



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

**Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica e
della Salute**

Tesi di Laurea

**Valutazione del Sistema Parasimpatico nel
dolore cronico in comorbidità con
disturbo di panico**

Relatore

Dott.ssa Antonella Ciaramella

Candidato

Ermelinda Loiacono

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

Riassunto	pag. 4
Sezione I : Introduzione	
Capitolo 1: IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	pag. 5
1.1 Sistema Nervoso Autonomo: metodi di valutazione	pag. 8
1.2 SNA e dolore cronico	pag. 12
1.3 SNA e Disturbo di Panico	pag. 22
Capitolo 2: DOLORE CRONICO E DISTURBO DI PANICO	pag. 28
Sezione II: Parte Sperimentale	pag. 32
SCOPO DELLA TESI	pag. 32
II.1 MATERIALI E METODI	pag. 32
II.1.1 Campione	pag. 32
II.1.2 Metodi	pag. 33
II.1.3 Analisi Statistiche	pag. 39
II.2: RISULTATI	pag. 41
II.2.1: Descrizione del campione	pag. 41
II.2.2: Confronto tra soggetti con dolore cronico e soggetti senza dolore cronico	pag. 47
II.2.3: Confronto fra soggetti con e senza Disturbo di Panico	pag. 49
II.2.4: Confronto tra soggetti con effetti collaterali da farmaci e soggetti di controllo senza effetti collaterali	pag. 51

II.2.5: Distinzione del campione in quattro gruppi sperimentali: No panico- dolore (NPD), No panico-no dolore (NPND), panico - con dolore (PD), panico - No Dolore (PND)	pag. 53
II.3: DISCUSSIONE.....	pag. 58
Conclusioni	pag. 64
Bibliografia	pag. 66

Riassunto

La presente tesi di laurea può essere classificata come una indagine osservazionale di tipo caso- controllo.

L'obiettivo principale è stato quello di valutare il Sistema Nervoso Autonomo (SNA) in persone che soffrono di dolore cronico.

Obiettivo secondario è stato verificare se il SNA dei soggetti con dolore cronico fosse sottoposto a modifiche in presenza di comorbidità con il disturbo di panico (PD) e se tali modifiche fossero associate alla presenza di effetti collaterali da farmaci.

Il campione è stato sottoposto ad una valutazione psicofisica (manovra di Valsalva, Cold Pressure Pain Test), psicopatologica (SSAS, IDAS, GHQ-12, SCI-PAS) e del dolore (QUID, VAS).

I risultati ottenuti hanno mostrato che il 47% del campione soffriva di dolore cronico, mentre il 58% soffriva di Disturbo di panico. Inoltre, il 25% dei soggetti presentava effetti collaterali associati a farmaci.

L'età è sembrata essere la variabile più influente nella variazione del SNA in pazienti con dolore cronico ed in soggetti con effetti collaterali da farmaci.

I soggetti con dolore cronico hanno presentato una tendenza alla bradicardia e frequenze più basse in risposta alla manovra di Valsalva rispetto ai soggetti senza dolore, mentre nei soggetti con disturbo di panico è stata riscontrata un'alterazione nella curva di risposta alla manovra.

La comorbidità di Disturbo di panico e dolore cronico, quindi, sembra determinare una profonda alterazione nell'attività del SNA nei soggetti con dolore cronico, con conseguente dissociazione dalla fisiologica risposta agli eventi/stimoli esterni.

Sezione I: Introduzione

CAPITOLO I: IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il Sistema Vegetativo, o Sistema Nervoso Autonomo (SNA), è quella parte del Sistema Nervoso responsabile delle funzioni che generalmente sono al di fuori del controllo volontario, quali la pressione arteriosa, il ritmo cardiaco, la respirazione, l'assorbimento e la digestione dei cibi generalmente definite "funzioni vegetative".

IL SNA è costituito da una componente afferente e da una componente efferente e, a differenza del sistema nervoso somatico, in cui i motoneuroni spinali innervano direttamente la muscolatura, le fibre del SNA presentano un ganglio intermedio, chiamato ganglio vegetativo.

Il Sistema Vegetativo è costituito dal **Sistema Nervoso Ortosimpatico** (o **Simpatico**), dal **Sistema Nervoso Parasimpatico** e da una terza parte detta "enterica", costituita dai plessi di Auerbach e Meissner, localizzati nella parete dell'intestino.

Il Sistema Nervoso Simpatico (SNS) nasce da un gruppo di neuroni che si estendono per tutto il midollo toracico e per i primi due segmenti lombari (colonna intermedio-laterale) all'interno della sostanza grigia del midollo spinale. Le fibre pregangliari si portano alle radici anteriori dei nervi spinali e giungono al ganglio relativo attraverso il ramo "comunicante bianco" (composto da fibre mieliniche). L'insieme dei gangli paravertebrali del simpatico costituisce la colonna paravertebrale. Le fibre post gangliari che si ricongiungono al nervo sono mieliniche e formano il ramo comunicante grigio.

Il Sistema Nervoso Parasimpatico è costituito da una componente craniale, originante dai nuclei disposti lungo il tronco dell'encefalo, e da una componente sacrale,

costituita dalla colonna intermedio- laterale dei primi segmenti del sacrale. I nuclei del parasimpatico craniale sono il “nucleo Edinger– Westfal”, il “nucleo salivatorio superiore”, il “nucleo salivatorio inferiore”, il “nucleo motore dorsale del vago” e il “nucleo ambiguo”.

Le fibre che provengono dal nucleo di “Edinger- Westfal, viaggiano attraverso il terzo nervo cranico e si portano al ganglio ciliare da cui originano i nervi ciliari brevi.

Le fibre pregangliari del nucleo salivatorio superiore si portano nel settimo nervo cranico e contraggono sinapsi con il ganglio sfenopalatino, sottolinguale e sottomandibolare.

Le fibre che nascono dal nucleo salivatorio inferiore viaggiano con il nono nervo cranico e si dirigono al ganglio ottico per innervare poi la parotide.

Il nucleo motore dorsale del vago e il nucleo ambiguo danno origine alle fibre che viaggiano con il decimo nervo cranico e vanno a distribuirsi agli organi toracici e addominali fino alla flessura colica sinistra.

Per quanto riguarda la componente sacrale il punto di partenza è la colonna intermedio- laterale del segmento sacrale; da qui partono i nervi splancnici pelvici, che fanno capo al plesso ipogastrico e da cui iniziano fibre che si distribuiscono come fibre postgangliari agli organi del sistema digerente, dalla flessura colica sinistra fino al retto e agli organi del sistema urogenitale.

A livello del sistema cardiaco il parasimpatico ha un effetto che si definisce “cronotropo negativo”, “inotropo negativo” e “dromotropo negativo”. Ciò vuol dire che il parasimpatico determina un rallentamento della velocità di conduzione, dell'eccitabilità cardiaca (dromotropo negativo) e determina una diminuzione della

frequenza (cronotropo negativo) e della forza di contrazione (inotropo negativo). Il simpatico a livello cardiaco ha effetti opposti.

Anche nei bronchi i due sistemi hanno azioni antagoniste: il parasimpatico determina bronco-costrizione, mentre il simpatico bronco-dilatazione (Battaglini, P. P., 2005).

La componente ortosimpatica svolge una funzione di attacco/fuga (fight or flight) ovvero quelle reazioni che comportano un consumo metabolico e che rappresentano la risposta allo stress.

La componente parasimpatica stimola quiete, rilassamento, riposo ed immagazzinamento di energia.

1.1 Sistema Nervoso Autonomo: metodi di valutazione.

Diverse sono le metodiche che permettono la valutazione del SNA e tra le più frequenti vi è la misurazione della frequenza cardiaca.

I test usati per la valutazione del SNA mirano a riprodurre le quotidiane condizioni di stress alle quali normalmente è sottoposto il sistema cardiovascolare ed a registrare le transitorie modificazioni adattive, dette “riflessi cardiovascolari” (Cortelli, 2011)

I test di esplorazione del SNA possono essere suddivisi in:

- **Test non farmacologici** (come la Manovra di Valsalva, il respiro profondo, il Cold Pressure Test, Head Up Tilt Test);
- **Test biochimici** (misurazione dei livelli di noradrenalina plasmatica in posizione supina ed ortostatica);
- **Test farmacologici** (come l’infusione di noradrenalina con curva dose risposta) (Cortelli, 2011).

In ambito psicologico sono più utilizzati i test non farmacologici.

La **Manovra di Valsalva** consiste in un’espiazione forzata a glottide chiusa e valuta la funzione dei barorecettori. I barorecettori sono dei recettori vasali, attivati dall’incremento della pressione sanguigna e da essa regolati per via riflessa.

Tale manovra (dal nome del medico Antonio Maria Valsalva) aumenta notevolmente la pressione transtoracica con un transitorio aumento della pressione sanguigna (fase I) e quest’ultimo, attraverso l’attivazione di barorecettori, simultaneamente si traduce in una leggera bradicardia.

Si viene a creare così un limitato ritorno venoso, che fa diminuire la pressione sanguigna e scatena una tachicardia compensatoria (fase II).

Quando l'espiazione viene interrotta (fase III), si osserva un'ulteriore transitoria caduta della pressione arteriosa a causa dell'espansione dei vasi polmonari, mentre la frequenza cardiaca aumenta.

Nella fase IV, probabilmente a causa dell'attivazione dei barorecettori, si verifica un brusco aumento nella pressione del sangue, al di sopra dei valori iniziali, con concomitante bradicardia.

Sulla base delle variazioni dei parametri emodinamici possono essere calcolati vari indici. Il più importante è il Rapporto di Valsalva, che deriva dal intervallo RR più lunga della fase IV diviso per l'intervallo RR più breve di fase II ed inizio della fase III. Il suo valore è considerato anormale sotto 1.21.

Il rapporto Valsalva riflette l'attività del parasimpatico, mentre le alterazioni della pressione arteriosa sono una misura della funzione simpatica (la sua caduta all'inizio della Fase II non deve superare i 21 mmHg e al fine della fase II o in fase III deve ritornare ai valori basali) (Zygmunt, Stanczyk, 2010).

Il sistema parasimpatico può anche essere esplorato attraverso la valutazione della frequenza cardiaca durante il **respiro profondo**: il paziente, sdraiato, viene invitato a respirare profondamente per circa 10 secondi. Importante da analizzare con questo test è l' "**intervallo I-E**" (intervallo Inspirazione-Espirazione), parametro sensibile per valutare il sistema vagale cardiaco. L' "**intervallo I-E**" si ottiene calcolando la differenza tra la frequenza cardiaca massima e quella minima per ogni ciclo respiratorio; dopodiché si effettua la media, ottenendo la "differenza inspiratoria-espatoria" in battiti al minuto (bpm). Valori = 10 bpm sono considerati patologici; valori pari a 11-15 bpm sono considerati "borderline", mentre valori > 15 bpm sono considerati normali (Cortelli, 2011).

Altro test non farmacologico è il **Cold Pressure Test**, nel quale si invita il soggetto ad immergere una mano in un contenitore con del ghiaccio. Questa procedura analizza il SNA: i termocettori ed i nocicettori cutanei, attraverso le fibre C amieliniche, determinano un aumento dell'attività simpatica, della pressione arteriosa (PA) ed in minor misura della frequenza cardiaca (Cortelli, 2011)

Il **Test di stimolazione ortostatica passiva** o **Head Up Tilt Test** è un esame che permette di monitorare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa lungo tre step:

- Quando il paziente è in posizione supina;
- Quando il paziente passa passivamente dalla posizione supina ad una posizione eretta;
- Quando il paziente si trova in posizione eretta (quest'ultima fase dura circa 20/30 minuti). (Cortelli, 2011)

Un ulteriore metodo in grado di misurare il Sistema Vegetativo è la **stimolazione audio-visiva** (AS). Lo studio di Kojima et al. (2004) ha valutato il funzionamento del Sistema Nervoso Autonomo pupillare in persone con Disturbo di Panico.

Prima e dopo una stimolazione audiovisiva, che ha indotto stress attraverso l'esposizione dei soggetti ad immagini- video (come la guida di veicoli a motore), il riflesso pupillare alla luce (PLR) è stato misurato con un pupillometro infrarossi, sia in pazienti con PD e sia in controlli normali per sesso (NC).

Prima e dopo la stimolazione audio- visiva, non erano state riscontrate differenze significative nei diametri iniziali pupillari in condizioni di buio (D1), in condizioni di massima costrizione (D2) e nei rapporti di costrizione ($CR: (D1-D2) / D1$) tra soggetti con PD e soggetti di controllo. Tuttavia, il rapporto CR ($CR \text{ prima} / CR$

dopo) è stato significativamente più alto nel gruppo con PD che nel gruppo di controllo.

Questi risultati rivelano come la stimolazione audio-visiva sia un buon test per valutare il funzionamento del SNA; inoltre, mostrano che le persone con Disturbo di Panico possono avere PLR disfunzionale in risposta a fattori di stress sperimentali come la stimolazione audio-visiva.

1.2 SNA e dolore cronico.

Oggi la letteratura è concorde nell'associare una disregolazione del Sistema Nervoso Autonomo al dolore cronico.

La IASP (International Association for the Study of Pain - 1994) definisce il dolore come “un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale presente o potenziale o descritto come tale”. Il dolore non è solo nocicezione, ma è il risultato di una elaborazione centrale, che richiede l'attività della coscienza. Inoltre, è sempre soggettivo (Ercolani, Pasquini, 2007)

Diversi studi hanno indagato le implicazioni ed il coinvolgimento del SNA nel dolore cronico; un esempio è il lavoro di Van Couwenbergh et al. (2014), che tratta di una revisione sistematica di 27 studi caso-controllo sul funzionamento del SNA in pazienti con Sindrome da Stanchezza Cronica (CFS).

Tale sindrome è una costellazione di disfunzioni multisistemiche ed è caratterizzata da stanchezza, affaticamento cronico e dolore. Le manifestazioni del SNA includono: Sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS), ipotensione posturale ritardata; capogiri, presincope (con sensazione di svenimento); pallore estremo; nausea e sindrome dell'intestino irritabile; disfunzione della frequenza urinaria e della vescica; dispnea da sforzo (Bruce M. Carruthers et al., 2003).

Ritornando alla rassegna di Van Couwenbergh, il funzionamento del SNA è stato valutato in vari modi: 11 studi caso-controllo hanno usato il test di stimolazione ortostatica passiva o Head Up Tilt Test; 2 studi hanno misurato la funzione autonoma dei pazienti durante il sonno; alcuni studi hanno utilizzato la Manovra di Valsalva, mentre altri il respiro profondo.

Van Couwenbergh e colleghi (2014) hanno rilevato differenze nella risposta autonoma tra pazienti con CFS e controlli sani: nei soggetti con CFS differisce la risposta cardiaca con una maggiore prevalenza di sindrome di tachicardia posturale ortostatica.

Un altro studio si è interessato al coinvolgimento del SNA nel dolore cronico pelvico (Yilmaz et al., 2007). La sindrome da dolore pelvico cronico è costituita da dolore localizzato a livello dei genitali, del pavimento pelvico e del basso addome.

Nello studio di Yilmaz e collaboratori (2007) è stato esaminato il ruolo del sistema vegetativo attraverso l'analisi dei cambiamenti della pressione arteriosa alle variazioni posturali, il potere dell'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) ed infine mediante le risposte cutanee simpatiche alla mano e del piede, in pazienti con dolore cronico pelvico ed in controlli sani.

In questo lavoro sono stati reclutati 22 uomini con dolore pelvico e 20 controlli.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti alla registrazione della pressione arteriosa in situazione di riposo e stando in piedi (il tutto per 5 minuti), nonché alle registrazioni con elettrocardiogramma. La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è stata valutata usando la bassa frequenza (simpatico) e l'alta frequenza (parasimpatico), entrambe componenti dell'analisi spettrale.

Sono state poi registrate le risposte cutanee simpatiche con elettrodi di superficie posti sui lati dorsale e ventrale di entrambe le mani e dei piedi, misurando l'ampiezza e la latenza.

La media delle registrazioni della pressione del sangue in posizione supina ed in piedi si è rivelata più alta nel gruppo con sindrome da dolore pelvico cronico, mostrando un più alto rapporto clinostatismo- ortostatismo nei soggetti con questo

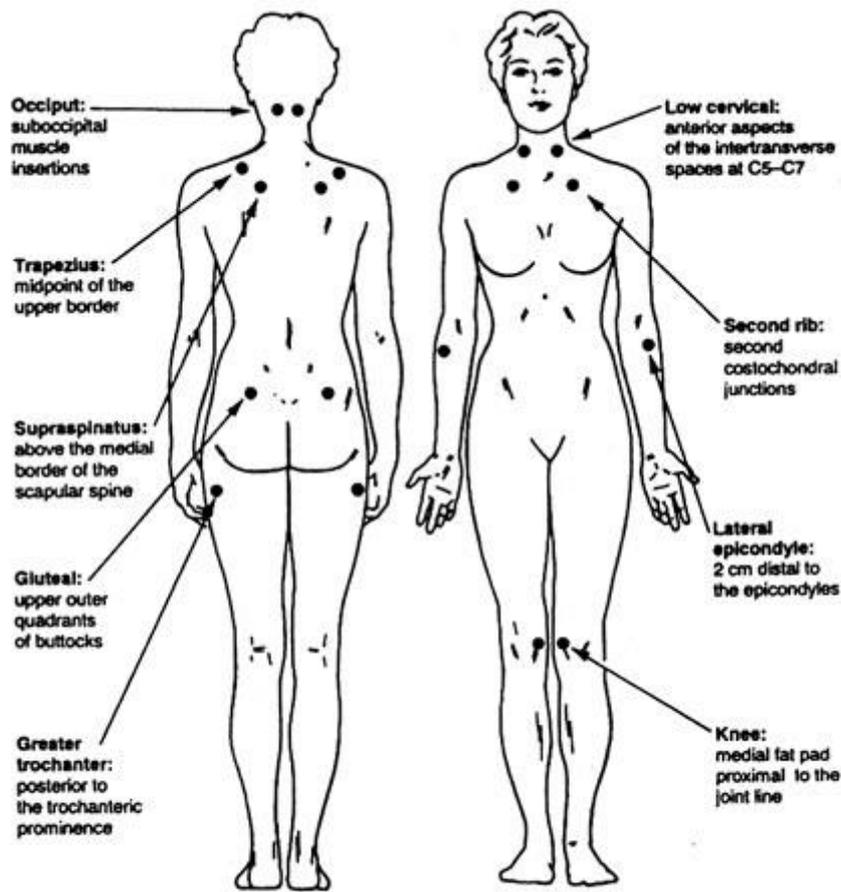
tipo di dolore. La HRV ed i cambiamenti della pressione arteriosa suggeriscono una modificazione delle risposte del SNA negli uomini con sindrome da dolore pelvico cronico (Yilmaz et al. 2007).

Fino a qualche anno fa le teorie scientifiche attribuivano l'omeostasi e la sopravvivenza degli organismi esclusivamente al Sistema Nervoso Ortosimpatico (SNS), responsabile delle reazioni di attacco-fuga, mentre al Sistema Nervoso parasimpatico (SNP) veniva attribuito soltanto un ruolo protettivo di riduzione dell'arousal e di recupero dell'omeostasi.

Molti studi hanno messo in evidenza il ruolo di difesa svolto dal SNS come reazione a condizioni di dolore cronico.

Lo studio di Meeus et al. (2013), tratta di una revisione sistematica della letteratura con lo scopo di determinare differenze e similitudini nella variabilità della frequenza cardiaca (HRV) tra pazienti adulti affetti da fibromialgia, pazienti adulti affetti da stanchezza cronica e controlli sani.

La fibromialgia (FM) è una forma di reumatismo non articolare costituito da dolore muscoloscheletrico diffuso, rigidità e sensibilità alla palpazione di siti caratteristici chiamati "tender points". Può essere diagnosticata quando il dolore diffuso è presente da almeno 3 mesi e risultano presenti almeno 11 su 18 tender points.



Fibromyalgia Tender Points

General locations of the 18 tender points that make up the criteria for identifying fibromyalgia.

La revisione di Meeus e collaboratori (2013) esplora 16 studi caso-controllo di cui 10 hanno confrontato pazienti fibromialgici con soggetti di controllo sani e gli altri 6 hanno confrontato pazienti con stanchezza cronica con controlli sani.

È stata osservata una bassa HRV nei pazienti fibromialgici rispetto ai controlli, indice di un aumento dell'attività simpatica. I soggetti con stanchezza cronica invece hanno mostrato un aumento dell'attività simpatica solo durante la notte.

Nel lavoro di Buscher et al. (2010) è stata valutata l'attività del SNS in 16 pazienti con grave pancreatite cronica dolorosa.

Gli autori hanno riscontrato in questi soggetti un'iperattività simpatica ed iperalgesia.

Con il termine iperalgesia si intende una patologica accentuazione della capacità di avvertire uno stimolo dolorifico.

L'iperalgesia va distinta dall'allodinia, condizione nella quale il dolore è suscitato da uno stimolo che normalmente non è in grado di provocare una sensazione dolorosa (IASP, 1994).

Nella sua ricerca Buscher e collaboratori (2010) ha valutato inoltre l'attività simpatica dei pazienti attraverso la misurazione plasmatica dei livelli di noradrenalina (neurotrasmettitore del Sistema Simpatico) in posizione supina.

Sono state inoltre esaminate le soglie di tolleranza al dolore attraverso la pressione (Pressure Pain Threshold- PPT) nei dermatomeri T10 (area del pancreas), C5, T4, L1. La PPT è definita come la percezione dolorosa ad una pressione di minima intensità applicata a punti specifici del corpo.

Dai risultati si evince che nei pazienti con grave pancreatite cronica dolorosa, l'aumentata attività simpatica e l'iperalgesia appaiono associati, suggerendo che l'attività simpatica può svolgere un ruolo importante nel dolore di questi soggetti.

Anche Barakat e colleghi (2012) hanno ipotizzato che una disregolazione del SNA fosse associata alla presenza di dolore cronico diffuso e ad una più alta intensità del dolore stesso.

Sono stati ottenuti dati trasversali da 1574 soggetti (controlli sani, soggetti con depressione e con disturbi d'ansia). Il Chronic Pain Grade Scale (Blair H Smitha et al. 1997) è un questionario utilizzato per valutare l'intensità del dolore e la disabilità dolore-correlata. Tra le misure adottate per la valutazione del SNV è stata usata il monitoraggio della frequenza cardiaca.

Dai risultati di questo studio emerge una inferiore attività parasimpatica associata ad una maggiore intensità del dolore in soggetti con dolore cronico diffuso.

Infine, Gockel et al. (2008) hanno misurato l'associazione dell'equilibrio autonomo sia con la compromissione funzionale percepita sia con il dolore tra 46 pazienti con lombalgia cronica, di età compresa tra 24- 45 anni.

La disabilità funzionale percepita è stata valutata con l'indice di disabilità di Oswestry (Oswestry disability index- ODI), questionario elaborato per ricavare delle informazioni su quanto i problemi alla schiena (o alla gamba) influenzino la capacità del paziente di affrontare la vita di tutti i giorni.

Il dolore è stato misurato attraverso una scala numerica di valutazione (NRS), mentre il SNA è stato misurato con brevi registrazioni della variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

Dei 46 soggetti, solo 39 hanno avuto registrazioni elettrocardiografiche tecnicamente accettabili durante i periodi di riposo e durante una serie di stimolazioni.

La ricerca è giunta così alla seguente conclusione: esiste una significativa associazione tra la HRV e la condizione fisica percepita, ma non tra la HRV ed il dolore.

Dopo uno studio durato quarant'anni è nata la Teoria Polivagale del Dottor Stephen Porges (2007). Questa Teoria apre nuove frontiere, abbandona la visione simpato-centrica del paradigma classico del Sistema Nervoso Autonomo per dimostrare come l'iper-reattività del sistema nervoso simpatico non sia l'unico modo che noi disponiamo per difenderci.

La Teoria Polivagale è una concettualizzazione delle funzioni del vago e si avvale di molti concetti messi in evidenza da MacLean, nella sua Teoria del Cervello Trino (1984).

Secondo MacLean vi sono tre formazioni anatomiche distinguibili in:

- R- complex (o cervello rettiliano), che si occupa dei bisogni e degli istinti innati nell'uomo;
- Sistema limbico, che è responsabile dell'emotività dell'individuo;
- Neocortex.

MacLean (1984) ha sottolineato l'importanza dell'evoluzione come principio organizzatore sia della struttura del Sistema Nervoso sia del comportamento di adattamento sociale. Inoltre, l'autore ha affermato la validità degli aspetti biologici per lo studio delle emozioni ed ha riconosciuto il valore della funzione degli afferenti del vago per la regolazione delle strutture cerebrali superiori.

Secondo la Teoria di MacLean (1984), il dolore fisico (comune all'uomo e all'animale) percepito direttamente, senza la mediazione di ricordi, rappresentazioni e parole è attribuibile al "cervello rettiliano" (base del protoencefalo, tronco ed ipotalamo).

Il dolore inteso come sofferenza psichica, invece, arricchito da ricordi, ansie, paure e traumi (accessibile agli uomini e ai mammiferi superiori) è riconducibile all'attività del "cervello protomammiferiano (amigdala, setto, fornice).

Infine, il dolore vissuto come "patema" (sofferenza) o dolore mentale, dipendente dall'evoluzione personale e culturale della persona che lo vive, è attribuibile all'attivazione delle aree encefaliche corticali, soprattutto frontali, da parte dei messaggi sensoriali ed affettivi, con la partecipazione delle strutture reticolari e

limbiche. Questo dolore è da un punto di vista evolutivo solo caratteristico dell'Homo sapiens sapiens.

Porges nella sua teoria descrive tre sottosistemi gerarchici del SNA, organizzati gerarchicamente, che guidano le nostre risposte agli stimoli ambientali:

- Il ramo ventrale parasimpatico del nervo vago risponde agli stimoli sociali;
- Il ramo simpatico risponde alla mobilitazione;
- Il ramo dorsale parasimpatico del nervo vago produce una risposta di immobilizzazione.

Evolutivamente il sistema più recente è il sistema vagale ventrale che coinvolge il ramo ventrale del nervo vago mielinizzato. Questo sistema sembra sottendere il coinvolgimento sociale e la formazione dell'attaccamento e dei legami sociali (Porges, 2011). La prevalenza del sottosistema vagale ventrale aiuta a mantenere una attivazione ottimale e viene disattivato quando, per ragioni legate alla sopravvivenza, sono necessarie risposte rapide. Entrano in azione allora le risposte di mobilitazione legate all'attacco e fuga del sottosistema simpatico.

L'attivazione del sottosistema simpatico è più primitiva, meno flessibile e provoca iperattivazione.

Se ancora non si è in grado di assicurare una risposta di sopravvivenza, entra in azione il ramo dorsale, non mielinizzato, del nervo vago che porta alla ipoattivazione.

Questa struttura gerarchica di risposta costituisce un vantaggio nelle situazioni traumatiche: una buona risposta ventrale vagale, caratterizzata dalla qualità dell'investimento sociale, permette di fare da freno all'attivazione delle altre due modalità di risposta che sono caratterizzate da una alterazione della consapevolezza.

In condizioni di pericolo, il circuito ventrovagale ha un effetto calmante sul cuore, riduce la reattività simpatica e promuove comportamenti di ingaggio sociale.

Ma traumi ripetuti, esperienze negative, il prolungarsi di situazioni di stress possono compromettere la nostra capacità di sintonizzarci con il range ottimale di attivazione per spostarci nelle modalità iper o ipo attivate.

Una iperattivazione cronica può creare un circolo vizioso dove i ricordi collegati al trauma si riattivano ogni volta che compaiono sulla scena (interiore o esterna) elementi simili. Questo finisce per rinforzare la modalità di risposta e quindi tanto più ci accade, tanto più ci accadrà. L'iperattivazione spesso frammenta l'esperienza percettiva in elementi emotivi o sensoriali, diminuendo così la capacità di fare scelte adattative.

Ma non sempre rispondiamo al trauma con l'iperattivazione. Molto spesso possiamo maturare anche risposte ipoattive che comportano una sensazione di separazione dal corpo, una assenza di sensazione di intere parti del corpo e una significativa diminuzione della capacità di processare le emozioni. Questo sistema può produrre il fenomeno del distacco dissociativo in condizioni estreme di abuso e la risposta di immobilizzazione (freezing).

Il problema è che, mentre il sistema nervoso autonomo passa facilmente da una risposta simpatica di attivazione ad una parasimpatica di disattivazione, questo sistema, una volta attivato, non ha un processo automatico di disattivazione.

Gli studi che hanno dato origine alla Teoria Polivagale non sono stati gli unici a dare importanza al Sistema Parasimpatico ed, in particolare, al nervo vago, in situazioni di stress e di dolore cronico.

E' noto come il nervo vago sia un potente anti- infiammatorio e produce acetilcolina (Tracey, K. J., 2002). È un grande nervo cranico che collega il cervello agli organi interni, ai polmoni, al cuore, al fegato, all'intestino. E' una connessione a due vie: una componente afferente del nervo vago trasporta informazioni sui processi infiammatori che si verificano a livello periferico. Le fibre efferenti del nervo stesso, rilasciando acetilcolina (ACh), riducono il livello di citochine pro-infiammatorie (prodotte dalle cellule immunitarie innate) tramite un meccanismo riflesso.

Questo fenomeno, chiamato “riflesso antinfiammatorio del vago”, è stato identificato per la prima volta nel 2000, con una pubblicazione su Nature (Tracey, K. J., 2002).

La ricerca di Farmer e collaboratori (2014) ha analizzato ansia, tratti di depressione, tratti di personalità, parametri del SNS e SNP (basale e di registrazione continua nel tempo) in 20 soggetti con dolore toracico funzionale e in 20 soggetti di controllo.

Il dolore toracico funzionale è un dolore interno, avvertito in sede retrosternale e irradiato al dorso non collegato a cardiopatia ischemica.

Tutti i soggetti dello studio hanno ricevuto stimoli somatici e viscerali standardizzati di tolleranza al dolore.

Gli autori hanno individuato nei 20 pazienti con dolore toracico funzionale un tono simpatico più alto a livello basale mentre in risposta al dolore hanno trovato aumentato il tono parasimpatico.

Al contrario, lo studio Israeliano di Buskila (2001) ha mostrato come lo stato autonomico basale dei suoi pazienti fibromialgici era caratterizzato da un aumento dell'attività parasimpatica; inoltre, ha notato un rilascio ritardato della corticotropina nei soggetti fibromialgici, con indicatore di una disfunzione a livello ipotalamico.

noltre, un lavoro di Pereira e collaboratori (2010) ha indicato come la zona del grigio periacqueduttale (PAG) del mesencefalo sia importante per la modulazione del dolore e per il controllo cardiovascolare (SNA). Sedici pazienti, sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (DBS) del PAG per il dolore neuropatico cronico, sono stati esaminati dopo l'intervento per determinare se la suddetta stimolazione potesse modificare la frequenza cardiaca e la percezione dei soggetti al dolore.

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è un trattamento chirurgico in cui viene impiantato un dispositivo medico (simile ad un pacemaker) all'interno della scatola cranica che determina la stimolazione elettrica di determinate aree del cervello.

La frequenza cardiaca media e la sua variabilità (HRV) sono state calcolate prima e durante la stimolazione cerebrale profonda.

Si è visto che la stimolazione cerebrale profonda del PAG ventrale può aumentare l'attività del parasimpatico con contemporanea riduzione del dolore.

1.3 SNA e disturbo di Panico

Come nel dolore cronico, anche nel Disturbo di Panico (PD) è stata trovata un'alterazione del SNA.

La ricerca condotta da Friedman e Thayer (1997) indica come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) sia un mezzo di misurazione ampiamente utilizzato nella ricerca clinica per fornire una finestra nel controllo autonomico della frequenza cardiaca (HR).

L'analisi della HRV è stata preziosa per chiarire le basi autonome del PD, condizione che è caratterizzata da palpitazioni cardiache.

In un ulteriore studio, Friedman e Thayer (1998) hanno confrontato, attraverso una serie di misure cardiovascolari (compresa l'analisi spettrale derivata dall'elettrocardiogramma), le risposte a paradigmi di stress. In questo studio sono stati indagati 16 partecipanti con frequenti attacchi di panico gravi, 15 partecipanti con forti reazioni somatiche e svenimenti alla vista del sangue (soggetti fobici) e 15 controlli.

I risultati mostrano modelli autonomici differenti tra i tre gruppi:

- I partecipanti con panico hanno ottenuto frequenze cardiache elevate (HR), accoppiate ad una minima variabilità della frequenza cardiaca (HRV), il che indica un basso livello di tono cardiaco vagale.
- I partecipanti con fobia del sangue hanno mostrato maggiore HRV mediata dal vago, con una significativa associazione tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa media.
- I controlli hanno mostrato il più alto livello di HRV rispetto agli altri due gruppi sperimentali.

Cohen e collaboratori (2000) hanno studiato la disregolazione del SNA nel PD e nel disturbo post-traumatico da stress (PTSD).

Il loro articolo descrive l'analisi di HRV a riposo e dopo stress psicologico in 14 pazienti con PTSD, 11 pazienti con PD e 25 controlli. Le registrazioni ECG sono state fatte mentre i soggetti riposavano, mentre ricordavano un trauma (per i soggetti con PTSD) o le circostanze di un grave attacco di panico (per i soggetti con PD) o un evento di vita stressante (per i controlli), ed infine la registrazione veniva ripetuta di nuovo durante il riposo dopo lo stress.

I dati di entrambi i gruppi di pazienti suggeriscono un aumento dell'attività simpatica a riposo: i soggetti con PTSD e con PD avevano significativamente una più alta HR media rispetto ai soggetti di controllo, mentre tra i due gruppi di pazienti, HR nei pazienti con PTSD è stata superiore rispetto a quelli con PD.

Inoltre, i pazienti con PTSD, a differenza dei pazienti con PD e dei controlli, non hanno risposto alle sollecitazioni di richiamo (ricordo di un trauma) con un aumento della frequenza cardiaca.

Nello studio di Diveky (2012) è stata effettuata l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca in 31 soggetti con PD ed in 20 soggetti di controllo sani. La diagnosi è stata fatta in base ai criteri diagnostici di ricerca dell'ICD-10, confermati con il MINI (MINI- International Neuropsychiatric Interview). Il SNA è stato valutato durante il cambiamento ortostatico in tre posizioni. L'intensità dei sintomi è stata valutata utilizzando scale psichiatriche. Ci sono state differenze statisticamente significative tra i pazienti con PD e il gruppo di controllo in tutte le componenti di analisi spettrale di potenza; sono state trovate correlazioni negative sia tra l'età dei pazienti e l'attività del SNA, che tra l'attività di SNA e la durata e l'insorgenza del disturbo e il dosaggio di antidepressivi.

I risultati di questo studio dimostrano un'attività parasimpatica inferiore ed un superiore rapporto simpatico/ parasimpatico nei pazienti con PD. La disregolazione autonoma è associata a PD ed è in relazione con il livello di dissociazione, l'età dei pazienti e l'età di insorgenza del disturbo.

In un ulteriore lavoro, Diveky (2013) ha confrontato la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in 31 pazienti con PD durante un programma di terapia cognitivo-comportamentale (CBT). È stata misurata la HVR all'inizio (1^a misurazione) e alla

fine (2^a misurazione) della CBT. Il SNA è stato valutato in tre posizioni (supina - in piedi - supina) ed i parametri valutati di analisi lineare HRV sono stati: intervallo RR, HF (alta frequenza), LF (bassa frequenza), banda VLF (banda di frequenza molto basse) e $VLF + LF / HF$.

L'attività spettrale nella banda di frequenza molto bassa è stata significativamente maggiore nella 2^a misurazione rispetto alla 1^a in posizione eretta. Il rapporto tra l'attività spettrale a frequenze molto basse ($VLF + LF$) e le bande ad alta frequenza (HF) è stato significativamente inferiore in posizione supina. Questo studio ha dimostrato un miglioramento della regolazione neurocardiaca dopo la CBT in pazienti affetti da disturbo di panico.

Un'ulteriore ricerca (Prasko, 2011) ha misurato bande di frequenza molto bassa (VLF), bande di bassa frequenza (LF) e bande ad alta frequenza (HF) durante un esperimento ortostatico in 19 pazienti con PD, prima e dopo un trattamento di 6 settimane con antidepressivi (psicotropi) combinati con la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), e le ha confrontate con quelle di 18 controlli sani.

Anche in questo studio, la diagnosi è stata fatta in base ai criteri diagnostici di ricerca ICD-10, confermati con MINI. I pazienti erano regolarmente valutati (ogni settimana) in base al CGI (Clinical Global Impression. Guy W., 2000), al BAI (Beck Anxiety Inventory. Beck, 1993), e al BDI (Beck Depression Inventory. Beck, 1961).

La variabilità della frequenza cardiaca è stata valutata durante 3 posizioni (1^a posizione: 5 minuti in posizione supina; 2^a posizione: 5 minuti in piedi; 3^a posizione: 5 minuti in posizione supina) prima e dopo il trattamento. Gli spettri di potenza sono stati calcolati a bande di frequenza molto bassa - VLF (.0033- .04 Hz), a bande di

bassa frequenza - LF (0,04- 0,15 Hz) ed a bande di alta frequenza - HF (0,15-0,40 Hz).

I 19 pazienti con PD, resistenti al trattamento farmacologico, sono stati trattati per 6 settimane con la combinazione di SSRI e CBT. La combinazione di CBT e farmacoterapia si è dimostrata essere un trattamento efficace in questi pazienti. Essi, infatti, sono notevolmente migliorati in tutte le scale di valutazione durante il periodo dello studio. Ci sono state differenze statistiche significative tra i pazienti con PD ed il gruppo di controllo in tutte le componenti dell'analisi spettrale di potenza nella 2^a posizione (VLF, LF e HF in piedi) e in due componenti nella 3^a posizione (LF e HF in posizione supina). C'era anche una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel rapporto LF / HF nella 2^a posizione (in piedi). Durante la terapia c'è stata una tendenza ad incrementare i valori delle componenti di potenza spettrale HRV, ma HF in 1^a posizione supina è stata l'unica componente in cui l'aumento ha raggiunto il livello di significatività statistica.

Quindi, questo studio ha dimostrato un'attività autonoma disfunzionale nei soggetti con PD ed una tendenza ad aumentare questo potere autonomo durante il trattamento.

Infine, il lavoro di Hegel e Ferguson (1997) ha trovato differenze nella funzione respiratoria tra il disturbo di panico e altre popolazioni di disturbo d'ansia. 17 pazienti con PD, 18 pazienti con disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e 20 soggetti di controllo normale (NC) sono stati valutati psicofisiologicamente a livello basale, in condizioni stressanti e nella fase di recupero. I pazienti con PD sono stati valutati per la gravità dei sintomi respiratori durante gli attacchi di panico. Il valore di CO₂

di fine espirazione (end- tidal CO₂, EtCO₂) e la frequenza respiratoria sono stati misurati durante la valutazione psicofisiologica.

I soggetti con PD hanno mostrato livelli EtCO₂ di base significativamente più bassi rispetto ai soggetti con GAD ed ai soggetti di controllo, nonostante siano equivalenti ai pazienti con GAD sui livelli di ansia di base. Inoltre, i pazienti con PD che hanno riportato un alto livello di sintomi respiratori durante gli attacchi di panico che sembrano rappresentare la maggior parte delle differenze osservate.

CAPITOLO 2:

DOLORE CRONICO E DISTURBO DI PANICO

Diversi sono gli studi in letteratura che indagano la comorbidità, ovvero la compresenza di dolore cronico e disturbo di panico.

Un articolo di Gordon (2009) evidenzia una rapida crescita della ricerca negli ultimi 15- 20 anni sulla co-presenza di dolore cronico e dei disturbi d'ansia a differenza della riduzione delle indagini sulla comorbidità tra disturbi depressivi e dolore cronico.

L'ADAA (Anxiety and Depression Association of America) dichiara che il 20% delle persone fibromialgiche soffre anche di un disturbo d'ansia.

Lo studio di Thieme e collaboratori (2004) ha valutato la prevalenza ed i disturbi psichiatrici [(DSM-IV) Asse I e II] in pazienti con fibromialgia. Sono stati valutati 115 pazienti mediante la Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al, 2002) per rilevare contemporanei disturbi mentali. Inoltre, i pazienti hanno compilato i questionari standardizzati per quanto riguarda il dolore, l'impatto del dolore, l'ansia, la depressione, i sintomi post- traumatici ed abusi sessuali e fisici.

I pazienti sono stati raggruppati in uno dei tre sottogruppi psicosociali sulla base delle risposte che hanno fornito al Multidimensional Pain Inventory (Kerns et al., 1985) (MPI) Dysfunctional (DYS), interpersonale Distressed (ID), e Adaptive Copers (AC).

Il MPI è un inventario auto- valutativo di 61- items, diviso in tre sezioni. La prima sezione riguarda l'intensità del dolore e l'interferenza del dolore sulla vita quotidiana. La seconda sezione affronta la percezione dei pazienti su come gli altri rispondono alle loro manifestazioni di dolore: risposte negative, risposte di sollecitazione e

risposte di distrazione. La terza sezione è composta da un elenco di 18 comuni attività, che formano una scala generale attività.

Le diagnosi di Asse I erano presenti nel 74,8% dei partecipanti, con il sottogruppo DYS (Dysfunctional) che riferiva soprattutto ansia ed il gruppo ID (Interpersonally Distressed) che riferiva disturbi dell'umore. Il gruppo AC (adaptive copers) ha mostrato poca comorbidità.

Diagnosi di ASSE II erano presenti in solo 8,7% del campione.

L'ADAA dichiara anche che emicrania e cefalea cronica sono comuni nelle persone che soffrono di disturbi d'ansia.

A conferma di ciò, la ricerca di Smitherman e collaboratori (2013) evidenzia la comorbidità tra i disturbi d'ansia e l'emicrania, la quale risulta prognosticamente rilevante rispetto alla comorbidità con la depressione.

Il disturbo di panico sembra essere quello più fortemente associato all'emicrania rispetto a molti altri disturbi d'ansia. Una meta- analisi indica che la probabilità di diagnosticare PD nei soggetti con emicrania è di 3,76 volte maggiore rispetto alle persone che non soffrono di emicrania.

I meccanismi alla base di questa comune comorbidità sono poco conosciuti, tuttavia sembrano essere implicati fattori fisiopatologici (ad esempio, la disfunzione serotoninergica, influenze ormonali, disregolazione dell'asse ipotalamo- ipofisurrene) e psicologici (ad esempio, paura del dolore, sensibilità all'ansia, comportamento di evitamento) comuni ad entrambi.

Anche secondo il lavoro condotto da Baskin e collaboratori (2006), esistono alti tassi di comorbidità tra cefalea e disturbi dell'umore/ disturbi d'ansia. Quando presenti,

questi disturbi possono complicarne il trattamento suggerendone un possibile ruolo di predittori negativi di risposta alle terapie anti-emicraniche.

La prognosi negativa associata alla comorbidità psichiatrica sottolinea l'importanza dell'identificazione della psicopatologia nel migliorare la gestione della cefalea.

Inoltre, Guidetti e colleghi (1998) hanno notato che le persone con cefalea che avevano avuto due o più disturbi psichiatrici concomitanti nell'infanzia o nell'adolescenza, avevano un tasso significativamente inferiore di miglioramento rispetto ai pazienti con nessuna o una comorbidità psichiatrica. Anche qui, i disturbi d'ansia sono risultati essere fattori prognostici negativi.

Oltre all'emicrania anche l'artrite o dolori cronici alla schiena di sembrano essere associati a disturbi d'ansia o di disturbi dell'umore (ADAA). Un disturbo d'ansia con dolore cronico può essere difficile da trattare, poiché coloro che soffrono di dolore cronico ed hanno un disturbo d'ansia possono avere una minore tolleranza al dolore, possono essere più sensibili agli effetti collaterali dei farmaci, possono avere più paura degli effetti collaterali dei farmaci e possono avere più paura del dolore rispetto a quelli che vivono il dolore senza ansia (ADAA).

L'influenza della comorbidità del dolore cronico con il disturbo di panico e la risposta ai trattamenti è stata indagata in un lavoro di Poli & Ciaramella (2011) in cui si evidenziava un'alta incidenza di effetti collaterali in pazienti con dolore cronico trattati con ziconotide, un potente analgesico somministrato per via sub aracnoidea.

Mediante la somministrazione dell'intervista semistrutturata Mini Internazionale Neuropsychiatric Interview (MINI) per disturbi psichiatrici in accordo con i criteri del DSM IV, in questo studio si è evidenziato che dei 18 pazienti trattati con ziconotide intratecale e con importanti effetti collaterali, 8 presentavano un disturbo

di panico. Dai risultati gli autori concludono che i sintomi emotivi e cognitivi del disturbo di panico potrebbero essere associati ad una disfunzione del SNA responsabile degli effetti collaterali da ziconotide.

Sezione II: Parte Sperimentale

SCOPO DELLA TESI

Obiettivo principale della tesi è quello di valutare il SNA in soggetti con dolore cronico.

Obiettivo secondario è verificare se il SNA dei soggetti con dolore cronico si modifica in presenza di comorbidità con disturbo di panico (PD) e se tale modifica può essere associato ad una storia di di effetti collaterali da farmaci analgesici e non.

II. 1 MATERIALI E METODI

II.1.1 Campione

Lo studio può essere classificato in una indagine osservazionale di tipo caso-controllo.

La popolazione analizzata è stata reclutata in parte presso il centro di Terapia Antalgica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana ed in parte presso l'Istituto GIFT di Medicina Integrata con sede in Pisa. Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato scritto.

Il campione, distinto in soggetti con e senza dolore cronico insorto da almeno 3 mesi, è stato ulteriormente suddiviso in 4 sottogruppi:

- il primo è costituito da soggetti che lamentavano un dolore senza Disturbo da Panico (DP);
- il secondo è formato da soggetti senza dolore cronico e con DP;
- il terzo gruppo è costituito da soggetti con dolore cronico e DP;
- il quarto è formato da controlli, cioè soggetti senza dolore cronico e senza DP.

II.1.2 Metodi

Di ciascun soggetto sono stati raccolti dati demografici e clinici attraverso la costruzione di una CRF (Case Report Form) che includeva: sesso, età, stato civile, stato sociale, anni di scolarità, dati di tipo medico generale, dati sui precedenti trattamenti, ricoveri, visite psichiatriche con conseguente aderenza e compliance.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazioni psicofisiologiche con esplorazione del Sistema Nervoso Parasimpatico, mediante la misurazione della frequenza cardiaca prima e dopo la Manovra di Valsalva.

Valutazione psicofisiche e SNV.

- Misurazione della frequenza cardiaca e Manovra di Valsalva (Zygmunt, A., Stanczyk, J., 2010);

In questo studio il SNA è stato esplorato mediante la misurazione della frequenza cardiaca registrata mediante l'utilizzo del saturimetro, strumento elettronico che, posto sul dito di una mano registra sia frequenza cardiaca che la saturazione del sangue.

La frequenza del cuore rilevata con il saturimetro è stata riportata su un foglio di registrazione ogni 10 secondi per 6 minuti.

La registrazione viene iniziata dopo un periodo di rilassamento del soggetto di 5 minuti. La registrazione viene attuata con il soggetto seduto e la mano in cui viene applicato il saturimetro posto su una scrivania.

Dopo 2 minuti, durante la registrazione, è stata effettuata la Manovra di Valsalva che consiste in un'espiazione forzata a glottide chiusa. Tale manovra aumenta notevolmente la pressione intratoracica ed intra-addominale, producendo importanti

modificazioni a livello cardiocircolatorio. In questo studio la manovra ha la durata di 5 secondi, tempo sufficiente per provocare una successiva diminuzione della frequenza cardiaca in condizioni di normale funzionamento autonomico. Infatti durante la manovra si ottiene un incremento delle resistenze periferiche venose e a 7 sec nel periodo post manovra si osserva un marcato incremento della pressione arteriosa con successiva riduzione della frequenza cardiaca (Porth et al., 1984). Questa manovra, come riportato precedentemente, esplora l'attività del SNA parasimpatico.

- Cold Pressure Pain Test (Wolff, BB., 1984).

Il Cold Pressure Pain Test, invece, ha consentito la misurazione della soglia e della tolleranza del dolore attraverso uno stimolo freddo (cold).

Nel Cold Pressure Test si invita, in un primo momento, il soggetto ad immergere la mano non dominante (fino al polso) in un contenitore con acqua a circa 37°C (standardizzazione della temperatura della mano), dopo 2 minuti, dovrà immergere la stessa mano in un contenitore con acqua fredda e ghiaccio. Il tempo trascorso dall'immersione della mano nell'acqua ghiacciata alla primissima percezione del dolore viene identificato come "soglia del dolore"; il tempo trascorso dall'immersione della mano fino alla retrazione di quest'ultima, viene identificato come "tolleranza al dolore". Dopo 2 minuti la mano viene comunque tolta dalla vaschetta.

Valutazioni psicologiche e psicopatologiche.

- SSAS (Somatosensory Amplification Scale; Barsky, 1988).

E' una scala di autovalutazione costituita da 10 items, volti a misurazione l'amplificazione somatosensoriale, cioè la tendenza ad esperire le sensazioni somatiche e viscerali come intense, nocive e disturbanti. Ad ogni item è attribuito un punteggio che va da 0 a 4 in relazione alla frequenza con la quale accade quanto è descritto dall'item stesso (0 = "mai"; 1 = "un poco"; 2 = "moderatamente"; 3 = "quasi sempre"; 4 = "sempre"). La somma dei punteggi ottenuti ai vari item costituisce il punteggio totale della scala che, di conseguenza, ha una variabilità da 0 a 40. Più il valore totale sarà alto, maggiore sarà la tendenza all'amplificazione. I pazienti con dolore cronico amplificano significativamente le loro sensazioni somatiche rispetto ai soggetti di controllo (Martinez et al, 1999).

- IDAS (Irritability- Depression-Anxiety Scale; Snaith et al., 1978).

Questa scala di autovalutazione è costituita da 14 item che esplorano, l'ansia e la depressione (5 item ciascuna), l'irritabilità auto ed eterodiretta (4 item). Alla base di questa scala c'è l'idea che l'irritabilità sia una componente sottostimata dei disturbi ansiosi ed affettivi e la depressione viene indagata non solo con la presenza di sintomi emozionali negativi ma anche con l'assenza di sintomi emozionali positivi. Il periodo esplorato è quello dell'ultima settimana.

Il punteggio è espresso su di una scala a 4 punti (0-3);

- **GHQ- 12 (General Health Questionnaire-12 items; Goldberg and Williams, 1988).**

Il GHQ- 12 contiene 12 items ed è una delle forme ridotte della versione originaria a 60 items.

Valuta i disturbi di personalità o i patterns di adattamento associati al distress. Nello specifico permette di indagare la presenza di quattro elementi di distress:

- Depressione
- Ansia
- deterioramento sociale
- ipocondria (indicata con sintomi somatici).

Il periodo esplorato riguarda le ultime settimane.

Il questionario comprende item formati da affermazioni positive (descrivono stati psicologici positivi o attività quotidiane) e da affermazioni negative (descrivono sintomi di disagio psicologico, come la “perdita del sonno”, “l’incapacità di superare le difficoltà”).

Al soggetto è richiesto di confrontare la propria situazione attuale rispetto al suo stato psicologico abituale, scegliendo tra quattro modalità di risposta: “come al solito”, “più del solito”, “meno del solito”, “molto meno del solito”. In questo modo è possibile situare gli individui lungo un continuum, i cui estremi sono costituiti da una condizione di benessere psicologico (cioè assenza di sintomi psichici) e da una condizione di disordine psichico con diversi gradi di gravità.

**- SCI-PAS (Structured Clinical Interview for Panic-Agoraphobic Spectrum;
Cassano et al., 1997)**

Valuta lo spettro panico-agorafobico attraverso otto domini ed i relativi sottodomini:

1. ansia da separazione;
 - 1.1 ansia di separazione;*
 - 1.2 sensibilità alla perdita;*
2. sintomi di panico;
 - 2.1 sintomi panico tipici;*
 - 2.2 sintomi panico atipici;*
3. sensibilità allo stress;
4. sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze;
 - 4.1 sensibilità alle sostanze;*
 - 4.2 fobia ai farmaci;*
5. aspettativa ansiosa;
 - 5.1 ansia anticipatoria;*
 - 5.2 stato di allarme;*
6. agorafobia;
 - 6.1 agorafobia tipica;*
 - 6.2 agorafobia atipica;*
7. fobia delle malattie ed ipocondria;
8. sensibilità alla rassicurazione;
 - 8.1 ricerca d'aiuto;*
 - 8.2 misure controfobiche;*
 - 8.3 drammatizzazione.*

Valutazione del dolore.

- QUID (Questionario Italiano del Dolore; De Benedettis et al., 1988).

Comprende 42 descrittori, distribuiti in 4 classi maggiori e 16 sottoclassi. Le 4 classi principali sono:

- 1) Sensoriale, cioè parole che descrivono le qualità sensoriali del dolore in termini di proprietà spaziali, temporali, termiche, ecc.;
- 2) Affettiva, costituita da parole che descrivono le qualità affettive in termini di tensione, paura e reazioni autonome che sono parte dell'esperienza dolorosa;
- 3) Valutativa, cioè parole, a carattere valutativo, che descrivono l'intensità e una globale impressione soggettiva dell'intera esperienza dolorosa;
- 4) Mista.

Le 16 sottoclassi sono contrassegnate dall'iniziale, in inglese, della classe di appartenenza (S, A, E, M) e dal numero progressivo di sottoclasse. Ciascuna sottoclasse è costituita da un numero variabile (da 2 a 5) di descrittori disposti in ordine crescente di intensità, con un intervallo statisticamente significativo ($p < 0,005$) ed ai quali si fa corrispondere un punteggio ordinale.

- VAS (Visual Analogic Scale; Prince et al., 1994).

E' formata da una linea orizzontale o verticale con due estremi:

- un estremo (contrassegnato con il numero zero) indica dolore assente;
- l'altro estremo (contrassegnato il numero dieci) indica il massimo dolore immaginabile.

Ai pazienti viene chiesto di indicare sulla linea il numero corrispondente all'intensità del loro dolore.

II.1.3 Analisi Statistiche

Le analisi statistiche sono state eseguite il mediante software StatView 5.0. (SAS Institute Inc).

Per le analisi descrittive sono state valutate le frequenze, i valori medi e le deviazioni standard delle variabili e delle dimensioni indagate.

Per la valutazione della distribuzione campionaria è stata applicato il Kolmogorov-Smirnov Normality Test, il quale ha evidenziato una distribuzione gaussiana del campione.

È stata utilizzata quindi l'ANOVA (Analisi della Varianza) per misure ripetute con lo scopo di confrontare la variabilità della frequenza cardiaca di ogni soggetto, questa è stata poi confrontata con la media delle frequenze ottenute da tutto il campione sia nella durata complessiva di registrazione che in tre momenti di misurazione così distinti:

- nei 120 secondi prima della Manovra del Valsalva (HR Pre)
- nei 120 appena successivi alla manovra di Valsalva (HR Valsalva)
- nei 120 secondi di recupero dal Valsalva (HR Post)

Per la valutazione delle relazioni fra variabili dimensionali è stata utilizzata l'analisi di correlazione con valore z.

Per misurare l'influenza delle variabili demografiche e psicopatologiche sulla variazione della HR durante la manovra di Valsalva è stata utilizzata l'analisi della covarianza (ANCOVA), nella quale si considerava la variazione della HR come variabile dipendente e le altre variabili indagate come covariate.

Per valutare l'influenza delle variabili categoriali sulla variazione della HR è stata utilizzata l'analisi della regressione logistica in cui la variazione HR rappresentava la

variabile indipendente, mentre la distinzione fra sessi rappresentava la variabile categoriale dipendente.

II.2: RISULTATI

II.2.1 Descrizione del campione.

Il campione è costituito da 100 soggetti: il 56% da donne ed il 44% da uomini.

L'età media è di 49 anni (sD= 7.77); il peso medio è di 70 Kg (sD= 6.36).

Il 47% dei soggetti valutati soffre di dolore cronico, mentre nel 58% dei casi è stato riscontrato un Disturbo di Panico. Inoltre, il 25% ha presentato in anamnesi o ha attualmente storia di effetti collaterali associato a farmaci (tab.1).

Tab. 1: Descrizione delle variabili anagrafiche in 100 soggetti di cui 47 con dolore cronico e 53 senza dolore cronico

		N° (100)	%	xM	sD
Sesso	M	44	44%		
	F	56	56%		
Età				48.78	7.77
Peso				69.73	6.36
Pa Min				81.72	11.52
Pa Max				129.4	17.74
Dolore cronico	Si	47	47%	50	4.24
	no	53	53%		
Disturbo di Panico	Si	58	58%	50	11.31
	No	42	42%		
Effetti collaterali	Si	25	25%		
	No	74	74%		
	N.s.	1			

Pa Min (pressione arteriosa minima); Pa Max (pressione arteriosa massima). N.s.= non specificato.

Tab. 2: Descrizione delle variabili anagrafiche e cliniche del campione distinto

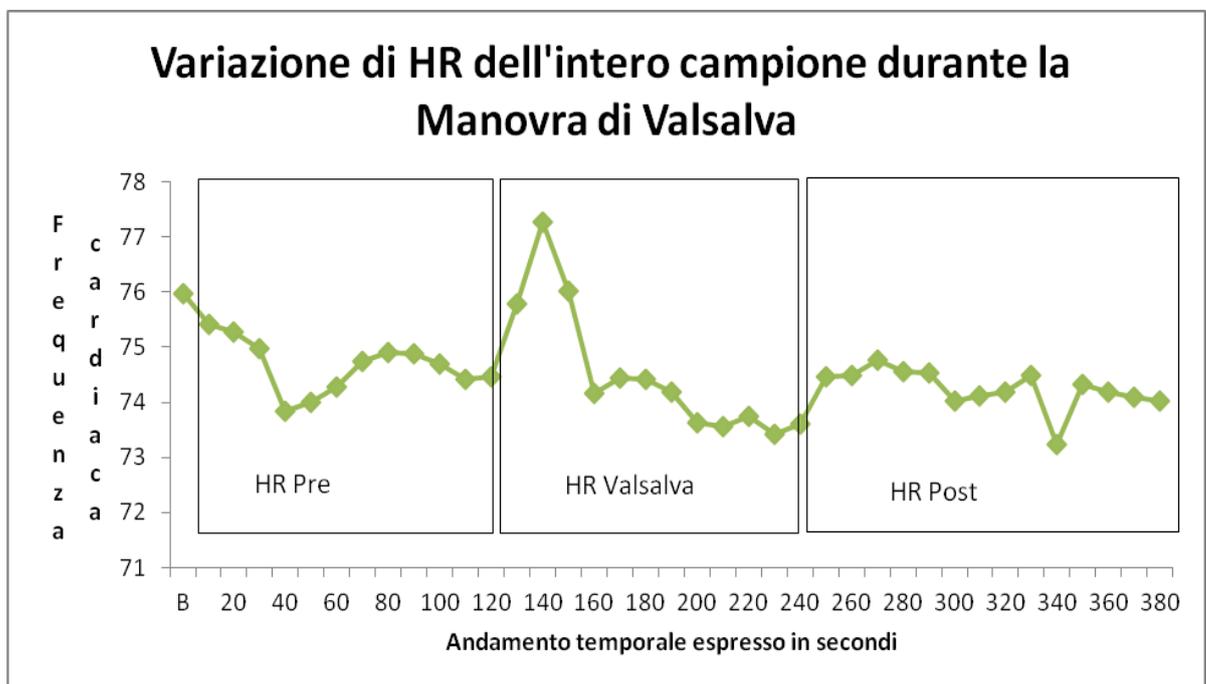
in gruppi in base alla presenza di dolore cronico, disturbo di panico, storia di effetti collaterali da farmaci

		Dolore cronico					Disturbo di Panico					Effetti collaterali				
		SI		No		t/ χ^2	SI		No		t/ χ^2	SI		No		t/ χ^2
		sD		sD			sD		sD			sD		sD		
N°sog.		47		53			58		42			25		74		
Sesso	F	32		37		.8209	46		23		.004	16		52		.806
	M	19		24			17		26			11		32		
Età	xM	59.02	13.93	38.82	15.11	-7.17****	59.02	13.93	38.82	15.11	-1.708	56.07	16.44	45.72	17.52	-2.65**
Peso	xM	71.25	16.05	67.66	11.45	-1.305	67.82	15	71.29	12.03	1.25	73.47	17.23	68.11	12.53	-1.64
Pa Min	xM	83.48	13.55	78.11	11.61	-2.05*	79.48	11.19	81.39	14.28	.72	83.81	10.47	79.49	13.19	-1.37
Pa Max	xM	126.92	19.75	120.37	15.16	-1.81	123.1	15.24	123.14	19.88	.011	125.23	21.06	122.6	16.45	-.603

T test (t) unpaired data and chi square (χ^2) analyses. *= p<0.05; **= p<0.01; ***=p<0.001; ****=p<0.0001; Pa Min = pressione arteriosa minima; Pa Max = pressione arteriosa massima; xM = media; sD = deviazione standard;

La tabella 2 mostra come le medie dei gruppi dolore- no dolore siano significative solo per le variabili età e pressione arteriosa minima. Per la variabile età risulta significativa anche la differenza tra i gruppi effetti collaterali- no effetti collaterali.

Grafico n° 1. ANOVA per misure ripetute delle frequenze cardiache (HR) di tutto il campione (n. 100), durante la registrazione della durata di 6 minuti in cui è stata applicata la manovra di Valsalva.



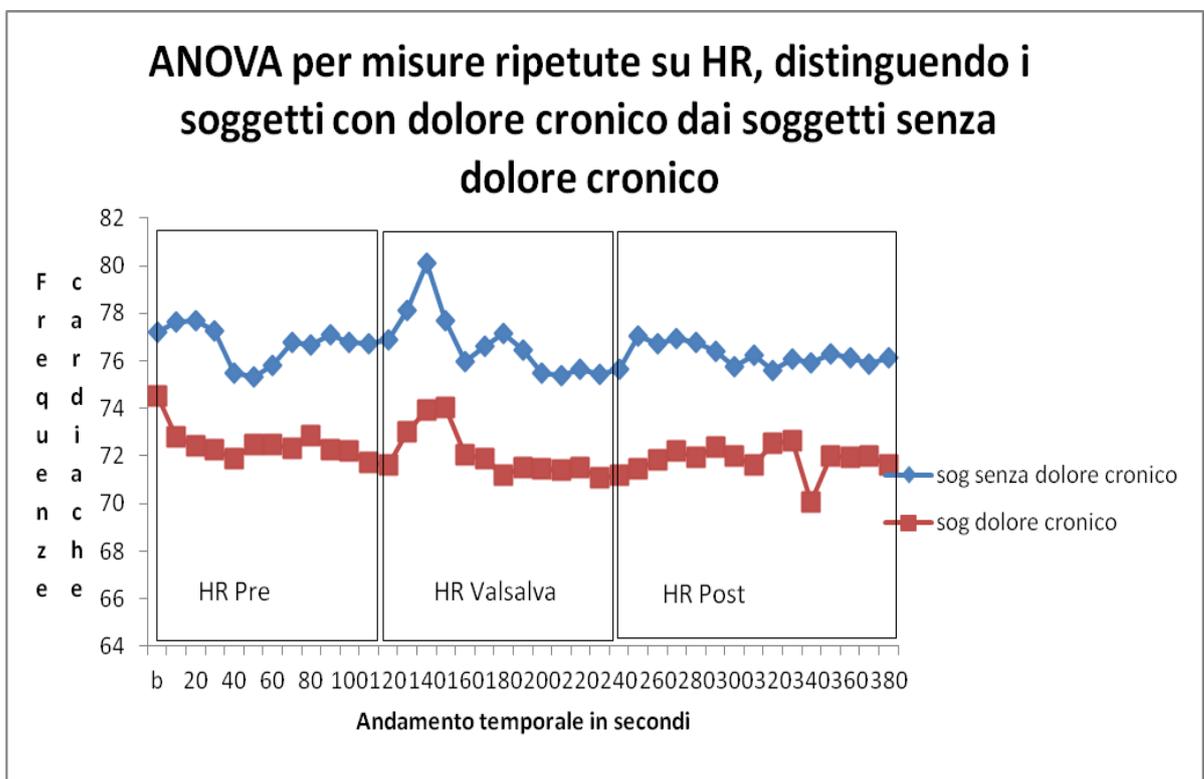
ANOVA misure ripetute per tutta la registrazione: $F = 3.595$ ****

Dal grafico si può notare come l'intero campione ha risposto al Valsalva aumentando la propria frequenza cardiaca al 120 secondo (momento della manovra) e come tale manovra abbia reso più basse le medie delle frequenze cardiache al suo termine, seguendo l'andamento descritto nella popolazione normale. L'Analisi della varianza per misure ripetute ha mostrato una differenza statisticamente significativa

(<.0001) tra le medie osservate dimostrando che la manovra ha generato una variazione significativa delle frequenze rispetto al baseline.

Grafico n° 2. ANOVA per misure ripetute dell' HR per tutta la registrazione di 6 minuti, dividendo il campione in:

- soggetti con dolore cronico;
- soggetti senza dolore cronico.

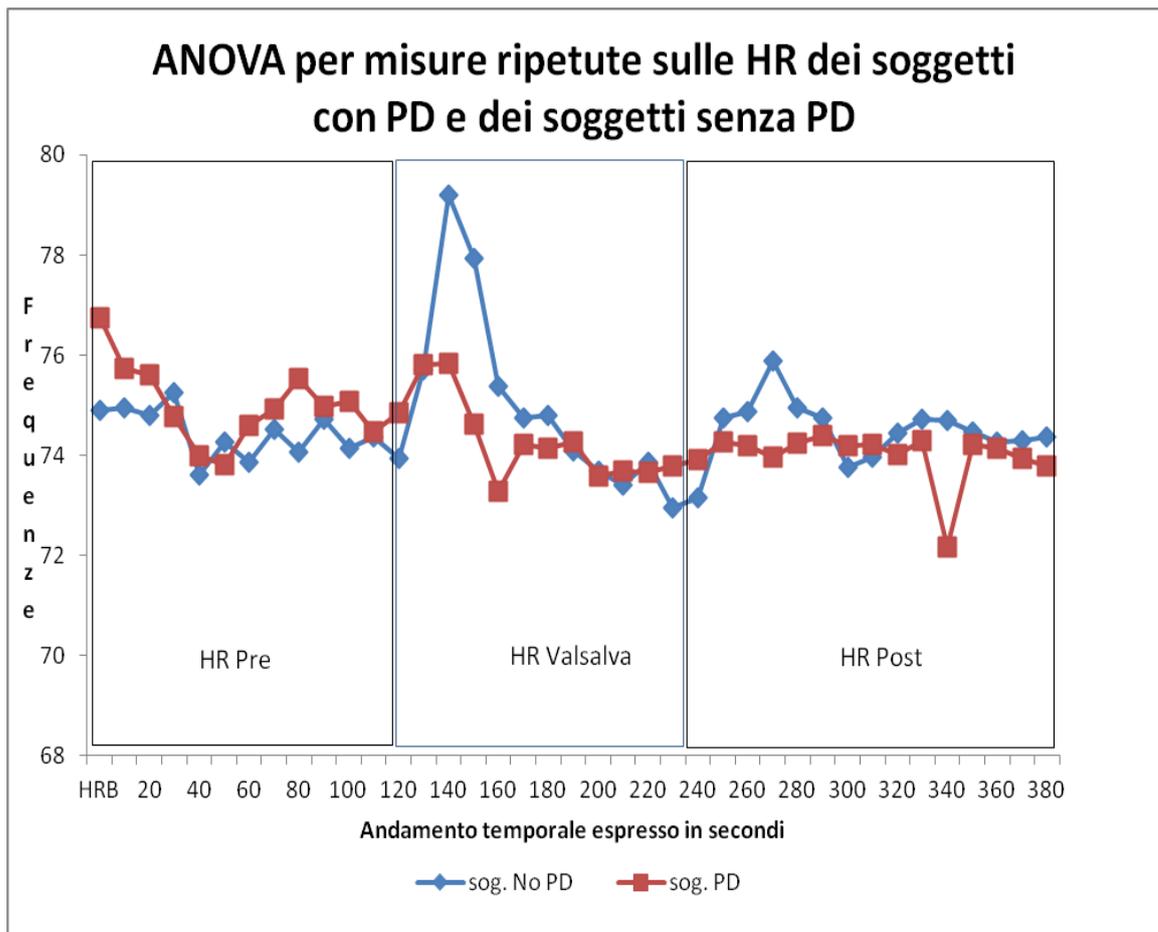


ANOVA per misure ripetute totale registrazione: $F = .972$

Il grafico mostra come le frequenze cardiache (HR) dei soggetti con dolore cronico durante la manovra di Valsalva siano più basse rispetto ai soggetti di controllo, anche se applicando l'analisi ANOVA non emergono differenze significative tra le medie delle frequenze dei due gruppi. Quindi i soggetti con dolore non mostrano differenze significative durante tutta la registrazione rispetto ai soggetti senza dolore.

Grafico n° 3. ANOVA per misure ripetute dell'HR di tutta la registrazione, differenziando i gruppi di:

- soggetti con Disturbo di Panico (PD);
- soggetti senza Disturbo di Panico.

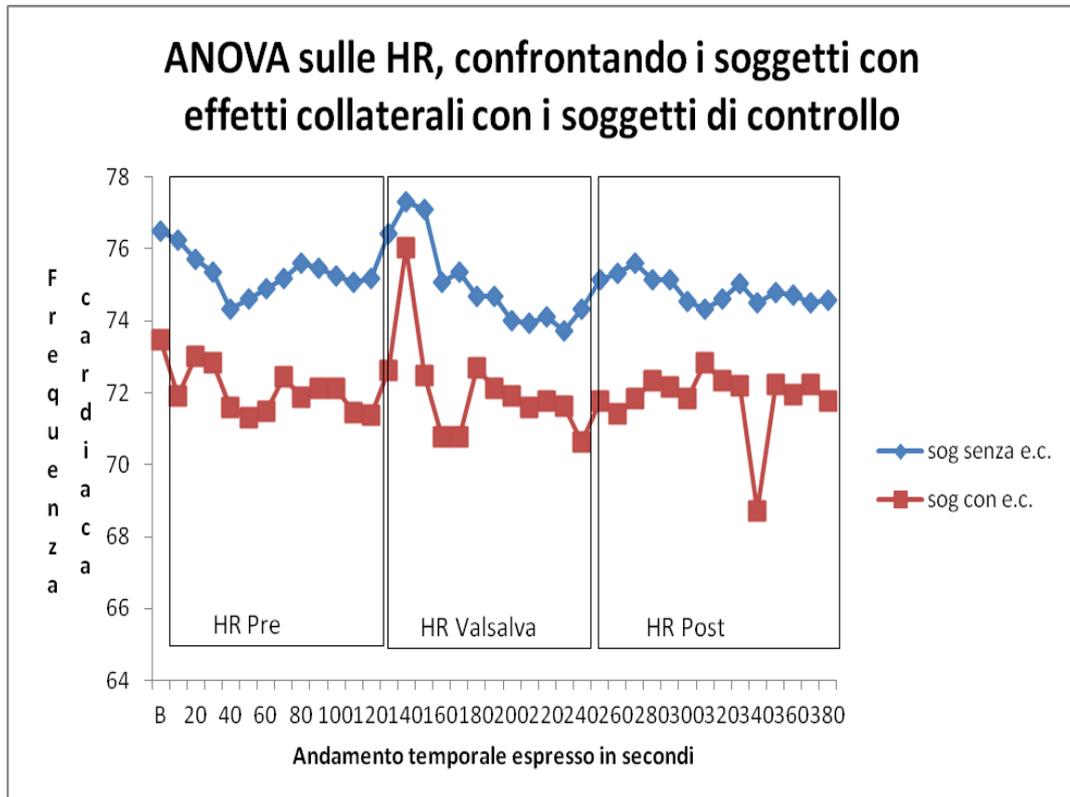


Anova misure ripetute registrazione totale: $F = 1.85^{**}$

Mediante l'analisi ANOVA è emersa una differenza statisticamente significativa tra le medie osservate ($p < .01$) con una differenza tra i due gruppi marcata durante la registrazione.

Grafico n° 4. ANOVA per misure ripetute su HR, dividendo il campione in:

- soggetti con effetti collaterali a farmaci;
- soggetti senza effetti collaterali a farmaci.



Anova per misure ripetute totale registrazione: $F = .894$

Il grafico mostra una HR più bassa in coloro che hanno effetti collaterali durante l'intera manovra di Valsalva, ma che questa differenza non è statisticamente significativa.

II.2.2 Confronto tra soggetti con dolore cronico e controllo senza dolore.

Tab. 3: Fattori anagrafici e clinici dei soggetti con e senza dolore cronico

		Soggetti con dolore cronico (n° 47)			Soggetti senza dolore cronico (n° 53)			t/ χ^2
		N°	xM	sD	N°	xM	sD	
PD		32			31			
Effetti Coll.		21			6			
Peso			71.25	16.05		67.66	11.45	-1.305
Pa. Min			83.48	13.55		78.11	11.61	-2.05*
Pa. Max			126.92	19.75		120.37	15.16	-1.81
Età			59.02	13.93		38.82	15.11	-7.17****
Genere	F	32			37			.8209
	M	19			24			
D- IDAS			5.67	2.71		3.68	2.83	-3.48***
A- IDAS			5.86	3.21		4.56	2.77	-2.12*
I- IDAS			2.31	2.08		3.804	2.75	2.96**
SSAS			15.204	6.96		15.68	5.804	.38
GHQ- 12			5.78	3.32		4.72	3.25	-1.57
SS			3.66	2.69		4.6	3.26	1.62
PLS			9.23	6.17		9.6	5.96	.31
STS			.78	.75		.68	.62	-.73
SMS			.902	1.15		1.14	1.69	.88
AE			1.37	1.38		1.78	1.63	1.43
AG			5.25	5.14		5.77	5.15	.52
IRPH			1.05	1.33		1.72	1.62	2.33*
RS			4.804	3.61		4.902	3.32	.149
THR sog			26.104	19.68		41.85	26.87	3.35**
Tol			71.12	40.42		80.69	38.72	1.22

T test (t) unpaired data and chi square (χ^2) analyses. * = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001; **** = p<0.0001. xM = media; sD = deviazione standard; PD = Disturbo di Panico. Effetti Coll. = effetti collaterali a farmaci. Pa Min = pressione arteriosa minima; Pa Max = pressione arteriosa massima. D- IDAS (Depressione); A- IDAS (Ansia); I- IDAS (Irritabilità): dimensioni IDAS. SSAS = Somatosensory Amplification Scale. SS (sensibilità alla separazione); PLS (sintomi di panico); STS (sensibilità allo stress); SMS (sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze); AE (aspettativa ansiosa); AG (agorafobia); IRPH (fobia delle malattie e ipocondria); RS (sensibilità alla rassicurazione); domini SCI-PAS. THR sog (soglia del dolore); Tol (tolleranza al dolore) = Cold Pressure Pani Test.

Come si può notare in tabella 3, sono emerse differenze statisticamente significative tra le medie delle tre le scale dell'IDAS (irritabilità, depressione ed ansia), nel dominio “fobia delle malattie ed ipocondria” (IRPH) dello SCI-PAS e nella soglia del dolore del Cold Pressure Pain Test fra i due gruppi distinti in base alla presenza di dolore.

Statisticamente significativa si è dimostrata anche la differenza tra le medie dei due gruppi nella variabile “età” ($p < .0001$) e nella variabile “pressione minima” ($p < .05$).

I dati del Quid (Questionario Italiano del Dolore) non sono stati riportati in quanto è stato somministrato solo ai soggetti con dolore.

II. 2.3. Confronto fra soggetti con e senza Disturbo di Panico (PD)

Tab. 4: Fattori anagrafici e psicopatologici dei soggetti con e senza Disturbo di panico (PD)

	Soggetti con PD (n° 58)			Soggetti senza PD (n° 42)			t/ χ^2
	N°	xM	sD	N°	xM	sD	
Dolore Cronico	29			18			
Effetti Coll.	1			4			
Peso		67.82	15.008		71.29	12.03	1.25
Pa. Min		79.48	11.19		81.39	14.28	.724
Pa. Max		123.1	15.24		123.14	19.88	.011
Età		50.70	1.63		44.89	17.4	-1.708
Genere	F	46		23			.0049
	M	17		26			
D- IDAS		5.3	2.58		3.69	3.12	-2.81**
A- IDAS		6.29	3.02		3.73	2.43	-4.47****
I- IDAS		3.68	2.97		2.35	1.66	-2.59*
SSAS		17.56	6.86		12.91	4.54	-4.02****
GHQ T0		6.03	3.04		4.11	3.34	-2.95**
SS		5.54	2.98		2.39	2.05	-6.26****
PLS		12.93	5.04		5	3.94	-9.07****
STS (D)		1.03	.64		.34	.52	-6.035****
SMS		1.42	1.72		.53	.81	-3.35**
AE		2.34	1.48		.63	.95	-7.05****
AG		7.87	5.49		2.53	2.35	-6.36****
IRPH		1.98	1.601		.69	1.06	-4.86****
RS		6,3	3.57		2.95	2.09	-5.86****
THR sog		29.40	23.98		40.84	24.97	2.36*
Tol		65.86	39.13		89.08	36.70	3.07**

T test (t) unpaired data and chi square (χ^2) analyses. *= p<0.05; **= p<0.01; ***=p<0.001; ****=p<0.0001. . Effetti Coll. = effetti collaterali a farmaci. Pa Min = pressione arteriosa minima; Pa Max = pressione arteriosa massima. D- IDAS (Depressione); A- IDAS (Ansia); I- IDAS (Irritabilità); dimensioni IDAS. SSAS = Somatosensory Amplification Scale. SS (sensibilità alla separazione); PLS (sintomi di panico); STS (sensibilità allo stress); SMS (sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze); AE (aspettativa ansiosa); AG (agorafobia); IRPH (fobia delle malattie e ipocondria); RS (sensibilità alla rassicurazione); domini SCI-PAS. THR sog (soglia del dolore); Tol (tolleranza al dolore): Cold Pressure Pain Test.

Come si evidenzia in tabella 4, sono risultate differenti le medie delle tre le dimensioni dell'IDAS (irritabilità, ansia e depressione), il punteggio totale del questionario sull'amplificazione somatica (SSAS), del GHQ- 12, in tutti ed otto i domini dello SCI-PAS, nella soglia del dolore e nella tolleranza al dolore nei soggetti distinti in base alla presenza/ assenza di disturbo di Panico.

II.2.4 Confronto tra soggetti con effetti collaterali da farmaci e soggetti di controllo senza effetti collaterali.

Tab.5: Variabili anagrafiche e cliniche dei soggetti con e senza effetti collaterali da farmaci

	Effetti collaterali a farmaci (n°25)			Assenza di effetti collaterali a farmaci (n°74)			t/ χ^2
	N°	xM	sD	N°	xM	sD	
Dolore Cronico	20			27			
PD	16			41			
Peso		73.47	17.23		68.11	12.53	-1.64
Pa. Min		83.81	10.47		79.49	13.19	-1.37
Pa. Max		125.23	21.06		122.6	16.45	-.603
Età		56.07	12.21		45.72	17.52	-2.65**
Genere	F	16		52			.8061
	M	11		32			
D- IDAS		5.34	2.87		4.38	2.93	-1.38
A- IDAS		5.69	2.45		5.01	3.2	-.93
I- IDAS		2.04	1.91		3.34	2.65	2.33*
SSAS		14.64	6.46		15.71	6.32	.74
GHQ- 12		5.36	2.75		5.13	3.46	-1.38
T0							
SS		4.38	3.34		4.06	2.94	-.47
PLS		11.55	6.06		8.78	5.92	-2.09*
STS (D)		.77	.75		.71	.66	-.41
SMS		.88	1.67		1.06	1.4	.52
AE		1.29	1.29		1.66	1.58	1.1
AG		5.92	6.09		5.34	4.8	-.51
IRPH		1.25	1.53		1.44	1.51	.53
RS		5.55	3.7		4.61	3.36	-1.22
THR sog		29.66	25.14		35.98	24.89	1.08
Tol		59.04	38.53		81.45	38.68	2.48*

T test (t) unpaired data and chi square (χ^2) analyses. * = p <0.05; ** = p <0.01; *** = p <0.001; **** = p <0.0001. xM = media; sD = deviazione standard. Pa Min = pressione arteriosa minima; Pa Max = pressione arteriosa massima. PD = Disturbo di Panico. D- IDAS (Depressione); A- IDAS (Ansia); I- IDAS (Irritabilità): dimensioni IDAS. SSAS: Somatosensory Amplification Scale. GHQ-12 T0: questionario sulla salute. SS (sensibilità alla separazione); PLS (sintomi di panico); STS (sensibilità allo stress); SMS (sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze); AE (aspettativa ansiosa); AG (agorafobia); IRPH (fobia delle malattie e ipocondria); RS (sensibilità alla rassicurazione): domini SCI-PAS. THR sog (soglia del dolore); Tol (tolleranza al dolore): Cold Pressure Pain Test.

La tabella mostra come i soggetti con effetti collaterali a farmaci hanno un'età superiore ai soggetti senza effetti collaterali e che questa differenza è significativa ($p < .01$), mentre non risultano significative le differenze riscontrate riguardo il peso e la pressione arteriosa (Pa Min e Pa Max).

Significative, con $p < .05$, risultano le differenze tra i due gruppi nella scala "irritabilità" dell'IDAS, nel dominio "sintomi di panico" dello SCI- PAS e nella tolleranza al dolore che risulta più bassa nei soggetti con storia di effetti collaterali da farmaci.

II.2.5. Distinzione del campione in quattro gruppi sperimentali: No Panico- con dolore (NPD), No panico-no dolore (NPND), Panico- con Dolore (PD), Panico- No Dolore (PND).

Tab. 6: Variabili anagrafiche e cliniche nei soggetti distinti in 4 gruppi in base alla presenza/assenza di panico e dolore cronico

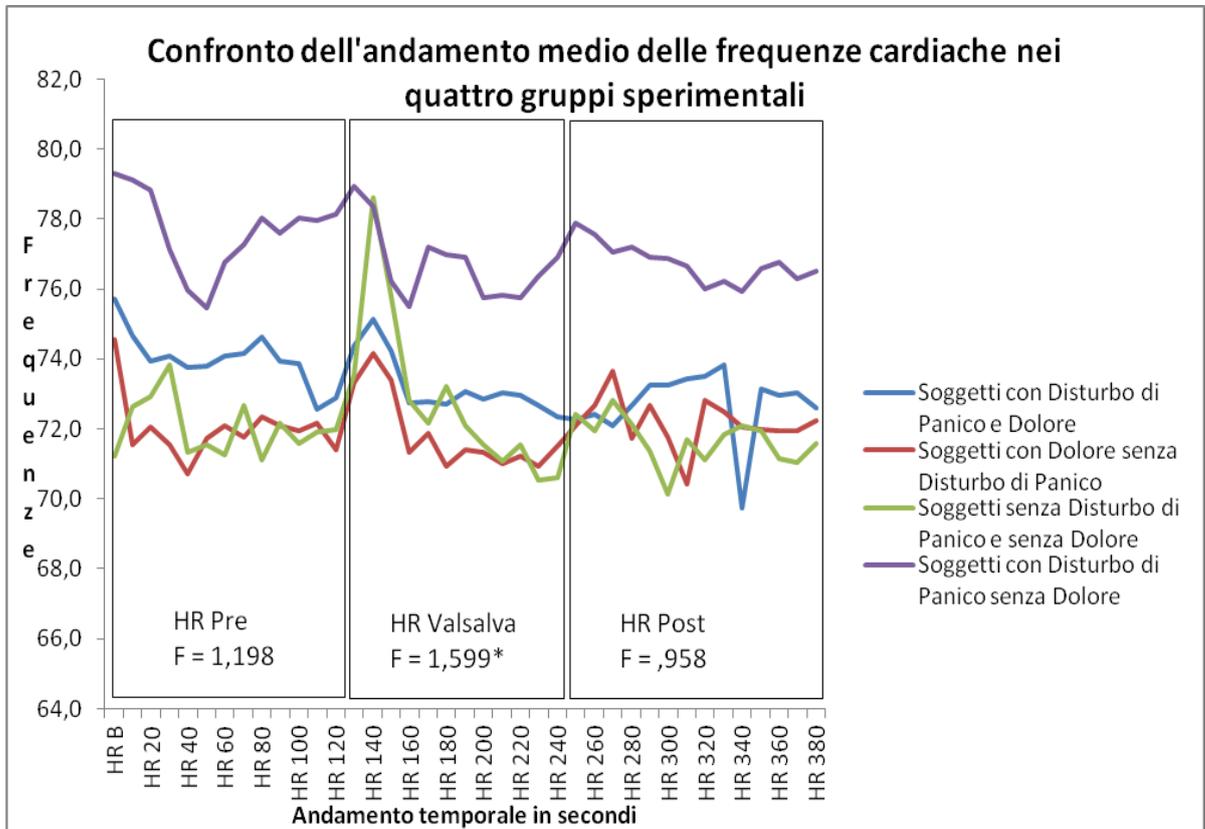
		NPD		NPND		PD		PND		
		N°	xM (sD)	N°	xM (sD)	N°	xM (sD)	N°	xM (sD)	t/ χ^2
Effetti		4		4		18		1		
Coll.										
Pa.			83.22		80.4		82.30		76.77	
Min			(16.39)		(12.57)		(11.69)		(10.44)	
Pa.			126.66		120.6		126.95		119.81	
Max			(24.25)		(16.09)		(14.9)		(15.03)	
Età			57.84		35.96		58.45		41.71	
			(13.66)		(13.79)		(14.74)		(16.57)	
Genere	M	11		15		8		9		8.603*
	F	8		15		26		20		
Peso			74.70		69.89		68.80		65.72	
			(13.22)		(11.42)		(17.29)		(11.2)	

xM = media; sD = Deviazione standard. NPD (gruppo no panico- dolore); NPND (gruppo no panico- no dolore); PD (gruppo panico- dolore); PND (gruppo panico- no dolore). Effetti Coll. (Effetti collaterali a farmaci). Pa. Min. (pressione arteriosa minima); Pa. Max (pressione arteriosa massima).

In tabella 7 si evidenzia una percentuale più alta di persone con effetti collaterali da farmaci (circa il 20%) nel gruppo PD (panico- dolore). Sempre il gruppo PD ha mostrato la media più alta riguardo la “pressione arteriosa massima” e l’ “età” (58 anni), mentre la media della variabile “pressione arteriosa minima” è risultata elevata nel gruppo NPD (no panico- dolore).

Una differenza statisticamente significativa si è avuta tra le medie dei quattro gruppi nella variabile “genere”, con $p < .05$.

Grafico 5: ANOVA per misure ripetute delle HR dei quattro gruppi sperimentali durante la Manovra di Valsalva.



Il grafico mostra delle differenze statisticamente significative fra i quattro gruppi solo nella registrazione del HR nel momento del Valsalva (tra i 120 ed i 240 secondi di misurazione) e non nel periodo pre Valsalva e del recupero.

I soggetti appartenenti al gruppo PND (Panico- No Dolore) hanno le frequenze cardiache più alte rispetto agli altri tre gruppi e rispondono in modo anomalo al Valsalva, insieme ai soggetti costituenti il gruppo NPD (No Panico- Dolore) che invece mostrano le HR più basse. Anche la fisiologica curva di risposta alla manovra risulta diversa. Infatti l' iniziale tachicardia seguita dalla bradicardia si evidenzia nei soggetti NPND, mentre risulta variata in presenza di disturbo di panico sia che i

soggetti lamentino oppure no dolore. Infatti, in presenza di panico, sembra ridursi notevolmente la successiva bradicardia.

Tab. 8: Influenza dei fattori anagrafici e psicopatologici sui tre momenti della registrazione della HR, dei soggetti distinti nei 4 gruppi in base alla presenza/assenza di dolore

	4 Gruppi/ HR Pre	4 Gruppi/ HR Valsalva	4 Gruppi/ HR Post
	F- Value	F- Value	F- Value
Genere	.474	3.37***	.88
Età	22.49****	19.13****	26.20****
Peso	4.53**	2.69*	3.09*
Pa Min	11.74****	9.83****	8.58****
Pa Max	2.78*	4.85**	2.63*
SS	15.24****	15.80****	24.99****
PLS	31.66****	21.83****	23.38****
STS (D)	7.57****	5.49***	7.56****
SMS	11.1****	13.61****	13.05****
AE	20.79****	10.48****	16.45****
AG	20.53****	11.78****	11.77****
IRPH	1.75	1.09	2.19*
RS	2.49	.62	2.71*
THR sog	25.71****	17.53****	17.34****
Tol	28.9****	24.58****	21.69****
I- DAS	10.90****	9.24****	10.03****
D- IDAS	18.70****	16.84****	18.51****
A- IDAS	9.93****	6.90****	9.004****
SSAS T0	5.25**	4.17**	4.18**
GHQ T0	6.63***	8.57****	30.5****

T test (t) unpaired data and chi square (χ^2) analyses. *= p <0.05; **= p <0.01; ***=p <0.001; ****= p <0.0001. Pa Min. (pressione arteriosa minima); Pa. Max (pressione arteriosa massima). SS (sensibilità alla separazione); PLS (sintomi di panico); STS (sensibilità allo stress); SMS (sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze); AE (aspettativa ansiosa); AG (agorafobia); IRPH (fobia delle malattie e ipocondria); RS (sensibilità alla rassicurazione); domini SCI-PAS. D- IDAS (Depressione); A- IDAS (Ansia); I- IDAS (Irritabilità): dimensioni IDAS. SSAS: Somatosensory Amplification Scale. THR sog (soglia del dolore); Tol (tolleranza al dolore); Cold Pressure Pain Test.

Come evidenziato in tabella 8, le variabilità “età”, “peso”, “pressione arteriosa minima” e “pressione arteriosa massima” risultano essere importanti per le differenze riscontrate fra i quattro gruppi esaminati nelle registrazioni delle HR nei tre momenti della manovra di Valsalva (HR Pre/ HR Valsalva/ HR Post).

Anche le scale GHQ, SSAS, soglia e tolleranza al dolore influenzano le variazioni del HR evidenziate tra i 4 gruppi.

Per quanto riguarda gli otto domini dello SCI-PAS e le loro influenze sulla variazione delle frequenze cardiache al Valsalva si evidenzia una differenza tra i gruppi in quasi tutti i domini ed in ogni momento della misurazione della HR: solo i domini “fobia delle malattie ed ipocondria” (IRPH) e “sensibilità alla rassicurazione” (RS) sembrano influire esclusivamente sul HR nel periodo di recupero dal Valsalva.

II.3: DISCUSSIONE

In questo lavoro di tesi è stato indagato il SNA in soggetti con dolore cronico in comorbidità con disturbo di panico (PD).

Un obiettivo secondario è stato quello di verificare se la presenza di effetti collaterali in anamnesi potessero risultare associati ad una variazione del SNA ed alla comorbidità con PD.

Il campione, costituito da 100 soggetti, presenta per il 47% dolore cronico, mentre il 58% soffre di Disturbo di Panico (PD). Inoltre, il 25% soffre di effetti collaterali ai farmaci (Tab. 1).

Da una valutazione generale del campione (Tab. 2) si è notato che i soggetti con dolore cronico e quelli con effetti collaterali ai farmaci hanno un'età maggiore rispetto ai soggetti senza dolore cronico ed ai soggetti che non hanno effetti collaterali. Inoltre, tra le variabili anagrafiche, solo per l' "età" e la "pressione arteriosa minima" sono state riscontrate differenze significative tra le medie relative ai soggetti con dolore cronico e quelle dei soggetti senza dolore cronico, rispettivamente per $p < .0001$ e per $p < .05$.

L'età sembra essere una variabile che influenza in maniera rilevante l'attività del SNA. Pochi lavori evidenziano questa importante correlazione. Solo lo studio di Diveky (2012) mostra come la disregolazione autonoma associata a PD sia in relazione all'età dei pazienti. L'analisi di covarianza evidenzia, nel nostro studio, una forte influenza dell'età sulla variazione HR durante la manovra di Valsalva, anche se non emerge una differenza statisticamente significativa tra l'età dei soggetti con PD e quella dei soggetti di controllo senza panico, mentre questa differenza la si osserva più nei soggetti con dolore confrontati con soggetti senza dolore.

Dai nostri risultati emerge che i soggetti con dolore presentano una tendenza alla bradicardia ed a presentare frequenze cardiache più basse in risposta al manovra di Valsalva rispetto ai soggetti senza dolore (graf. 2) raggiungendo frequenze statisticamente più basse quando nel gruppo dolore si selezionano i soggetti che non presentano panico (graf. 5). Infatti la comorbidità con il PD tende ad elevare la HR. Questa differenza nel HR tuttavia può dipendere dall'età. Come mostrato in tab. 8 l'età dei soggetti influisce notevolmente ($p < .0001$) sulle variazioni non solo nella risposta HR al Valsalva ma anche nel baseline e nel periodo di recupero dalla manovra stessa.

Anche i soggetti che presentano in anamnesi una storia di effetti collaterali da farmaci presentano un'età più elevata rispetto ai soggetti senza effetti collaterali (tab. 2). Distinguendo l'intero campione in base alla presenza assenza di effetti collaterali non si apprezza nessuna differenza nella risposta HR alla manovra del Valsalva (graf. 4). In tabella 6 si evidenzia come i soggetti con effetti collaterali a farmaci presentino un'età superiore ai soggetti senza effetti collaterali e che questa differenza è significativa ($p < .01$). Dalle analisi dei dati provenienti dalla suddivisione del campione nei quattro gruppi sperimentali (Panico- No Dolore, No Panico- No Dolore, Panico- Dolore, No Panico- Dolore), si è notato (Tab. 7) che il gruppo PD (panico- dolore) ha avuto la percentuale più alta di persone con effetti collaterali a farmaci (circa il 20%).

Questo era emerso anche nella ricerca di Poli & Ciaramella (2011), nella quale si evidenziava un'alta incidenza di effetti collaterali in pazienti con dolore cronico trattati con ziconotide. Tuttavia dalla valutazione della risposta cardiaca alla manovra del Valsalva si evidenzia che i soggetti con effetti collaterali non presentano una

risposta della HR alla manovra di Valsalva diversa rispetto ai soggetti senza effetti collaterali (grafico 4). Quindi si potrebbe concludere che la presenza di effetti collaterali non si associa ad una modificazione del SNA, ma piuttosto questa variazione si potrebbe osservare in quei soggetti con dolore che presentano comorbidità con il panico (grafico 5).

Tuttavia, come riportato in tab. 7, si evidenzia che i soggetti con panico sono quelli che maggiormente presentano storia di effetti collaterali e maggiore sensibilità ai farmaci (SMS) le quali sembrano influenzare la variazione delle frequenze HR nei tre momenti di registrazione (tab. 8). Lo studio di Diveky (2012) non si addentra nell'analisi dello spettro panico e nell'eventuale relazione tra effetti collaterali da farmaci e panico. A differenza dei risultati riportati da Poli & Ciaramella (2011) non è possibile attribuire alla presenza di panico la maggiore tendenza agli effetti collaterali bensì sembrerebbe che, come riportato il tab. 7 e 8, i soggetti con età più avanzata e con presenza di panico tendono a manifestare maggiore suscettibilità ai farmaci con successiva influenza sull'attività del SNA.

Per quel che riguarda la valutazione psicopatologica, invece, sono state rilevate differenze statisticamente significative tra le medie dei due gruppi in tutte e tre le scale dell'IDAS (depressione, ansia ed irritabilità), nella soglia del dolore e nel dominio "fobia delle malattie ed ipocondria" (IRPH) dello SCI-PAS (Tab.3).

In accordo con la letteratura (Thieme, 2004; Baskin, 2006; Smitherman, 2013), si evidenzia una maggiore presenza di psicopatologia in soggetti con dolore cronico rispetto ai soggetti senza dolore. In particolare oltre alla depressione ed ansia, più frequentemente indagati, riscontriamo una maggiore tendenza alla irritabilità e uno spettro fobico per le malattie, come riportato mediante l'indagine SCI-PAS.

L'Analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA) sulle frequenze cardiache (HR) di tutto il campione e durante la manovra di Valsalva (grafico 1) ha mostrato una differenza statisticamente significativa ($<.0001$) tra le medie osservate. Si è vista quindi una variazione della frequenza cardiaca dopo la manovra di Valsalva e durante tutto il periodo di registrazione.

Andando a valutare la frequenza cardiaca (HR) durante la manovra di Valsalva i soggetti con dolore cronico, mostrano una HR più bassa durante tutta la misurazione rispetto ai soggetti di controllo, anche se dall'ANOVA ma non emergono differenze significative tra le medie delle frequenze dei due gruppi. Questo tuttavia non accade se andiamo a scomporre tutta la registrazione nei tre momenti pre- durante- post manovra di Valsalva (grafico 5). Infatti osserviamo che il gruppo di soggetti con dolore ma senza panico presentano le frequenze più basse (bradicardia) rispetto agli altri 3 sottogruppi, più basse anche del gruppo dei soggetti senza dolore e senza panico (gruppo di controllo).

Nei due minuti immediatamente dopo l'esecuzione della manovra di Valsalva, il gruppo di soggetti con dolore, ma senza panico si differenzia in maniera statisticamente significativa mantenendo frequenze più basse rispetto agli altri gruppi, anche se la curva sembra seguire l'andamento della curva del gruppo di controllo.

Tale risultato conferma la Teoria Polivagale di Porges (2003) ed il lavoro di Buskila (2001): lo stato autonomico delle persone con dolore cronico è caratterizzato da un'aumentata attività parasimpatica, che secondo la Teoria di Porges è data dall'intervento del circuito dorsovagale ai fini della sopravvivenza.

La comorbidità psicopatologica, e nel nostro caso con panico, sembra influenzare notevolmente l'attività del SNA modificando la modalità di risposta cardiaca ad un evento esterno quale la manovra del Valsalva.

Analizzando i risultati ottenuti dall'indagine condotta sui soggetti con disturbo di panico (PD) è emersa una differenza statisticamente significativa tra le medie HR osservate ($p < .01$) in soggetti con panico rispetto ai soggetti senza tale disturbo (grafico 3). Al basale, le frequenze cardiache dei soggetti con PD risultano essere più alte rispetto ai controlli e la differenza tra i due gruppi in esame è ancora più marcata durante e dopo la manovra.

Il vegetativo in questi soggetti non appare influenzato dagli input esterni (nel nostro caso l'input dell'espiazione forzata per 5 secondi, propria della manovra) e vi è una minima variabilità della frequenza cardiaca (HRV) durante tutta la misurazione.

La presenza di Panico inoltre influisce sulla HR anche nei soggetti con dolore in quanto presentano HR più elevate rispetto ai soggetti con dolore ma senza panico.

Quanto detto è stato osservato anche nello studio di Friedman e Thayer (1998), dove si è evidenziato che i soggetti con panico avevano ottenuto frequenze cardiache elevate (HR), accoppiate ad una minima variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

Un incremento della frequenza cardiaca è stato osservato anche nello studio di Cohen (2000) in cui si evidenziava una iperattività simpatica in persone con panico. La presenza di Panico in soggetti con dolore cronico sembra influire quindi notevolmente sull'attività del SNA (graf. 5) associando alla disregolazione del parasimpatico quella del simpatico, risultandone quindi uno scarso controllo dell'attività cardiaca e della sua frequenza.

Il gruppo dei soggetti con panico ha mostrato in questo lavoro differenze statisticamente significative in tutte e tre le dimensioni dell'IDAS (irritabilità, ansia e depressione), nel questionario sull'amplificazione somatica (SSAS), nel GHQ- 12, in tutti ed otto i domini dello SCI-PAS come previsto, nella soglia del dolore e nella tolleranza al dolore stesso (vedi Tab. 4). Diverse dimensioni sono risultate rilevanti nell'influenzare la risposta cardiaca alla manovra di Valsalva (Tab.8). Questo dato diventa importante quando osserviamo la differenza nella HR dei soggetti con panico rispetto al gruppo di controllo (grafico 5) e nei soggetti con dolore rispetto a quelli senza (tab. 3). L'ansia, la depressione e l'irritabilità indagate mediante IDAS sembrano influire modificare l'attività del SNA (tab. 8) alterando la risposta alla manovra di Valsalva.

Sempre il gruppo PD ha mostrato la media più alta riguardo la "pressione arteriosa massima" e riguardo l' "età" (58 anni), mentre la media della variabile "pressione arteriosa minima" è risultata elevata nel gruppo NPD (no panico- dolore) (Tab. 7).

Una stretta relazione si è evidenziata tra variazioni pressorie e alterazioni della HR alla manovra di Valsalva (tab. 8) soprattutto nei soggetti con dolore cronico che mostrano valori più elevati di pressione minima (tab. 2 e tab. 3).

Analizzando i domini dello SCI-PAs e le influenze esercitate rispettivamente sulla variazione HR al Valsalva si evidenzia una differenza tra i gruppi in quasi tutti i domini ed in ogni momento della misurazione della HR: i domini "fobia delle malattie ed ipocondria" (IRPH) e "sensibilità alla rassicurazione" (RS) sembrano influire solo nell'HR Post, con $p < .05$ (tab.8)

Conclusioni

A differenza delle ricerche della letteratura, in cui emergono modificazioni dell'attività del SNA in soggetti con dolore cronico, questo lavoro si addentra nella ricerca di eventuali cause di tali alterazioni.

Infatti, applicando la manovra del Valsalva, si è voluto non solo valutare l'attività cardiaca in condizione di riposo, ma generare uno stimolo che permetta di evidenziare le capacità di risposta dell'attività cardiaca quando attivata nella sua componente parasimpatica. A questa indagine abbiamo associato così la valutazione delle relazioni esistenti tra modifiche dell'attività del SNA e presenza di alcune variabili socio demografiche e cliniche.

Il primo limite dello studio è quello di aver adottato un tempo di stimolazione (espirazione forzata) ridotta. Infatti, negli studi sperimentali, il tempo generalmente adottato per la valutazione della manovra di Valsalva è quello di 15 secondi (Junqueira J, 2008). Nel nostro studio invece abbiamo adottato la tecnica normalmente utilizzata in condizioni di emergenza, quali quella utilizzata nella subacquea o in caso di blocco di tachicardia parossistica. Anche con questo limite tuttavia si sono evidenziate delle modifiche del SNA come riportato in letteratura. In accordo con Porges (2003) e Buskila (2001) i soggetti con dolore cronico tendono a presentare una iperattività del parasimpatico (nella nostra indagine del vago) che comporta quindi una maggiore tendenza a crisi vagali con fenomeni lipotimici fino a vere e proprie manifestazioni sincopali. Come riportato dai nostri risultati, queste ultime complicazioni possono risultare più probabili in età avanzata ed in presenza di valori pressori minimi elevati. L'attività cardiaca tuttavia risulta essere modificata quando al dolore cronico si associano manifestazioni psicopatologiche caratterizzate

da sintomi depressivo-ansiosi o sintomi dello spettro panico. In queste condizioni la bradicardia osservata può tramutarsi in una disregolazione del ritmo cardiaco che si dissocia dalla modulazione di eventi esterni. Infatti, in queste condizioni, cioè in presenza di dolore in comorbidità con sintomi dello spettro panico, alla normale variazione della frequenza cardiaca in risposta a situazioni esterni (riposo, corsa etc), l'attività cardiaca assume un andamento autonomo insensibile alla stimolazione esterna, come evidenziato dalla scarsa risposta alla manovra di Valsalva. A differenza di alcune ricerche precedenti (Poli e Ciaramella, 2011) i risultati di questo studio evidenziano una scarsa relazione tra presenza di effetti collaterali da farmaci e disturbo di panico se non quando il soggetto presenta un'età più avanzata. Infatti è possibile osservare una maggiore frequenza di effetti collaterali in soggetti più anziani ed in presenza di panico. Come riportato in tab. 8 l'età e la sensibilità alle sostanze (SMS) sembrano influire notevolmente sulla variazione dell'attività cardiaca sia al baseline che in risposta alla manovra di Valsalva.

Altro limite rilevante del nostro studio è quello di non aver registrato mediante ECG l'attività RR con impossibilità di misurare il Valsalva ratio. Infatti mediante tale misura avremmo potuto indagare meglio l'attività del SNA nei soggetti con dolore cronico valutando meglio la bilancia simpatico-parasimpatico nel controllo dell'attività cardiaca.

Bibliografia

- Asmundson, G. J. G. Ph.D.1,* & Katz, J. Ph.D.2 (2009, October). Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depression and Anxiety*, 26: 888-901.
- Barakat1, A., Vogelzangs1, N., Licht1, C.M.M., Geenen2, R., Macfarlane3, G.J., De Geus4, E. J. C., Smit1, H. J., Penninx5, B.W.J.H., & Dekker1, J. (2012, August). Dysregulation of the Autonomic Nervous System and Its Association With the Presence and Intensity of Chronic Widespread Pain. *Arthritis Care & Research*, 64: 1209-1216.
- Baskin PhD, S. M., Lipchik PhD, G. L., & Smitherman PhD, T.A. (2006, October). Mood and Anxiety Disorders in Chronic Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46: S76- S87.
- Battaglini P.P. (2005, Dicembre). *Fisiologia Medica*. Edi. Ermes.
- Beck, A.T., Steer, R. A. (1993). *Beck Anxiety Inventory Manual*. San Antonio.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561-571.
- Buscher1, H.C., Van Goor, H., Sweep, C.G., Lenders, J.W., Wilder-Smith, O.H. (2010, December). Increased sympathetic activity in chronic pancreatitis patients is associated with hyperalgesia. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 24: 362- 366.
- Buskila D. (2001, March). Fibromyalgia, chronic Fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*,13: 117-127.
- Carruthers, B. M., Anil Kumar Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A.M., Basted, A.C., Flor-Henry, P., Joshi, P., Peter Powles,

A.C.P., Sherkey, J. A. (2003). Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol. 11(1).

•Cassano, G.B., Shear, M.K., Michelini, S., Coli, E., Frank, E., Maser, J.D., Mauri, M., Dell'Osso, L. (1997). The Panic- Agoraphobic Spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Psychiatry* 154, vol.6, pp. 27-38.

•Cohen, H., Benjamin, J., Geva, A.B., Matar, M.A., Kaplan, Z., & Kotler, M. (2000). Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res*, 96(1), 1-13.

•Cortelli P. (2011). Clinica, Anatomia funzionale e principi di fisiopatologia per interpretare i test cardiovascolari. Disponibile in: <http://www.accademialimpedismov.it/2011/corsi/corso17.pdf> (2011).

•De Benedittis, G., Corli, O., Massei, R. (1988). Il Questionario Italiano del Dolore (QUID). *Pain*, 33:53-62.

•Di Moccia, & Solano (2009). *Psicoanalisi e neuroscienze. Risonanze interdisciplinari*. Ed. Franco Angeli.

•Diveky, T., Prasko, J., Kamaradova, D., Grambal, A., Latalova, K., Silhan, P., Obereigneru, R., Salinger, J., Opavsky, J., & Tonhajzerova, I. (2013, March). Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. *Psychiatria Danubiana*, 25 (1): 62- 7.

•Diveky, T., Prasko, J., Latalova, K., Grambal, A., Kamaradova, D., Silhan, P., Obereigneru, R., Salinger, J., Opavsky, J., & Tonhajzerova, I. (2012). Heart rate

variability spectral analysis in patients with panic disorder compared with healthy controls. *Neuro Endocrinology Letters*. 33(2):156-66.

- Ercolani, M., Pasquini, L.(2007). *La percezione del dolore*. Il Mulino.
- Farmer, A.D., Coen, S.J., Kano, M., Naqvi, H., Paine, P.A., Scott, S.M., Furlong, P.L., Lightman, S.L., Knowles, C.H., & Aziz, Q. (2014). Psychophysiological responses to visceral and somatic pain in functional chest pain identify clinically relevant pain clusters. *Neurogastroenterology & Motility*, 26:139-148.
- [First, M.B.](#), Spitzer, R. L., Gibbon M. and W., Janet, B.W. (2002). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Friedman*, B. H., & Thayer, J. F. (1998a). Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach. *Biological Psychology*, 47: 243- 263.
- Friedman, B. H., & Thayer J. F. (1998b). Autonomic balance revisited: Panic anxiety and heart rate variability. *Journal of Psychosomatic Research*, 44: 133-151.
- Gockel, M., Lindholm, H., Niemistö, L., & Hurri, H. (2008, May 5). Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40: 355-358 (4).
- Goldberg, D., Williams, P. (1988). *A User's Guide to the GHQ*. London: NFER Nelson.
- Guidetti, V., Galli, F., Fabrizi, P., AS Giannantoni, A.S., Napoli, L., Bruni, O., & Trillo S. (1998, September). Headache and psychiatric comorbidity: Clinical aspects and outcome in a 8-year follow-up study. *Cephalalgia*, 18: 455-462.

- Guy W. (2000). Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Washington, DC: APA.
Modified from: Rush J, et al *Psychiatric Measures*.
- Hegel, M.T., & Ferguson, R.J. (1997, May/June). Psychophysiological assessment of respiratory function in panic disorder: evidence for a hyperventilation subtype. *Psychosomatic Medicine*, 59: 224- 230.
- Junqueira, L.F. (2008). Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Advances in Physiology Education Published*. Vol. 32 no. 1, 100-106.
- Kerns, R.D., Turk, D.C., Rudy, T.E. (1985) The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*; 23: 345-356.
- Kojima, M., Shioiri, T., Hosoki, T., Kitamura, H., Bando, T., & Someya, T. (2004, August). Pupillary light reflex in panic disorder. A trial using audiovisual stimulation. *European Archives of Psychiatric and Clinical Neuroscience*, 254: 242-244.
- Martinez1, M.P., Belloch, A., & Botella C. (1999). Somatosensory Amplification in Hypochondriasis and Panic Disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 6, 46-53.
- Meeus, M.1, Goubert, D., De Backer, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., De Wandele, I., Da Silva, H., & Calders, P. (2013, October). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.*, 43(2): 279-287.
- Pereira, E.A., Lu, G., Wang, S., Schweder, P.M., Hyam, J.A., Stein, J.F., Paterson, D.J., Aziz, T.Z., & Green, A.L. (2010, June). Ventral periaqueductal grey stimulation

alters heart rate variability in humans with chronic pain. *Experimental Neurology*, 223(2):574-81.

•Poli, P., & Ciaramella, A. (2011). Psychiatric predisposition to autonomic and abnormal perception side-effects of ziconotide: a case series study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 14: 219- 224.

•Porges, S. W. (2003). The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Psychology & Behavior*, 79: 503- 513.

•Porges, S. W. (1992, September 3). Vagal Tone: A Physiologic Marker of Stress Vulnerability. *Pediatrics*, 90: 498- 504.

•Prasko, J., Latalova, K., Diveky, K., Grambal, A., Kamaradova, D., Velartova, H., Salinger J., Opavsky, J., & Silhan, P. (2011). Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation - changes during therapy. *Neuro Endocrinology Letters*, 32 (5): 641- 651.

•Price, DD., Bush, F-M., Long, S., Harkins, S.W. (1994). A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*;56(2):217–226.

•Smitherman, T.A., Kolivas, E.D., & Bailey, J.R. (2013, January). Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53: 23-45.

•Thieme, K., Turk, D. C., & Flor, H. (2004). Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables. *Psychosomatic Medicine*, 66: 837- 844.

•Tracey, K. J. (2002). "The inflammatory reflex". *Nature*, 420 (6917): 853–9.

- Van Cauwenbergh, D., Nijs, J., Kos, D., Van Weijnen, L., Struyf, F., & Meeus, M. (2014, May). Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Investigation*, 44: 516- 526.
- Yilmaz, U., Liu, Y.W., Berger, R.E., & Yang, C.C. (2007). Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of Urology*, 177(6): 2174
- Wolff BB. (1984) Methods of testing pain mechanisms in normal man. In: Wall PD, Melzack R editors. *Textbook of pain*, 2nd ed. Edinburgh. UK: Churchill Livingstone; pp 186-194.
- Zygmunt, A., & Stanczyk, J. (2010, March). Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of Medical Science*, 6 (1): 11-18.

Sitografia

- Anxiety and Depression Association of America (ADAA). <http://www.adaa.org/>
- Anxiety & Panic Disorder Center. <http://www.webmd.com/anxiety-panic/>
- Enciclopedia Treccani. <http://www.treccani.it/enciclopedia/medicina>
- International Association for the Study of Pain. <http://www.iasp-pain.org>
- State of Mind. Il giornale delle scienze psicologiche. <http://www.stateofmind.it/2014/12/stephen-porges-intervista-teoria-polivagale>