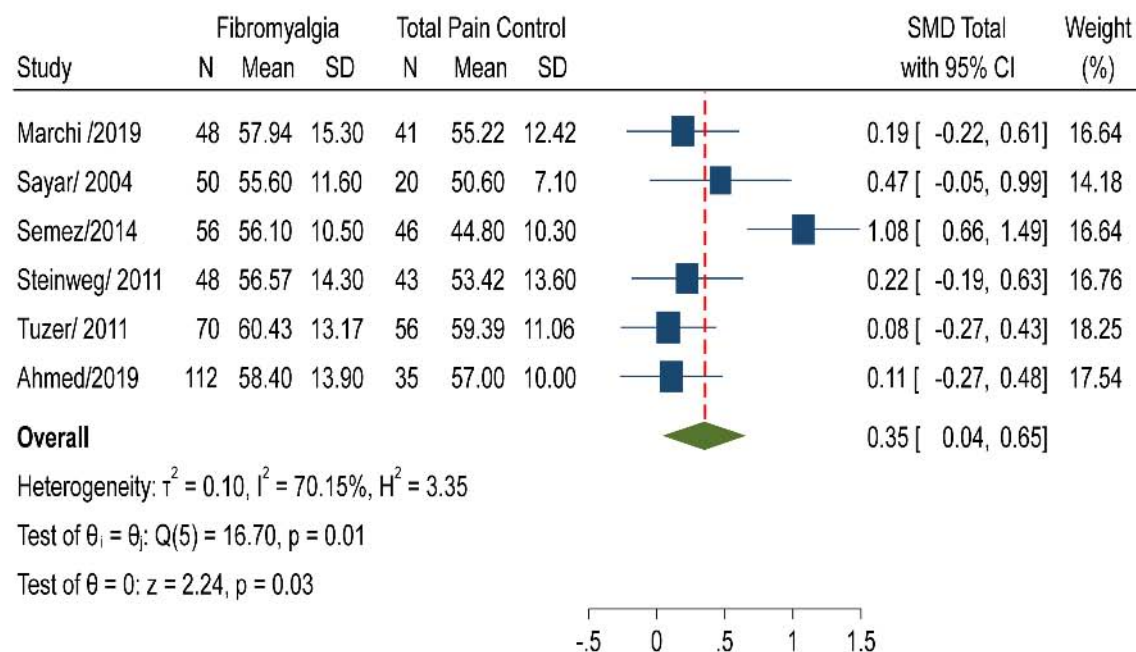
Abbreviations: DIF, difficulty identifying feelings; DDF, difficulty describing feelings; EOT, externally oriented thinking.

(a) *FM vs. Healthy Controls*



Random-effects REML model

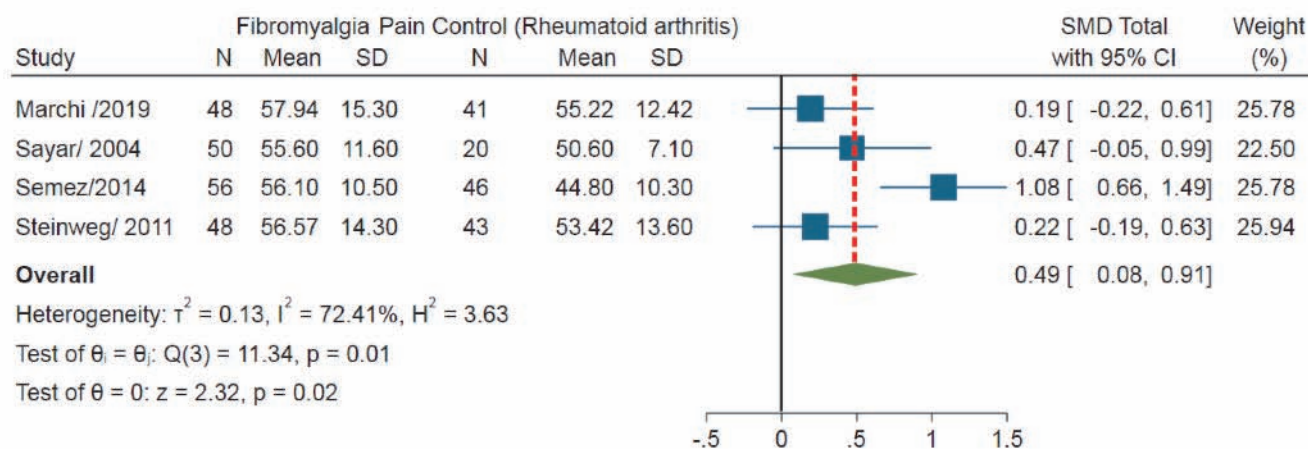
(b) *FM vs. Other-pain Controls*



Random-effects REML model

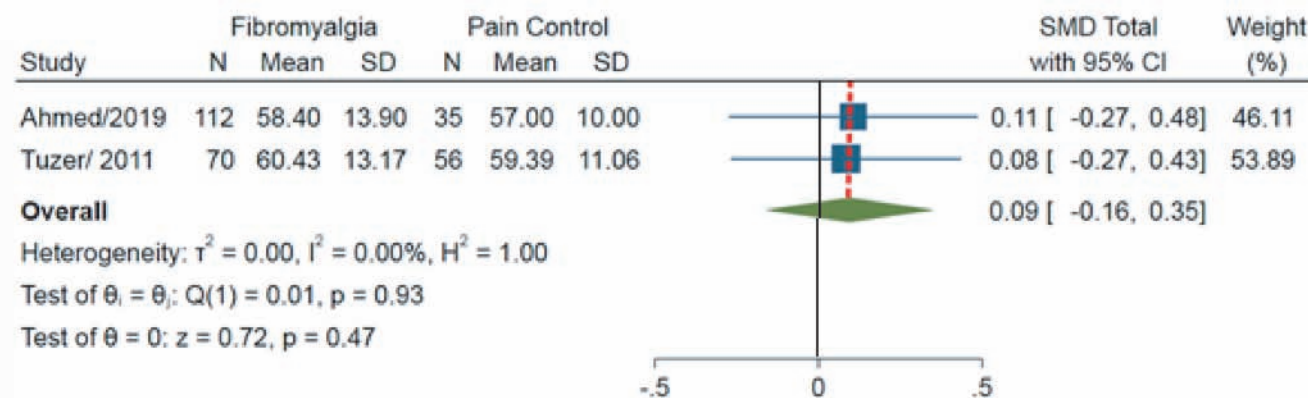
FIGURE 2 Comparisons between people with FM and healthy controls (a), pain controls, total (b), pain controls, RA (c) and pain controls, other (d) in TAS total scores

(c) *FM vs. Pain Controls-RA*



Random-effects REML model

(d) *FM vs. Pain Controls- Other*



Random-effects REML model

FIGURE 2 (Continued)

et al., 2011) hanno avuto una differenza media significativa (SMD 0,49; 95% CI: 0,08-0,91) in un punteggio totale TAS, considerando che i 2 studi che hanno confrontato la FM con altri tipi di dolore (Ahmed et al., 2019; Chang et al., 2017) hanno rivelato soltanto una differenza molto piccola, non significativa (SMD 0,09; 95% CI: 0,16 a 0,35). Per maggiori dettagli, inclusi i confronti della FM ai controlli del dolore sulle sottoscale del TAS-20, vedi Tabella 3 e la Figura S3a-h.

Il test di Egger ha rivelato possibili bias di pubblicazione rispetto al punteggio totale TAS e DDF sia nella RA che in altri controlli del dolore.

Le analisi di trim e fill hanno suggerito che 1 studio su 3 nel gruppo di controllo del dolore e 1 su 5 studi nel gruppo RA sono probabilmente mancanti.

3.5 | Correlazione dell'alessitimia con intensità del dolore, ansia e depressione nella FM

Le meta-analisi successive sono state condotte per approfondire l'associazione tra l'alessitimia ed i tre indicatori sintomatici tra le persone con la FM: l'intensità del dolore, la depressione e l'ansia.

La Tabella 4 e le Figure S4a-f presentano i risultati di

TABLE 4 Summary of meta-analysis of correlations between alexithymia total and subscale scores with variables of interest

Variable	Pooled TAS total and subscales	Number of studies	Number of participants	Effect size correlations (lower limit–upper limit)	Heterogeneity			Egger z (prob)	Trim and fill	
					I^2	Q value (df)	p value		Before imputing	After imputing
Pain intensity	Total score	6	478	0.24 (0.12–0.36)	0.00	0.92 (5)	0.92	0.00 (0.99)		
	DIF	6	602	0.24 (0.16–0.32)	0.01	0.95 (5)	0.97	–0.06 (0.95)		
	DDF	6	602	0.18 (0.10–0.26)	5.27	5.95 (5)	0.31	–0.42 (0.67)		
	EOT	6	602	0.11 (0.03–0.19)	0.00	1.79 (5)	0.88	0.08 (0.93)		
Anxiety	Total score	4	240	0.50 (0.22–0.78)	86.95	19.09 (3)	0.001	–0.44 (0.66)		
	DIF	10	859	0.48 (0.37–0.60)	82.33	41.58 (9)	0.001	–1.57 (0.11)		
	DDF	9	791	0.37 (0.30–0.45)	35.50	13.31 (8)	0.10	–2.60 (0.009)		
	EOT	8	736	0.24 (0.12–0.36)	82.37	59.16 (7)	0.001	2.87 (0.004)		
Depression	Total score	7	451	0.41 (0.21–0.60)	93.21	111.55 (6)	0.001	1.53 (0.12)		
	DIF	9	791	0.46 (0.35–0.58)	77.98	36.50 (8)	0.001	–1.57 (0.11)		
	DDF	8	736	0.37 (0.30–0.44)	40.32	11.38 (7)	0.12	–2.60 (0.009)	0.37 (0.29–0.44)	0.40 (0.31–0.50)
	EOT	8	736	0.22 (0.14–0.29)	33.29	10.70 (7)	0.15	1.40 (0.16)		

Abbreviations: DDF, difficulty describing feelings; DIF, difficulty identifying feelings; EOT, externally oriented thinking.

queste analisi. Per l'intensità del dolore piccole/medie correlazioni positive significative sono state trovate con la TAS totale ($r = 0,24$, 95% CI: 0,12 – 0,36), DIF ($r = 0,24$, 95% CI: 0,16–0,32) e DDF ($r = 0,18$, 95% CI: 0,10–0,26). C'era una piccola ma significativa correlazione positiva tra l'EOT e l'intensità del dolore ($r = 0,11$; 95% CI: 0,03–0,19).

Tutte queste associazioni avevano bassa/nessuna eterogeneità. Ci sono state significative correlazioni positive tra i punteggi TAS e l'ansia, che vanno da piccolo/medio per l'EOT ($r = 0,24$; 95% CI: 0,12–0,36) a quasi grande per la TAS totale ($r = 0,50$; 95% CI: 0,22–0,78) ed il DIF ($r = 0,48$; 95% CI: 0,37–0,60); l'eterogeneità era alta per il totale TAS, DIF ed EOT. Infine, le relazioni tra l'alestitimia e la depressione variavano da piccolo/medio (EOT: $r = 0,22$; 95% CI: 0,14–0,29) a quasi grande per la TAS totale ($r = 0,41$; 95% CI: 0,21–0,60) e il DIF ($r = 0,46$; 95% CI: 0,35–0,58); l'eterogeneità variava da bassa ad alta.

Il test di Egger ha rilevato possibili bias di pubblicazione nella correlazione di EOT con l'ansia e la depressione. Infine, per le correlazioni parziali tra l'alestitimia e l'intensità del dolore sono state fornite dagli autori di tre studi e tutti hanno controllato l'ansia. La correlazione parziale di tutte e quattro le variabili della TAS con l'intensità del dolore è stata ridotta a poco e non significativa: TAS totale ($p = a$

0,08, 95% CI: 0,01 a 0,18), DDF ($p = 0,07$, 95% CI: 0,03 a 0,017) ed EOT ($p = 0,05$, 95% CI: 0,05 a 0,05).

3.6 | Valutazione della qualità

Le valutazioni di qualità variano da 5 a 8 per gli studi trasversali e di correlazione ($M = 6,81$, $SD = 1,07$; mediana = 7) e da 6 a 9 per gli studi di controllo ($M = 7,87$, $SD = 0,94$; mediana = 8). I risultati delle analisi di meta-regressione hanno dimostrato che la valutazione della qualità degli studi non è associata in modo evidente alla media dei punteggi dell'alestitimia dei gruppi FM ($B = 0,79$, $p = 0,47$, 95% CI = 0,25 – 0,17) o le correlazioni tra l'alestitimia e l'intensità del dolore ($B = 0,03$, $p = 0,09$, 95% CI = 0,005 a 0,006), l'ansia ($B = 0,01$, $p = 0,63$, 95% CI = 0,06 a 0,06).

4 | DISCUSSIONE

La ricerca che esamina l'associazione dell'alestitimia con la presenza e la severità della FM è cresciuta sostanzialmente negli ultimi anni, come pure il settore ha riconosciuto l'importanza della regolazione emotiva in questa sindrome di sensibilizzazione centrale. Abbiamo cercato di riassumere la ricerca prin-

principale disponibile per chiarire il ruolo dell'alesstitimia nella FM. In primo luogo la nostra revisione sistematica di 32 studi originali ha esaminato la prevalenza dell'alesstitimia nella FM, basata su un punteggio minimo ampiamente usata nella TAS-20.

Abbiamo poi esaminato il grado secondo il quale l'alesstitimia aumenta nelle persone con la FM, comparato con i controlli sani e poi con un gruppo di controllo più rigoroso di persone con altre condizioni di dolore e successivamente concentrandoci specificatamente su studi che avevano controlli con la RA. Infine abbiamo studiato la grandezza dell'associazione tra l'alesstitimia con l'intensità del dolore, la depressione e l'ansia nelle persone con FM. Se l'alesstitimia è associata specificamente alla presenza della FM o alla sua gravità piuttosto che a qualsiasi altra condizione dolorosa, allora l'alesstitimia dovrebbe essere maggiormente considerata rispetto alla FM nelle persone sane ed in quelle con altri tipi di dolore e con lo stato d'animo negativo.

Sebbene i precedenti lavori sulla FM (Conversano et al., 2018; Di Tella e Castelli 2013, 2016; Romagnoli et al., 2016) abbiano discusso il possibile ruolo dell'alesstitimia, la revisione sistematica corrente e l'insieme delle meta-analisi sono state le prime ad esaminare e quantificare direttamente queste relazioni. Abbiamo scoperto che l'alesstitimia è molto diffusa nella FM; mediamente il 48% delle persone con FM presentavano alesstitimia e il punteggio totale medio della TAS-20 è stato superiore a 55. Sia la prevalenza che la media sono sostanzialmente superiori rispetto alla popolazione generale (Marques et al., 2017). La nostra meta-analisi ha confermato che l'alesstitimia è sicuramente maggiore di 1 SD in persone con la FM piuttosto che in persone sane. Le persone sane, tuttavia, differiscono da quelle con la FM per molti motivi, tra cui il fatto di avere un problema di salute cronica, cercare ed ottenere cure mediche, prendere farmaci, avere restrizioni sulle attività della vita e, naturalmente, vivere con dolore cronico. Quindi un'analisi complementare ha confrontato persone

con la FM e coloro che hanno un problema di dolore cronico differente (non la FM). In particolare, l'alesstitimia era significativamente più alta nella FM rispetto ai controlli con dolore ad un livello piccolo/medio (0,35 SD). Importante, tuttavia, dopo aver diviso gli studi di controllo del dolore in quelli con la RA rispetto ad altre condizioni di dolore, la differenza dell'alesstitimia tra la FM e la RA era di media grandezza (0,49 SD), mentre non c'era differenza tra la FM ed altri controlli del dolore. Questo modello può derivare dal fatto che la RA è una condizione di dolore autoimmune, principalmente nocicettivo, mentre le altre condizioni di dolore erano più simili alla FM, che probabilmente comporta una maggiore nociplasticità e la sensibilizzazione centrale. La chiara differenza dell'alesstitimia tra la FM e la RA suggerisce che l'alesstitimia non è probabilmente dovuta esclusivamente a una condizione dolorosa, piuttosto l'alesstitimia sembra essere associata ad un dolore centralizzato o primario, che si pensa possa essere associato con un trauma o ad una disregolazione emotiva, rispetto a condizioni di dolore secondario o su un dolore basato su una patologia come la RA (Lumley & Schubiner, 2019a; Walker et al., 1997; Yunus, 2007).

Resta possibile, tuttavia, che la FM potrebbe essere semplicemente una condizione di dolore più grave di RA, e che l'alesstitimia è legata alla maggiore gravità del dolore piuttosto che ad un tipo sottostante il meccanismo di dolore.

Con quali meccanismi l'alesstitimia potrebbe essere collegata alla FM? La FM è riconosciuta come una complessa condizione biopsicosociale, e si ritiene che i processi psicosociali contribuiscano sostanzialmente alla condizione, almeno per molte persone. Ci sono molte prove che indicano che le persone con FM presentano una prevalenza di avversità di vita (trauma, abuso, vittimizzazione, conflitto di relazione) sia da bambini che in età adulta (von Houdenhove et al., 2009; Varinen et al., 2017). Tale avversità contribuisce a un processo emotivo mal

adattativo, che a sua volta può compromettere la capacità di adattarsi o risolvere i traumi, gli stress e i conflitti. Tale incapacità di regolare in modo adattativo le emozioni può disregolare i sistemi neurali, inclusi sia il dolore centrale che i sistemi regolatori ed il sistema nervoso autonomico, contribuendo alla FM. Inoltre, la difficoltà di identificare e descrivere i sentimenti può portare a un'errata interpretazione delle sensazioni somatiche, che accompagnano le emozioni come riflesso di sintomi somatici problematici e di un problema di salute (Lumley et al., 1996). La tendenza a ignorare, evitare o ad essere confusi dai processi emotivi può portare a una maggiore esperienza e segnalazione dei sintomi somatici (Di Tella & Castelli, 2016, Lane et al., 2018, Lumley et al., 1996). Si dovrebbe riconoscere, tuttavia, che i sintomi complessi e altamente dirompenti della FM contribuiscono anche a problemi della regolazione emotiva e possibilmente all'alessitimia, e la letteratura attuale, composta da studi trasversali di correlazione e di controllo dei casi, non è in grado di chiarire tali processi causali (Varinen et al., 2017).

L'alessitimia ha mostrato correlazioni positive medio/grandi con sintomi autoriferiti di distress emotivo, depressione e ansia e una correlazione positiva piccola/media con l'intensità del vissuto del dolore. L'associazione dell'alessitimia con depressione/ansia può essere dovuta, in parte, a deficit nella regolazione emotiva, lasciando la persona in uno stato cronicamente alterato emotivamente, cioè vivendo depressione, ansia e altre esperienze soggettive angoscianti.

L'alessitimia danneggia anche la comunicazione interpersonale, che può causare difficoltà relazionali o mancanza di supporto, alterando ulteriormente il disagio. La correlazione positiva, ma piccola, tra l'alessitimia e l'intensità del dolore indica che l'alessitimia può aumentare l'esperienza del dolore, forse aumentando l'attivazione diretta delle vie neurali centrali che migliorano la percezione del dolore, aumentando l'effetto negativo, aumentando l'eccita-

zione fisiologica indotta dall'emozione o distorcendo la segnalazione dei sintomi somatici. Il fatto che l'associazione dell'alessitimia con l'ansia/depressione potrebbe derivare dal fatto che gli stati emotivi sono sostanzialmente influenzati dall'abilità di regolazione emotiva, mentre il dolore è multi determinato e influenzato non solo da fattori emotivi, ma anche da processi somatici (genetica, nocicezione) nonché di attribuzione e da processi sociali/culturali.

Si noti, tuttavia, che la nostra meta-analisi di tre studi ha rivelato che una volta che l'ansia è stata controllata, la relazione positiva tra l'alessitimia e l'intensità del dolore è diminuita a una grandezza piccola e non significativa. Questa scoperta è coerente con i risultati di Aaron et al. (2019) nella loro meta-analisi dell'alessitimia e in generale sul dolore cronico ed è stata discussa come una ricerca relativamente comune nella più ampia letteratura sull'alessitimia (Lumley 2000).

L'osservazione che gli effetti negativi (come, ad esempio, ansia e depressione) possono rappresentare una relazione tra l'alessitimia e la FM ha diverse interpretazioni possibili. I deficit Alessitimici nelle capacità di regolazione emotiva possono generare uno stato affettivo negativo diffuso che poi può contribuire alla FM; che è un effetto negativo che potrebbe mediare l'effetto causale dell'alessitimia sulla FM. Tuttavia i processi causali possono verificarsi nella direzione opposta e l'effetto negativo derivante dall'aver una condizione dolorosa, invalidante e spesso stigmatizzante la FM potrebbe contribuire all'alessitimia. Una terza spiegazione è che l'effetto negativo è un "confound" nella relazione tra i propri vissuti dell'alessitimia, la salute ed il dolore, soprattutto perché la formulazione della voce della TAS-20 (e TAS -26) ha qualche bias verso l'effetto negativo. Purtroppo, nessuno studio sull'alessitimia e la FM ha utilizzato misure diverse dalla TAS, il che limita la nostra capacità di esaminare ulteriormente la questione. L'alessitimia è costituita

da diverse sottoscale, che non erano uniformemente correlate alla presenza o alla gravità della FM. La sottoscala della TAS-20 di difficoltà nell'identificare i sentimenti era quella più strettamente correlata e la difficoltà nel descrivere i sentimenti aveva associazioni alquanto più piccole. Al contrario, il pensiero orientato all'esterno aveva associazioni molto più piccole con la FM e la sua gravità, e talvolta non era significativo (ad es., nel confronto tra la FM ed i controlli del dolore). Questo modello di associazione della sottoscala della TAS con misure di criteri relativi alla salute è stata ripetutamente trovata in letteratura (Bagby et al., 2020), forse a causa del fatto che DIF e DDF sono più correlate (associate rispettivamente a un alto effetto negativo e a un basso effetto positivo), mentre l'EOT lo è più per un effetto cognitivo (ad es. scarsa apertura). Queste associazioni di sottoscale evidenziano l'importanza della disregolazione delle emozioni di per sé in presenza e severità della FM (Bagby et al., 1994), piuttosto che lo stile cognitivo.

Questa revisione e i suoi risultati presentano implicazioni cliniche. L'alessitimia può contribuire alla presenza e alla severità della FM, suggerendo che gli interventi basati sull'evidenza per la FM dovrebbero mirare all'alessitimia, in particolare i suoi due aspetti emotivi (difficoltà ad identificare e descrivere le emozioni). È possibile che aiutare i pazienti con l'alessitimia per aumentare la loro consapevolezza emotiva, l'identificazione, la divulgazione, l'espressione e l'elaborazione può ridurre i sintomi della FM. Ad esempio, diversi studi indicano i benefici con riduzione dei sintomi che hanno avuto i pazienti con la FM impegnati in una scrittura emotiva o espressiva su esperienze stressanti o traumatiche (Broderick et al., 2004, Gilles et al., 2006). Diversi studi clinici indicano anche il beneficio dell'accesso alle terapie psicologiche che aiutano i pazienti con la FM, all'apertura e all'elaborazione delle emozioni stress e trauma correlate (Hsu et al., 2010; Lumley et al., 2008). In particolare, la Consapevolezza Emotiva e la

Terapia (EAET; Lumley & Schubiner, 2019b) si è visto che portano a maggiori significativi miglioramenti clinici nei sintomi della FM, comparati non solo a un controllo attivo della condizione, ma anche a diverse misure secondarie legate al dolore, rispetto alla terapia cognitivo-comportamentale per la FM (Lumley et al., 2017).

La letteratura disponibile e la nostra revisione hanno diverse limitazioni. In primo luogo, i nostri criteri di inclusione escludono alcuni articoli come quelli non in inglese. In secondo luogo, sebbene la FM sia molto diffusa più nelle donne che negli uomini, solo 12 dei 32 studi in questo lavoro reclutavano sia donne che uomini, e anche in questi studi, meno del 15% dei partecipanti, in media, erano uomini. Pertanto le nostre conclusioni si applicano principalmente alle donne con la FM. In terzo luogo, come discusso in precedenza, l'uso esclusivo di una misura di autostima per l'alessitimia (TAS-20 e TAS-26) potrebbe aumentare alcune delle associazioni osservate e sarebbe auspicabile l'uso di misure eterovalutative (Haviland et al., 2002) o interviste strutturate (Bagby et al., 2006) per valutare l'alessitimia. In quarto luogo, alcune delle meta-analisi erano basate relativamente su pochi studi, in particolare il confronto della FM con la RA e con altri controlli e la correlazione parziale dell'alessitimia ed il controllo dell'ansia. Inoltre i dati non erano disponibili per controllare l'intensità del dolore (o altre possibili differenze come le anamnesi di trauma) nei confronti della FM con controlli con altre condizioni di dolore. Pertanto, questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. In quinto luogo, abbiamo rilevato una sostanziale eterogeneità in alcune analisi, suggerendo ulteriore cautela nell'interpretazione. Infine sappiamo soltanto che l'alessitimia è correlata con la presenza e la gravità della FM e la causalità non dovrebbe essere considerata. È possibile che l'alessitimia, o presentazioni cliniche simili all'alessitimia, possano svilupparsi a causa di gravi dolori, disabilità o depressione o che qualche terza variabile

come lo sviluppo di un trauma, contribuisca sia all'alessitimia che alla FM.

Nel complesso, i risultati dell'attuale revisione sistematica e meta-analisi indicano che l'alessitimia è sostanzialmente elevata nelle persone con FM, rispetto non solo ai controlli sani, ma anche alle persone con una malattia di base, come un problema secondario al dolore (RA). Inoltre, l'alessitimia è positivamente correlata al disagio e all'intensità del dolore nelle persone con la FM. Si raccomanda che i medici non si occupino soltanto del dolore, della depressione e dell'ansia nelle persone con FM, ma soprattutto dei fattori di stress della vita e dei conflitti interpersonali nella loro vita e dei processi emotivi (ad es., consapevolezza, identificazione ed espressione) che tali persone usano. È probabile che i risultati migliori dell'intervento si verifichino con l'ottimizzazione di tali processi emotivi.

Informazioni sul lavoro svolto dai singoli autori per la preparazione dell'articolo, sui finanziamenti e sugli eventuali conflitti di interesse sono stati indicati nel testo originale e sono reperibili nel sito dell'Editore a questo link: <https://doi.org/10.1002/ejp.2064>

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

BIBLIOGRAFIA

- Aaron, R. V., Fisher, E. A., De La Vega, R., Lumley, M. A., & Palermo, T. M. (2019). Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 160(5), 994–1006. <https://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000001487>
- Ahmed, S., Aggarwal, A., & Lawrence, A. (2019). Performance of the American College of Rheumatology 2016 criteria for fibromyalgia in a referral care setting. *Rheumatology International*, 39(8), 1397–1403. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04323-7>
- Arout, C. A., Sofuoglu, M., Bastian, L. A., & Rosenheck, R. A. (2018). Gender differences in the prevalence of fibromyalgia and in concomitant medical and psychiatric disorders: A National Veterans Health Administration Study. *Journal of Women's Health*, 27(8), 1035–1044. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04323-7>
- Atagün, M. I., Atagün, Z., Evren, C., Balaban, O. D., Yalçinkaya, E. Y., & Ones, K. (2012). Mental symptoms are related with impact of the disease and impairment in quality of life in female patients with fibromyalgia. *Dusunen Adam-Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 25(4), 338. <https://doi.org/10.5350/dajnp2012250406>
- Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto alexithymia scale: I. item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(1), 23–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)
- Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (2020). Twenty-five years with the 20-item Toronto alexithymia scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 131, 109940. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109940>
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., Parker, J. D., & Dickens, S. E. (2006). The development of the Toronto structured interview for alexithymia: Item selection, factor structure, reliability and concurrent validity. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75(1), 25–39. <https://doi.org/10.1159/000089224>
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 426130. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Broderick, J. E., Stone, A. A., Smyth, J. M., & Kaell, A. T. (2004). The feasibility and effectiveness of an expressive writing intervention for rheumatoid arthritis via home-based videotaped instructions. *Annals of Behavioral Medicine*, 27(1), 50–59.
- Brosschot, J. F., & Aarssen, H. R. (2001). Restricted emotional processing and somatic attribution in fibromyalgia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 31(2), 127–146. <https://doi.org/10.2190/k7au-9ux9-w8bw-tel>
- Castelli, L., Tesio, V., Colonna, F., Molinaro, S., Leombruni, P., Bruzzone, M., Fusaro, E., Sarzi-Puttini, P., & Torta, R. (2012). Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: Prevalence and relation with quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(6 Suppl 74), 70–77. <https://www.altmetric.com/details/1034944>
- Chang, M.-C., Chen, P.-F., & Lung, F.-W. (2017). Personality disparity in chronic regional and widespread pain. *Psychiatry Research*, 254, 284–289. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.059>
- Chang, M.-H., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Su, T.-P., Bai, Y.-M., Li, C.-T., Yang, A. C., Chang, W.-H., Chen, T.-J., & Tsai, S.-J. (2015). Bidirectional association between depression and fibromyalgia syndrome: A nationwide longitudinal study. *The Journal of Pain*, 16(9), 895–902. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.004>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates.
- Conversano, C., Marchi, L., Ciacchini, R., Carmassi, C., Contena, B., Bazzichi, L. M., & Gemignani, A. (2018). Personality traits in fibromyalgia (FM): Does FM personality exist? A systematic review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 14, 223–232. <https://doi.org/10.2174/1745017901814010223>
- Di Tella, M., & Castelli, L. (2013). Alexithymia and fibromyalgia: Clinical evidence. *Frontiers in Psychology*, 4, 909. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00909>
- Di Tella, M., & Castelli, L. (2016). Alexithymia in chronic pain disorders. *Current Rheumatology Reports*, 18(7), 41. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0592-x>
- Di Tella, M., Enrici, I., Castelli, L., Colonna, F., Fusaro, E., Ghiggia, A., Romeo, A., Tesio, V., & Adenzato, M. (2018). Alexithymia, not fibromyalgia, predicts the attribution of pain to anger-related facial expressions. *Journal of Affective Disorders*, 227, 272–279. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.048>
- Di Tella, M., Ghiggia, A., Tesio, V., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., & Castelli, L. (2017). Pain experience in fibromyalgia syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *Journal of Affective Disorders*, 208, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.080>
- Di Tella, M., Tesio, V., Ghiggia, A., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Geminiani, G. C., Bruzzone, M., Torta, R., & Castelli, L. (2018). Coping strategies and perceived social support in fibromyalgia syndrome: Relationship with alexithymia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 59(2), 167–176. <https://doi.org/10.1111/sjop.12405>
- Duruk, B., HO, S. B., & Ketenci, A. (2015). Are fibromyalgia and failed back surgery syndromes actually "functional somatic syndromes" in terms of their symptomatological, familial and psychological characteristics? A comparative study with chronic medical illness and healthy controls. *The Journal of the Turkish Society of Algology*, 27(3), 123–131. <https://doi.org/10.5505/agri.2015.67044>
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315(7109), 629–634.
- El Abdidine, F. Z., Dave, H., Aldhafri, S., El-Astal, S., Hemaïd, F., & Parker, J. D. A. (2017). Cross-validation of the 20-item Toronto alexithymia scale: Results from an Arabic multicenter study. *Personality and Individual Differences*, 113, 219–222. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.03.017>
- Elboğa, G., Akaltun, M. S., Altındağ, O., Altındağ, A., Aydeniz, A., Gürsoy, S., & Gür, A. (2020). Alexithymia and attention deficit and their relationship with disease severity in fibromyalgia syndrome. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(2), 134–139. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.2926>
- Evren, B., Evren, C., & Guler, M. H. (2006). Clinical correlates of alexithymia in patients with fibromyalgia. *The Pain Clinic*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1163/156856906775249857>

- Federman, D., Maltz Schwartz, R., & Amital, H. (2019). Extraversion in women with fibromyalgia as a predictor of better prognosis: An intervention model in dance movement therapy. *Body, Movement, and Dance in Psychotherapy*, 14(4), 218–223. <https://doi.org/10.1080/17432979.2019.1672790>
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive impairments in fibromyalgia syndrome: Associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem. *Frontiers in Psychology*, 9, 377. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377>
- Garip, Y., Oztas, D., Tuncer, O. B., & Telci, S. (2015). Alexithymia in fibromyalgia patients and its impact on the quality of life. *Journal of Istanbul Medical*, 16(4), 137–140. <https://doi.org/10.5152/imj.2015.02693>
- Ghiggia, A., Romeo, A., Tesio, V., Di Tella, M., Colonna, F., Geminiani, G. C., Fusaro, E., & Castelli, L. (2017). Alexithymia and depression in patients with fibromyalgia: When the whole is greater than the sum of its parts. *Psychiatry Research*, 255, 195–197. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.045>
- Gil, F. P., Weigl, M., Wessels, T., Irnich, D., Baumüller, E., & Winkelmann, A. (2008). Parental bonding and alexithymia in adults with fibromyalgia. *Psychosomatics*, 49(2), 115–122. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.49.2.115>
- 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. *Annals of Behavioral Medicine*, 32(2), 135–146. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3202_11
- Hadlandsmlyth, K., Dailey, D. L., Raket, B. A., Zimmerman, M. B., Vance, C. G., Merriwether, E. N., Chiment, R. L., Geasland, K. M., Crofford, L. J., & Sluka, K. A. (2020). Somatic symptom presentations in women with fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety. *Journal of Health Psychology*, 25(6), 819–829. <https://doi.org/10.1177/1359105317736577>
- Haviland, M. G., Warren, W. L., Riggs, M. L., & Nitch, S. R. (2002). Concurrent validity of two observer-rated alexithymia measures. *Psychosomatics*, 43(6), 472–477. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.43.6.472>
- Higgins, J. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327(7414), 557–560.
- Horta-Baas, G., Peláez-Ballestas, L., Queipo, G., Montero Hernández, U., & Romero-Figueroa, M. (2020). Alexithymia is associated with mood disorders, impairment in quality of life and disability in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 123, 17–24.
- Hsu, M. C., Schubiner, H., Lumley, M. A., Stracks, J. S., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2010). Sustained pain reduction through affective self-awareness in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Journal of General Internal Medicine*, 25(10), 1064–1070. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1418-6>
- Huber, A., Suman, A. L., Biasi, G., & Carli, G. (2009). Alexithymia in fibromyalgia syndrome: Associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(5), 425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.009>
- Jones, G. T., Power, C., & Macfarlane, G. J. (2009). Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British birth cohort study. *Pain*, 143(1–2), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.003>
- Lane, R. D., Anderson, F. S., & Smith, R. (2018). Biased competition favoring physical over emotional pain: A possible explanation for the link between early adversity and chronic pain. *Psychosomatic Medicine*, 80(9), 880–890. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000640>
- Luminet, O., Bagby, R. M., & Taylor, G. J. (2018). *Alexithymia: Advances in research, theory, and clinical practice*. Cambridge University Press.
- Lumley, M. A. (2000). Alexithymia and negative emotional conditions. *Journal of Psychosomatic Research*, 49(1), 51–54. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00161-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00161-6)
- Lumley, M. A., Cohen, J. L., Stout, R. L., Neely, L. C., Sander, L. M., & Burger, A. J. (2008). An emotional exposure-based treatment of traumatic stress for people with chronic pain: Preliminary results for fibromyalgia syndrome. *Psychotherapy: Theory, research, practice, Training*, 45(2), 165–172. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.45.2.165>
- Lumley, M. A., & Schubiner, H. (2019a). Psychological therapy for centralized pain: An integrative assessment and treatment model. *Psychosomatic Medicine*, 81(2), 114–124. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000654>
- Lumley, M. A., & Schubiner, H. (2019b). Emotional awareness and expression therapy for chronic pain: Rationale, principles and techniques, evidence, and critical review. *Current Rheumatology Reports*, 21(7), 30. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0829-6>
- Lumley, M. A., Schubiner, H., Lockhart, N. A., Kidwell, K. M., Harte, S. E., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2017). Emotional awareness and expression therapy, cognitive-behavioral therapy, and education for fibromyalgia: A cluster-randomized controlled trial. *Pain*, 158(12), 2354–2363. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001036>
- Lumley, M. A., Stettner, L., & Wehmer, F. (1996). How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *Journal of Psychosomatic Research*, 41(6), 505–518. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00222-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00222-x)
- Malt, E. A., Olafsson, S., Lund, A., & Ursin, H. (2002). Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 3(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-3-12>
- Marchi, L., Marzetti, F., Orrù, G., Lemmetti, S., Miccoli, M., Ciacchini, R., Hitchcott, P. K., Bazzicchi, L., Gemignani, A., & Conversano, C. (2019). Alexithymia and psychological distress in patients with fibromyalgia and rheumatic disease. *Frontiers in Psychology*, 10, 1735. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01735>
- Margalit, D., Har, L. B., Brill, S., & Vatine, J.-J. (2014). Complex regional pain syndrome, alexithymia, and psychological distress. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(4), 273–277.
- Marques, A., Santo, A., Berrsaneti, A., Matsutani, L., & Yuan, S. (2017). Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
- Marfinez, M. P., Sánchez, A. I., Miró, E., Lami, M. J., Prados, G., & Morales, A. (2015). Relationships between physical symptoms, emotional distress, and pain appraisal in fibromyalgia: The moderator effect of alexithymia. *Journal of Psychology*, 149(2), 115–140. <https://doi.org/10.1080/00223980.2013.844673>
- McGrath, S., Zhao, X., Steele, R., Thombs, B. D., Benedetti, A., & Collaboration, D. S. D. (2020). Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 29(9), 2520–2537. <https://doi.org/10.1177/0962280219889080>
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology*, 75, 6–21.
- Montoro Aguilar, C. I., Duschek, S., & Reyes del Paso, G. A. (2018). An exploratory analysis of the influence of personality and emotional factors on cerebral blood flow responses during painful stimulation in fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 59(3), 301–310. <https://doi.org/10.1111/sjop.12434>
- Montoro, C. I., del Paso, G. A. R., & Duschek, S. (2016). Alexithymia in fibromyalgia syndrome. *Personality and Individual Differences*, 102, 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.06.072>
- Moola, S., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Qureshi, R., Mattis, P., & Mu, P. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris, & Z. Munn (Eds.), *JBI Manual for Evidence Synthesis 2020*. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global>
- Nemiah, J. (1976). Alexithymia: A view of the psychosomatic process. *Modern Trends in Psychosomatic Medicine*, 3, 430–439.
- Orrù, G., Gemignani, A., Ciacchini, R., Bazzicchi, L., & Conversano, C. (2020). Machine learning increases diagnosticity in psychometric evaluation of alexithymia in fibromyalgia. *Frontiers in Medicine*, 6, 319. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00319>
- Ozsoy-Unübol, T., Kullakci, H., Ilhan, I., & Yilmaz, F. (2020). Evaluation of olfactory and gustatory functions in patients with fibromyalgia syndrome: Its relationship with anxiety, depression, and alexithymia. *Archives of Rheumatology*, 35(4), 584–591. <https://doi.org/10.46497/archrheumatol.2020.7833>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., & Brennan, S. E. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Panayiotou, G., Panteli, M., & Vlemincx, E. (2021). Adaptive and maladaptive emotion processing and regulation, and the case of alexithymia. *Cognition and Emotion*, 35(3), 488–499. <https://doi.org/10.1080/02699931.2019.1671322>
- Peñacoba, C., Perez-Calvo, S., Blanco, S., & Sanroman, L. (2018). Attachment styles, pain intensity and emotional variables in women with fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 32(2), 535–544. <https://doi.org/10.1111/scs.12477>
- Peñacoba Puente, C., Velasco Furlong, L., Ecija Gallardo, C., Cigaran Mendez, M., & McKenney, K. (2013). Anxiety, depression and alexithymia in fibromyalgia: Are there any differences according to age? *Journal of Women & Aging*, 25(4), 305–320. <https://doi.org/10.1080/08952841.2013.816221>
- Romagnoli, L., Coria, V. R., Júnior, S. H. N., Sartori, J. E. T., de Souza Romanelli, A., Carvalho,

- L. G. S., Maritan, B. S., de Fornasari, M. L., Avila, L. A., & de Araújo Filho, G. M. (2016). Alexithymia and fibromyalgia: A systematic review. *Revista de Medicina*, 95(1), 12–17. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v95i1.p12-17>
- Romeo, A., Di Tella, M., Ghiggia, A., Tesio, V., Fusaro, E., Geminiani, G. C., & Castelli, L. (2020). Attachment style and parental bonding: Relationships with fibromyalgia and alexithymia. *PLoS One*, 15(4), e0231674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231674>
- Rost, S., van Ryckeghem, D. M., Schulz, A., Crombez, G., & Vögele, C. (2017). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: Normal interoceptive accuracy, but reduced self-regulatory capacity. *Journal of Psychosomatic Research*, 93, 48–54.
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Salaffi, F., Cazzola, M., Benucci, M., & Mease, P. J. (2011). Multidisciplinary approach to fibromyalgia: What is the teaching? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.03.001>
- Sayar, K., Gulec, H., & Topbas, M. (2004). Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, 23(5), 441–448. <https://doi.org/10.1007/s10067-004-0918-3>
- Scigala, D. K., Zdankiewicz-Scigala, E., Bedyńska, S., & Kokoszka, A. (2020). Psychometric properties and configural invariance of the polish-language version of the 20-item Toronto alexithymia scale in non-clinical and alcohol addict persons. *Frontiers in Psychology*, 11, 1241. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01241>
- Semiz, M., KAVAKCI, O., Pekşen, H., Tunçay, M. S., Ozer, Z., SEMİZ, E. A., & Kaptanoğlu, E. (2014). Post-traumatic stress disorder, alexithymia and somatoform dissociation in patients with fibromyalgia. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 60(3), 245–251. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.48254>
- Sfärlea, A., Dehning, S., Keller, L. K., & Schulte-Körne, G. (2019). Alexithymia predicts maladaptive but not adaptive emotion regulation strategies in adolescent girls with anorexia nervosa or depression. *Journal of Eating Disorders*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40337-019-0271-1>
- Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 22(2–6), 255–262. <https://doi.org/10.1159/000286529>
- Steinweg, D. L., Dalls, A. P., & Rea, W. S. (2011). Fibromyalgia: Unspeakable suffering, A prevalence study of alexithymia. *Psychosomatics*, 52(3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2010.12.022>
- Taylor, G. J., Bagby, R. M., Ryan, D. P., Parker, J. D., Doody, K. F., & Keefe, P. (1988). Criterion validity of the Toronto alexithymia scale. *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 500–509. <https://doi.org/10.1097/00006842-198809000-00006>
- Taylor, G. J., Ryan, D., & Bagby, M. (1985). Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 44(4), 191–199. <https://doi.org/10.1159/000287912>
- Tesio, V., Di Tella, M., Ghiggia, A., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Geminiani, G. C., & Castelli, L. (2018). Alexithymia and depression affect quality of life in patients with chronic pain: A study on 205 patients with fibromyalgia. *Frontiers in Psychology*, 9, 442. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00442>
- Tuzer, V., Bulut, S. D., Bastug, B., Kayalar, G., Göka, E., & Beştepe, E. (2011). Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(2), 138–144. <https://doi.org/10.3109/08039488.2010.522596>
- van Houdenhove, B., Luyten, P., & Tiber Egle, U. (2009). Stress as a key concept in chronic widespread pain and fatigue disorders. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 17(4), 390–399. <https://doi.org/10.3109/10582450903284745>
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., van Doornen, L. J., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(2), 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.08.009>
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Moerbeek, M., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2010). Effects of anger and anger regulation styles on pain in daily life of women with fibromyalgia: A diary study. *European Journal of Pain*, 14(2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.007>
- Varinen, A., Kosunen, E., Mattila, K., Koskela, T., & Sumanen, M. (2017). The relationship between childhood adversities and fibromyalgia in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 99, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.011>
- Veehof, M. M., Peter, M., Taal, E., Westerhof, G. J., & Bohlmeijer, E. T. (2011). Psychometric properties of the Dutch five facet mindfulness questionnaire (FFMQ) in patients with fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, 30(8), 1045–1054. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1690-9>
- Walker, E. A., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Bernstein, D., & Katon, W. J. (1997). Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosomatic Medicine*, 59(6), 572–577.
- Weiss, S., Winkelmann, A., & Duschek, S. (2013). Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine*, 39(4), 146–154. <https://doi.org/10.1080/08964289.2013.818932>
- Williams, D. A., & Gracely, R. H. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 8(6), 1–8. <https://doi.org/10.1186/ar2094>
- Wolfe, F. (2015). The status of fibromyalgia criteria. *Arthritis & Rheumatology*, 67(2), 330–333. <https://doi.org/10.1002/art.38908>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., & Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Yüksel, A., Bahadır-Yılmaz, E., & Karakoyun, A. (2021). The relationship between alexithymia, psychological well-being and religious coping in fibromyalgia patients in Turkey. *Journal of Religion and Health*, 61, 3909–3921. <https://doi.org/10.1007/s10943-021-01294-7>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6), 339–356. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>

Come citare questo articolo:

Habibi Asgarabad, M., Salehi Yegaei, P., Jafari, F., Azami-Aghdash, S., & Lumley, M. A. (2023). The relationship of alexithymia to pain and other symptoms in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 27, 321–337. <https://doi.org/10.1002/ejp.2064>

ORCID

Mojtaba Habibi Asgarabad <https://orcid.org/0000-0002-5011-2823>

Mark A. Lumley.

<https://orcid.org/0000-0001-7095-8378>

Roma Pain Days

[JUNE 15-17, 2023]

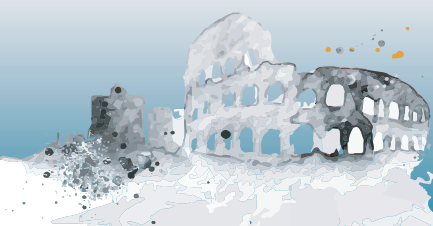
HYBRID CONGRESS!

Main Topics

- Acute Pain
- Cannabinoids
- Cancer Pain
- Chronic Pain
- Interventional Management of Pain
- Long-COVID and Pain
- Low Back Pain
- Neuropathic Pain
- Novel Pain Targets
- Pain and Rheumatology
- Pain in Palliative Cares
- Pharmacological Management of Pain
- Postoperative Pain
- Safety and Iatrogenic Side Effects in Pain Management
- Ultrasounds' Support in Interventional Pain Management



CONGRESS CENTER:
ROMA EVENTI - FONTANA DI TREVI





CARLO ALBERTO PAGNI

Socio fondatore
dell'Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore



In anteprima per i nostri lettori proponiamo uno dei capitoli del libro "Storia del dolore e terapia moderna" del prof. Carlo Alberto Pagni, neurochirurgo, socio fondatore di AISD e presidente dal 1979 al 1982. L'autore purtroppo non ha fatto in tempo a rivedere e a pubblicare il suo progetto. Il dattiloscritto è stato conservato dai familiari, che ringraziamo per avercelo affidato. Questo capitolo, così come gli altri, è stato elaborato nel corso di vari anni e parecchi anni fa (ancora si parla di "lire" ed è un bellissimo esempio di comunicazione scientifica rigorosa ma fruibile anche da chi non è un esperto.

Molte le citazioni dalla letteratura che descrivono meglio di un trattato l'insorgere del dolore e la sofferenza del paziente, il tutto inserito nella ricostruzione passo dopo passo dei progressi nello studio e nella cura dell'emicrania, dai primi riferimenti nella mitologia fino ai tempi moderni. Meriterebbe certamente un corredo di note e il commento di un esperto, per le dovute precisazioni sui recenti progressi delle terapie, ma per ora, in attesa di pubblicare tutto il libro, vi proponiamo il capitolo sull'emicrania così come ci è pervenuto, con minimi interventi redazionali. Siamo certi che la grande passione del prof. Pagni per la medicina del dolore, unita alla sua vasta cultura vi affascineranno.

Storia del dolore e terapia moderna

Carlo Alberto Pagni

EMICRANIA

Non un semplice mal di testa

Il mal di capo o cefalea è una condizione tanto comune che è difficile incontrare qualcuno che non ne abbia mai sofferto. Nella maggior parte dei casi un attacco di mal di capo, di solito del tutto occasionale ma che può anche ripetersi, può insorgere quando si è stanchi, preoccupati, tesi o disturbati da un evento fortuito o dopo una esagerata ingestione di cibo o di alcoolici, una esposizione al freddo eccessivo, un lungo periodo di veglia o un soggiorno protratto in ambienti fumosi. È allora sufficiente un breve riposo, lasciare il tavolo di lavoro per qualche ora, prendere un'aspirina o un alkaseltzer, o un blando sedativo e dormirci su per ritrovarsi del tutto liberi dal noioso compagno e pronti a riprendere il normale ritmo di vita. Vi sono invece milioni di persone che soffrono di mali di capo frequenti e fastidiosi tali da infelicitare loro la vita, o di attacchi di cefalea che si ripetono alcune o molte volte in un anno. Si dice comunemente che questi soggetti soffrono di "emicrania".

La cefalea può essere un sintomo di gravi malattie organiche, per esempio malattie epatiche o renali, ipertensione arteriosa, tumori cerebrali e altre affezioni encefaliche, quali l'idrocefalo del giovane e dell'adulto. Ma oggi fortunatamente abbiamo dei mezzi diagnostici così raffinati da poter escludere rapidamente queste cause di mal di capo che, si guardi bene, può restare a lungo il solo disturbo lamentato dal paziente, prima di essere seguito dagli altri sintomi della malattia.

Per quanto riguarda i tumori encefalici la



risonanza magnetica e la TAC cerebrale permettono di "vedere dentro la scatola cranica", di fotografare, per così dire, le strutture anatomiche cerebrali e le eventuali lesioni patologiche.

Ma questi pazienti sono fortunatamente una minoranza. La maggior parte dei pazienti di cui ci occuperemo in questo capitolo, i così detti "emicranici", soffrono invece di un mal di capo, a carattere ripetitivo e periodico, per il quale non è possibile scoprire una causa organica.

Questi ammalati sono molte volte resi addirittura degli invalidi. Vengono talmente disturbati dai loro attacchi di cefalea da dover lasciare il lavoro o svolgerlo in modo inadeguato, da essere costretti a rinunciare spesso volte anche alle cose piacevoli della vita, relazioni sociali, amicizie, attività

sportive e culturali.

Dati statistici che ci dicano con sicurezza quanti sono questi infelici non esistono. Ma si può calcolare che circa il 10-15% di persone in età adulta patisca di una qualche forma di emicrania e come vedremo ne soffrono anche i bambini!

Per quanto riguarda il costo sociale che ne deriva si può calcolare che a causa delle ore di lavoro perdute per assenza e per il ridotto rendimento professionale, in Italia, vadano perduti annualmente 2.000 miliardi di lire.





Breve storia delle teorie e ipotesi sull'origine del mal di capo

Vi sono tanti tipi diversi di dolore di testa o di emicrania chiamati con nomi diversi dai vari studiosi, o ai quali è stato cambiato il nome nelle classificazioni successive elaborate a distanza di anni da appositi comitati mondiali. Ma soprattutto molte teorie e ipotesi sull'origine del mal di capo, alcune basate su dati sperimentali che parevano difficilmente confutabili, sono state elaborate, accettate, respinte e sostituite da nuove ipotesi col passare degli anni e col progredire o col complicarsi delle nostre conoscenze nell'ambito delle neuroscienze.

Questo ci appare in tutta la sua evidenza in questa seconda metà del secolo (XX secolo, ndr) in cui la trasmissione a distanza e la diffusione delle informazioni sono divenute facilissime.

Molte delle nuove teorie che vengono proposte (e non solo in materia di emicrania!) sembrano i frutti della moda culturale che segue il progredire delle

neuroscienze, piuttosto che di solide certezze scientifiche. È esperienza comune come certi farmaci efficacissimi nel dominare il mal di testa in alcuni pazienti siano del tutto inefficaci in altri; come certe manovre chirurgiche, eseguite per un'altra ben determinata affezione che di solito non si associa a emicrania, abbiano fatto cessare del tutto le crisi di mal di capo in certi malati e non in altri, come dopo una cura dimagrante certi pazienti emicranici e obesi abbiano visto svanire come per incanto i dolori di testa, mentre altri hanno continuato a soffrirne come prima.

Molte volte, in base al meccanismo di azione del farmaco impiegato o al tipo di intervento chirurgico che in un dato ammalato era stato seguito dalla scomparsa degli attacchi emicranici, sono state costruite ipotesi patogenetiche poi dimostrate del tutto prive di fondamento. Tutto questo, in un'epoca come la nostra, in cui viviamo nel mito della perfezione tecnologica, può sembrare impossibile. Ma per spiegare quanto siamo ancora lontani dalla comprensione dei meccanismi che scatenano gli attacchi emicranici credo che nulla serva meglio delle parole profetiche, profetiche perché scritte all'inizio degli anni '60 e perché ancora oggi valide, del Dottor **Lester S. Blumenthal**, un americano che ha dedicato la vita allo studio delle cefalee. Egli diceva che "ogni paziente emicranico porta in ogni nuovo



attacco il suo intero passato e la sua storia ed il suo modo particolare di reagire alle diverse situazioni della vita. Dopo ripetuti attacchi di mal di capo sembra che si instauri un meccanismo scatenante o un'abitudine a rispondere col mal di capo. Col passare del tempo l'intensità dello stimolo necessario a provocare la tipica risposta del paziente si riduce sempre di più. In altre parole, egli può entrare nella sua parte ed eseguire un intero balletto emicranico per stimoli emotivi e fisici addirittura insignificanti (...).

Per questo non credo che l'emicrania tipica o atipica, o qualunque altro tipo di mal di testa, possa avere una sola e semplice causa. Né mai avremo un solo farmaco che possa essere utile a tutti i pazienti. Avere a disposizione tanti metodi anche farmacologici aumenterà la nostra possibilità di aiutare ogni singolo paziente. Il più delle volte noi dovremo anche fare una serie di tentativi e di errori terapeutici prima di capire quale è la migliore terapia per ogni singolo malato".



Fin dai tempi dell'uomo primitivo gli "stregoni" e poi i "medici" hanno tentato i metodi più diversi per curare gli afflitti da mal di testa. Perché certo il mal di capo è stato da sempre un compagno

dell'uomo anche se probabilmente in passato ci se ne lamentava meno frequentemente. Ma tutti ricordano sicuramente che la mitologia ci racconta come Giove soffrisse di un mal di testa così terribile da fargli dire, come si trova scritto nei dialoghi di Luciano, "molto bene o Efesto, ora assestami un vigoroso colpo e spacca la testa in due... io mi sento morire per i dolori che mi dilanano il capo". Efesto non si fece pregare e con un'ascia affilata aprì il capo del Dio, dalla cui testa uscì Pallade Atena, Dea della guerra e della sapienza, mentre dal cielo cadeva una pioggia di oro. La prima descrizione di un male di capo chiaramente riconoscibile come una forma di emicrania, come la intendiamo oggi, risale alla fine del primo o secondo secolo dopo Cristo, ad opera di **Areteo di Cappadocia**.

Non sapremo quasi nulla di lui se non avesse lasciato due voluminosi trattati, ciascuno diviso in quattro volumi. Nel primo si tratta delle malattie acute e croniche; nel secondo della loro terapia. Dal loro studio, agevole perché raccolti e tradotti in lingua tedesca ed inglese verso la metà dell'Ottocento, scopriamo che egli conosceva profondamente l'anatomia; fu forse il primo a identificare i centri nervosi e l'incrocio dei fasci nervosi. Osservatore acuto ed esatto della patologia e del malato descrisse brillantemente polmonite e pleurite, le fasi iniziali dell'attacco epilettico e certi sintomi del diabete e delle



malattie intestinali. Il male di capo che egli descrive è una forma di mal di testa unilaterale e ad inizio rapido, cui si associa nausea, che si ripete ad intervalli più o meno regolari e che si accompagna a molti altri sintomi comuni nei pazienti emicranici. Egli lo definì "heterocrania". Ecco come la descriveva: "in certi casi il dolore colpisce tutta la testa, talvolta sul lato destro, talvolta sul sinistro o alla fronte. Questa malattia, heterocrania, non è da poco. Essa dà infatti sintomi spaventosi ed orribili: nausea, vomito e diarrea biliare, torpore, pesantezza alla testa, angoscia, collasso. Coloro che ne sono colpiti fuggono dalla luce e l'oscurità ne lenisce il male; non possono guardare e ascoltare neppure cose piacevoli. Stanchi della vita vorrebbero piuttosto morire..." Areteo ha descritto anche i disturbi sensoriali che possono precedere il male di capo sotto forma di "lampi neri o violetti davanti agli occhi ...". Sebbene Areteo si sia limitato alla descrizione del disturbo senza speculare sulle sue possibili cause, egli ha dato anche suggerimenti di terapia. Tra i medicinali che egli prescrive (anche per altri disturbi) vi sono l'oppio e il castoreo, ma raccomanda in modo particolare la dieta.

Galeno accettò questo tipo di mal di capo, diremmo oggi, come una entità clinica, cioè come una forma particolare e ben definita di mal di testa, e la definì "emicrania", una definizione che, attraverso le correzioni del latino medioevale

in "hemicranium" o "hemigranea", è passata nel linguaggio moderno, come emicrania appunto. Per quanto riguarda l'emicrania Galeno fu il primo a interessarsi della sua possibile origine e delle sue possibili cause ed elaborò una teoria che la faceva risalire ai cattivi effetti provocati dalla bile nera sul cervello e alla azione di "vapori" liberati da organi mal funzionanti, "vapori" che contengono sostanze dannose per l'encefalo. Galeno era stato molto colpito dal fatto che sovente nausea e vomito si associavano agli attacchi emicranici ed egli postulò l'ipotesi di particolari connessioni fra stomaco e cervello.

Ma l'osservazione che fattori occasionali ed esterni, o particolari comportamenti, in certi casi sembrano essere la causa scatenante degli attacchi emicranici, non poteva mancare. Fu così che, attorno al 400 dopo Cristo, **Celio Aureliano** fu il primo ad attribuire il mal di capo a quelli che oggi si chiamano fattori di stress: eccessivi raffreddamenti, esposizione al sole, troppo prolungati stati di veglia.

In un libro sui "Medici antichi" pubblicato in Venezia nel 1547 alle pagine 249-258, Vol. IV, è riportato il *Liber I* di Celio Aureliano, che si intitolava *De capitis passione, quam Graeci Cephalaeam nominant* in cui vengono appunto discussi i meccanismi del mal di capo. Poco dopo **Alessandro di Tralle** riprese la teoria "biliare" del mal di capo e scrisse "... se il mal di testa insorge per un



eccesso di umore biliare, la sua cura deve fare ricorso a purgativi che la rimuovano".

Non ci sono stati tramandati successivamente scritti originali che ci indichino quali fossero le idee a proposito della cefalea, o se vi fossero nuove idee. In genere negli anni del Medio Evo ci si limitò a riprendere le teorie dei medici delle epoche precedenti arricchendole ed elaborandole talora con ridicole assurdità. Comunque sia, si può dire che per secoli queste teorie dominarono il campo e ogni tentativo di curare il mal di capo era centrato sul tentativo di scaricare la bile nera con lassativi, purganti ed emetici, e con l'evitare questo sovraccarico di bile con una dieta adeguata, cioè molto frugale, senza grassi e senza alcoolici.

Ma intanto la classe medica del tempo aveva ben compreso quale potesse

essere l'importanza della suggestione nella cura in genere delle malattie e soprattutto del mal di testa.

La teoria dei fluidi corporei - sangue, bile nera, bile gialla e catarro - era uno dei fondamenti delle teorie, risalenti agli antichi greci, sulle cause delle malattie. Se l'equilibrio fra questi "umori" si altera si hanno le malattie e abbiamo visto questo nel pensiero di Galeno sulla emicrania. La **Scuola salernitana** aveva attribuito anche i caratteri fisici e psichici della persona ad uno sbilanciamento fra questi umori. Ogni alterazione dei quattro fluidi si traduceva secondo la scuola salernitana a livello urinario. I medici della Scuola salernitana consideravano l'esame delle urine un modo diretto per scoprire queste turbe degli umori e distinguevano fino a diciotto diversi colori di urina. Ma soprattutto erano ben coscienti del grande impatto





psicologico che aveva per il paziente vedere il medico impegnato ad ispezionare il vaso di vetro che le conteneva, tanto che **Arnoldo di Villanova** (1235-1311) diceva "Se non trovate nulla nelle urine, ma il paziente insiste sul fatto che *soffre di mal di capo* dite che è una ostruzione del fegato, una parola che loro non comprendono ma che appare importante".

In realtà si deve attendere il XVII secolo perché compaiano descrizioni abbastanza rigorose dell'emicrania e si possa dire aperta l'epoca moderna degli studi sulla clinica delle cefalee.

Uno dei più acuti osservatori della clinica dell'emicrania fu **Thomas Willis** (1621-1675). In realtà Willis fu un grande indagatore dei disturbi nervosi di ogni tipo. Ha scritto, fra gli altri, un grosso volume intitolato *Pathologie cerebri et nervosi genesis specimen, in quo agitur de morbis convulsivis, et de scorbuto* (1668), in cui sono riportate molte straordinarie osservazioni sull'anatomia del sistema nervoso e sulle sue affezioni che hanno costituito la base di molte moderne ricerche.

Ma torniamo al mal di capo. Egli scrisse in uno dei suoi tomi un capitolo, dal titolo *De Cephalalgia*, in cui descriveva minutamente molti tipi di attacchi emicranici e dimostrava di avere compreso, ben più di tre secoli or sono, che il mal di capo può essere dovuto a moltissimi fattori diversi, predisponenti e scatenanti. Una debole costituzione innata o

ereditaria; l'irritazione di qualche viscere; i cambiamenti di stagione e delle condizioni atmosferiche, i cicli della luna, le emozioni violente e la cattiva alimentazione, tutti, isolati o in combinazione, potevano per Willis essere fattori causali e scatenanti dell'attacco di mal di testa.

Una volta fu consultato da una nobildonna sofferente di mal di capo e ci ha lasciato una incomparabile descrizione dell'emicrania. Eccola

"Alcuni anni fa, fui chiamato per visitare una nobilissima Signora, afflitta da più di vent' anni da un mal di testa pressoché continuo, che all'inizio era stato intermittente (...) ella era estremamente prostrata da questa malattia. Guarita da un attacco di febbre che l'aveva colpita prima dei dodici anni, ella divenne soggetta a mal di testa, che insorgeva a volte spontaneamente, più spesso per le cause più lievi. Il dolore non era limitato a una parte del capo, ma la affliggeva a volte da un lato, a volte dall'altro, e spesso interessava tutta la circonferenza della testa. Durante l'attacco (che solo di rado si risolveva nello spazio di un giorno e di una notte, ma spesso durava due, tre o quattro giorni) ella non tollerava la luce, il rumore, non poteva muoversi né parlare. Sedeva diritta sul suo letto, nella camera tenuta al buio, e non parlava con nessuno, né si concedeva sonno o cibo. Finalmente, quando l'attacco volgeva al termine, ella si abban-



donava a un sonno pesante e disturbato dal quale si svegliava sentendosi meglio... Al principio gli attacchi erano solo occasionali e di rado si presentavano a intervalli inferiori a venti giorni, ma in seguito divennero più frequenti, e negli ultimi tempi ne era raramente libera".

Charles Le Bois diede poi una accurata descrizione del mal di capo di cui soffriva, e che egli attribuiva alle variazioni atmosferiche, ai venti dell'ovest e alle tempeste, mentre Wepft avanzava nel 1776 l'ipotesi che l'emicrania fosse dovuta ad una stasi sanguigna associata alla vasodilatazione. Ma fu Samuel Auguste David Tissot nel suo *Traité des nerfs et de leur maladies* (Parigi, Losanna 1783) a scrivere quello che è considerato il primo "classico" lavoro scientifico sull'emicrania. Egli riprese l'osservazione, non nuova, che il sistema digestivo poteva avere una grande importanza nel provocare gli attacchi di emicrania.

Avendo osservato molto acutamente che disturbi gastrici potevano precedere l'attacco emicranico, come se ne fossero il meccanismo di avviamento e che il vomito può essere il momento iniziale della risoluzione dell'attacco egli scrisse "È probabile che un focolaio di irritazione si formi progressivamente nello stomaco e che, quando ha raggiunto un certo livello, questa irritazione sia sufficiente a propagarsi ai nervi della

testa". In sostanza egli diceva: l'irritazione nervosa passa dallo stomaco al cervello. Probabilmente egli fu il primo a sottolineare chiaramente che solo meccanismi nervosi potevano suscitare i vari sintomi della emicrania.

Credo che sia abbastanza interessante ricordare che nel XVIII secolo l'emicrania veniva considerata come una delle tante manifestazioni dei disordini nervosi dei vari organi ed apparati dai quali, come scriveva **Robert Whytt** nel suo straordinario libro *Diseases commonly called nervous, hypochondriac or hysterical*, pubblicato ad Edimburgo nel 1768, potevano derivare sincope e convulsioni; catalessi; presenza di gas nello stomaco e nell'intestino; vomiti; una improvvisa ed abbondante emissione di urina limpida e pallida; palpitazioni cardiache e alterazioni del ritmo cardiaco; vertigini e crisi nervose; depressione e isteria e, naturalmente, mali di capo periodici.

E vedremo quante di queste manifestazioni si accompagnano all'emicrania e quale possa esserne il significato!

Si deve però attendere l'Ottocento per trovare delle descrizioni dell'attacco emicranico che ce lo fanno vivere non solo nella sua dimensione di tipo, distribuzione e durata del dolore, ma anche nelle sue dimensioni fisiche, psichiche ed emotive. Moltissimi medici e studiosi di scienza mediche ci hanno lasciato queste descrizioni. Come argutamente osservava Sacks, a guardare la ricchez-



za di questa letteratura più antica viene fatto di pensare che ogni medico illustre soffrisse di emicrania e che facesse un punto di onore il darne la descrizione più accurata possibile. Basta citare fra i tanti **William Heberden** (1710-1801), **John Abercrombie** (1780-1844), **Moritz Heinrich Romberg** (1795-1873) ed **Emil du Bois Reymond** (1818-1896). **Heberden** merita un posto importantissimo nella storia della medicina: può essere considerato il fondatore della moderna farmacologia. Fu educato a Cambridge, sostenne che gli scaffali delle farmacie del tempo erano zeppi di rimedi, e fra questi anche quelli contro il dolore e il mal di testa il cui valore medicinale era almeno dubbio. E dimostrò che la famosa teriaca, una specie di antidoto universale, conteneva almeno 70 ingredienti del tutto inutili. La scoperta della teriaca, una miscela di prodotti disciolti nel miele, era attribuita a Mitridate. Considerato come una panacea nel XVII secolo veniva preparato dai farmacisti con speciali cerimoniali anche pubblici. Grazie anche a Heberden la sua formula fu così semplificata che dal 1884 consisté in soli 5 centigrammi di oppio per quattro grammi di mistura. Per tornare a Heberden fu per merito suo che l'edizione del 1788 della Farmacopea di Londra escluse molti tossici inutili. Egli fu anche uno dei primi a tenere, durante i suoi più che 60 anni di professione, dettagliate storie cliniche dei pazienti che furono pub-

blicate nel 1802 nel suo famoso libro *Commentaries*.

Du Bois Reymond, di nome francese ma di origine svizzera, visse e lavorò in pieno 1800 e trascorse tutta la sua vita di studioso e di ricercatore a Berlino dove fu allievo del più grande fisiologo dell'epoca. Du Bois Reymond ha meritato un posto importantissimo nella storia della fisiologia. Fu infatti il campione di quella corrente di pensiero che, lasciandosi alle spalle la filosofia della materia che aveva cercato di spiegare i fenomeni vitali su base metafisica, tentò di spiegare tutti i fenomeni fisiologici su base chimico-fisica. Du Bois Reymond, grazie anche ad apparecchi di ricerca molto sofisticati, riuscì a dare una spiegazione scientifica a certe osservazioni di Galvani e di Matteucci sulla contrazione muscolare e può essere considerato a buon diritto uno dei padri della moderna elettrofisiologia. È dalle sue ricerche i cui risultati furono raccolti nel libro, pubblicato in due volumi a Berlino nel 1848-1849, *Untersuchungen über thierische Elektrizität* (Ricerche sulla elettricità animale), che si può dire da qui discenda la moderna elettrofisiologia. Anche lui soffriva di emicrania e ce ne ha lasciato la seguente incomparabile descrizione.

"Sebbene per altri aspetti godessi di buone salute, pressappoco a partire dai vent'anni ho sofferto di emicrania. Sono soggetto a un attacco ogni tre o quattro



settimane ... Mi sveglio con una sensazione generale di disordine e un leggero dolore nella regione temporale destra che non oltrepassa la linea mediana e raggiunge la sua massima intensità a mezzogiorno; di solito verso sera se ne va. A riposo il dolore è sopportabile, ma con il movimento aumenta fino a diventare violentissimo ... Esso è sensibile a ogni pulsazione dell'arteria temporale, che è rigida come una corda, dal lato interessato, mentre a sinistra è in condizioni normali. La fisionomia è pallida e incavata, l'occhio destro piccolo e arrossato. Al culmine di un attacco violento ho la nausea ... Può restare, quale strascico, un lieve disordine gastrico; inoltre, capita spesso che il mattino seguente il cuoio capelluto rimanga dolorante in un punto ... Poi, per un certo periodo dopo l'attacco, posso espormi impunemente a influssi che prima ne avrebbero immancabilmente scatenato uno".

Fu du Bois Reymond, ad avanzare l'ipotesi che l'emicrania fosse dovuta alla irritazione del sistema simpatico cervicale, che provocava una costrizione dei vasi cerebrali.

Ma la grande svolta nello studio e nei tentativi terapeutici si ebbe solo nel 1938 quando fu dimostrato che la somministrazione di tartrato di ergotamina, un potente vasocostrittore periferico sintetizzato nel 1926, riduceva la ampiezza della pulsazione dell'arteria

temporale del lato dell'emicrania, e che questa riduzione di ampiezza andava di pari passo con la riduzione del dolore.

Vediamo ora le due forme di mal di capo più comuni ed invalidanti, quelle alle quali ci si riferisce quando si parla di emicrania propriamente detta, la emicrania classica, con "aura" e l'emicrania comune. Parleremo poi di altre forme.





L'emicrania classica con aura e l'emicrania comune

L'emicrania è un'affezione che colpisce individui di ambo i sessi con una certa predilezione per quello femminile. Sovente ha carattere familiare, così che non è raro riscontrarla in genitori e figli, in fratelli e sorelle e in altri consanguinei.

Il periodo di vita in cui si è colpiti è molto vario. C'è chi inizia a soffrire nell'infanzia e continua ad averne attacchi fino a tarda età. Ci sono delle donne che hanno le prime crisi alla pubertà e le vedono svanire come per incanto dopo la menopausa: ed è per questo che in certi trattati di medicina, anche di quelli considerati importanti e che vanno per la maggiore, si trova scritto che nella donna l'emicrania cessa con la menopausa, ma si tratta di una storiella da vecchie comari. Altri possono iniziare a soffrirne solo dopo i 20-30 anni.

Si è cercato da molti di disegnare un vero profilo psicologico dell'emicranico. Non vi è dubbio che la malattia colpisca

con maggiore frequenza persone di costituzione delicata, di scarsa resistenza fisica, fini ed intellettuali, soggetti che reagiscono fin dall'infanzia in modo eccessivo agli stimoli della vita di tutti i giorni, ed in particolare a quei grandi o piccoli cambiamenti del nostro vivere che talvolta però rappresentano una vera e propria pietra miliare dell'esistenza. Eventi che possono richiedere grande impegno, che sono carichi di tensioni affettive o che provocano un vero e proprio stato di stress. Sono soggetti che sovente tendono, anche per educazione, a non tradire con manifestazioni esteriori il loro stato di tensione emotiva e a perseguire con puntiglio i propri fini ambiziosi e rigidi.

E non è certo privo di significato il fatto che l'esordio dell'emicrania si abbia sovente in occasione delle prime difficoltà scolastiche o alla pubertà; al primo impiego o al momento di un cambio di lavoro; in occasione del matrimonio, o della fine dei propri studi; nel momento della morte di una persona cara o di difficoltà finanziarie. Se molte volte i nostri ammalati sembrano proprio uscire dalla cornice che racchiudeva questo profilo, in una buona percentuale di casi i pazienti non presentano alcuna delle stigmate appena elencate, che possono ritrovarsi in soggetti che non soffrono affatto di emicrania. Non sono infatti immuni dall'emicrania individui che non hanno alcuna di quelle caratteristiche e per i quali l'esordio del-



l'emicrania non appare legato ad alcun evento particolare. Addirittura certi pazienti maschi, che soffrono di quella forma particolare di emicrania detta cefalea a grappolo, sono sovente dei soggetti pletorici, atletici e aggressivi.

Ma per tutti gli emicranici vi è un denominatore comune, cioè che l'attacco di mal di capo non è mai l'unico sintomo. Un ricco corteo di disturbi precede, si associa o segue l'attacco di cefalea e molti di essi vengono considerati erroneamente conseguenza del dolore. Molti ammalati, e proprio quei soggetti abituati ad un grande controllo di se stessi, difficilmente ne fanno menzione. Tutti questi sintomi, che formano una vera e propria galassia al centro della quale vi è il mal di capo, sono stati descritti con una tale dovizia di particolari già nel XVIII e nel XIX secolo che nulla noi possiamo aggiungere. E la cosa che forse stupirà qualche lettore è che molte volte essi possono presentarsi anche da soli, indipendentemente dall'attacco di mal di capo!

Ne darò ora una descrizione molto stringata. Ma chi volesse averne una visione più colorita potrebbe leggere il *Treatise on headache* di **John Charles Peters**, pubblicato a New York nel 1858 o il volume di **Edward Leveing** *On Megrin Sick-Headache and Some Allied Disorders*, uscito a Londra nel 1873.

L'attacco emicranico si associa molto frequentemente a nausea, con ripulsa per il cibo, cui si può accompagnare

una costellazione di disturbi così detti vegetativi: salivazione e singhiozzi; dilatazione gastrica ed eruttazioni acide, fino al vomito; dolori addominali con dilatazione delle anse intestinali, borborigmi o stipsi. Comuni sono i disturbi dell'equilibrio idrosalino: vi può essere senso di secchezza alla bocca e durante l'accesso emicranico sete e riduzione della escrezione urinaria cui segue una abbondante emissione urina alla fine dell'attacco. In un certo numero di casi vi è congestione delle mucose nasali, con la sensazione di avere il naso chiuso, e scolo di muco dal naso. In altri si ha arrossamento degli occhi, che possono apparire iniettati di sangue, con lacrimazione, fastidio al globo oculare con intolleranza alla luce.

Vertigine, senso di capogiro, stordimento ed una sonnolenza invincibile con sbadigli e torpore sono altrettanto frequenti.

Molto caratteristico è poi il cambiamento dell'umore. Si va da quella "sensazione di disordine", di inquietudine interna descritta da du Bois Reymond nel 1860, a modificazioni dell'umore che vanno da uno stato di inerzia e depressione a uno stato di euforia o di agitazione, di instabilità ed irascibilità.

In certi ammalati stimoli sensoriali i più diversi, suoni, rumori, odori divengono intollerabili e sgradevoli, anche se banali o di solito addirittura piacevoli, a dimostrare una sorta di perversione o di distorsione della capacità percettiva.



Tutti questi disturbi di solito precedono l'attacco di mal di capo, ma alcuni, quali la nausea, il vomito, l'astenia, la eccessiva reattività agli stimoli persistono anche durante l'accesso.

Non vi è dubbio che vi siano molte circostanze che hanno, o sembrano avere, un effetto scatenante sull'attacco emicranico. Molte di esse consistono in eventi anche banali ma che in qualche modo disturbano od irritano il paziente. Il loro elenco sarebbe molto lungo. Anche questi fattori occasionali sono magistralmente descritti nei libri ottocenteschi.

Vediamone alcuni rapidamente.

Si va dalla luce violenta (c'è chi ha regolarmente mal di capo dopo una esposizione al sole in spiaggia in una luminosa giornata estiva, e addirittura è talmente certo di questo da uscire solo al tramonto, e chi lo ha anche per una sosta in ambiente molto luminoso), ai rumori assordanti, agli odori sgradevoli. Per alcuni basta una fatica eccessiva, un rimprovero o uno stato di tensione emotiva cui segua una notte insonne o poco riposata. Per altri sono determinanti le brusche variazioni atmosferiche: non solo l'abbassamento della pressione che precede o si accompagna a una tempesta, ma anche la ricomparsa del bel tempo coi forti venti che allontanano la perturbazione. Può anche bastare una salita in teleferica a due o a tremila metri. Vi è chi riferisce di avere sistematicamente l'attacco emicranico

dopo disordini dietetici o dopo l'ingestione di cibi particolari (cioccolato, selvaggina, certi formaggi) o se beve anche un solo mezzo bicchiere di vino (ed in particolare sono accusati i vini bianchi). Non vi è dubbio che in molte donne l'attacco emicranico ha un rapporto ben determinato col ciclo mestruale, Per contro è abbastanza singolare che anziché da fattori e situazioni, per così dire, irritanti, l'attacco emicranico possa essere scatenato da situazioni in cui ci si dovrebbe trovare in uno stato di quiete, basta pensare alla cefalea della domenica che compare in persone che spendono il resto della settimana in attività impegnative o addirittura frenetiche.



In linea generale l'emicrania viene suddivisa in alcune grandi famiglie che si distinguono per dei caratteri particolari: ad esempio, modo di iniziare dell'attacco, sintomi che lo precedono, caratteri del mal di testa. Si parla di emicrania comune, di emicrania classica, di emicrania accompagnata, di cefalea a grappolo e di cefalea da tensione. Ma vi sono anche alcuni tipi di mal di testa molto particolari. Molte volte vi sono dei caratteri comuni alle varie forme e nell'arco della vita il paziente può presentare degli attacchi ora di un tipo ora



dell'altro. Vediamo ora l'emicrania classica con aura e l'emicrania comune. Bisogna dire subito che a parte alcuni particolari, di cui parleremo, il mal di capo è uguale nell'attacco di emicrania comune quanto nella emicrania classica.

Il dolore dell'attacco di emicrania può essere localizzato su di un emicranio - sempre lo stesso per tutta la vita - ma può anche presentarsi alternativamente ora a destra ora a sinistra, oppure essere bilaterale. Esso raggiunge il suo acme nel volgere di qualche minuto. Persiste di solito solo per qualche ora, anche se vi sono pazienti che ne soffrono anche per 24-48 ore, e si accompagna sovente a nausea e vomito. Il dolore viene tradizionalmente descritto come pulsante, ma questo carattere può anche mancare: credo si possa

affermare che le varietà dei mal di capo durante l'attacco emicranico siano infinite. Così come vi sono le più diverse localizzazioni del dolore: alla fronte o all'occipite, a un intero emicranio o a tutta la volta cranica; alla tempia o alla regione oculare con diffusione allo zigomo, ai denti e al collo. Al dolore si associa, anche se non frequentemente, la sensazione che il naso dal lato del dolore sia chiuso, mentre i tessuti periorculari sono un poco ispessiti, un poco rigonfi, la rima palpebrale un poco ridotta di ampiezza, l'arteria temporale un po' tesa, rigonfia e dolente.

Una caratteristica tipica è che esso è esacerbato dai movimenti del capo, dagli sforzi e dagli stati di tensione emotiva, così che il paziente cerca di attenuarlo tenendo il capo immobile in una certa posizione. Molti pazienti



trovano sollievo stando in silenzio e comprimendo l'arteria temporale o il globo oculare dal lato colpito.

Anche l'intensità del dolore viene descritta in modo molto variabile: da terribile e violento, da "spaccare il cranio", come nel caso di Zeus, a volte si riduce a uno stato di dolenzia diffusa accentuata dal movimento, dal parlare, dalle emozioni e così via.

Ma accanto al fenomeno cefalea vi può essere tutto il corteo di disturbi collaterali di cui abbiamo già parlato prima (alcuni dei quali già presenti prima dell'attacco e che lo preannunciano) e che contribuiscono a completare la scena. Il paziente pallido e prostrato, infastidito dai rumori anche lievi e dai più diversi profumi ed odori, sta chiuso in una stanza col capo immobile (con su una borsa di ghiaccio), a cortine chiuse perché anche la luce dà un fastidio intollerabile, in preda a nausea e conati di vomito, mentre i figli sono costretti al silenzio e gli impegni quotidiani cancellati.

La fine dell'attacco emicranico può aversi in molti modi. Certi pazienti se ne liberano durante il sonno, che è lungo e profondo. Altre volte si ha una progressiva diminuzione del dolore che, preso uno dei sedativi o dei farmaci comunemente usati dal paziente si attenua progressivamente. In certi casi invece e la cessazione dell'attacco è rapida e si associa a una profusa emissione di urine, sudorazione, eruttazione o vomito.

Si è cercato anche di distinguere un diverso modo di terminare dell'attacco nelle forme "comune" e "classica", ma anche qui le varietà sono infinite.

La differenza fra la forma "comune" e la forma "classica" di emicrania sta solo nel modo di inizio dell'attacco.

L'emicrania comune è sovente preceduta da segni premonitori nei giorni o nelle ore precedenti l'attacco: svogliatezza o euforia, sbadigli o desiderio di cibi strani, senso di fastidio per certi odori. Ma non accade altro di particolare. E il mal di capo sovente insorge durante il sonno: talora risveglia il paziente; altre volte il paziente si sveglia alla ora abituale per scoprire che vi è qualche cosa di fastidioso alla tempia o all'occipite e che il suo naso è chiuso da un lato. Altre volte il mal di capo inizia poco dopo il risveglio.

Nell'emicrania classica, invece, il mal di capo viene preceduto da manifestazioni anche clamorose, sintomi premonitori che hanno un carattere quasi esplosivo. È la così detta "aura". La più classica è l'aura visiva. Il paziente vede davanti agli occhi delle strisce luminose o dei campi di luce zigzagante.

Si ha l'impressione di un fuoco che divampi in un campo di stoppie: tutto inizia con uno scintillio in un campo visivo che diffonde per alcuni minuti come in un cerchio a zig-zag fino a che il campo visivo diviene buio e la vista riprende solo mentre inizia il mal di capo. Altre volte questi fenomeni sono



poco appariscenti e si limitano a scintillii in movimento, o a piccoli difetti di visione nel campo visivo. Vi è una enorme letteratura, iniziata nel medioevo e continuata incessantemente fino al giorno d'oggi, in cui sono descritti minuziosamente le aure visive emicraniche, interpretate in epoche remote come "visioni". Chi volesse penetrare più a fondo in questo capitolo affascinante dello studio della emicrania può leggere il libro di **Oliver Sacks** *Migraine*.

È curioso rilevare che le "aure visive" ad un certo punto della vita possono continuare a comparire ma non essere più seguite dal mal di capo! Ed altri fenomeni, vere e proprie "aure" di tipo diverso dalle visive, possono aprire il quadro. Eccone alcuni esempi. Certi pazienti hanno degli acufeni, cioè sentono un rumore come di motore o come un sibilo, altri accusano delle allucinazioni olfattive sotto forma di un odore sgradevole, altri ancora avvertono un senso di costrizione epigastrica, o una sensazione che dallo stomaco risale nel torace verso la gola.

Una particolare allucinazione sensoriale consiste in improvvisi formicolii o sensazioni di puntura di spillo riferite alla mano alla regione labiale e attorno alla bocca da uno stesso lato. Ed anche questo tipo di prodromo dell'emicrania è stato descritto con una precisione straordinaria fino dai primi anni del 1700. Nel suo libro *Selectiorum observationum et consiliorum de praetervis*

hactenus morbis affectibusque praeter naturam, ab aqua seu serosa colluvie et diluvie ortis (apud Boutestein et Langerak, 1714) alle pagine 68-76, **Carlo Piso** riportò il caso di una nobile e gracile fanciulla di dodici anni che soffriva di gravi mal di capo che interessavano l'occhio e il lato sinistro della testa, che erano accompagnati da vertigini e da una sensazione di intorpidimento e formicolio che iniziava dal mignolo sinistro e si diffondeva poi su tutto il braccio.

In certi casi si hanno attacchi improvvisi di vertigine e in altri si ha difficoltà nell'emettere le parole. In certi casi, infine, vi sono fenomeni psicosensoriali più complessi: la sensazione di un pensiero forzato; l'impressione di rivivere una scena già vissuta in passato; un fenomeno di distorsione della percezione. Nei fenomeni di distorsione della percezione, che si osservano anche in soggetti giovanissimi, il paziente ha l'impressione di vedere le cose che lo circondano, o le parti stesse del proprio corpo, più piccole o deformate. Quelle alterazioni dello schema corporeo per cui il paziente ha la sensazione che il suo corpo o certe sue parti siano distorte quanto a forma e dimensione sono particolarmente interessanti.

Questi fenomeni vengono anche descritti come fenomeni da "Alice nel paese delle meraviglie". Vediamone una bellissima descrizione all'inizio del secondo capitolo di quel libro e soprat-



tutto guardiamo il disegno fatto dall'autore che ci fa vedere in cosa consistesse questo fenomeno illusionale, perché Charles Dogson (1831-1898) - il cui pseudonimo era **Lewis Carroll** - era un emicranico e questa era evidentemente una sua "aura" emicranica!

"Stranissimo, molto stranissimo!" gridò Alice (era tanto meravigliata che in quel momento dimenticò perfino la grammatica). "Adesso mi sto allungando come il più lungo telescopio che sia mai esistito! Addio piedi!".

Infatti, quando guardò in giù, i suoi piedi le sembrarono sparire dalla vista, tanto si allontanavano da Lei! "Oh poveri piedi miei! Chi vi metterà adesso le calze e le scarpe? Io non ci riuscirò, ne sono certa. Sarò troppo lontana per potermi curare di voi. Vi dovrete adattare come potrete... Però devo pensare anche a loro," disse Alice tra sé "Altrimenti non vorranno andare dove voglio io! vedia-

mo un po': regalerò loro un paio di scarpe nuove tutti gli anni, a Natale." Così si mise a pensare in che modo avrebbe potuto dar loro le scarpe. "Le spedirò per posta" pensò.

"Sarà buffo davvero mandare dei regali ai propri piedi! immaginatevi l'indirizzo...!"

Bulgakov, nel suo *Il maestro e Margherita*, ci ha lasciato una descrizione dell'attacco emicranico e dei suoi prodromi che è impressionante per come egli ci fa vivere, anche se con poche parole, il disagio crescente di chi, messo in allarme da una sensazione olfattiva particolare, presagisce l'attacco di mal di capo, la sua preoccupazione di evitare la sofferenza, e la rapidità della risoluzione dell'attacco.

Al mattino presto avvolto in un mantello bianco foderato di rosso, con una strascicata andatura da cavaliere, nel porticato tra le due ali





del palazzo di Erode il Grande entrò il procuratore della Giudea Ponzio pilato. Più di qualsiasi cosa al mondo il procuratore odiava l'odore dell'olio di rose, e ora tutto preannunciava una brutta giornata: proprio questo odore aveva cominciato a perseguire il procuratore fin dall'alba. Gli sembrava che anche i cipressi e le palme dei giardini olezzassero di olio di rose, e che all'odore dei finimenti del cuoio e del sudore della scorta si mischiasse quell'effluvio maledetto. Dalle ali posteriori del palazzo nel porticato giungevano volute di fumo, e al fumo amarognolo, che testimoniava che i cuochi delle centurie avevano iniziato a preparare il pranzo, si mescolava quello stesso pesante aroma. "Oh numi, numi, perché mi punite? ... Sì, non c'è dubbio, è lei, sempre lei, la malattia orrenda, invincibile ... l'emigrania... da essa non c'è salvezza, non c'è scampo... cercherò di non muovere la testa ..." Sul pavimento di mosaico presso la fontana era già pronta la scranna, e senza guardare nessuno il procuratore vi si sedette e allungò una mano. Il segretario vi pose rispettosamente una pergamena. Senza riuscire a reprimere una smorfia di dolore, il procuratore sbirciò in fretta lo scritto, restituì la pergamena al segretario e disse con uno sforzo: - L'imputato della Galilea? La pratica è stata sottoposta al tetrarca?

- Sì procuratore - rispose il segretario
- Come ha reagito?
- Ha rifiutato di emettere la sentenza definitiva e ha sottoposto alla sua approvazione la condanna a morte pronunciata dal Sinedrio ... spiegò il segretario.
Il procuratore ebbe un sussulto alla guancia e disse piano:
- Conducete qui l'accusato.
Dal ripiano del giardino due legionari condussero subito sul balcone del porticato e fermarono davanti alla scranna del procuratore un uomo che dimostrava circa ventisette anni. Indossava un vecchio e logoro chitone azzurro. La testa era coperta da una fascia bianca con una cinghia intorno alla fronte, e le mani erano legate dietro la schiena. Sotto l'occhio sinistro l'uomo aveva un grosso livido, e all'angolo della bocca un'escoriazione con un po' di sangue raggrumato. L'uomo guardava il procuratore con una curiosità piena d'inquietudine. Il procuratore sedeva immobile come se fosse stato di pietra, e solo le sue labbra si muovevano appena quando pronunciava le parole. Era come di pietra perché temeva di muovere la testa che ardeva di un dolore infernale. ...un silenzio assoluto regnava nel porticato, e si sentivano tubare i colombi sul ripiano del giardino presso il balcone, e l'acqua della fontana cantava una bizzarra e gradevole canzone.

Al procuratore venne voglia di alzarsi, di mettere la tempia sotto un getto d'acqua e di rimanere così. Ma sapeva che questo non gli avrebbe recato sollievo. Si sentì una voce fioca, malata:
- Nome?
- Il mio? - replicò in fretta l'arrestato, Il procuratore disse con voce sommessa:
Il mio lo so. Non far finta di essere più stupido di quanto sei. Il tuo.
- Jeshua, - rispose rapido l'accusato. ...
Una palpebra enfiata si sollevò e un occhio velato dalla sofferenza fissò il prigioniero. L'altro occhio rimase chiuso.
Pilato cominciò a parlare greco: Sei tu che intendevi distruggere il tempio e incitavi il popolo a farlo?
- Io, egemone, non ho mai avuto l'intenzione di distruggere il tempio ...
- Molta gente affluisce in città per le feste. Vi sono tra loro maghi, astrologi, indovini e assassini - diceva con voce monotona il procuratore.
Si trovano anche dei bugiardi e tu sei un bugiardo.
È scritto chiaramente: incitava a distruggere il tempio. Lo attesta la gente.
- Questa buona gente, cominciò l'arrestato, e aggiunse rapidamente - egemone, è ignorante e ha confuso tutto quello che dicevo. La colpa è tutta di chi ha trascritto le mie parole travisandole. Subentrò il silenzio. Ora entrambi gli occhi sofferenti guardarono



pesantemente l'arrestato....

Il Procuratore guardò poi il sole che saliva inesorabile al di sopra delle statue equestri dell'ippodromo e in un parossismo di tormento assillante pensò che la cosa più semplice sarebbe stata cacciare dal balcone quello strano furfante pronunciando un'unica parola "impiccatelo".

Cacciar via anche la scorta, rientrare nel porticato del palazzo, dare ordine di oscurare la stanza, buttarsi sul letto, chiedere acqua fresca, chiamare con voce lamentosa il cane Banga lagnarsi con lui dell'emicrania E il pensiero del veleno balenò seducente nella testa tormentata del procuratore.

- Ma che cosa dicevi a proposito del tempio alla folla del mercato? La voce dell'accusato sembrava trafiggere la tempia di Pilato tormentandolo in modo indicibile. Questa voce diceva:

- lo, egemone, dicevo che il tempio della fede antica deve crollare e al suo posto deve sorgere il nuovo tempio della verità.

- Ma perché vagabondo turbavi la gente del mercato parlando di una verità di cui non hai idea? Che cos'è la verità?

Appena ebbe detto questo il procuratore pensò: "Oh numi non riesco più a dominare la mia mente ..." E di nuovo gli balenò davanti la visione d'una coppa di liquido scuro. "Del veleno, voglio del veleno ..." Di nuovo udì la voce:

- La verità anzitutto è che ti fa male la testa ti fa talmente male che pavidamente pensi alla morte.

Ma il tuo tormento cesserà presto, la testa non ti farà più male.

Il segretario spalancò gli occhi sull'arrestato e non terminò la parola che stava scrivendo.

Pilato alzò gli occhi di martire sul prigioniero ..., si alzò dalla scranna,

si strinse la testa fra le mani e sul suo giallognolo volto sbarbato si dipinse il terrore ...

Nel frattempo l'arrestato continuava il suo discorso:

- Ecco tutto è finito - diceva l'arrestato guardando con benevolenza Pilato - ne sono molto lieto.

Ti consiglieri, egemone, di lasciare temporaneamente il palazzo e di fare una passeggiata nei dintorni l'anche solo sul monte Elion.

...

Pilato trafiggeva ora il prigioniero con gli occhi guardandolo fisso di sotto le sopracciglia aggrottate, e in quegli occhi non c'era più nulla di torbido ...

In certi casi l'attacco di emicrania è preceduto ed accompagnato da disturbi neurologici così gravi e marcati, anche se





di solito transitori, da mettere in allarme non solo il paziente ma anche il medico. Questi sintomi possono essere deficit motori, fino alla emiplegia e alla tetraplegia, cioè paresi o paralisi degli arti di uno o di entrambi i lati; oftalmoplegia, cioè paresi o paralisi dei muscoli di un occhio; movimenti involontari; disturbi psichici gravi.

In questi casi si parla di "emicrania complicata" o "accompagnata". Sia detto per inciso, alcuni autori considerano questa emicrania semplicemente una "emicrania classica", con segni prodromici particolarmente marcati, che corrisponderebbero all'aura visiva, quindi agli scotomi e alla cecità transitoria, ma diversi solo perché il meccanismo fisiopatologico dell'attacco inizia in una zona diversa dalla corteccia visiva, ad esempio regione motoria o nuclei dei nervi oculomotori appunto.

Altri includono nella "emicrania accompagnata" anche tutti quegli attacchi che sono preceduti o associati a fenomeni sensitivi, percettivi, psichici, vertiginosi e relativi alla sfera verbale, che abbiamo elencato nelle pagine precedenti come "aure" particolari e diverse dall'aura visiva della emicrania classica.

La più moderna classificazione dei mali di capo, quella della "Società Internazionale del Male di Testa" considera come forma isolata soltanto la "emicrania oftalmoplegica".

Non ci soffermiamo a lungo su queste forme emicraniche: l'esordio dell'emi-

crania accompagnata a oftalmoplegia appare subito così drammatico da richiedere l'immediato intervento dello specialista, che provvederà certo all'esecuzione di tutti gli accertamenti necessari ad escludere delle affezioni organiche del sistema nervoso che possono dare sintomi molto simili, emorragia e altro. ad esempio aneurismi endocranici.

Vediamo molto rapidamente queste forme particolari.

La **forma oftalmoplegica** si osserva in soggetti affetti da emicrania classica nei quali, a un certo momento della vita la paralisi dei movimenti oculari precede l'attacco di mal di capo o compare durante o dopo l'attacco emicranico. La paralisi è sempre dal lato dell'emicrania (ma entrambe possono apparire ora da un lato ora dall'altro lato!) e può durare, come il mal di capo, per alcuni giorni. Raramente il primo accesso emicranico della vita è di tipo oftalmoplegico.

La **forma emiplegica** è del tutto particolare: è una affezione familiare, a trasmissione diretta dai genitori ai figli. Di solito altri membri della famiglia soffrono di altre forme di emicrania e i soggetti che presentano gli attacchi con emiplegia hanno, molto più frequentemente, attacchi di emicrania senza emiplegia. È difficile dire, in un soggetto emicranico, per quanto della sua vita egli sarà preda degli attacchi, quali ne saranno la frequenza e l'intensità: si può cominciare a soffrire di emi-



crania nei primi anni di vita e soffrirne ancora a novanta! In certi casi gli attacchi scompaiono come per incanto, o dopo un evento occasionale (ad esempio un intervento chirurgico per una affezione di un organo che non era mai stato coinvolto nelle aree o nei prodromi degli attacchi); in altri si diradano o cessano per ricomparire anni dopo; in certi pazienti gli attacchi cambiano i loro caratteri: dopo una storia di emicrania con aura si ha la scomparsa dell'aura. Talvolta col passar del tempo gli attacchi si fanno sempre più vicini fino a realizzare quello che noi chiamiamo uno "stato di male emicranico" in cui non vi è giorno libero da attacchi.

Un evento abbastanza frequente consiste nel fatto che a un certo momento della vita il paziente continua a presentare episodi con i disturbi che precedevano o accompagnavano l'attacco di mal di capo, ma non più gli attacchi di mal di testa, come se si fossero bloccati i meccanismi che provocavano la cefalea, mentre restano ancora attivi tutti gli squilibri (dei quali parleremo) che investono le varie parti dell'encefalo provocando le aure e i sintomi di accompagnamento che sono alla base della così detta "malattia emicranica". Ma forse la cosa ancora più curiosa è che certi pazienti possono presentare degli attacchi improvvisi di questi disturbi, senza mal di capo, in età infantile o giovanile prima dell'inizio degli

attacchi emicranici. Si tratta in genere di attacchi di dolori epigastrici od addominali, di vomito e di disturbi vegetativi (pallore, tachicardia, brivido): col passare degli anni questi episodi si riducono di intensità e frequenza mentre cominciano a comparire episodi di cefalea.

Anche quegli episodi di cambiamento dell'umore, sonnolenza, irritabilità, che possono precedere l'attacco di mal di capo, si presentano talvolta da soli senza essere seguiti dalla cefalea. Per tutto questo si è coniato il termine, respinto da molti studiosi, di "equivalenti emicranici". La nuova classificazione delle cefalee ha creato una voce apposta per questo e parla di "aure emicraniche senza cefalea" riconoscendo che tutte le "aure" (da quelle visive a quelle con altri deficit neurologici come nelle forme di emicrania accompagnata) possono comparire in un momento o l'altro della vita del paziente senza essere seguite dall'attacco di mal di capo.

Se noi consideriamo ora tutti insieme i fenomeni clinici prodromi e "aure" che precedono e quelli che si accompagnano o seguono l'attacco emicranico ci rendiamo conto che l'"emicrania" non consiste solo nel "mal di capo", ma che si tratta di una vera malattia, molto complessa. L'attacco emicranico non consiste dunque solo nel mal di capo, ma in una sindrome caratterizzata da una costellazione di sintomi dovuti a una periodica alterazione di funzione delle più svariate strutture encefaliche,



localizzate negli emisferi cerebrali, nei così detti gangli basali (talamo, ipotalamo); nel tronco cerebrale (mesencefalo, ponte) e nel cervelletto.

A seconda di quale struttura o di quale sua parte è coinvolta nella alterazione di funzione che sta alla base dell'attacco emicranico del paziente, la sintomatologia che precede e si accompagna all'attacco di cefalea è diversa da soggetto a soggetto. Quando il meccanismo si mette in moto si ha la fase dei prodromi o dell'aura che sono, per così dire, la spia che ci dice quale delle varie strutture encefaliche è implicata. L'attacco di cefalea è il fenomeno finale che consegue, per ragioni ancora misteriose, alla cascata di eventi che investe il paziente e che culmina appunto nell'attacco di mal di capo. Qualunque sia la struttura in cui inizia il processo vi è una sorta di via finale comune per tutti i casi, che porta al mal di capo, indipendentemente dal fatto che la cascata degli eventi

sia iniziata in una piuttosto che in un'altra parte dell'encefalo, in un sistema piuttosto che in un altro.

Per tradurre questo in un esempio molto semplice tutto avviene come in occasione della piena di un fiume che prenda origine da un enorme bacino chiuso da una diga. Il fiume ingrossato esce dal suo alveo e travolge tutto ciò che incontra nella vallata. Non ha importanza quale sia stata la causa della piena: piogge torrenziali che hanno riempito eccessivamente il bacino facendolo tracimare; scioglimenti di enormi quantità di neve per ragioni climatiche; crollo della diga per difetti di costruzione; improvviso riempimento del bacino per precipitazione in esso di un'enorme quantità di materiale franato...



Alla ricerca dei meccanismi fisiologici dell'attacco emicranico

Ora, prima di vedere quale (probabilmente) è l'ultimo anello della catena, cerchiamo di capire da quali regioni dell'encefalo può partire la scintilla che mette in moto il meccanismo. Per conoscerle noi oggi abbiamo a disposizione i risultati ottenuti durante interventi chirurgici con la stimolazione della corteccia cerebrale e delle strutture profonde dell'encefalo in pazienti svegli e perfettamente coscienti. Queste stimolazioni sono state eseguite, in passato, durante interventi chirurgici a scatola cranica aperta e in epoche più recenti mediante elettrodi di profondità introdotti a scopo terapeutico nelle strutture cerebrali più profonde durante interventi stereotassici. La stimolazione di certe regioni cerebrali provoca fenomeni analoghi alle aure e ai prodromi tipici dell'emicrania. Non si ottengono in genere sensazioni o fenomeni identici all'aura o agli altri sintomi, ma questo si spiega facilmente. Lo stimolo elettrico impiegato è uno stimolo molto grossolano, e non abbiamo altri tipi di stimolo a disposizione! e

non può certo attivare la rete neuronica interessata nello stesso identico modo in cui essa viene attivata durante il processo che provoca l'aura. Per fare un esempio, la stimolazione della corteccia cerebrale occipitale nell'area visiva provoca degli scintillii, più o meno colorati, simili a fuochi di artificio nell'emicampo visivo controlaterale, non provoca mai le aure visive complesse che ci riferiscono certi ammalati. Ma d'altra parte vi sono dei pazienti nei quali l'aura visiva consiste solo in fosfeni molto simili a quelli provocati dalla stimolazione.

Vediamo dunque le aree encefaliche interessate durante le aure o i prodromi:

- corteccia occipitale sede delle aree visive: aura visiva,
- corteccia temporale, circonvoluzioni di Heschl: rumori, tipo sibili o come motori,
- corteccia temporale sinistra: difficoltà ad articolare la parola,
- regioni dell'uncus, odori sgradevoli,
- corteccia sensitivo-motoria: formicolii e/o paresi agli arti dell'emicorpo controlaterale,
- corteccia temporale e regione dell'amigdala e dell'ippocampo: impressione di rivivere scene già vissute in passato, fenomeni illusionari, modificazioni della percezione del mondo circostante e del proprio corpo, sensazioni di paura o di disagio, senso di estraneità o irrealtà, sensazioni epigastriche,



- nuclei intralaminari del talamo: sonnolenza oppure eccitazione,
- nuclei talamici e regione talamo-ipotalamica: sudorazione, variazione del diametro pupillare, sensazioni gastriche variazioni del ritmo cardiaco e sensazioni precordiali, ansia, fenomeni allucinatori e illusionari o stati simili ai sogni, illusioni sognanti, senso di oppressione o di stranezza o anche di "comico" o sensazioni piacevoli.

Detto in breve, fenomeni simili o uguali a tutte le sensazioni soggettive, le modificazioni vegetative, i fenomeni motori e sensitivi, le manifestazioni psichiche che possono precedere la crisi di mal di capo, sono suscitati dalla stimolazione di varie parti dell'encefalo. È quasi certamente all'attivazione anomala, improvvisa di queste strutture che sono dovuti i disturbi che ci vengono riferiti dai pazienti nei giorni, nelle ore o nei minuti che precedono l'attacco di cefalea.

Ma come e perché questa anomala attività cerebrale culmina alla fine in quello che è il più clamoroso nella costellazione dei sintomi della malattia emicranica, l'attacco di mal di capo?

Come abbiamo già accennato, in passato, e in un passato neanche troppo remoto, si era cercato di spiegare il mal di capo con varie ipotesi: uno squilibrio di secrezioni biliari; una irritazione o una cattiva funzione dell'utero o del tubo digerente che per vie misteriose si

sarebbe trasmessa fino ai nervi del capo; una congestione della circolazione cerebrale. Verso la metà dell'800, con la scoperta che le arterie hanno nella parete una tonaca muscolare capace di contrazione si cominciò a speculare sul ruolo della contrazione o del rilasciamento della parete arteriosa per spiegare sia i sintomi prodromici che la fase della cefalea. Du Bois Raymond attribuiva il mal di capo, che come si ricorderà nel suo caso si accompagnava a "fisionomia pallida ed incavata" e ad "una arteria temporale rigida come una corda", quindi a segni di vasocostrizione, proprio alla contrazione prolungata della muscolatura delle pareti delle arterie del capo.

Altri la pensavano in modo del tutto opposto e infatti vi sono tipi di emicranie che si accompagnano a rossore del volto, quindi a vasodilatazione.

Per spiegare l'aura si giunse alla formulazione di una ipotesi che è ancora in voga oggi, secondo la quale l'attacco emicranico si svolgerebbe in due fasi. In una prima fase si ha vasocostrizione dei vasi cerebrali, cui consegue ischemia in una certa struttura encefalica. È questa la fase dell'aura. Se la vasocostrizione interessa l'area occipitale visiva, il disturbo di funzione che consegue alla relativa ischemia provoca gli scotomi o gli oscuramenti del campo visivo. Se interessa l'area motoria si hanno deficit di moto sotto forma di emiparesi come nelle emicranie accompagnate e



così via. Poi segue una fase di vasodilatazione con congestione cui si deve il male di testa.

Nacque così l'ipotesi vasomotoria della emicrania, che fu considerata, e viene ancora considerata una cefalea su base vascolare. Ma contro questa ipotesi si scagliarono in molti. Basta ricordare il nome del grande neurologo **William Richard Gowers**.

Egli scrisse parole di fuoco contro l'ipotesi vasomotoria. Per spiegare il decorso dell'attacco emicranico con questa ipotesi, egli diceva, dovremmo ammettere che vi sia all'inizio la contrazione delle arterie in una determinata regione encefalica, e sempre nella stessa regione, e che questo provochi un'alterazione funzionale ben determinata ed invariabile, ma non esiste alcuna prova che questo sia vero. Per rendersi conto del peso che potevano avere queste parole basta ricordare che Gowers fu una delle personalità più eminenti della neurologia del secolo scorso.

Grazie al suo prestigio riuscì a convincere nel 1887 il chirurgo Victor Horsley ad eseguire un intervento in un paziente paraplegico nel quale aveva diagnosticato un tumore comprimente il midollo spinale. Il tumore fu trovato ed asportato, il malato guarì. Per merito di Gowers era nata la chirurgia dei tumori del midollo spinale.

Anche altri studiosi si rendevano conto del fatto che era difficile spiegare in questo modo tutte le caratteristiche e le

variabili, da un soggetto all'altro, del decorso dell'intero attacco emicranico. Vi fu quindi chi suggerì che la emicrania, come tutte le altre nevrosi, fosse dovuta ad una disposizione primaria e spesso ereditaria dello stesso sistema nervoso. Un altro grande studioso ottocentesco della emicrania, il Liveing, sosteneva che questa tendenza conduce a scariche irregolari di energia nervosa, il che provoca una instabilità progressivamente crescente di equilibrio fra le varie formazioni nervose; quando questo equilibrio è turbato in un certo grado si scatenano dei fenomeni parossistici che, a seconda della struttura interessata, possono dare origine a forme varie di nevrosi, e fra queste all'attacco emicranico. La causa scatenante finale dell'attacco – di emicrania o di isteria può essere di per sé insignificante e non sarebbe di alcun effetto in chi non avesse questa disposizione innata: uno stimolo esterno, un disturbo viscerale, un evento psichico ...!

Non dobbiamo dimenticare che, ancora fino ai primi decenni del ventesimo secolo, nel capitolo delle così dette nevrosi lo venivano incluse appunto le emicranie, l'isteria, certe manifestazioni della epilessia, le vertigini e i tic!

Nonostante la opposizione di molti studiosi l'idea che l'emicrania fosse dovuta ad un disturbo vascolare rimase ben radicata nella cultura scientifica per riemergere, questa volta in base a delle osservazioni che parevano inoppugna-



bili, attorno al 1930. Era noto da circa mezzo secolo che gli estratti di ergotamina, un alcaloide contenuto nella segale cornuta, erano in grado di far cessare gli attacchi emicranici. Ma perché? Nel 1926 fu isolato, allo stato puro, il tartrato di ergotamina, un potente vasocostrittore che non ha alcuna azione sedativa o analgesica, che abolisce il male di capo degli attacchi emicranici, mentre è del tutto inefficace nelle altre forme di cefalea. Si è poi dimostrato che il tartrato di ergotamina riduce l'ampiezza delle pulsazioni delle arterie temporali durante l'attacco emicranico, e che questa riduzione va di pari passo con la riduzione del dolore di testa. Non ci voleva altro per ridare nuova vita all'ipotesi vascolare della emicrania, Ma anche molte altre importanti osserva-

zioni furono fatte in quegli anni. Si dimostrò ad esempio che i vasi del capo degli emicranici erano particolarmente sensibili, molto di più di quelli dei non emicranici, a tantissimi stimoli cui rispondono con una marcata contrazione della muscolatura della parete arteriosa, cioè con una vasocostrizione. Di qui a costruire una teoria che appariva ben solida ci voleva poco. E questa teoria ha occupato pagine e pagine di libri sulla emicrania. In forma molto sintetica essa suonava pressappoco così. L'emicrania è una forma relativamente benigna di vasospasmo, un disordine episodico, in cui a seguito della particolare reattività delle arterie del cranio si ha vasocostrizione cui segue una fase di vasodilatazione che provoca la cefalea. I vasi del capo dilatati divengono



dolenti. Il dolore a carattere pulsante, che coincide o si accentua col battito del polso, viene ridotto talvolta dalla compressione sulle arterie dolenti. Una sintesi di questo genere era riportata nel capitolo sui "meccanismi del mal di testa" del più importante trattato di scienze neurologiche di questo secolo, l'**Handbook of Clinical Neurology**, in 20 volumi, pubblicato nel 1968. Tutto sembrava funzionare ... Ma le obiezioni di Gowers del secolo scorso erano ancora valide. Ma soprattutto perché molte volte il dolore del mal di capo non è pulsante e non cede sempre alla compressione? C'erano certo ancora molte cose che ci sfuggivano. E così per circa mezzo secolo i ricercatori hanno continuato a studiare.

Ne è risultata una serie impressionante di ricerche che ha dato una infinita mole di informazioni, con dati spesso contrastanti, in mezzo ai quali è difficile districarsi. Per quello che riguarda i meccanismi che mettono in moto l'attacco emicranico, che scatenano la fase della vasocostrizione si è cercato di studiare la reattività dei centri vasomotori anche a molti farmaci per scoprire quali potessero intervenire a bloccare questa fase iniziale e fra questi in modo particolare la metisergide. Questo farmaco, che ha struttura simile a quella degli alcaloidi della segale cornuta, ha un certo effetto vasocostrittore e ha anche la capacità di regolarizzare i centri vasomotori instabili.



Intanto altri cercarono di studiare cosa accadeva nell'organismo e attorno ai vasi del capo una volta che era iniziato l'attacco emicranico. Si era in piena epoca di scoperte in tema di neurochimica e di neurotrasmettitori. Così vi fu chi osservò che certi neurotrasmettitori aumentavano nel sangue prima dell'attacco emicranico; mentre altri poterono dimostrare che altre sostanze vasoattive e altri neurotrasmettitori, quali si osservano nei processi infiammatori si accumulano attorno ai vasi del capo provocando una vera e propria infiammazione sterile perivascolare.

I risultati di queste ricerche parevano farci capire meglio cosa accadeva, tanto che il meccanismo dell'attacco di emicrania ci pareva più chiaro. Su certi trattati e nelle pubblicazioni destinate ad illustrare ai medici il problema si poteva scrivere pressappoco così. Quando si ha l'inizio della cascata di eventi che portano all'attacco emicranico si libera nell'organismo un neurotrasmettitore, la serotonina (uno dei neurotrasmettitori studiati) che ha una potente azione vasocostrittrice. Le arterie dell'encefalo e del capo nell'emicranico sono instabili e particolarmente sensibili ai riflessi nervosi che ne possono iniziare la vasocostrizione. La presenza della serotonina aggrava la situazione: aumenta la costrizione dei vasi



cui consegue riduzione del flusso sanguigno nei tessuti cerebrali, i quali a causa dello stato di ischemia che ne consegue, perdono la loro normale funzione. Si ha allora la comparsa dell'aura i cui sintomi sono l'espressione della alterata funzione della regione interessata. Se è interessata la corteccia occipitale visiva si ha un'aura visiva; Se è interessata la corteccia motoria si ha emiparesi o emiplegia e così via. Alla fase della vasocostrizione segue la quale risposta alle modificazioni metaboliche provocate dalla ischemia la fase di vasodilatazione, cui si associa la infiammazione sterile perivasale, dovuta alla liberazione attorno ai vasi di altre sostanze vasoattive e di altri neurotrasmettitori. Queste sostanze sono le stesse che si liberano in tutti i processi infiammatori ed hanno il potere di sensibilizzare i recettori dolorifici delle reti vasali: per questo lo stimolo provocato dalla pulsazione delle arterie, che non dà alcun fastidio quando i recettori dolorifici sono in stato di riposo, ora li eccita in modo abnorme ne consegue il dolore di capo a carattere pulsante.

Naturalmente non poteva mancare il tentativo di sfruttare le nuove conoscenze a scopo terapeutico. Abbiamo visto che nel soggetto emicranico vi è una certa instabilità dei centri vasomotori. Si era intanto scoperto che la metisergide, che ha un effetto riequilibratore su questi centri, era anche un forte inibitore della serotonina. Si era allora

sperato che un trattamento prolungato con questo farmaco potesse servire a prevenire gli attacchi emicranici. Centinaia di emicranici hanno seguito con pazienza la cura con metisergide: ma col passare degli anni si è compreso che il farmaco capace di proteggere i malati dagli accessi non era ancora stato trovato.

Ma restava sempre il problema di fondo: cosa mette in moto la cascata di eventi che culminano nell'attacco emicranico? E cosa non meno importante, perché il mal di capo può avere dei caratteri così diversi, quanto a localizzazione e anche al tipo? Come abbiamo visto non sempre è pulsante e non sempre limitato alla regione temporale.



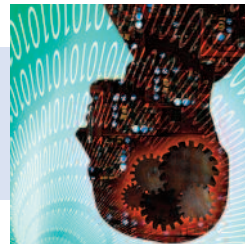
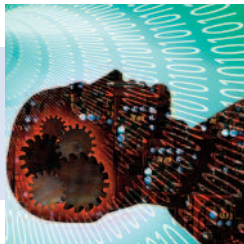
In questi ultimi dieci anni si sono fatti degli enormi progressi nello studio delle funzioni cerebrali grazie agli studi sul flusso cerebrale e all'uso di tecniche molto avanzate che ci permettono per così dire di vedere il cervello mentre "funziona": basta pensare alla risonanza magnetica funzionale alla PET o tomografia ad emissione di positroni che permette di misurare le variazioni del flusso sanguigno nelle varie regioni encefaliche, alla SPECT o tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni alla magneto-encefalografia che



permette di misurare le variazioni dell'attività magnetica dell'encefalo. Inoltre le nostre conoscenze sui neurotrasmettitori cerebrali sulla distribuzione nelle varie parti del sistema nervoso dei loro recettori (che sono i punti sui corpi della cellula nervosa su cui il trasmettitore deve fissarsi affinché si trasmetta la informazione di cui è portatore) sul loro metabolismo (in particolare modo della serotonina!) e sui sistemi endogeni di controllo del dolore si sono enormemente accresciute. Alla loro applicazione al campo del dolore emicranico ha contribuito grandemente un neurofisiologo, il Dottor Lashley, che guarda caso è un emicranico!



Per riassumere in poche righe una enorme mole di dati, si è giunti alla conclusione che l'attacco emicranico con le sue aurore e prodromi non è iniziato da fenomeni ischemici cerebrali dovuti ad una anomala vasomotricità, ma da una alterazione della funzione di un'area cerebrale che può essere diversa da soggetto a soggetto, in cui si sviluppa una attività anomala. La situazione ha molte analogie con quanto accade nell'epilessia. La scarica critica che dà inizio all'attacco epilettico può cominciare nella regione sensitivo-motoria centrale, in quella visiva occipitale o in quella frontale, o in strutture profonde dell'encefalo. A seconda della regione cerebrale in cui inizia la scarica critica si hanno ora attacchi epilettici con sintomi diversi, se la scarica rimane localizzata nelle strutture in cui è iniziata, ora attacchi che iniziano con sintomi diversi ma





che si trasformano in attacchi di convulsioni generalizzate se la scarica critica si diffonde a tutto l'encefalo.

Il problema ancora da chiarire è se nell'emicrania questa anomala attività nasca nelle varie aree corticali o sottocorticali in modo autonomo oppure se sia provocata da qualche evento a distanza.

Vi sono molti dati clinici e sperimentali che fanno pensare che il disturbo primitivo sia da riferire ad una disfunzione che origina nelle strutture del tronco cerebrale. Strutture che hanno un ruolo importante nella regolazione delle funzioni della corteccia cerebrale, di tutte le altre strutture sottocorticali e del midollo spinale, e che hanno un ruolo determinante nei meccanismi di controllo centrale delle afferenze dolorifiche e nella regolazione degli stati di veglia e di sonno (come dimenticare che la mancanza di sonno può scatenare un attacco emicranico, che certi pazienti hanno una grande sonnolenza ed altri una grande euforia prima dell'attacco e che l'attacco in molti cessa col sopravvenire di un sonno profondo?). Inoltre in queste strutture vi sono gruppi di neuroni particolarmente ricchi di un mediatore che ci è già ben noto, la serotonina.

L'attività di queste strutture si modifica contemporaneamente a molti dei fenomeni clinici che costituiscono le aurore o i prodromi dell'emicrania. E abbiamo già visto che in questa fase si ha liberazio-

ne di serotonina. In base a questa enorme mole di ricerche possiamo oggi immaginare l'attacco emicranico come una catena di eventi messa in moto da una scintilla che nata nel tronco cerebrale, provoca delle anomale attività in aree corticali e strutture sottocorticali. Questa attività anomala sostiene i sintomi prodromici e l'aura dell'attacco.

In fondo non vi è nulla di nuovo nulla di nuovo rispetto a quello che era stato intuito dai nostri grandi predecessori dell'800, e in particolare dal Leveing... Ma sappiamo qualche cosa di più su come e perché compare il mal di capo. Le stesse formazioni del tronco cerebrale che attivano le varie aree cerebrali attivano anche il sistema trigeminale. Il nervo trigemino fornisce la innervazione sensitiva dolorifica a tutte le formazioni sensibili della testa. Vi è un plesso di fibre nervose sottilissime, provenienti appunto dal trigemino, che avvolge le grosse arterie cerebrali, le arterie ed i seni venosi della dura madre, che si distribuisce alla dura madre della base del cranio ed anche a gran parte delle arterie extracraniche.

Prima di andare avanti, devo ricordare che la stimolazione di arterie, seni durali e di certe zone della dura madre della base del cranio attiva le fini terminazioni sensitive e trigeminali provoca dolore che viene riferito a varie aree del capo e della faccia. L'area cui viene riferito il dolore è diversa a seconda che sia stimolata questa o quella zona della dura



madre della base, una piuttosto che un'altra grossa arteria encefalica o l'arteria temporale.

Le fibre nervose del plesso ora descritto e le cellule del ganglio di Gasser che chiameremo semplicemente cellule trigeminali) da cui prendono origine, contengono dei trasmettitori algogeni. Accade ora che, per un meccanismo strano ma ben dimostrato dalla neurofisiologia sperimentale, la stimolazione delle cellule trigeminali provochi la liberazione di neurotrasmettitori algogeni a livello delle terminazioni periferiche delle fibre cui danno origine. Questi neurotrasmettitori sono le stesse sostanze che stimolano e sensibilizzano i recettori dolorifici nell'infiammazione. Per dirla in parole povere, a livello delle terminazioni trigeminali descritte poco prima si sviluppa una infiammazione neurogena. Quando questi neurotrasmettitori raggiungono una sufficiente concentrazione le terminazioni dolorifiche vengono attivate anche da stimoli che di solito non provocano dolore. È quello che accade nella cute attorno ad un ascesso ove il minimo contatto suscita intenso dolore ed è quello che accade attorno alle arterie del capo: la semplice distensione della parete arteriosa provoca dolore. Se questo avviene a livello dell'arteria temporale extracranica si ha dolore temporale pulsante, se questo avviene a livello di una grossa arteria endocranica il dolore sarà "riferito" nelle regioni del capo cui viene rife-

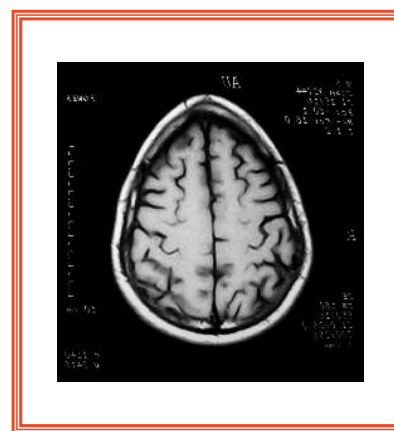
rito il dolore quando si stimola (con uno stimolo elettrico o anche meccanico) l'arteria in questione. Se è interessata una regione della dura madre della base del cranio il dolore, non pulsante, verrà riferito alla regione del capo cui viene riferito il dolore da stimolazione di quel tratto della dura madre: all'occhio o alla parte superiore della faccia, alla regione nucale o a quella cervicale alta e sottoccipitale. E questo spiega perché il dolore "emicranico" non è sempre localizzato a una metà del capo e può interessare occhio, faccia e collo.

A seconda dell'area corticale o sottocorticale attivata, e a seconda della velocità con cui questo avviene, si avranno aure o fenomeni prodromici diversi, di minore o maggiore durata, fenomeni che talvolta si ripetono e si perpetuano anche durante l'attacco di emicrania. Ecco perché i fenomeni prodromici dell'attacco sono così variabili: si va dalle aure visive semplici ai sintomi vegetativi (nausea, vomito, dolori addominali e precordiali), dai fenomeni prodromici con sintomi psichici, con disordini del pensiero e fenomeni di déjà vu, a prodromi con disturbi di sensibilità o di motilità come nella emicrania accompagnata. Se si ha una diffusione del processo ad aree vicine i fenomeni prodromici, iniziati in un modo, si trasformano con l'evolvere dell'attacco. L'esempio più tipico di questo è quello di un'aura visiva semplice, costituita da fosfeni scintillanti cui seguono disturbi percettivi e allucinato-



ri, con fenomeni tipo quelli da "Alice nel paese delle meraviglie" o visioni complesse con fenomeni illusionali simili a sogni. La stimolazione della corteccia visiva primaria nell'uomo provoca solo allucinazioni elementari (visione di luci, chiazze luminose o colorate): ecco l'aura visiva semplice, ma la stimolazione della corteccia ad essa vicina, ove si trovano le aree secondarie visive associative può dare allucinazioni visive organizzate e complesse. La diffusione del processo in questione dall'area primaria a quelle circostanti associative spiega la sequenza fosfeni-fenomeni illusionali. Ma nulla nel sistema nervoso segue delle vie rigidamente prefissate. I vari sistemi neuronali sono integrati fra di loro, si influenzano l'un l'altro e si modulano a vicenda, favorendo o inibendo la rispettiva funzione, o collaborando l'uno alla funzione dell'altro in caso di necessità. Questo sta alla base del fenomeno della plasticità del sistema nervoso: se un centro funzionale viene danneggiato, la sua funzione inizialmente perduta può essere recuperata anche se parte del substrato anatomico che a tale funzione era deputato è stato gravemente danneggiato. È grazie a questo che un paziente che abbia subito un attacco ischemico con una emiparesi può recuperare una motilità quasi normale. Si comprende così perché nel corso della vita l'emicranico possa presentare una variazione dell'aura, dei fenomeni prodromici o nei caratteri dell'attacco di

mal di capo. Se a un certo momento un determinato sistema ha subito una modificazione di eccitabilità o è messo fuori funzione (ad esempio dai farmaci) l'onda di attivazione che sostiene la malattia emicranica verrà convogliata verso altri sistemi, o il modo di rispondere di quel sistema sarà diverso dalle volte precedenti con variazioni nelle manifestazioni cliniche dell'attacco. Un esempio applicato alla fase del mal di capo, molto semplice e facilmente comprensibile può spiegarci tutto questo. La sezione chirurgica di una branca del nervo trigemino che mandava le sue fibre ad una zona della testa cui veniva riferito il mal di capo non abolisce l'attacco di mal di testa ma il dolore non verrà più riferito a quella regione ma avrà una distribuzione diversa.





Alla ricerca di una terapia efficace



Giunti a questo punto il quesito che viene spontaneo è se, avendo individuato, anche se non completamente, alcuni dei meccanismi che sono alla base dell'attacco emicranico si sia finalmente giunti a possedere un'arma farmacologica abbastanza potente da controbattere, frenandola o bloccandola, la cascata di eventi che porta al mal di capo. Sebbene si siano identificati dei farmaci che inibiscono l'ultimo anello della catena che provoca il dolore, la infiammazione neurogena provocata attorno ai vasi del capo e nella dura madre, la risposta per ora è purtroppo negativa.

Credo che ancora oggi dobbiamo accettare quello che circa venti anni or sono scriveva il Dottor **Arnold P. Friedman**, un grande specialista della cura dell'emicrania, e che possiamo riassumere così: il trattamento della emicrania con farmaci è una delle attività più deludenti della pratica medica. Il fatto che nel volgere degli anni siano stati proposti più di 400 farmaci dimostra che nessun tipo di terapia è del tutto efficace. Una ondata di entusiasmo ha accompagnato ogni volta la comparsa di un nuovo rimedio, ma col passare del tempo ci si

è resi conto purtroppo della sua inefficacia. E questo si è praticamente verificato fino dai tempi più remoti.

Il medico che cura un paziente con attacchi di mal di capo lavora su un campo minato. Il suo compito è prima di tutto identificare il tipo di disturbo di cui il paziente soffre, di chiarirne la causa ed infine di cercare di provvedere al suo trattamento.

Oggi questo compito è enormemente facilitato dai moderni mezzi diagnostici e dalla diagnostica per immagini. Gli esami di tomografia computerizzata o di risonanza magnetica permettono subito di escludere le cause organiche di cefalea che se misconosciute potrebbero essere causa di gravissime conseguenze: tumori cerebrali, idrocefali, ma soprattutto episodi emorragici da malformazioni vascolari tipo aneurisma o angioma che possono essere causa di danni cerebrali irreversibili o di morte. Molti dei pazienti portatori di queste malformazioni soffrono di cefalee ricorrenti, che non hanno i caratteri della emicrania classica, ma che possono essere considerate erroneamente dei banali (banali perché, come abbiamo già detto, l'emicrania è una malattia che non uccide, anche se spesso rende invalidi) episodi di emicrania.

L'angiorisonanza può permettere di escluderne in moltissimi casi la presenza. Eseguite tutte le indagini che permettono di escludere affezioni organiche cerebrali o di altri apparati il medi-



co, che ha già dedicato certo molto tempo al suo paziente, si è convinto, giustamente, che egli è affetto da una forma di emicrania ricorrente. A questo punto comincia una nuova incapacità di curare questo tipo di affezione e in parte dalla posizione del paziente che viene dal medico implorando e pretendendo la prescrizione di un farmaco che lo liberi dal suo mal di capo.

Se il paziente è affetto da emicranie periodiche che si ripetono a lunghi intervalli di tempo (anche molte settimane) si può anche essere relativamente fortunati. Un farmaco antiemicranico somministrato alle prime avvisaglie dell'attacco può troncarlo con grande soddisfazione del paziente e del medico, che così raggiunge uno stato di tranquillità di coscienza. Ma la cosa non è così semplice in caso di attacchi gravi, frequenti e spesso scatenati da eventi occasionali prevedibili o imprevedibili.

Il paziente emicranico deve essere prima di tutto convinto che la cura fondamentale è evitare tutte le situazioni che possono scatenare l'attacco, situazioni di cui molte volte egli non si rende

conto o che addirittura egli si rifiuta di ammettere e che dovrà, per così dire, identificare in una approfondita ricerca, fatta assieme al medico, ricerca che può richiedere anche molte ore di colloquio. Queste circostanze sono molte volte rappresentate dallo stato di stress legato al lavoro, alla competizione continua, alle responsabilità, alla vita convulsa e senza ritmo, alle frustrazioni per insuccessi che in realtà insuccessi non sono, ma rappresentano gli ostacoli di tutti i giorni, alla tensione emotiva legata a problemi affettivi.

A questi pazienti deve essere raccomandato uno stile di vita più equilibrato e meno disturbato sul piano emotivo, con più tempo da dedicare all'attività fisica all'aperto. Cosa certo impossibile da realizzare per i molti che vivono in metropoli tumultuose, in cui il tempo vola a causa della distanza fra casa e lavoro e dove per molti mesi, a causa della latitudine e dell'inclemenza del tempo, è impossibile seguire il consiglio che veniva impartito da Areteo di Cappadocia attorno al 150 d.C., di "passeggiare a lungo in luoghi ben ventilati,





sotto alberi di mirto e alloro, facendo una attività fisica rigorosa, tale da indurre sudorazione" e soprattutto di "organizzare la propria vita in modo da essere quieti e non irati e agitati..."

Questo è ancora talmente vero che qua e là in volumi destinati alla terapia dell'emicrania e apparsi in questi ultimi venti anni si trovano dei consigli, diretti non solo al paziente ma anche al suo medico, che suonano pressappoco così: alla lunga l'ingrediente più importante della terapia dell'emicrania è il tempo dedicato al paziente nel tentativo di comprendere il suo stile di vita ed il suo modo di sentire, aiutandolo ad evitare i modi e a ridurre il numero di volte in cui lui espone il suo sistema "vascolare nervoso", così congenitamente delicato, agli stress che esso tollera così malamente. In altre parole, come suggeriva **Harold G. Wolff** nel suo monumentale volume sull'emicrania, ogni cura del mal di testa presuppone che si riesca a far trovare a ogni paziente il miglior modo di adattarsi a tutto quanto lo squilibra e favorisce l'insorgenza dei suoi attacchi. Quindi un sostegno psicoterapeutico pare fondamentale per cercare di alleviare la tensione emotiva che molte volte è alla base dell'affezione. Ma soprattutto si deve convincere il paziente, che viene questuando un farmaco risolutivo, che oltre ai farmaci molte altre norme di vita sono essenziali per il successo. Successo che secondo la mia esperien-

za il più delle volte non si raggiunge perché il malato molto spesso non può rinunciare, o per necessità o per sua scelta, a tutto quanto dovrebbe (e in questo molte volte la famiglia ha un peso rilevante in senso positivo o negativo).

Molto più facile può essere l'eliminare, in singoli casi, certi fattori scatenanti occasionali: le luci accecanti, i suoni e i rumori violenti; l'esposizione al sole; l'assunzione di alimenti particolari quali l'alcool, il cioccolato, certi formaggi, funghi e crostacei; le lunghe veglie notturne; l'irregolarità dei pasti; il fumo; gli esercizi fisici troppo violenti (anche se Areteo non è d'accordo ...).

Ma cosa fare contro l'insonnia resistente ai farmaci e i cambi di pressione atmosferica; l'eccesso di umidità o di temperatura; il ciclo mestruale; gli sbalzi pressori...?



Un enorme numero di tentativi è stato fatto alla ricerca di un trattamento farmacologico per la profilassi degli attacchi emicranici. Ma i risultati, anche con farmaci che in base al loro meccanismo di azione ed alle nostre conoscenze di fisiopatologia dell'emicrania parevano offrire delle buone prospettive, non sono mai stati superiori a quelli che si ottengono col placebo. Si è così giunti



alla conclusione che i tentativi profilattici sono da tentare solo in caso di attacchi frequenti e disabilitanti. E si è cercato anche di stabilire dei criteri numerici: solo pazienti con tre-quattro crisi al mese e della durata di giorni, o pazienti affetti dalla così detta "cefalea a grappolo", per i quali gli attacchi si ripetono quotidianamente per alcune settimane devono essere sottoposti a questi tentativi. In passato si erano usati ormoni steroidei, terapie desensibilizzanti con istamina e allergeni vari, decine di farmaci diversi fra cui indometacina, diuretici, antiepilettici.

Ma tutto questo è stato abbandonato data la loro inefficacia.

In linea generale si possono considerare cinque famiglie di farmaci, tutti da prendere sotto stretto controllo medico perché non privi di effetti collaterali:

La metisergide, il cui impiego è merito di uno studioso italiano, Federigo Sicuteri che ne ha dimostrato gli effetti quale antagonista dei recettori della serotonina, fu considerata negli anni '60 l'arma decisiva nella profilassi dell'emigrania. Ma si è poi dimostrato che non più del 35-40% dei pazienti ne trae un sostanziale beneficio. Inoltre essa può provocare nausea, vomito, vertigini, aumento della pressione arteriosa (attenzione quindi ai pazienti già ipertesi!), vasocostrizione periferica, disturbi motori con crampi e difficoltà ai movimenti volontari, disturbi dell'umore (depressione o eccitazione con inson-

nia), e infine fibrosi retroperitoneale per cui il suo uso va limitato a periodi di qualche mese con periodiche sospensioni.

I betabloccanti: sono così chiamati perché il loro primo effetto è quello di bloccare i recettori adrenergici, cioè i recettori per adrenalina e noradrenalina localizzati nelle pareti arteriose. Abbassano la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Sono il propranololo (nderal) e il metoprololo (Iopresor) particolarmente indicati in pazienti emicranici con ipertensione arteriosa, ma da evitare negli asmatici, diabetici e negli anziani. Possono provocare bradicardia, ipotensione arteriosa disturbi gastrici. Hanno una buona efficacia nella emigrania comune ma è inutile provarli nella emigrania classica con aura.

I calcioantagonisti. Questi farmaci fra i quali la flunarizina, la nimodipina (nimotop) hanno una certa efficacia anche se il loro effetto si manifesta dopo alcuni mesi dall'inizio della terapia. Sono indicati nei casi con insonnia, ma da non usare negli obesi dato che possono provocare aumento ponderale nei depressi e negli anziani.

L'ergotamina. Un tentativo di trattamento prolungato anche a scopo profilattico con questo farmaco può essere utile, ma questa pratica è stata abbandonata dopo la introduzione della metisergide.

Gli ansiolitici e gli antidepressivi. Come abbiamo visto molti emicranici sono



preda di disturbi emotivi: tensione psicologica, depressione, frustrazione per stress, insonnia, ansia, labilità emotiva ... In questo caso un valido appoggio è rappresentato da una terapia con sedativi, ansiolitici ed antidepressivi. Il loro elenco sarebbe molto lungo: si va dagli estratti di erbe (biancospino, valeriana, passiflora) come nei secoli scorsi, ai barbiturici e alla benzodiazepina; dalla fenotiazina agli antidepressivi triciclici. Questi ultimi, ad esempio l'amitriptilina, sono particolarmente utili nei casi di depressione, ma sono efficaci anche in soggetti non depressi. Probabilmente questo dipende dal fatto che sono farmaci che a spiccata azione antiserotoninergica.

Ma cosa si deve fare per lottare contro il temuto nemico, l'attacco di mal di testa?

La **storia della terapia dell'attacco emicranico**, dai tempi più remoti ai nostri giorni, è un collage indescrivibile di provvedimenti farmacologici i più stravaganti, di suggerimenti tipici della medicina popolare, di atti cruenti e cure chirurgiche del tutto insensate e di varie stregonerie. Se molte di queste pratiche apparivano giustificate dalle conoscenze mediche del tempo in cui furono suggerite ed applicate, in tutta onestà, dai medici dell'epoca, in molti altri casi, anche in epoca moderna si trattava di vere e proprie ciarlatanerie.

Reperti di trapanazioni craniche eseguite in uomini primitivi vivi sono stati ritro-

vati in tutto il mondo a partire dall'epoca neolitica. Pare certo che presso alcune popolazioni primitive la trapanazione cranica fosse fatta a scopo rituale non terapeutico o addirittura a scopo profilattico nei bambini. Di queste pratiche non vi è traccia nella medicina egizia. Ma l'uso della trapanazione cranica contro il mal di capo era certo diffuso circa 2500 anni or sono.

Samuel Ella, illustre studioso dei costumi dei popoli primitivi delle isole dei Mari del sud, riferiva in un suo celebre scritto, pubblicato nel 1874 sul *Medical Times and Gazette*, che gli abitanti di quelle isole ritenevano il mal di capo, così come la vertigine e le nevralgie, dovute a un aumento di pressione entro il capo. La cura consisteva nel praticare attraverso una incisione a T del cuoio capelluto un foro di 5 o 6 cm di diametro nella scatola cranica. Il foro veniva fatto con denti di pescecane e poi riempito con un guscio di noce di cocco. Sebbene anche nelle mani dei più reputati chirurghi la mortalità fosse di circa il 50%, la maggior parte dei maschi adulti veniva sottoposta all'operazione.

Ippocrate (460-337 a.C.) praticava la trapanazione del cranio non solo per la cura delle fratture e dell'epilessia, ma anche per il mal di capo, e i Greci e i Romani ne avevano perfezionato strumentario e tecnica. E fino all'inizio del 1800 i serbi di Albania e Montenegro avevano ancora l'usanza, ereditata da epoche primitive, di praticare una trapa-



nazione cranica, con un tubo dentato, per curare cefalea, nevralgie e psicosi. In occasione di un congresso della Società Internazionale per lo Studio del Dolore, tenuto a Montréal nel 1978, fu proiettato un film, girato in una regione africana, in cui un abitante locale, non del tutto primitivo e abbastanza civilizzato, almeno a giudicare dal suo comportamento e dal suo abbigliamento occidentalizzante, si recava dallo sciamano del villaggio a causa di un forte mal di capo. Lo sciamano metteva in atto la procedura usuale in questi casi. Rapato il capo praticava, senza anestesia, a paziente tranquillamente seduto, una incisione sulla linea mediana della testa, estesa dalla fronte all'occipite, che poi suturava rapidamente dopo un inevitabile ed abbondante spargimento di sangue.

Nel film si vedeva poi il paziente, sorridente e disteso, tornare con la ferita del cuoio capelluto ben rimarginata, a ringraziare il suo medico per averlo liberato dal male di capo!

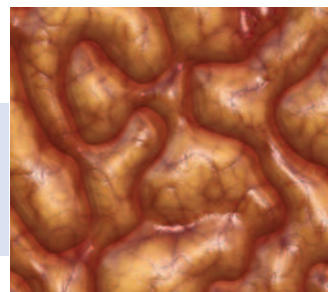
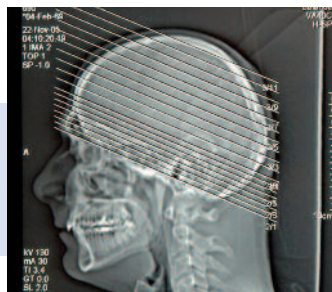
Fra i metodi non cruenti tipici della medicina primitiva uno dei più diffusi fu quello delle "coppettazioni" impiegate, oltre che per il mal di schiena e per i dolori artritici, anche per i dolori di testa. Una tazza di vetro veniva riscaldata al fuoco e poi applicata e premuta sulla parte dolente. Il raffreddamento dell'aria dava una depressione così che la cute, succhiata entro la tazza, andava incontro ad abrasioni e contusioni con

concomitanti dolori e iperalgesia. Questo metodo era in uso nell'antichità in India e in Cina e se ne hanno notizie fra i Greci e i Romani attorno al IV secolo a.C. È un metodo che si è poi diffuso in tutto il mondo e che è ancora oggi in uso fra certe popolazioni!

Fra i metodi simili vi sono la "scarificazione" (in cui si infliggono molti piccoli tagli alla cute delle parti dolenti) che spesso si associava alla coppettazione e l'applicazione di liquidi irritanti e vescicanti alla pelle. Ed anche la cauterizzazione venne usata contro vari tipi di dolori e contro il mal di capo.

Un ferro rovente veniva applicato alla parte dolente, il piede in caso di gotta, le natiche e la schiena nel caso di lombalgia. Il grande Avicenna ammoniva che quando si praticava la cauterizzazione per il mal di capo si doveva stare particolarmente attenti a "non bollire il cervello e a non farne accartocciare le membrane"!

Certo è che spesso questi metodi funzionavano e sopprimevano il dolore anche per lunghi periodi. A questi metodi ben di addice il termine di "chiodo scaccia chiodo": un dolore nuovo infatti abolisce il vecchio dolore. Questi metodi e altri metodi simili, dei quali parleremo in altra parte del libro vengono infatti definiti metodi di "contro irritazione". Non vorrei che il lettore si stupisse se racconto che intorno agli anni '50 era ancora in uso la tecnica di praticare sulla cute della zona in cui viene



proiettato il dolore di un viscere malato (ad esempio la zona della parete addominale ove si proietta il dolore per calcoli alla cistifellea) un ponfo con una piccola quantità di sostanze irritanti, ad esempio istamina o soluzioni di cloruro di sodio, e che il metodo funzionava abolendo i dolori almeno per un po' di ore! Quanto alle droghe e ai farmaci analgesici in uso fino dall'antichità si può dire che tutti furono usati: dalla mandragora all'estratto di cicuta; dagli estratti di papavero, già conosciuti nel IV millennio prima di Cristo dai Sumeri ed Egiziani all'hashish; per passare a estratti di erbe per così dire più casalinghe, quali la malva, la salvia, il timo, la noce moscata, la valeriana. Ai tempi dei romani Galeno suggeriva l'applicazione di una corrente da torpedine quale cura per il mal di capo e Scribonius Largus (attorno al 46 d.C.) descriveva così il rimedio: "il mal di testa è fatto scomparire dalle applicazioni di una torpedine nera viva alla zona in cui è avvertito il dolore, fino a quando questo non cessi. Non appena si avverte un senso di intorpidimento il rimedio (!) deve essere allontanato ..." In base poi alle varie ipo-

tesi sulle origini del mal di testa durante il Medio Evo e nei secoli scorsi si consigliavano quali rimedi il salasso, gli emetici e i purganti.

Ma probabilmente il primo suggerimento farmacologico veramente utile fu dato da Willis nel XVII secolo che raccomandava di bere molto caffè. La caffeina fu certo il primo farmaco veramente efficace per la cura dell'attacco emicranico al punto che, come tutti sanno, vive ancora nella moderna farmacopea e nell'uso quotidiano degli emicranici. Nell'800 si è insistito molto sul suo impiego, specialmente in associazione a sedativi quali valeriana bromuro ed estratti di belladonna. infine fu introdotto l'uso degli estratti di segale cornuta. L'uso dei derivati della segale cornuta fu per così dire codificato solo attorno al 1930 quando si ebbero a disposizione preparazioni pure (tartrato di ergotamina-gynergen).

Questo farmaco che non ha altri effetti analgesici o sedativi e che non dà sollievo ad altri tipi di dolore di capo al di fuori dell'emicrania, resta ancora oggi forse il più efficace. Si può somministrare in varie forme: compresse e



gocce per bocca; per assorbimento sublinguale, per via rettale o per iniezione. A seconda della via di somministrazione si ha una maggiore o minore rapidità di azione ed una diversa efficacia. Presa durante l'aura o all'inizio dei disturbi nella emicrania senza aura, alla dose di due-quattro mg per bocca, per via sublinguale o per via rettale, può troncarsi del tutto l'attacco. Se non si ottiene il risultato desiderato se ne possono assumere ancora due mg ogni ora per due o tre volte. Per iniezione invece il dosaggio deve essere ridotto a un quarto. Nella maggior parte dei casi non si hanno effetti collaterali. Alcuni pazienti possono lamentare nausea, vomito, sonnolenza o debolezza. Ma forse il consiglio più utile da dare al paziente è quello di stare a riposo per qualche ora dopo avere preso l'ergotamina: se non si segue questa regola l'attacco può continuare (non dimentichiamo che il dolore dell'emicrania viene esacerbato dal movimento!). Non si deve abusare di questo farmaco che dà effetti di accumulo e che è controindicato in gravidanza, negli ipertesi, nei coronaropatici e nelle arteriopatie periferiche. Se preso ripetutamente può provocare alla sua sospensione "cefalee rebound".

Ancora molto utilizzata è la caffeina, che ha una certa azione vasocostrittiva e che ha un'azione sinergica con il tartrato di ergotamina. Vi sono dei prodotti in commercio in cui i due farmaci sono

associati e in cui sono associati a sedativi e belladonna. La belladonna viene ancora oggi usata da sola ma non è efficace in molti casi.

Per le crisi emicraniche di minore intensità può bastare un analgesico tipo aspirina o simili. Non dimentichiamo che l'uso di blandi sedativi (tipo librium, lexotan o altre benzodiazepine) è molto utile perché tranquillizza il paziente riducendo il suo stato di agitazione aiutandolo a riposare.

L'ultimo passo avanti nella cura dell'attacco emicranico è stato fatto con l'introduzione, nella seconda metà degli anni '80, del sumatriptan (imigran). È un farmaco che agisce sia sui vasi, provocando vasocostrizione, sia sulle strutture del tronco cerebrale, interferendo con i recettori per la serotonina. Oggi è considerato il farmaco di scelta per la cura sintomatica dell'attacco di emicrania perché ha il vantaggio di controllare anche altri sintomi che si accompagnano al mal di capo. Qualcuno potrebbe pensare che con tutti questi farmaci a disposizione curare il paziente emicranico sia ormai una cosa relativamente semplice. In realtà la risposta alla terapia varia enormemente da soggetto a soggetto, e non è facile prevederne i risultati. Questo può dipendere dal fatto che il paziente talora non segue i consigli che gli vengono dati e non esegue nel modo dovuto la terapia suggerita. Ma spesso non dedica abbastanza tempo al paziente. Tutti gli studiosi



dell'emicrania hanno sempre insistito e insistono sulla necessità, in una malattia che ha così tanti risvolti psicologici, di stabilire una relazione di simpatia e collaborazione col paziente. Ma la collaborazione deve venire, nelle forme più gravi, anche da chi vive accanto al malato. L'atteggiamento di chi non soffre di mal di testa nei confronti di chi è affetto da emicrania può passare attraverso infinite sfumature e variare anche in base ai rapporti che si hanno con lui. Si può andare da un simpatico atteggiamento di affettuosa comprensione a quello di una impaziente insofferenza, e giungere a un profondo risentimento se la ricorrente cefalea sembra una comoda scappatoia per sfuggire a situazioni quotidiane spiacevoli, tanto che a volte il cefalalgico viene considerato un vero e proprio debole di carattere. Tutto questo può rendere all'emicranico la vita intollerabile nell'ambito dei rapporti familiari o sul lavoro e rendere ancora più instabile il suo equilibrio emotivo. Ed è anche a lottare contro questo che deve servire il giusto rapporto medico-paziente. Purtroppo a volte il paziente può avere una certa forma di risentimento contro il medico che non riesce a estirpare con le cure il suo male. E

credo che questo fosse l'atteggiamento di George Bernard Shaw nei rapporti con gli altri. Fino all'età di 70 anni egli soffrì di una violenta e invalidante cefalea i cui attacchi si ripetevano circa una volta al mese.

Un pomeriggio dopo essersi ripreso da una delle solite crisi fu presentato a Nansen, il famoso esploratore artico. Gli chiese allora se non avesse per caso mai scoperto una cura per la cefalea. Nansen con uno sguardo divertito rispose di no. "Bene questa è la cosa più straordinaria" esclamò Shaw, "Voi avete speso la vita cercando di scoprire il Polo Nord, cosa di cui sulla terra non interessa due soldi a nessuno, e non avete mai cercato di scoprire una cura per la cefalea, di cui si lamenta a gran voce ogni persona vivente".

Il sostegno al paziente, per guidarlo in quelli che a volte sono solo dei meri tentativi terapeutici, per confortarlo negli insuccessi iniziali è la base su cui poggia la cura dell'emicrania. Non vi è dunque nulla di nuovo sotto il sole se Ippocrate diceva: "Alcuni pazienti sebbene consci che le loro condizioni sono gravi, recuperano la salute semplicemente grazie alla loro gioia per la bontà del loro medico".



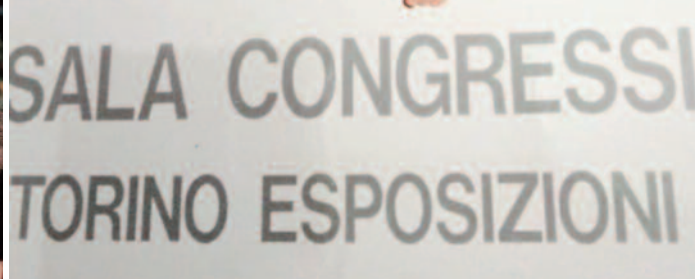
CARLO ALBERTO PAGNI (1931- 2009)



Nato a La Spezia il 13 febbraio 1931. Laureato all'Università di Pisa il 22 novembre 1954 con 110 su 110 e lode. Nel 1955 Medico Interno all'Ospedale Molinette di Torino dove ha cominciato a frequentare il Reparto Neurochirurgico della Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Torino. Dal 1956 al 1959 Assistente volontario alla Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Cagliari. Dal 1959 al 1966 Assistente Straordinario alla Clinica Neurochirurgia dell'Università di Milano. Dal 1967 Assistente Ordinario alla Clinica Neurochirurgia dell'Università di Milano. Libero Docente in Neurologia e Neurochirurgia presso l'Università di Milano. Dal 1968 Professore Incaricato di Neurochirurgia presso l'Università di Cagliari. Nel 1976 Professore Straordinario di Neurochirurgia e dal 1979 Professore Ordinario di Neurochirurgia nell'Università di Torino. Ha fondato il Reparto di Neurochirurgia dell'Ospedale CTO di Torino che ha diretto dal 1979 al 1991 quale Direttore della Seconda Cattedra di Neurochirurgia. Dal 1991 Direttore della Prima cattedra di Neurochirurgia e del Reparto Neurochirurgia dell'Ospedale Molinette di Torino. Ha eseguito oltre 3000 interventi chirurgici. Ha diretto la Scuola di Specializzazione di Neurochirurgia dell'Università di Torino fino all'ottobre 2003.

Autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche riguardanti il trattamento delle affezioni del midollo spinale e dei suoi involucri, degli aneurismi endocranici, dei tumori cerebrali, dei traumi cranioencefalici, dell'epilessia, del dolore e dei movimenti involontari. È stato coordinatore del Gruppo di Studio per il Trattamento dei Movimenti Involontari della Società Italiana di Neurochirurgia.

Dal 1979 al 1982 ha ricoperto l'incarico di presidente dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, di cui è stato socio fondatore, dopo aver partecipato agli incontri scientifici internazionali che portarono poi alla fondazione della IASP International Association for the Study of Pain. È scomparso nel 2009.



PREMIO CARLO ALBERTO PAGNI 2023

BANDO DI CONCORSO PER L'ASSEGNAZIONE DI N.3 PREMI A TESI SUL DOLORE

Il premio è dedicato alla memoria del prof. Carlo Alberto Pagni, socio fondatore dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



AISD ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



ART. 1 • Oggetto e importo

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD), su iniziativa della Famiglia Pagni Frette, allo scopo di onorare la memoria del Prof. Carlo Alberto Pagni, Socio Fondatore dell'Associazione, istituisce **n. 3 premi dell'importo di € 500,00** l'uno, destinati a professionisti sanitari iscritti AISD che abbiano presentato una tesi negli anni 2020-2021-2022 incentrata sulla tematica del dolore per:

- Laurea a ciclo unico
- Laurea di primo o secondo livello
- Master di primo o secondo livello
- Dottorato

Motivazioni del Premio

Il primo motivo per cui si è deciso di assegnare un premio in ricordo del Prof. Carlo Alberto Pagni è per rendere omaggio alla sua dedizione - durata tutta la vita - verso la malattia 'dolore', patologia così diffusa ma ancora poco conosciuta. Il suo vivo interesse e la grande passione erano già cominciate negli anni '60 grazie all'incontro con John Bonica, pioniere della materia e con il quale ha stretto un intenso rapporto professionale e di amicizia. Questo illuminante incontro ha spinto il Prof. Pagni a diventare membro della IASP (International Association for the Study of Pain) e successivamente a dare vita, in qualità di socio fondatore insieme ad altri colleghi, all'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

Il Premio è aperto a tutte le professioni sanitarie per ricordare l'approccio multidisciplinare che il Prof. Pagni ha sempre avuto nell'accostarsi a questa materia, da medico in primis, sempre cercando di coinvolgere altri professionisti sanitari, medici e non.

Attribuire un premio ai neolaureati è infine il miglior modo per ricordare la grande passione che lo ha spinto verso i giovani - studenti, ricercatori o assistenti - ai quali, come docente appassionato, ha sempre riservato la massima attenzione non solo per la loro crescita professionale, ma traendo giovamento dalla loro frequentazione sia in ambito clinico che talvolta per amicizia sincera.

ART. 2 • Destinatari del premio

Possono partecipare al concorso i professionisti sanitari iscritti all'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore in regola con la quota 2023.

ART. 3 • Presentazione delle domande

Le domande dovranno pervenire all'indirizzo di posta elettronica premi@aisd.it entro il 15 giugno 2023.

Non verranno prese in considerazione le domande pervenute con altre modalità.

Trascorsa questa data, nessuna nuova tesi sarà ammessa alla valutazione, né saranno accettati materiali integrativi, se non espressamente richiesti dalla commissione di valutazione delle tesi.

Nella domanda di partecipazione, allegata all'elaborato, dovranno essere indicati:

- i dati anagrafici del/la candidato/a;
- l'indirizzo mail presso il quale a tutti gli effetti possa essere fatta pervenire ogni necessaria comunicazione relativa al concorso e un recapito telefonico.

Documentazione da allegare alla domanda:

- Copia della tesi in formato pdf;
- Breve sintesi strutturata dell'elaborato (abstract);
- Presentazione in powerpoint del progetto di tesi.

Il materiale rimarrà nella banca dati dell'Associazione, non verrà restituito e potrà essere oggetto di pubblicazione e diffusione, previo consenso del/la vincitore/trice.

Gli abstract degli elaborati risultati vincitori saranno pubblicati sulle riviste online Dolore aggiornamenti clinici (notiziario ufficiale AISD) e Pain Nursing Magazine (painnursing.it), e nei rispettivi siti web di riferimento, con campagna informativa via pagine social. Prevista anche la possibilità di pubblicare le tesi vincitrici sui due periodici citati.

Selezione delle tesi

Le tesi verranno valutate da una commissione composta da componenti del Consiglio Direttivo AISD e dal Gruppo di studio di infermieristica del dolore.

La valutazione verrà effettuata sulla base dei seguenti criteri:

- Pertinenza del tema di tesi alla problematica 'Dolore' (peso relativo pari a 40/100)
- Rigore scientifico e metodologico (peso relativo a 40/100)
- Originalità dell'elaborato (peso relativo pari a 20/100)

In caso di parità di valutazione costituirà titolo preferenziale:

- La votazione di laurea conseguita;
- Minore età anagrafica

ART. 4 • Graduatoria

Entro il **10 settembre 2023**, la Commissione con motivata relazione formulerà una graduatoria indicando gli idonei in ordine di merito; la graduatoria verrà pubblicata sul sito dell'AISD.

Il professionista vincitore riceverà un feedback da parte della Commissione.

La premiazione ufficiale avrà luogo durante il 46° Congresso AISD, a Bari, il 28-30 settembre 2023

Nel caso in cui nessuna tesi presentasse i requisiti necessari, il finanziamento non verrà assegnato.

ART. 5 • Accettazione

Nel termine di dieci (10) giorni dalla data di ricevimento della notizia del conferimento del premio, gli assegnatari dovranno far pervenire alla segreteria dell'Associazione, pena la decadenza, dichiarazione di accettare, senza riserve, i premi medesimi, alle condizioni del Bando di concorso e con le modalità indicate.

Il premio sarà erogato con bonifico bancario entro 30 giorni dal ricevimento dei dati utili per l'operazione.

ART. 6 • Rinuncia

In caso di rinuncia da parte del/la vincitore/trice, il premio sarà messo a disposizione dei concorrenti classificati idonei, secondo l'ordine della graduatoria.

ART. 7 • Trattamento dei dati personali

I dati personali forniti con le domande di partecipazione al bando saranno consultati esclusivamente dalla giuria del Premio, dal personale incaricato per le comunicazioni successive e dal personale amministrativo.



Nel sito aisd.it, **sezione Video**
(accessibile dal menu Documenti)
i **soci** possono rivedere
le registrazioni dei
Congressi dal 2018 al 2022
e i **Meet the Expert**.

Occorre effettuare il login per accedere.



Sei Socio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore?

Hai diritto all'abbonamento online all'European Journal of Pain



www.efic.org



Letteratura scientifica

Articoli pubblicati dai soci come coautori



Per segnalare articoli scrivere a:
redazione@aisd.it

Per la lista completa consultare
il sito: www.aisd.it

Low Back Pain and Radiofrequency Denervation of Facet Joint: Beyond Pain Control—A Video Recording

Giglio M., Fari G., Preziosa A., Corriero A., Grasso S., Varrassi G., Puntillo F.

Low Back Pain and Radiofrequency Denervation of Facet Joint: Beyond Pain Control—A Video Recording. *Pain Ther* (2023).
<https://doi.org/10.1007/s40122-023-00489-y>

Abstract

Chronic low back pain is often due to L5S1 instability resulting in facet joint syndrome. Patients suffering from low back pain may also have a gait pattern characterized by a reduced speed and a shorter, asymmetrical step in order to reduce pain. This case is of a patient with L5S1 instability that occurred after L1 to L5 lumbar stabilization who was treated with radiofrequency (RF) denervation of the medial branch of L5S1 bilaterally. RF ablation outcome was tested by comparing its impact on pain, function, quality of life, and on gait pattern, before and 1 month after the procedure. To objectify the impact of a good pain control on gait, a video recording was performed.



Appropriate use of tapentadol: focus on the optimal tapering strategy

Vellucci R, Fornasari D.

Appropriate use of tapentadol: focus on the optimal tapering strategy.

Curr Med Res Opin. 2023 Jan;39(1):123-129.

doi: 10.1080/03007995.2022.2148459

Abstract

Objective: Due to its opioid and non-opioid mechanism of action, tapentadol is considered an atypical opioid with improved gastrointestinal tolerability versus traditional opioids. As for all opioid analgesics it is important to understand how to discontinue a treatment when it is not needed anymore. The aim of this article was to provide an overview of opioid therapy in non-cancer pain, with a specific focus on tapering of tapentadol in patients with chronic non-cancer pain, and suggestions on how to achieve tapering.

Methods: Studies for this narrative review were identified via PubMed using a structured search strategy, focusing on management of chronic non-cancer pain with opioids, and the efficacy, tolerability, and pharmacology of tapentadol prolonged release. Publications were limited to English-language articles published within the last 10 years.

Results: The review discusses the use and discontinuation of opioids in general, as well clinical data on discontinuation of tapentadol specifically. We provide a flow chart, which can be used by clinicians in the context of their own clinical experience to appropriately taper tapentadol in patients with chronic non-cancer pain. The flow chart can be easily tailored to individual patient characteristics, duration of tapentadol treatment, response to progressive dosage reduction, and likelihood of withdrawal symptom occurrence.

Conclusions: While tapentadol is associated with a low frequency of opioid withdrawal symptoms after abrupt discontinuation, use of a tapering strategy is prudent. Tapering strategies developed for opioids in general can potentially be safely individualized in tapentadol-treated patients, although research on tapering strategies for tapentadol is required.





Endoscopy in Pain Therapy

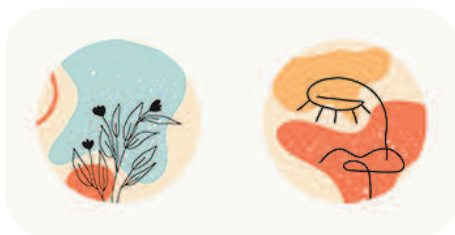
Meloncelli S., Divizia M., Rekatsina M., Varrassi, G.

Endoscopy in Pain Therapy. In: Lui, T.H. (eds) *Endoscopy of the Spine*. Springer, Singapore, 2023.

https://doi.org/10.1007/978-981-19-7761-9_44

Abstract

Pain represents one of the most important burdens and challenges in medicine. Pain management has largely evolved in the last decades. The introduction into the market of new technologies and devices has influenced the choices of the pain physicians. Chronic back pain, at any level, is one of the most diffuse and challenging syndromes requiring the attention of health-care professionals interested in pain management. It is of great interest for several medical specialists, e.g., orthopedics, physiatrists, rheumatologists, neurosurgeons, psychologists, and also for pain physicians, especially for the ones interested in interventional pain management. This chapter is focusing the attention on a few interventional possibilities, but especially on endoscopy, describing indications, learning curves, and limits, while used in low back pain patients. At the end, it also describes the potential future applications, in the opinion of the authors.



Comparative Efficacy of Tapentadol versus Tapentadol Plus Duloxetine in Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Randomized Non-Inferiority Clinical Trial

Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, Coppolino F, Passavanti MB, Pota V, Pace MC.

Comparative Efficacy of Tapentadol versus Tapentadol Plus Duloxetine in Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Randomized Non-Inferiority Clinical Trial. *Cancers*. 2022; 14(16):4002. <https://doi.org/10.3390/cancers14164002>

Abstract

Introduction: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common complication due to treatment with many commonly used anti-cancer agents. CIPN is a mainly sensory neuropathy that can be characterized by the appearance of motor and autonomic alterations. Clinicians may offer duloxetine (DLX) for patients with cancer experiencing CIPN. Our aim was to assess the non-inferiority of the analgesic effect and safety of tapentadol (TP) alone compared to duloxetine plus tapentadol administered to patients with CIPN.

Methods: A total of 114 patients were enrolled in the study and randomized to receive tapentadol in a dosage of 50 to 500 mg/day (n = 56) or tapentadol plus duloxetine in a dosage of 60 to 120 mg/day (n = 58) for a period of 4 weeks. We evaluated the analgesia efficacy, defined as a decrease in pain on the NRS between the first administration and 28 days later. Secondary endpoints included analgesia efficacy at 28 and 42 days, defined by a decrease in DN4 and LEPs, decrease in quality of life, and the incidence of any serious or non-serious adverse events after the first administration.

Results: In this randomized, double-blind trial comparing TP and TP plus DLX for CIPN management, TP was feasible and non-inferior to the association with DLX as far as the reduction of pain after chemotherapy at 28 days is concerned. Scores on other rating scales evaluating the quality of life, anxiety and depression, and the characteristics of pain revealed similar improvements associated with tapentadol versus duloxetine at these time points.

Conclusion: The use of TP is a safe and effective analgesic therapy in patients with CIPN. Positive effects of TP were noted on the patients' quality-of-life assessments.



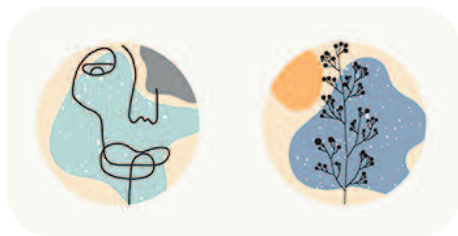
Pain in Pets: Beyond Physiology

Downing R, Della Rocca G. *Pain in Pets: Beyond Physiology. Animals (Basel). 2023 Jan 19;13(3):355. doi: 10.3390/ani13030355.*

...

Abstract

Animals do not speak a language humans understand, making it easy to believe that they do not experience pain the way humans do. Despite data affirming that companion animals can and do experience pain much as do humans, there remains a gap between companion animal acute pain management knowledge and its execution. Companion animal pain is not simply a physiological issue. Veterinary clinicians can and should embrace the foundational principles of clinical bioethics-respect for autonomy, nonmaleficence, beneficence, and justice-translated from human medicine for the benefit of their patients. By reframing companion animal pain as a bioethical issue, as described in this paper, veterinarians affirm their commitment to closing the gap between what is known and what is done for painful companion animals. This takes pet pain beyond physiology.



Palmitoyl-glucosamine co-micronized with curcumin for maintenance of meloxicam-induced pain relief in dogs with osteoarthritis pain

Della Rocca G, Schievano C, Di Salvo A, Conti MB, Della Valle MF. *Palmitoyl-glucosamine co-micronized with curcumin for maintenance of meloxicam-induced pain relief in dogs with osteoarthritis pain. BMC Vet Res. 2023 Feb 7;19(1):37. doi: 10.1186/s12917-023-03594-4.*

...

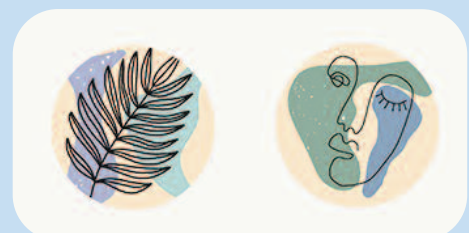
Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) pain is the number one cause of chronic pain in dogs. Multimodal treatment, including combining safe and effective nutritional interventions with non-steroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs), is currently considered one of the most appropriate choices for managing OA pain. Palmitoyl-glucosamine is a feed material belonging to the ALIamide family, whose parent molecule is the prohomeostatic lipid amide N-palmitoyl-ethanolamine. Curcumin is a promising plant antioxidant. The present study aimed at investigating whether 18-week dietary integration with palmitoyl-glucosamine co-micronized with curcumin was able to maintain pain relief in dogs with OA-associated chronic pain receiving meloxicam (1.5 mg/ml oral suspension) on a tapering regimen (progressive 25% decrease of the original 0.1 mg/kg/day dose, on a biweekly basis) during the first 8 weeks of treatment. Pain was assessed both by the owners and veterinary surgeons, with the first using both subjective evaluation and validated metrology instruments-i.e., Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) and Canine Brief Pain Inventory (CBPI)-while the second rating the severity of lameness and pain on palpation on two previously used 5-point scales.

Results: A total of fifty-eight dogs with OA chronic pain entered the uncontrolled study. Pain on HCPI was considered severe at baseline (range 18-39). Based on owner's assessment, 90% of dogs who responded to meloxicam at the full-dose regimen could reduce meloxicam up to 25% of the original dose without experiencing pain worsening. Moreover, 75% of dogs was assessed as having no pain increase ten weeks after meloxicam withdrawal. A statistically significant decrease of pain severity as scored by HCPI ($P < 0.0001$) was observed two and ten weeks after meloxicam withdrawal compared to study entry (17.0 ± 1.05 and 15.1 ± 1.02 , respectively, vs 29.0 ± 0.74 ; mean \pm SEM). After meloxicam withdrawal, no statistically significant change in the CBPI scores was recorded. Pain on palpation and lameness significantly changed to less severe distributions along the study period ($P < 0.0001$).

Conclusion: The findings appear to suggest that dietary integration with palmitoyl-glucosamine co-micronized with curcumin was able to maintain meloxicam-induced pain relief in dogs with severe OA chronic pain.





Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs

Della Rocca G, Paoletti F, Conti MB, Galarini R, Chiaradia E, Sforza M, Dall'Aglio C, Polisca A, Di Salvo A.

Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs.

Front Vet Sci. 2023 Jan 6;9:1104152. doi: 10.3389/fvets.2022.1104152.

PMID: 36686155; PMCID: PMC9859632.

...

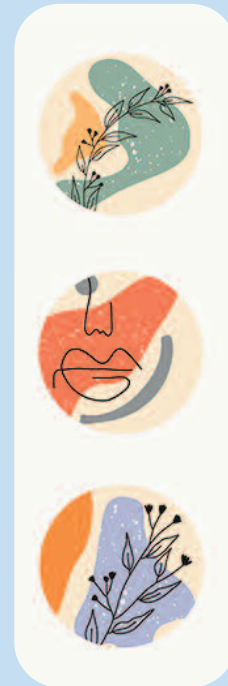
Abstract

Introduction: In the last few years, different formulations containing cannabidiol (CBD) were tested with regard to its efficacy on chronic pain, refractory epilepsy, anxiety, aggressive behavior and atopic dermatitis in dogs. CBD is generally administered orally, but its low bioavailability, probably due to a first-pass metabolism, represents a great limitation. The aim of this study was to evaluate if CBD bioavailability increases after oral transmucosal administration (OTM) compared to oral treatment.

Methods: Twelve dogs diagnosed with mild chronic pain were enrolled in the study and treated once orally or OTM (6 dogs/group) with a pure CBD in oil formulation at a dosing rate of 1 mg/kg b.w. At prefixed time points, blood samples were collected to define CBD plasma concentrations vs. time profiles, and the main pharmacokinetics parameters were obtained by non-compartmental model.

Results: CBD C_{max}, T_{max}, terminal half-life and AUC_{0-t} were 206.77 ± 167 and 200.33 ± 158.33 ng/mL, 2.17 ± 0.98 and 1.92 ± 1.11 h, 2.67 ± 0.53 and 2.62 ± 0.64 h, 647.51 ± 453.17, and 536.05 ± 370.21 h*ng/mL, following oral and OTM administration, respectively. No significant difference in pharmacokinetic parameters were observed between treatments.

Discussion: The OTM administration did not increase cannabidiol bioavailability compared to oral treatment. The almost perfectly superimposable mean plasma concentrations of cannabidiol following the two treatments suggests that CBD is not able to be adsorbed by the oral mucosa or that its absorption is very scarce, and that CBD is swallowed and absorbed in the gastrointestinal tract.



I diversi tipi di dolore nella patologia oncologica: come riconoscerli, come trattarli

Si è svolto a Modena il 4 febbraio 2023 il convegno "I diversi tipi di dolore nella patologia oncologica: come riconoscerli, come trattarli". Dopo tre anni di pandemia e strettissime limitazioni alla formazione in presenza è stato il primo confronto diretto tra la rete di Medicina del dolore e la rete di Oncologia del territorio modenese.

Durante la giornata si è parlato degli ultimi aggiornamenti scientifici in termini di approccio farmacologico ed interventistico per la gestione del dolore nel paziente oncologico in fase attiva di malattia. Sono stati illustrati i meccanismi fisiopatologici della malattia tumorale e del sintomo dolore spesso associato ad essa, i percorsi clinico-terapeutici già attivi e quelli che vi è in progetto di attuare; inoltre si è posto l'accento sull'indispensabile e necessaria gestione interdisciplinare di questi pazienti al fine di offrire loro la miglior qualità di vita possibile durante e dopo la malattia.

Un incontro ricco di spunti che ha messo a confronto i professionisti che ruotano intorno al malato di cancro: algologi, oncologi, radioterapisti, psicologi, palliativisti.

L'evento è stato organizzato dal Centro Hub di Terapia del Dolore di Castelfranco Emilia, AUSL

di Modena, dove una équipe di tre medici e quattro infermieri da più di vent'anni lavora per sostenere i percorsi dei pazienti affetti da dolore cronico oncologico e non, sia con approccio farmacologico, sia con procedure interventistiche one shot di neuromodulazione/neurolesione, defunzionalizzazione delle piccole fibre fino a sistemi infusionali a permanenza e sistemi di stimolazione midollare che accompagnano il malato nelle possibili evoluzioni della propria patologia.

Direttore scientifico del convegno, la dottoressa Cristina Mastronicola, responsabile del Centro Hub della rete di Medicina del dolore di Modena, che ha saputo radunare numerose figure coinvolte attivamente nella gestione diretta di questi malati per condividere con loro il panorama delle attuali novità clinico-terapeutiche e soprattutto con l'intento di tessere sempre più relazioni costruttive tra le diverse specialità.

Caterina Rosi,

Medico anestesista

Centro Hub di Terapia del Dolore di Castelfranco Emilia






**I DIVERSI TIPI DI DOLORE
NELLA PATOLOGIA
ONCOLOGICA:
COME RICONOSCERLI,
COME TRATTARLI**

sabato 4 Febbraio 2023 • dalle 8.00 alle 14.30

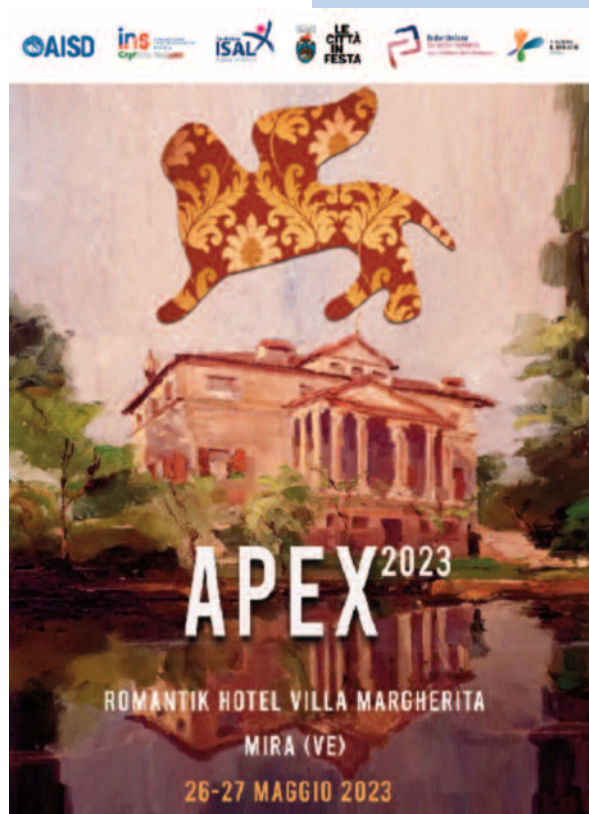
■ **CONVEGNO - AULA MAGNA** - Centro Servizi Policlinico
via del Pozzo, 71 - Modena



SAVE THE DATE

20-21 APRILE 2023

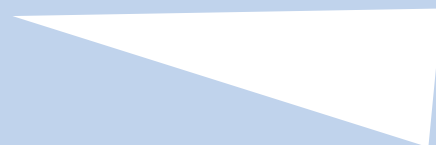
Verona Neuropathic Pain



SAVE THE DATE

MIRA (VE) 26-27 MAGGIO 2023

CONVEGNO APEX





SAVE THE DATE

MILANO 20 OTTOBRE 2023

FIBROMIALGIA: UNA MALATTIA DI GENERE

Università degli Studi di Milano - LA STATALE



MILANO, 20 OTTOBRE 2023

Organizzato da:
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Trasazionale,
Università degli Studi di Milano
AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
(Italian Chapter dell'International Association for the Study of Pain-IASP)

SAVE THE DATE

PALERMO 1 DICEMBRE 2023

UPDATE SUL DOLORE NEUROPATICO

Prima Riunione AISD Sicilia



PALERMO, 1 DICEMBRE 2023 | NH HOTEL



IASP 2023
GLOBAL YEAR
Integrative Pain Care
#globalyear2023

Anno mondiale contro il dolore 2023: la terapia integrata

Ogni anno la IASP®, International Association for the Study of Pain, seleziona un tema specifico su cui focalizzare una campagna di sensibilizzazione rivolta sia alla comunità di specialisti di medicina del dolore, che ai non specialisti e al grande pubblico.

Tema dell'Anno Mondiale contro il dolore 2023 è la terapia integrata nella cura del dolore.

La scelta di questo argomento, come spiega la presidente IASP M. Catherine Bushnell, è motivata dalla constatazione dell'impatto sempre crescente del dolore cronico sulla sanità pubblica, e dall'evidenza che i modelli di cura attuali spesso sono inefficaci a risolvere il problema clinico e dal fatto che il dolore è un problema complesso meglio concettualizzabile in un quadro bio-psico-sociale che integri differenti approcci alla cura. Inoltre, poiché le preferenze e i valori del paziente sono importanti per migliorare l'aderenza e l'efficacia del trattamento, prenderli in considerazione in un contesto di cure integrate è molto più semplice rispetto ad un approccio unimodale o monodisciplinare.

La task force del *Global Year against Pain 2023* (GYAP 2023) è guidata da Petra Schweinhardt e da Kathleen Sluka e il gruppo di volontari che ne fanno parte comprende ricercatori in ambito pre-clinico e clinico, algologi e rappresentanti dei pazienti.

La task force identificherà e valuterà le varie terapie non farmacologiche per ridurre il dolore (approccio mente-corpo, esercizio fisico, ago-

puntura, neurostimolazione non invasiva, terapie manuali, prodotti naturali, dieta e terapie comportamentali).

Approfondire meglio questi trattamenti sarà importante, in quanto le prove di efficacia per gli interventi individuali nel trattamento del dolore variano considerevolmente e sono particolarmente scarse in molti approcci non farmacologici. Quando si tratta, infatti, di integrare due o più approcci terapeutici, le evidenze scientifiche presenti in letteratura sono estremamente scarse. Per colmare questa lacuna è necessaria un'ampia ricerca clinica e traslazionale che metta in luce i fatti noti e le incognite della cura integrata del dolore.

Nel corso del 2023, come sempre, la IASP metterà a disposizione schede informative, webinar, infografiche e altri materiali a cui sarà possibile accedere e condividere gratuitamente. Gli articoli pubblicati sulla rivista *Pain* e su *Pain Report* relativi al tema GYAP 2023 saranno contrassegnati come tali e resi accessibili a tutti. Anche per la campagna 2023 *l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore* curerà la traduzione dei materiali informativi, che saranno resi disponibili man mano nel sito e divulgati via social.

Il Gruppo di lavoro ha curato una selezione di articoli dalla rivista *Pain*, che possono essere utili per inquadrare il problema.

Qui di seguito proponiamo la lista, con i link agli articoli originali.



- [Opioid dose and pain effects of an online pain self-management program to augment usual care in adults with chronic pain: a multisite randomized clinical trial](#)
Wilson, Marian; Dolor, Rowena J.; Lewis, Daniel; et al PAIN. 164(4):877-885, April 2023.
- [Consistent pattern between physical activity measures and chronic pain levels: the Tromsø Study 2015 to 2016](#)
Fjeld, Mats Kirkeby; Årnes, Anders Pedersen; Engdahl, Bo; et al. PAIN. 164(4):838-847, April 2023.
- [A double-blind phase II randomized controlled trial of an online cognitive bias modification for interpretation program with and without psychoeducation for people with chronic pain.](#)
Sharpe, Louise; Jones, Emma Blaisdale; Pradhan, Poorva; et al. PAIN. 164(4):e217-e227, April 2023.
- [Recovery expectations can be assessed with single-item measures: findings of a systematic review and meta-analysis on the role of recovery expectations on return-to-work outcomes after musculoskeletal pain conditions](#)
Carrière, Junie S.; Donayre Pimentel, Stephania; Bou Saba, Sabine; et al PAIN. 164(4):e190-e206, April 2023
- [Healthy dietary indices and noncancer pain: a systematic review of cross-sectional and longitudinal studies.](#)
Chand, Rani R.; Blyth, Fiona M.; Khalatbari-Soltani, Saman PAIN. 164(4):e177-e189, April 2023.
- [Patient preferences in the treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review of discrete choice experiments](#)
Zhu, Mengting; Dong, Dong; Lo, Hermione Hin-Man; et al. PAIN. 164(4):675-689, April 2023.
- [No long-term effects after a 3-week open-label placebo treatment for chronic low back pain: a 3-year follow-up of a randomized controlled trial](#)
Kleine-Borgmann, Julian; Dietz, Tim-Niklas; Schmidt, Katharina; et al. PAIN. 164(3):645-652, March 2023.
- [Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain \(article II\): a meta-analysis relating methods to trial results](#)
Hohenschurz-Schmidt, David; Draper-Rodi, Jerry; Vase, Lene; et al. PAIN. 164(3):509-533, March 2023.
- [Association between personality traits and placebo effects: a preregistered systematic review and meta-analysis](#)
Kang, Heemin; Miksche, Miriam Sophie; Ellingsen, Dan-Mikael. PAIN. 164(3):494-508, March 2023.
- [Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain \(article I\): a systematic review and description of methods](#)
Hohenschurz-Schmidt, David; Draper-Rodi, Jerry; Vase, Lene; et al. PAIN. 164(3):469-484, March 2023.
- [Biopsychosocial influence on shoulder pain: results from a randomized preclinical trial of exercise-induced muscle injury](#)
George, Steven Z.; Bishop, Mark D.; Wu, Samuel S.; et al. PAIN. 164(2):305-315, February 2023.
- [Disentangling self from pain: mindfulness meditation-induced pain relief is driven by thalamic-default mode network decoupling](#)
Riegner, Gabriel; Posey, Grace; Oliva, Valeria; et al. PAIN. 164(2):280-291, February 2023.
- [Reconsidering Fordyce's classic article, "Pain and suffering: what is the unit?" to help make our model of chronic pain truly biopsychosocial](#)
Sullivan, Mark D.; Sturgeon, John A.; Lumley, Mark A.; et al. PAIN. 164(2):271-279, February 2023.
- [Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis](#)
Balaneser, Marielle; Carley, Meg; Baron, Ralf; et al. PAIN. 164(2):230-251, February 2023.
- [Treatment effect modifiers for individuals with acute low back pain: secondary analysis of the TARGET trial.](#)
Beneciuk, Jason M.; George, Steven Z.; Patterson, Charity G.; et al. PAIN. 164(1):171-179, January 2023
- [Individual treatment expectations predict clinical outcome after lumbar injections against low back pain.](#)
Müller-Schrader, Matthias; Heinzele, Jakob; Müller, Alfred; et al. PAIN. 164(1):132-141, January 2023.
- [The effects of pain science education plus exercise on pain and function in chronic Achilles tendinopathy: a blinded, placebo-controlled, explanatory, randomized trial](#)
Chimenti, Ruth L.; Post, Andrew A.; Rio, Ebonie K.; et al. PAIN. 164(1):e47-e65, January 2023.
- [One size does not fit all: towards optimising the therapeutic potential of endogenous pain modulatory systems](#)
Bannister, Kirsty; Hughes, Sam. PAIN. 164(1):e5-e9, January 2023.



Ci sono buoni motivi per diventare socio AISD

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

- Partecipare attivamente alle attività dell'associazione per il progresso della terapia del dolore
- Un archivio di registrazioni di tutti i convegni disponibili nel sito www.aisd.it
- Iscrizione ai Congressi con quote agevolate
- Consultazioni online gratuite dell'European Journal of Pain

Per informazioni scrivere a: soci@aisd.it





www.aisd.it

Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

