



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

Emicrania senz'aura

Aspetti psicofisiologici di una patologia epigenetica

Relatrice:

Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Pelosi

Controrelatrice:

Chiar.ma Prof.ssa Olimpia Pino

Laureanda:

Claudia Grimaldi

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Vòlli, e vòlli sèmpre, e fortissimaménte vòlli
(Vittorio Alfieri)

Festina lente
(Svetonio)

Πάθει μάθος
(Eschilo)

Abstract

■ ■ L'emicrania senz'aura è un disturbo neurologico fisiologicamente guidato da circuiti corticali disfunzionali, responsabili di modifiche cerebrali derivanti dalla ciclicità patologica, dalla predisposizione individuale, da fattori genetici, ambientali o da una loro combinazione. L'evoluzione di questa condizione può essere dovuta all'aumento del carico allostatico, mentre l'aggravarsi della frequenza degli attacchi e altri fattori contribuiscono a stati maladattivi nella vita dell'individuo affetto.

I nodi di tale patologia non sono, da ricercare solo nel soma, ma anche a livello psicologico e sociale; difatti è insita in essa una forte marcatura epigenetica.

Un ambiente incapace di accogliere le necessità di questi soggetti tende ad inasprire la condizione di già non facile gestione e rende l'emicrania una delle principali cause di disabilità, risultando in un danno bidirezionale tra ambiente ed individuo.

Un'evoluzione della gestione economico-sanitaria, clinica e socio-culturale di questa complessa patologia renderebbe i cefalalgici capaci di estrinsecare le loro capacità in un giusto equilibrio tra il dare e il ricevere sociale.

🇬🇧 Migraine without aura is a neurological disorder physiologically driven by dysfunctional cortical circuits responsible for cerebral changes due to pathological cyclicality, individual predisposition, genetic and environmental factors, or their combination. The progression of this disorder can be attributed to increased allostatic load, while the worsening frequency of seizures and other factors contribute to maladaptive states in the life of the affected person.

The roots of this pathology are not only to be found in the body, but also on a psychological and social level; it is in fact strongly epigenetic.

An environment that is unable to meet the needs of these people exacerbates an already difficult condition and makes migraine one of the most common causes of disability, leading to bidirectional damage between the environment and the individual.

Further development of the economic, health, clinical and socio-cultural management of this complex condition would enable migraine sufferers to develop their abilities in a balanced interplay between give and take in society.

SOMMARIO

INTRODUZIONE	9
CAPITOLO 1 DE CEPHALALGIA.....	11
1.1 CEFALEE PRIMARIE	11
<i>Emicrania senz'aura: un nembo silente</i>	13
1.2 UNO SGUARDO EPIDEMIOLOGICO.....	21
1.3 UNA PATOLOGIA UMANA	23
1.3.1 <i>Una prospettiva epigenetica</i>	23
1.3.2 <i>Una "malattia sociale"</i>	27
CAPITOLO 2 FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA.....	31
2.1 L'EMICRANIA NEL CORPO: LO STRESS COME CATALIZZATORE	31
2.2 DOLORE E CRONICIZZAZIONE	45
2.2.1 <i>Amigdala</i>	57
2.2.2 <i>Insula</i>	58
2.2.3 <i>Corteccia cingolata anteriore</i>	59
2.2.4 <i>Nuclei del tronco dell'encefalo</i>	61
2.2.5 <i>Talamo e ipotalamo</i>	69
CAPITOLO 3 PSICOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA	75
3.1 L'EMICRANIA NELLA MENTE	75
<i>Ineluttabilità allodinica: il dolore come fattore psicopatologico</i>	75
3.2 COMORBILITÀ PSICOPATOLOGICHE	93
3.2.1 <i>Stress cronico, Maladaptive coping styles, Catastrofismo</i>	93
3.2.2 <i>Ansia e Harm avoidance</i>	103
3.3.3 <i>Depressione e Nevroticismo</i>	112
3.3.4 <i>Alessitimia: Somatizzazione e Fattori emozionali nell'esperienza del dolore</i>	120
CAPITOLO 4 TRA FISIOPATOLOGIA E PSICOPATOLOGIA.....	131
4.1 L'EMICRANIA NELLA VITA QUOTIDIANA	132
4.2 EMICRANIA COME "ALLOSTATIC STATE": MALADAPTIVE STRESS RESPONSE DISEAS.....	135
4.3 TERAPIA INTEGRATA	139
4.3.1 <i>Strategie medico-farmacologiche</i>	140

<i>4.3.2 Strategie psicologiche e comportamentali</i>	<i>148</i>
<i>4.3.3 Strategie coadiuvanti.....</i>	<i>155</i>
CONCLUSIONI.....	165
BIBLIOGRAFIA	175

INTRODUZIONE

L'emicrania senz'aura è un disturbo neurologico fisiologicamente guidato da circuiti corticali disfunzionali, responsabili di modifiche cerebrali derivanti dalla ciclicità patologica, dalla predisposizione individuale, da fattori genetici, ambientali o da una loro combinazione (Maleki et al., 2012).

I meccanismi coinvolti nel processo evolutivo di un attacco di emicrania includono alterazioni ipotalamiche nella fase premonitrice, eccitabilità corticale, attivazione del percorso ascendente del dolore trigeminotalamico durante la fase del mal di testa e possibili cambiamenti corticali durante la fase del postdromo (Andreou & Edvinsson, 2019). In più, i cambiamenti nei percorsi inibitorio-discendenti di modulazione del dolore consentirebbero a più informazioni sensoriali periferiche di raggiungere il cervello tramite la via ascendente trigemino-talamica (Blumenfeld et al., 2021), rendendo disfunzionale la percezione dolorifica.

La cronicizzazione dell'emicrania può essere dovuta alla sensibilizzazione centrale e all'aumento del carico allostatico, mentre l'aggravarsi della frequenza delle cefalee e altri fattori contribuiscono a cambiamenti maladattivi nella transizione dall'emicrania episodica alla sua forma cronica (Borsook et al., 2018). Tuttavia, ad oggi la fisiopatologia di quest'emicrania non è del tutto compresa ed è oggetto di ricerca.

I nodi cruciali di tale patologia non sono, tuttavia, da ricercare solo nel soma, ma anche a livello psicologico e sociale; difatti la marcatura epigenetica in essa è piuttosto forte.

Lungo l'ontogenesi di un individuo possono interfacciarsi una serie di fattori di vulnerabilità alla malattia che possono tanto essere di natura ereditaria o comunque di costituzione fisiologica, tanto psicologici-comportamentali legati al carattere e alle vicissitudini della vita del singolo. Viene presa in considerazione la differenza tra dolore e sofferenza, che dal fisico si ricongiunge allo psichico e dà uno spiraglio di indagine più strettamente psicologica all'algia

emicranica, che tante volte può essere il risultato di una somatizzazione e quindi dell'estrinsecazione "passiva" di stati interni del soggetto sofferente. Tale condizione, infatti, predispone anche a comorbilità psichiatriche, come disturbi d'ansia, affettivi, emotivi e comportamentali.

Il background di questo quadro pare essere un coping maladattivo a stress eccessivi. Lo stress sarebbe implicato sia nelle disfunzionalità neurofisiologiche, a livello dei circuiti legati all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia nei disturbi di adattamento psico-comportamentali, i quali finiscono per danneggiare il soggetto anche nel suo ambiente.

Un ambiente incapace di accogliere le necessità di soggetti con tali difficoltà tende ad inasprire tale condizione di già non facile gestione. L'emicrania è una delle principali cause di disabilità, che comporta un enorme onere socioeconomico (Zobdeh et al., 2023). La spesa sanitaria per questi soggetti è alta e non ci sono ancora giusti accorgimenti socio-culturali-economici per far fronte all'emicrania. Infatti, è necessario che la società sia pronta a riconoscere l'utilità e le capacità dei soggetti con tale affezione, in modo che non siano costretti a sentirsi un peso per se stessi e per gli altri, che possano avere il tempo di rimarginare le loro problematiche e ridurre l'impatto della loro condizione in toto.

Quello che cercherà di spiegare questo elaborato è la complessità della patologia emicranica nelle sue principali sfaccettature e inclinazioni eziopatologiche. Prendendo in prestito le parole di Oliver Sacks, si parlerà di una condizione tanto somatopsichica quanto psicosomatica, sarà *“una meditazione sulla natura della salute e della malattia [...]; una meditazione sull'unità di mente e corpo, e sull'emicrania come manifestazione esemplare della nostra trasparenza psicofisica [...].”* (Sacks, *Emicrania*, pag. 18).

Capitolo 1

DE CEPHALALGIA

1.1 Cefalee primarie

Nell'ambito delle neuroscienze, le cefalee occupano un capitolo importante sia da un punto di vista di ricerca che clinico: un quadro complesso di segni e sintomi che comunemente viene definito sotto il concetto ombrello semplificativo di “mal di testa”. Ciò che racchiude tale insegna è un'arborizzazione di specificità clinico-diagnostiche e di condizioni psicofisiche che possono differenziarsi da individuo a individuo.

Per non incedere eccessivamente in questo “mare magnum”, basta rifarsi alla classificazione della Società Internazionale della Cefalea (IHS, 2013) che suddivide in modo gerarchico tutte le cefalee conosciute a seconda dei tipi e sottotipi. Quattordici gruppi diagnostici sono attualmente riconosciuti e suddivisi in tre macro-suddivisioni:

- **Cefalee primarie:** definite tali quando non se ne riconosce una eziologia patologica alla base. Tra le quali si annoverano l'emicrania, la cefalea muscolo-tensiva, la cefalea a grappolo e le cefalee autonome trigeminali.
- **Cefalee secondarie:** definite tali quando sono attribuibili ad una nota noxa patogena, definite per questo “sintomatiche”.
- **Neuropatie dolorose** craniche e altri dolori oro-facciali.

Anche la ICD-11 (Classificazione Internazionale delle Malattie, versione 11, 2021) della World Health Organization (WHO) contiene una sezione dedicata alle patologie cefalalgiche nel Capitolo sulle malattie del sistema nervoso. Quello primario cronico è definito come dolore in una o più regioni anatomiche che persiste o ricorre per più di 3 mesi ed è associato a

significativa angoscia emotiva o disabilità funzionale (interferenza con le attività quotidiane e la partecipazione ai ruoli sociali) e che non può essere meglio spiegato da un'altra diagnosi. Le condizioni di dolore primario cronico sono considerate malattie a tutti gli effetti e sono viste correlate alla categoria fisiopatologica del dolore nociplastico, definita dall'elaborazione amplificata o dalla ridotta inibizione degli stimoli dolorosi a diversi livelli del sistema nervoso, o entrambe (Henningesen et al., 2022). È una categoria non collegata a una presunta causa somatica (neurologica o reumatologica), né ad una psicologica, ma invita a un **approccio biopsicosociale integrativo** al paziente. Seguendo il pensiero di Sacks secondo cui *“le emicranie sono eventi sia fisici, sia simbolici.”* (Emicrania, 1970, pag. 22), si assume che la sua eziologia sia multifattoriale, con contributi biologici, psicologici e sociali (WHO, 2021). All'interno dell'ICD-11, la codifica di sintomi multipli, dolorosi e non, è presente sotto la categoria di "disturbo di disagio corporeo", caratterizzato da sintomi corporei disagiati per l'individuo e da un'eccessiva attenzione rivolta verso di essi. Similmente al "disturbo da sintomi somatici" nella quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali dell'Associazione Psichiatrica Americana (DSM-5, APA, 2013), la caratteristica psico-comportamentale di "eccessiva attenzione" può giustificare l'inclusione di questa categoria nel “disturbo mentale” nell'ICD-11, costituendo, al contempo, una categorizzazione non appropriata per la maggior parte dei pazienti che sperimentano sintomi somatici (WHO, 2021).

L'interesse del presente lavoro è dedicato alla categoria delle cefalee primarie (dette anche idiopatiche), in particolare a quella delle emicranie.

Emicrania senz'aura: un nembo silente

Tra le algie cranio-facciali primarie, l'**emicrania** è una patologia neurologica benigna probabilmente basata su una disfunzione episodica/cronica dell'eccitabilità cerebrale (Russo et al., 2012).

La fisiopatologia nella transizione dal dolore acuto al dolore cronico è complessa e multifattoriale e coinvolge un'anomala funzionalità di molte regioni cerebrali, dilatazione arteriosa intracranica, attivazione ricorrente (sensibilizzazione) della via del dolore trigeminovascolare e conseguenti cambiamenti strutturali e funzionali in individui suscettibili (Liu et al., 2021). Tali anomalie nell'eccitabilità e nella connettività corticale deriverebbero, ipoteticamente, anche da un fenomeno riferibile come "Cortical Spreading Depression silente" (Hadjikhani et al., 2013). Inoltre, l'esposizione frequente a eventi sgradevoli o stati emotivi negativi porta a una plasticità sinaptica in queste vie del dolore verso la cronicizzazione (Liu et al., 2021; Fig. 1).

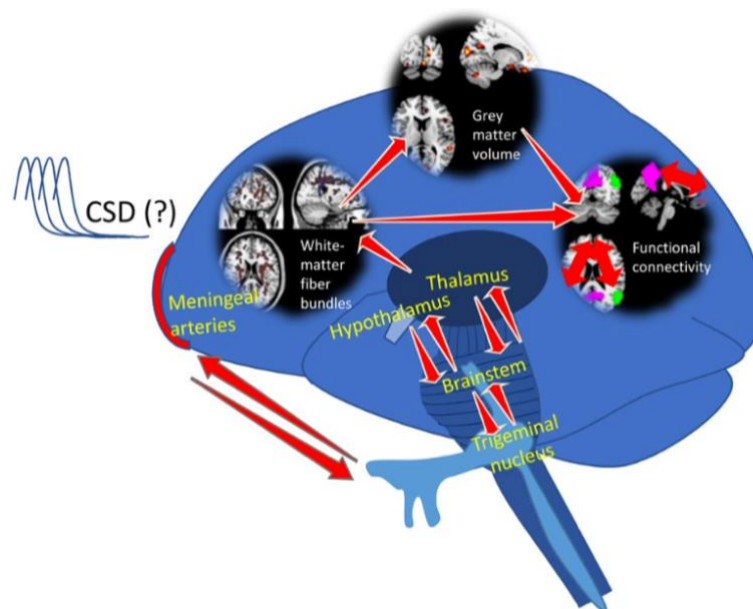


Figura 1. L'emicrania coinvolgerebbe l'irritazione delle terminazioni nocicettive perivascolari meningei e non si sa se ciò sia innescato da depressione corticale diffusa (manifestata con aura o silente senz'aura) o da un'anomala attivazione del nucleo trigeminale spinale o dei sistemi discendenti di controllo del dolore tronco-encefalici. Tali anomalie attiverebbero il sistema autonomo (ipotalamo) poco prima e durante un attacco, impedendo anche di filtrare correttamente le informazioni sensoriale e al sistema nervoso centrale attraverso il talamo. Tali difformità subcorticali, a loro volta, alterano la sostanza bianca e grigia in aree dell'elaborazione del dolore, costituendo le basi anatomiche del processo di "sensibilizzazione centrale" (Modificata da Coppola et al., 2019).

Secondo il consenso attuale, l'emicrania è una condizione eterogenea causata da molteplici variazioni epigenetiche che rendono il cervello iperattivo e ipersensibile; difatti, quando il cervello emicranico viene esposto a fattori scatenanti (e.g. stress, alcuni odori, variazioni delle ore di sonno o ambientali) va in stato di allarme e converte in dolore stimoli che tipicamente non sono dolorosi (Gawde et al., 2023). I componenti neurali e i meccanismi coinvolti nella generazione e nella ricorrenza degli attacchi sono ancora oggetto di studio (Russo et al., 2012). Negli ultimi anni si sono riportati importanti progressi nella conoscenza di questi meccanismi, rendendo possibile approfondire il ruolo di strutture cerebrali come la corteccia, il tronco e il sistema trigeminovascolare (*ibidem*). Col tempo, inoltre, si è formato un crescente corpus di informazioni utili attraverso esperimenti su animali svegli. Il dolore può essere valutato attraverso alterazioni comportamentali, che includono aspetti sensoriali-discriminativi, affettivo-emotivi e cognitivi. Ad esempio, un fenomeno cruciale nell'emicrania come l'allodinia cutanea (cioè nocicezione di stimoli normalmente non dolorosi) è stato osservato in modelli murini (Fig. 2) attraverso la somministrazione periferica del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP, di cui verrà approfondita la natura e l'uso nei capitoli 2 e 4; Vuralli et al. 2019).

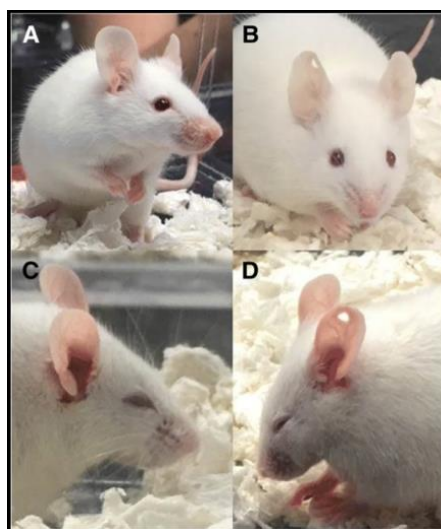


Figura 2. Immagini rappresentative di smorfie spontanee indotte in topi in movimento libero. a) caratteristiche facciali osservate in baseline; b) 30 minuti dopo la somministrazione periferica di soluzione salina; c) e d) 30 minuti dopo la somministrazione di CGRP (Modificata da Vuralli et al., 2019).

L'allodinia è un consistente fattore di stress per l'individuo che la vive. A tal proposito, uno studio condotto da Avona e colleghi (2020) ha dimostrato che lo stress indotto nei topi produce un'iperalgia simile a quella dell'emigrania con un aumento della risposta ai relativi triggers. Per quanto riguarda le alterazioni comportamentali spontanee, come l'aumento della pulizia, il freezing, il battito delle palpebre, la diminuzione della locomozione, del consumo di cibo o acqua osservate durante le "crisi", forniscono ancora poche informazioni sulla localizzazione e sulla modalità del dolore (*ibidem*).

L'emigrania può essere suddivisa in due sottogruppi: quella con aura (sintomi neurofisiologici focali che di solito precedono o talvolta accompagnano il mal di testa) e quella senz'aura (IHS, 2013). La frequenza degli attacchi è stata utilizzata per differenziare ulteriormente l'emigrania episodica (attacchi con o senza aura che si verificano da 1 a 14 giorni al mese per >3 mesi), in cui il dolore e i sintomi associati all'evento pre-, peri- e post-ictale sono acuti e scompaiono completamente, e quella cronica (attacchi che si verificano >15 giorni al mese per >3 mesi). La divisione del disturbo riflette un deterioramento crescente delle condizioni di un paziente, poiché la forma cronica è associata a maggiori caratteristiche comorbide (Borsook et al., 2012). Circa il 6% degli emigranici progredisce a cefalee episodiche ad alta frequenza, caratterizzate da 105-179 giorni di cefalea all'anno e circa il 2,5% dei pazienti con emigrania episodica sviluppa un'emigrania cronica, che è anche più resistente al trattamento (*ibidem*).

Secondo l'attuale comprensione fisiopatologica, gli attacchi emigranici sono divisi in quattro fasi: fase prodromica, fase dell'aura (nell'emigrania con aura), fase del mal di testa e fase postdromica (Zobdeh et al., 2023). La fase prodromica, prima dell'inizio effettivo del mal di testa, di solito inizia 48-72 ore prima di un attacco di emigrania con sintomi comuni come affaticamento, rigidità del collo, fotofobia, sbadigli, desiderio di cibo, astenia, irritabilità, umore deflesso, difficoltà di concentrazione, ed è caratterizzata da un'attivazione ipotalamica e un

aumento del tono parasimpatico (*ibidem*). Nonostante il loro ruolo cruciale, i sintomi premonitori hanno ricevuto scarsa attenzione nella letteratura medica, potendo anche comprendere una vasta gamma di cambiamenti cognitivi, psicologici e fisici che precedono l'attacco (Russo et al., 2012). Sintomi neurologici transitori, noti come “aura dell'emicrania” (tipicamente alterazioni visive), che durano di solito non oltre un'ora e che si verificano subito prima dell'inizio del mal di testa; la fase dell'aura si verifica in quasi il 30% dei pazienti con emicrania e si lega probabilmente alla diffusione corticale depressiva (CSD), un fenomeno neurale caratterizzato da una fase breve di eccitazione seguita da una lunga fase di inibizione dell'attività neuronale, che si propaga lentamente attraverso la corteccia, partendo solitamente dall'area occipitale (correlata a un massiccio afflusso di sodio e calcio, insieme a un efflusso di potassio e ATP, che possono legarsi all'attivazione delle terminazioni trigeminali perivascolari). La fase del mal di testa è caratterizzata da dilatazione dei vasi meningei, scatenando infiammazione e dolore pulsante. Questo accade con l'attivazione del sistema trigeminovascolare e dalla trasmissione sensoriale di segnali nocicettivi, rilasciando CGRP, glutammato e ossido nitrico, nonché l'attivazione dei nocicettori vascolari e meningei, provocando risposte maladattive dei neuroni afferenti durali della divisione oftalmica trigeminale. L'attacco dura dalle 4 alle 72 ore e può essere accompagnato da nausea, vomito, fotofobia, fonofobia e allodinia (Zobdeh et al., 2023). Per tutto ciò, il paziente, generalmente, durante un attacco **emicranico**, sente la necessità di stare coricato e in assenza di qualsiasi stimolazione e spesso la vita quotidiana viene compromessa. Una volta passato il dolore bisogna fare i conti con la fase postdromica che può includere sintomi neuropsichiatrici (come ansia, irritabilità, sbadigli), sensoriali (ipersensibilità) e altri sintomi (astenia e sonnolenza, difficoltà a concentrarsi, rigidità del collo) che possono durare anche un giorno (Andreou & Edvinsson, 2019; Fig. 3); Non a caso, questa fase è comunemente conosciuta tra i pazienti come “sbronza da emicrania” (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022).

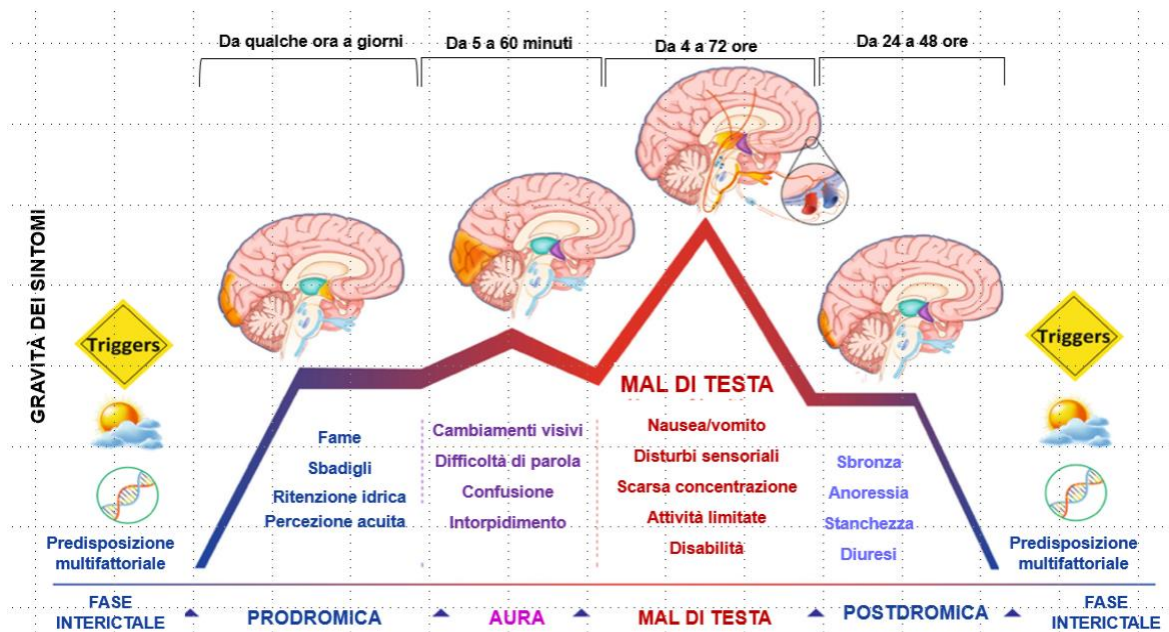


Figura 3. L'emicrania è un disturbo ciclico con una complessa sequenza di sintomi in ogni attacco. Un intero attacco può arrivare a durare sette giorni, comprendendo una fase prodromica, aura, cefalea e una fase postdromica. La fase prodromica, con segni che durano da diverse ore a giorni, si manifesta nell'80% dei pazienti; l'aura con sintomi neurologici transienti si manifesta fino a un'ora in un terzo dei pazienti. La fase cefalalgica con i suoi sintomi associati dura tra quattro ore e tre giorni. La fase postdromica di recupero può durare anche due giorni (Modificata da Andreou & Edvinsson, 2019).

Considerando la complessa fenomenologia di un attacco emicranico, c'è il rischio che con l'utilizzo di fMRI non si osservi un fenomeno funzionale strettamente correlato all'origine di esso, ma un epifenomeno secondario dovuto ad altri meccanismi neuronali che potrebbero essere rilevabili solo nella fase prodromica dell'emicrania (come l'attivazione compensatoria dei sistemi anti-nocicettivi, un meccanismo che mantiene l'attività neuronale associata all'anticipazione, all'aspettativa e ad altri fattori cognitivi legati al dolore; Russo et al., 2012). È indiscussa, quindi, l'idea che un attacco emicranico sia il risultato di una catena di eventi che porta a questa sindrome clinica. Scenari clinici convergenti, dati di neuroimaging e risultati sperimentali neurofisiologici indicano che l'eccitabilità, la plasticità e il metabolismo neuronale fluttuanti rappresentano il substrato fisiopatologico del ciclo emicranico. Il tutto, accoppiato a uno squilibrio tra la riserva energetica e il carico di lavoro cerebrale, innesca il sistema trigeminovascolare, guidando la propagazione e il mantenimento della crisi (Barbanti et al., 2020); pur restando l'origine degli attacchi di emicrania enigmatica.

In questo quadro, la corteccia cerebrale emerge come protagonista cruciale in un disturbo che si colloca tra neuroscienze e vita quotidiana. L'emicrania simboleggia il paradosso di un disturbo adattativo cronobiologico che colpisce individui dotati di maggiore adattabilità sociale, culturale ed economica (*ibidem*).

I sintomi accompagnatori e la durata delle crisi sarebbero già sufficienti per chiarire perché l'emicrania sia una patologia invalidante che condiziona la socialità, le relazioni familiari, l'attività lavorativa e lo studio. Questo disturbo va oltre il semplice dolore alla testa e guardarlo dalla prospettiva del paziente può fornire spunti raramente esplorati da altre metodologie di ricerca: si evidenzia, infatti, la necessità di dati qualitativi (Nichols et al., 2017), come l'impatto sulla vita e sulla psiche del soggetto, il dolore individuale e i cambiamenti fluidi che caratterizzano questo genere di condizioni.

Riguardo alle origini di questo male, dalle ricerche su gemelli monozigoti, si sa che la predisposizione genetica da sola non è sufficiente perché si manifesti l'emicrania. Mentre un gemello ha l'emicrania, l'altro può non presentarla, nonostante abbiano lo stesso DNA (escludendo mutazioni somatiche ed epigenetiche). Ciò dimostra l'importanza dei fattori ambientali, infatti, circa il 50% del rischio è genetico e il 50% è ambientale (tra cui fattori psicosociali; Olesen, 2022). Tali fattori determinano anche la frequenza e la gravità degli attacchi nel corso di lunghi periodi di tempo. Avendo una base multifattoriale, diversi geni possono interagire con fattori intrinseci all'individuo (come l'ambiente ormonale) e/o con fattori esogeni (come stress psicosociali, cambiamenti geoclimatici, alimentazione), generando diverse forme cliniche della malattia (Antonaci et al., 2011). La maggior parte degli attacchi è, quindi, spiegata da una combinazione di diversi fattori, indipendenti ma simultanei, endogeni ed esogeni (Fig. 4). Pertanto, si spiega perché l'emicrania sia presente in alcuni individui e non in altri e perché si presenti durante alcuni periodi di vita (Olesen, 2022). Tali fattori dovrebbero

quindi essere i principali obiettivi degli sforzi preventivi al fine di ridurre la prevalenza delle cefalalgie primarie (Lebedeva et al., 2017).

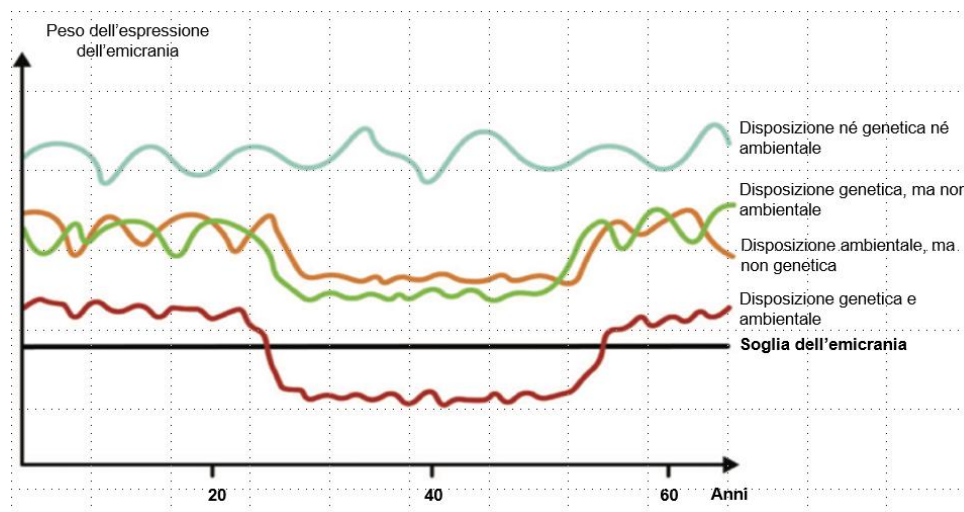


Figura 4. Traiettorie dell'emicrania nel ciclo di vita (Modificata da Olesen, 2022)

Per meglio chiarire la differenza tra emicrania con aura e senz'aura, si precisa che le manifestazioni auratiche sono sintomi neurologici, gastrointestinali e sensoriali autonomi focali e reversibili (alcuni di questi sintomi comprendono flash di luce, punti ciechi, formicolio nelle mani o nel viso, difficoltà del linguaggio e problemi motori). Anche altre patologie (neoplasia del lobo occipitale, epilessia) possono presentarsi con sintomi visivi predominanti come l'aura, e, quindi, costituire diagnosi differenziali per quella emicranica (Gawde et al., 2023).

L'emicrania con aura è considerata una forma più aggressiva, almeno sulla base delle modificazioni cerebrali osservate (come una connettività funzionale ridotta rispetto ai pazienti senz'aura; Moulton et al., 2014). Alla base dell'aura si ipotizza ci sia una CSD, un evento anomalo caratterizzato da una lenta propagazione dell'onda di depolarizzazione delle cellule neuronali e gliali corticali, seguita da una depressione dell'attività elettrica (Zobdeh et al., 2023). A livello epidemiologico, è stato osservato un maggior numero di casi con sintomo auratico nei pazienti con cefalea episodica (Gawde et al., 2023). Quindi, è sì più aggressiva, ma

è, a livello temporale-cumulativo, meno disabilitante. Come suggerito da Sacks (1970), l'aura è un fenomeno di tale riflessione ed esplorazione da meritare un approfondimento a parte non da poco. Anche perché, oltre il fatto di comprendere "allucinazioni" semplici e complesse, include anche un aspetto meno indagato a livello medico-scientifico, cioè "*stati emotivi intensi, disturbi dell'ideazione, dislocazioni della percezione spaziale e temporale, vari stati stuporosi, deliranti, simili a trance*" (Sacks, 1970, pag. 103). Perciò, non si indugerà oltre su tale questione.

Rispetto a quella con aura, un'**emicrania senza aura** è un attacco ricorrente di cefalea della durata di 4-72 ore; tipicamente pulsante, di intensità moderata-grave, peggiora con l'attività fisica e si accompagna a nausea, fotofobia e fonofobia (Gawde et al., 2023). Quando incide in una forma cronica, questi sintomi si ripetono in un loop continuo e in archi temporali più ristretti, portando a conseguenze nella vita quotidiana non indifferenti. Sono stati identificati diversi fattori che predispongono alla sua cronicizzazione, tra cui predisposizione genetica e cambiamenti epigenetici in combinazione con fattori ambientali (eventi stressanti, depressione, abuso di farmaci sintomatici e la stessa elevata frequenza di attacchi), ipotizzando che ciò abbassi la soglia per crisi successive, creando un loop a feedback positivo (Zobdeh et al., 2023). La cronicizzazione dell'emicrania è stata concepita in termini di un modello di transizione (Fig. 5), utilizzato per definirla come una malattia dinamica che può progredire in entrambe le direzioni (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022).

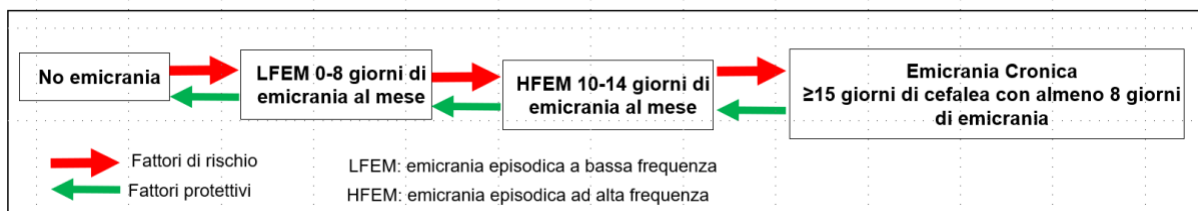


Figura 5. Esempificazione della cronicizzazione dell'emicrania come modello di transizione (Modificata da Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022).

Insomma, i meccanismi clinici e fisiopatologici dell'emicrania non sono statici e si evolvono continuamente. La suscettibilità epigenetica potrebbe essere responsabile di tali cambiamenti, sebbene fino ad oggi non si sia fatta luce su come tali alterazioni genetiche possano essere responsabili della fisiopatologia o di meccanismi evolutivi (Andreou & Edvinsson, 2019).

Come se non bastasse, un tale disturbo cronico è associato a maggiori comorbidità psichiatriche, mediche e psicologiche (tendenze al perfezionismo, alla nevrosi, all'aggressività repressa e all'umore melanconico), suggerendo basi genetiche comuni (Liu et al., 2021). A loro volta, le comorbidità gravano ulteriormente sul dolore e sul numero di episodi di cefalea, costituendo anch'esse un fattore di rischio per la trasformazione in forma cronica (Antonaci et al., 2011). Questi aspetti verranno discussi più avanti (Capitolo 3).

1.2 Uno sguardo epidemiologico

L'emicrania è stata inserita al 2° posto tra i disturbi più comuni e come causa principale di “anni vissuti con disabilità” dallo Studio sul Carico Globale delle Malattie (GBD, 2016) e come 3^a causa di disabilità al mondo al di sotto dei 50 anni. Si ritiene che un'ampia varietà di fattori precipitanti possa scatenare un attacco e la loro incidenza in diverse popolazioni, mostrando coerenza clinica dell'emicrania nella specie umana. Il legame comune tra i fattori scatenanti identificati sembra essere una difficoltà intrinseca ad adattarsi ai cambiamenti interni ed esterni; non a caso, lo stress è stato indicato come il fattore precipitante più comune, come anche le modifiche nella vita quotidiana (saltare pasti, disturbi del sonno, fluttuazioni ormonali; Peroutka, 2014). Tuttavia, la comprensione dei processi fisiopatologici e dei circuiti neurali coinvolti nella cronicizzazione dell'emicrania è ancora in evoluzione (Liu et al., 2021).

Il dolore cronico, con una prevalenza del 20-30%, è una delle principali cause di sofferenza umana in tutto il mondo, poiché non sono ancora state sviluppate terapie efficaci, specifiche e

sicure (De Ridder et al., 2021). Basta pensare al fatto che solo la metà dei soggetti affetti riceve un'appropriata diagnosi della propria condizione e circa un terzo riceve trattamento (Gawde et al., 2023). In questo quadro, il mal di testa viene considerato come una delle principali cause di morbilità, con conseguenze sociali, occupazionali e familiari, che determina assenteismo sul lavoro e a scuola, problemi psicologici, disturbi comportamentali, limitazioni delle attività quotidiane; per questo è essenziale valutarne l'effetto sulla qualità della vita oltre alla diagnosi (*ibidem*). La forma cronica emicranica interessa il 2% della popolazione globale ed è una condizione estremamente gravosa per i pazienti, le loro famiglie e la società (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2022).

È stata trovata una prevalenza di questa malattia in base al sesso, all'etnia, ai guadagni. Nel Regno Unito, si perdono circa 25 milioni di giornate lavorative all'anno a causa dell'emicrania, stimando, inoltre, che costi all'economia oltre 5 miliardi di sterline all'anno (Sullivan et al., 2016). Negli Stati Uniti, si stima che oltre 45 milioni di persone siano colpite; di questi, circa il 4% sviluppa emicrania cronica (Liu et al., 2021). A livello italiano, si stima che oltre sei milioni di persone ne soffra, con una prevalenza di circa il 18% nelle donne e il 6% negli uomini (3:1; Simoniello, 2019). Insomma, l'emicrania è, a tutti gli effetti, un problema di salute pubblica con un enorme impatto sia sul singolo malato che sulla società.

Per mitigare autonomamente il carico della loro condizione, gli emicranici dovrebbero cercare di evitare tutti gli stimoli che potrebbero essere associati ai loro mal di testa. Un consiglio, chiaramente, molto più facile a darsi che a farsi per una serie di ragioni, tra cui il fatto che molti dei fattori precipitanti noti non sono essenzialmente o facilmente evitabili (come cambiamenti ormonali o climatici, stress psico-sociale, stanchezza). È ben noto che le terapie sono più efficaci quando utilizzate precocemente nel corso di un attacco di emicrania, per questo è importante che i soggetti affetti siano consapevoli dei *triggers*, in modo da poter aumentare la probabilità di un intervento terapeutico precoce (Peroutka, 2014). Oltre ciò, nella pratica

medico-clinica attuale pochi operatori sanitari hanno il tempo o le risorse per identificare e gestire i potenziali fattori scatenanti per ciascun paziente, nonostante l'elenco dei potenziali approcci di gestione per i fattori scatenanti dell'emicrania sia ampio, tra terapie farmacologiche e non (*ibidem*). Questo aspetto verrà approfondito nel Capitolo 4, dedicato alle terapie integrate.

La vasta eterogeneità dell'emicrania spiega come la grande popolazione di chi ne soffre include pazienti che vivono una vita quasi normale e altri che lamentano una grave disabilità (Antonaci et al., 2011). Il riconoscimento di questo fatto richiede un approccio integrato nella classificazione, diagnosi e trattamento di questi individui (Henningsen et al., 2022). Attualmente, i sistemi sanitari non riescono a sviluppare piani di gestione personalizzati dettagliati. L'emicrania è una condizione gravosa che può perdurare decenni nella vita di una persona e dove la comprensione dei fattori scatenanti, portando anche a un effetto minimo sulla gravità, durata o frequenza degli attacchi, può recare un beneficio a vita considerevole. Perciò, gli sforzi volti a mitigare tali fattori avranno il potenziale per migliorare significativamente la gestione dell'emicrania, impedendo al paziente di raggiungere la soglia teorica che innesca l'attacco di emicrania (Peroutka, 2014).

1.3 Una patologia umana

1.3.1 Una prospettiva epigenetica

Per quanto in ambito medico si possa considerare l'emicrania idiopatica una patologia primaria e di natura somatopsichica, in realtà, da un'analisi dell'ampia letteratura a riguardo, ciò non si può ritenere con assoluta certezza. Pertanto, si suppone più corretto, allo stato dell'arte, considerare tale patologia come "epigenetica", ovvero, che tanto in essa sia implicata una vulnerabilità a livello genetico, quanto tale vulnerabilità possa estrinsecarsi solo con l'intervento di un'infausta combinazione di eventi nell'arco dell'ontogenesi individuale.

In questo paragrafo non verranno trattati i meccanismi epigenetici da un punto di vista strettamente biochimico-istologico, ma da un'angolazione psico-comportamentale, pur tenendo a mente che alla base dello sviluppo di un certo fenotipo ci sono procedimenti complessi a livello di espressione o repressione genetica.

Attraverso l'approccio neurocostruttivista (Karmiloff-Smith, 1992) viene recuperato il costrutto piagetiano secondo cui lo sviluppo cognitivo sia un processo di crescente differenziazione e specializzazione dell'organismo, grazie a continui scambi bidirezionali tra individuo e ambiente. Per colmare il divario tra cambiamenti nel fenotipo e cambiamenti che non incidono sul genotipo, Waddington nel 1957 cercò di illustrare questo concetto attraverso una raffigurazione esemplificativa (Fig. 6) che rappresenta il cosiddetto "creode" (espresso attraverso il "paesaggio epigenetico"), paragonando lo sviluppo ontogenetico al percorso di una sfera che ha di fronte a sé diverse traiettorie percorribili. Via via che lo sviluppo procede, la sfera avanza e il paesaggio diventa ricco di altri possibili percorsi (evolutivi) a seconda delle condizioni ambientali in cui la sfera viene a trovarsi. Insomma, lungo lo sviluppo, a partire da uno stato iniziale, avviene una progressiva specificazione degli esiti evolutivi possibili, attraverso continui scambi tra individuo e ambiente.

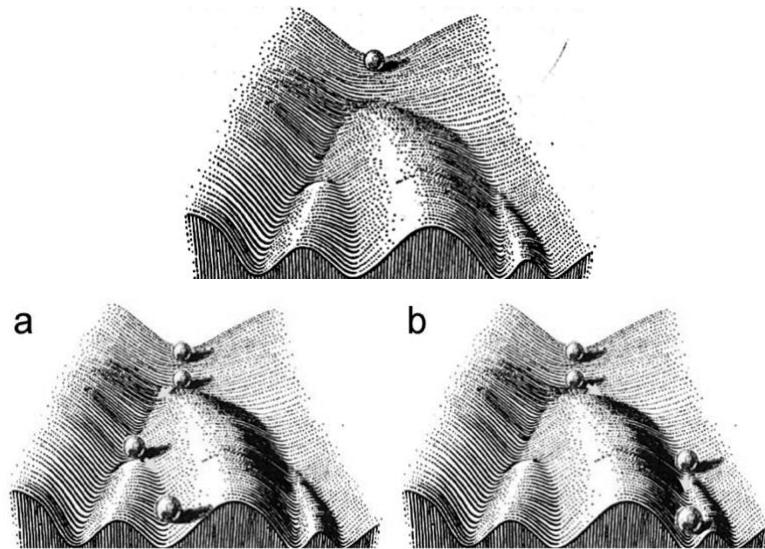


Figura 6. *Paesaggio epigenetico. Il percorso seguito dalla sfera corrisponde alla storia di sviluppo di un individuo. C'è una prima alternativa, verso destra o verso sinistra. Una volta presa una direzione, a seconda del suo andamento la sfera potrà prendere ulteriori direzioni, cambiando costantemente il suo percorso (Modificata da Waddington, 1957).*

Riprendendo l'idea di un'interdipendenza tra fattori genetico-biologici e fattori ambientali nello sviluppo del comportamento, delle funzioni psicologiche e delle strutture organiche che li consentono (concetto di epigenesi probabilistica coniato da Gottlieb nel 1991), il neurocostruttivismo sottolinea come lo sviluppo cognitivo non sia un'estrinsecazione di informazioni nei geni attraverso un mero processo maturativo, quanto piuttosto un processo attivo, attraverso cui i geni interagiscono con l'ambiente producendo strutture biologiche e capacità con complessità e differenziazione sempre maggiori (Valenza & Turati, 2019). L'epigenetica è, insomma, un meccanismo attraverso cui l'ambiente influenza i nostri geni, e quindi il nostro cervello e il nostro corpo. L'esposizione a fattori di rischio (fumo, dieta, stress, attività o inattività fisica) può favorire lo sviluppo di malattie a cui si è predisposti e che rimarrebbero latenti in altri contesti evolutivi. Ciò accade tanto nella sfera puramente fisico-corporale quanto nel caso dei disturbi nella sfera psico-comportamentale. Eventi avversi possono essere percepiti in modo differente da individui diversi e possono avere o meno effetti negativi duraturi in funzione del livello di resilienza o vulnerabilità individuale. Esperienze diverse, cervelli diversi, comportamenti diversi.

Ciò che consente all'ambiente di modificare in maniera duratura il comportamento di un soggetto sono, quindi, meccanismi epigenetici che contribuiscono a cambiamenti **plastici adattivi** o **maladattivi** in diversi circuiti neurali, regolando la paura, la reattività emotiva, la ricompensa (*rewarding*) ed il comportamento sociale. Tra i meccanismi epigenetici, la metilazione del DNA e le modificazioni degli istoni hanno profondi effetti sulla regolazione dell'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA sottostante; tali modificazioni possono essere ereditabili o di natura indotta. Insomma, i meccanismi epigenetici contribuiscono allo sviluppo dei fenotipi delle malattie mediando l'effetto dei fattori ambientali sull'espressione genica (Cámara et al., 2021). In questo quadro si inserisce la natura enigmatica dell'origine di cefalee primarie come l'emicrania senz'aura, in cui diversi fattori sembrano svolgere un ruolo nella sua eziologia. Anche se la genetica gioca un ruolo considerevole nell'emicrania, non sono ancora stati elucidati i meccanismi esatti che sottendono le associazioni genotipo-fenotipo (Zobdeh et al., 2023).

I trattamenti attuali per l'emicrania, sia sintomatici che preventivi, non sono del tutto efficaci; eppure, per alcuni pazienti con emicrania cronica, lo stato di malattia è reversibile: il 26% torna alla forma episodica entro due anni (Gallardo et al., 2023). Pertanto, è essenziale individuare i fattori predisponenti per identificare nuovi bersagli al fine di sviluppare trattamenti più efficaci e capire come l'epigenoma può essere alterato da fattori ambientali come stress, dieta e tossine, influenzando, a sua volta, lo sviluppo e il rischio di malattia (Cámara et al., 2021). Chiaramente, l'interazione tra background genetico e ambiente epigenetico è più rilevante durante periodi critici di sviluppo, come l'infanzia, finanche la vita intrauterina, dove c'è plasticità elevata (Zobdeh et al., 2023).

L'epigenetica offre la possibilità di studiare i meccanismi sottostanti il dolore cronico, consentendoci così di colmare una lacuna nelle nostre capacità esplicative. Un certo numero di

processi epigenetici in diverse regioni del sistema nervoso centrale è correlato al dolore infiammatorio o neuropatico nei modelli animali. Nella ricerca di associazioni tra epigenetica ed emicrania, è stata trovata la metilazione del gene correlato al peptide calcitoninico (noto per il suo ruolo nella sensibilizzazione neuronale; Iyengar et al., 2017).

Tuttavia, anche i fattori psicologici sono importanti nell'esperienza del dolore: per esempio, la paura del dolore può contribuire al mantenimento dei suoi sintomi. L'ansia e lo stress prevedono il dolore cronico nel lungo termine e possono mediare la vulnerabilità ad esso. I meccanismi di apprendimento sono in grado di facilitare e mantenere uno stato di ipereccitabilità del sistema nervoso centrale (fattore predittivo e mediatore nel dolore cronico). Le avversità e lo stress psicologico nelle prime fasi di vita durante e lungo lo sviluppo causano livelli più elevati di paura e ansia negli adulti e aumentano il rischio di sviluppare dolore cronico (Polli et al., 2019). I meccanismi epigenetici, in questo contesto, potrebbero fornire il processo biologico attraverso cui, in alcuni soggetti, la paura, ad esempio, sembra più facile da imparare, o spiegare perché le risposte allo stress siano potenziate in alcuni più che in altri. Lo stress è in grado anche di facilitare l'eccitabilità neuronale e favorire la sensibilizzazione centrale cerebrale, tramite l'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale (HPA) e il rilascio di glucocorticoidi (facilitando, eventualmente, il dolore; *ibidem*). Questo è un aspetto che verrà approfondito nel Capitolo 2. Pertanto, l'esposizione allo stress psicologico potrebbe indurre cambiamenti epigenetici, a loro volta in grado di influenzare le risposte allo stress (*ibidem*).

1.3.2 Una “malattia sociale”

La cefalea è un sintomo aspecifico che può avere molte cause e che diventa invalidante quando si protrae nel tempo; in questo caso il dolore assume connotati gravosi, tali da influire negativamente sulla vita della persona (Censis, 2019, https://www.censis.it/sites/default/files/downloads/Sintesi_2019.pdf). In territorio italiano, nel

2020 è stato approvato in via definitiva dal Senato il testo unificato del disegno di legge n.302 (ora legge 81/2020) per il riconoscimento della cefalea cronica come malattia invalidante. Esso punta a riconoscere la cefalea cronica come “malattia sociale” quando ha forma cronica o continua ed è diagnosticata da uno specialista da almeno un anno. Nello specifico, si definisce "malattia sociale" una malattia che presenta una certa diffusione e frequenza, dimostrando una significativa incidenza di morbosità e mortalità, con necessità di cura prolungate e con un onere economico per il singolo e per la società (<https://www.cefalea.it/sezione-blog/intervista-rosamaria-gaudio.html>).

Con decreto dell'ex Ministro della salute Roberto Speranza, si prevede l'individuazione di progetti finalizzati a sperimentare metodi innovativi di presa in carico delle persone affette da cefalea. «La cefalea non è un mal di testa passeggero, ma una tra le malattie più invalidanti, con alti costi sociali ed economici. Con questa legge chi ne soffre potrà godere di tutele sociali e lavorative», commenta Paola Boldrini, capogruppo democratico in commissione Sanità e firmataria di uno dei ddl (https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=86895), e continua affermando ciò è avrà il suo peso, dal momento che chi ne soffre riscontra non poche complicazioni, spesso non viene creduto e si ritrova a dover assumere farmaci senza effetti a lungo tempo, con un costo annuo di circa 2.600€ a paziente, alimentando difficoltà personali e professionali. Con questa legge la patologia sta ottenendo un riconoscimento a livello nazionale e la dignità, quantomeno, di una diagnosi corretta. Quello a cui si cerca di puntare, attualmente, è l'inserimento nei Livelli essenziali di assistenza, cosicché il Sistema sanitario nazionale possa garantire diagnosi precoci efficaci, cure, attività di prevenzione e di sensibilizzazione.

La cefalea primaria cronica, quale patologia invalidante e refrattaria alle attuali terapie, arriva a limitare o compromettere gravemente e cronicamente la capacità di far fronte agli impegni socio-lavorativi. «Cardine del provvedimento in esame è il riconoscimento della patologia

come malattia sociale. Su certe problematiche vi deve essere la più ampia convergenza.»», ha convenuto il senatore Raffaele Mautone, componente della Commissione Sanità (*ibidem*).

La difficoltà di documentare la disabilità e l’impatto sulla qualità di vita delle cefalee croniche, assieme ad una tendenza a sottovalutarne l’importanza socio-economica, non ha reso celere questo riconoscimento a livello socio-sanitario.

In questo modo, sarà possibile accertare sempre meglio la dimensione epidemiologico-statistica della malattia, maggior precisione anamnestica e circostanziata e il costo socio-economico legato ad essa. In altre parole, tale definizione permetterà di sviluppare una maggior sensibilità alla problematica clinica e, di conseguenza, alle ricadute medico-legali per consentire il riconoscimento dei diritti di natura previdenziale, nonché l’inserimento della patologia nei Livelli Essenziali di Assistenza. Tuttavia, la classificazione di una patologia come “sociale” non comporta l’automatica assegnazione di una percentuale d’invalidità, che, invece, ha bisogno di una stadiazione per eventuali considerazioni. A tal proposito, la Regione Emilia-Romagna ha redatto un documento per la “Tutela medico-legale delle cefalee” grazie al quale il cittadino, affetto da qualsiasi forma di cefalea, può formulare richiesta di invalidità per analogia, riferendosi alle diverse forme legislative di tutela previste, il che permette di accedere non a benefici economici, ma ad agevolazioni sul luogo di lavoro (ad esempio, usufruire di assenza retribuita per causa di malattia) (<https://www.cefalea.it/sezione-blog/intervista-rosa-maria-gaudio.html>).

Va evidenziato che, nonostante le difficoltà riscontrate nella comprensione del fardello di tale condizione per l’individuo e nella regolamentazione della materia, il riconoscimento della cefalea primaria cronica come “malattia sociale” apre la strada ad una migliore specificità dell’attività clinica-specialistica, portando accessibilità alla terapia e ad interventi medico-legali meno faticosi (*ibidem*).

Capitolo 2

FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

2.1 L'emicrania nel corpo: lo stress come catalizzatore

L'emicrania è una condizione patologica complessa che coinvolge strutture craniche algosensibili in uno “stato” di alterata eccitabilità e di disfunzione dei meccanismi centrali che controllano il dolore (Michels et al., 2021). Nonostante gli attacchi emicranici siano definiti a livello clinico, la loro effettiva fisiopatologia è in gran parte sconosciuta (Tedeschi et al., 2015). Il processo emicranico è, secondo le parole di Gowers, “...molto misterioso... vi è una forma peculiare di attività che sembra diffondersi come le increspature sulla superficie di uno specchio d'acqua [...] ... là dove sono passate le onde, rimane uno stato simile a un disturbo molecolare delle strutture” (Sacks, 1970, pag. 306).

Generalmente, in letteratura, vengono ipotizzate due teorie fisiopatogenetiche (Bernstein & Burstein, 2012):

- La teoria vascolare in cui la vasodilatazione meningea rilascia neuropeptidi e sostanze pro-infiammatorie che sensibilizzano i neuroni periferici e centrali del sistema trigemino-vascolare, causando il tipico dolore pulsante da emicrania.
- La teoria neurogenica dovuta all'attivazione del sistema trigemino-vascolare, interessando le fibre trigeminali che innervano i vasi meningei ed altre strutture del tronco, rilasciando sostanze pro-infiammatorie.

È ancora oggetto di dibattito se l'emicrania sia un disturbo del sistema nervoso centrale o un disturbo vascolare o forse entrambi (Olesen, 2022).

Oltre ad alterazioni funzionali del cervello, sono state riportate variazioni chimiche, di connettività e volumetriche multi-regionali nella materia bianca e grigia, nonché una disfunzione del metabolismo energetico nei pazienti rispetto ai controlli (Szabo et al., 2022). Tali variazioni possono essere rilevate anche intercriticamente, mostrando una progressione che raggiunge una soglia nel periodo preictale oltre cui inizia l'attacco di emicrania (*ibidem*). Queste alterazioni possono anche essere attribuite ai diversi stati di malattia (ad esempio, durata della emicrania, intensità del dolore, frequenza degli attacchi e risposta al trattamento), oltre a predisposizioni genetiche ed una serie di triggers che rendono i soggetti suscettibili agli attacchi (Andreou & Edvinsson, 2019).

Dato che l'emicrania pare essere una patologia peculiare umana (“*specificamente foggata per esprimere le necessità dell’essere umano e del suo sistema nervoso*”, Sacks, 1970, pag. 40), la neocorteccia ne rappresenta il candidato naturale. Gli umani hanno un gran numero di neuroni corticali (nell’unità delle decine di miliardi) e una straordinaria velocità di conduzione, che contribuiscono alla loro capacità unica di elaborazione le informazioni. In particolare, la **corteccia prefrontale** (PFC) è cruciale per le funzioni intellettuali, sociali, cognitive ed emotive e sembra essere necessaria per lo sviluppo dell'emicrania, dal momento che lo stress psicosociale, importante scatenante, è mediato proprio da essa e dalle sue connessioni con l'amigdala (Orem et al., 2019). L'efficienza della PFC diminuisce nel corso della vita, manifestando alterazioni nella plasticità, nella connettività e nella ramificazione dendritica; difatti, il gruppo di Barbanti (2020) nota che la prevalenza dell'emicrania diminuisce in questo contesto.

L'attacco di emicrania potrebbe quindi essere visto come la conseguenza di una sproporzione tra input travolgenti elaborati da una neocorteccia iperattiva che influenza strutture filogeneticamente più antiche (*ibidem*). Perciò, esso simboleggia il costo di uno sforzo adattativo in individui predisposti e che ne soffrono, quindi di una complessa integrazione

emozionale-cognitiva che può portare a un aumento della risposta allo stress emotivo. Le alterazioni cognitive, comprese le perdite di memoria, di attenzione e l'impairment delle funzioni esecutive frontali per l'emicranico, sono una lamentela comune sia durante gli attacchi di emicrania che nei periodi intercritici (Russo et al., 2012). Finora la relazione tra i meccanismi della malattia e le compromissioni cognitive non è ancora del tutto compresa.

Tuttavia, il processo dell'emicrania non inizia con i sintomi, bensì con i suoi scatenanti, in particolare, i trigger più comuni, tra cui fame, odori, suoni, luci intense e, crucialmente, lo stress influiscono molto a livello frontale, come anche fluttuazioni fisiologiche ormonali, privazione di sonno e fattori emotivi, riducendone la connettività funzionale e aumentandone l'eccitabilità (Barbanti et al., 2020). Ad ogni modo, non è chiaro come s'innesci un attacco emicranico, è uno dei dubbi più importanti nella neuroscienza di questa patologia (De Tommaso et al., 2021). L'anormale responsività corticale ed elaborazione sensoriale possono costituire il marchio del cervello emicranico e, con un sovraccarico sensoriale ed una riserva energetica ridotta, possono innescare il sistema trigemino-vascolare, inducendo cefalea (*ibidem*).

Un attacco di emicrania può iniziare nel cervello, ad esempio in associazione con lo stress o l'ansia, ma può anche iniziare a causa di fattori extracerebrali endogeni, come variazioni negli ormoni femminili o la fame, oppure di fattori ambientali esterni, come sostanze tossiche (Olesen, 2022; Fig. 7). Coppola (2019) sottolinea che l'emicrania ha anche una componente genetica che rende il cervello vulnerabile alla malattia e comporta caratteristiche distintive, rispetto a chi non ne soffre, che in presenza di fattori esterni o interni, possono scatenare cefalea.

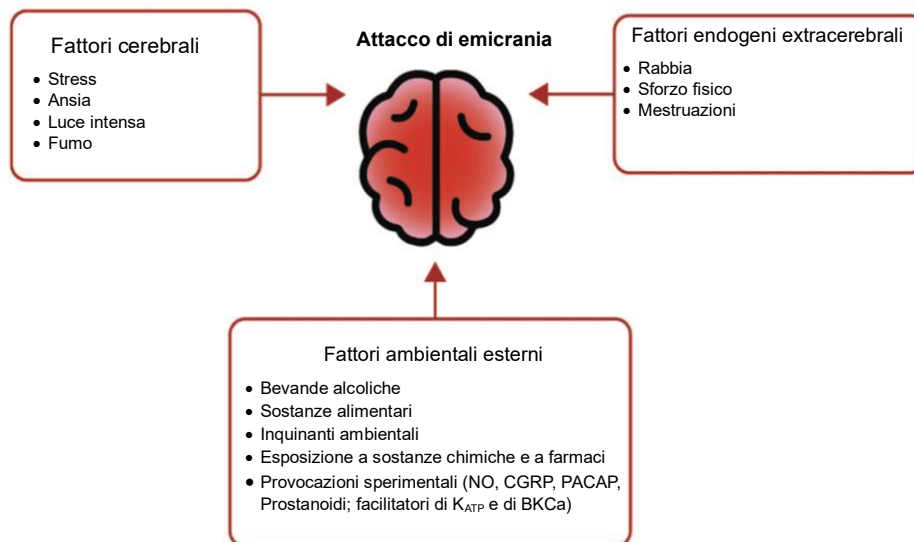


Figura 7. Fattori cerebrali ed extracerebrali precipitanti di un attacco emicranico (Modificata da Olesen, 2022)

La regolazione epigenetica, dunque, contribuisce ai cambiamenti cronici nei tessuti cerebrali, potenzialmente predisponendo allo sviluppo dell'emicrania (Zobdeh et al., 2023).

L'emicrania potrebbe essere un modello valido per analizzare il ruolo della funzione/disfunzione di un tratto (una caratteristica del sistema psicofisiologico intrinseca alla predisposizione genetica/biologica dell'individuo) nel contesto delle alterazioni di stati dell'ambiente interno ed esterno (correlati al carico della malattia, come la durata, l'intensità, se acuto o cronico, la responsività al trattamento, a sintomi satelliti o ad altri fattori secondari concorrenti; Peng & May, 2019). Il fenomeno della progressione dell'emicrania è un esempio di interazione stato-tratto, secondo Szabo et al. (2022), in cui lo stato predominante guida un tratto sottostante che porta alla trasformazione o cronicizzazione della malattia: ad esempio, la sensibilità allo stress e il carico ambientale possono influenzare l'insorgenza e il mantenimento degli stati di emicrania, ma gli attacchi ricorrenti possono essere anche correlati all'esperienza di emozioni negative e stress.

Il dolore è incluso in un'ampia circuitazione di emozione/ricompensa/motivazione responsabile della sopravvivenza degli individui attraverso l'apprendimento, il *decision making*, l'adattamento allo stress e l'*evitamento del danno* (Borsook et al., 2018). Difatti, il cervello è l'organo centrale dello stress e, in quanto tale, è in grado di rilevare situazioni stressanti o potenzialmente tali e reagire attraverso risposte comportamentali e fisiologiche che, a loro volta, a seconda delle circostanze e delle caratteristiche individuali, possono risultare adattative o disadattive (McEwen & Gianaros, 2011). Le modifiche neuronali ed ormonali associate allo **stress** e la percezione della risposta psicologica ad esso possono avere molteplici relazioni con l'emicrania. Lo **stress** può provocare la comparsa di nuovi episodi di emicrania, può agire come fattore di rischio per gli attacchi, può amplificare la disabilità e/o il carico della malattia e può contribuirne alla cronicizzazione; inoltre, gli stessi attacchi e il conseguente impatto possono costituire essi stessi uno stressor, creando un circolo vizioso (Stubberud et al., 2021).

Dati di *neuroimaging* confermano lo stress come manifestazione dell'attivazione premonitrice delle regioni di elaborazione del dolore che anticipa le crisi e che comporta risposte al dolore significativamente più elevate rispetto ai controlli (Schulte & Peng, 2019).

I cambiamenti funzionali, che si verificano per i ripetuti attacchi emicranici, possono essere spiegati attraverso un modello di *maladaptive feedforward allostatic cascade* (Tedeschi et al., 2015), perchè l'allostasi è un metasistema che ha lo scopo di mantenere la fitness dell'organismo portandolo a sopravvivere attraverso l'adattamento (McEwen & Gianaros, 2011). Di contro, l'*allostatic load* e/o *overload* (carico e/o sovraccarico allostatico) sono condizioni legate al graduale logoramento di quest'impalcatura (Borsook et al., 2012).

Dunque, in letteratura si ritiene che la cefalalgia di stampo emicranico derivi da una **disregolazione** intrinseca di natura **allostatica** che comporta conseguenze a *feed-forward* sulle capacità cerebrali di regolazione fisiologica che si ripercuotono sul sistema tutto dell'individuo,

nonché sul suo comportamento. Pertanto, essa dovrebbe essere considerata una malattia del cervello e non semplicemente una sindrome da dolore acuto ricorrente (Tedeschi et al., 2015).

L'allostasi rappresenta il processo di adattamento alle sfide ambientali, mediato dagli ormoni, neurotrasmettitori, citochine e altre molecole segnalatrici e, quando tali processi risultano insufficienti, persistentemente attivati o protratti oltre lo stressor, si manifesta un danno cerebrale e corporeo, come persistente ipercortisolemia ed elevata infiammazione (spiegando, così, il maggiore rischio di patologie cardiovascolari, sindromi metaboliche, obesità, cancro, disturbi mentali, vulnerabilità immunologica e declino cognitivo in individui sottoposti a stress cronico; Keynejad et al., 2019).

Le risposte allo stress comprendono un complesso intreccio di processi molecolari, ormonali, neuronali e comportamentali (Zobdeh et al., 2023). Nello specifico, quando si percepisce una minaccia, l'organismo risponde dirottando energia dal sistema digestivo e immunitario verso i muscoli, in preparazione per eventuali reazioni di fuga o lotta, con conseguente aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e del ritmo respiratorio (Bear et al., 2016). Uno dei principali effettori della risposta individuale allo stress è l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che in collaborazione del ramo simpatico e parasimpatico del sistema nervoso autonomo, viene regolato dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo che, rilasciando corticotropina (CRH), segnala all'ipofisi anteriore di secernere l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), che a sua volta stimola il rilascio plasmatico di glucocorticoidi da parte delle ghiandole surrenali, oltre alla secrezione di adrenalina e noradrenalina. Il tutto può anche indurre cambiamenti persistenti nella metilazione del DNA (*ibidem*) (Fig. 8).

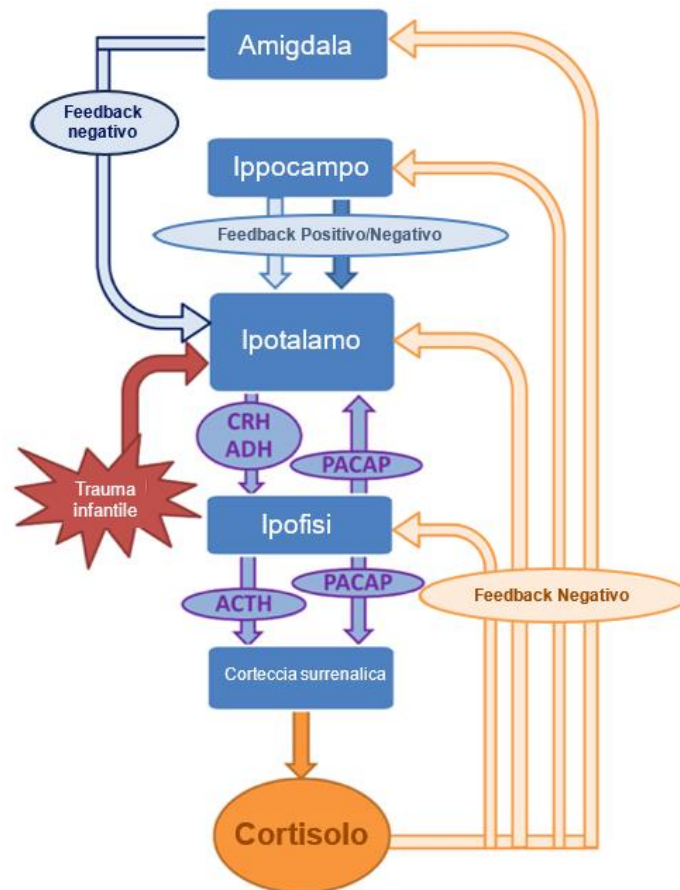


Figura 8. Nell'asse HPA la secrezione ipotalamica di CRH è considerata la prima risposta ad una minaccia fisica o psicologica. Ciò stimola la secrezione dell'ACTH dall'ipofisi, promuovendo il rilascio di cortisolo da parte della corteccia surrenale in una cascata a feed-forward. Il cortisolo è controllato da un feedback negativo dall'ipofisi, l'ipotalamo e l'ippocampo (Modificata da Keynejad et al., 2019)

Incrementi acuti di cortisolo sono utili per promuovere la sopravvivenza del più adatto, come parte della risposta fight-or-flight. Tuttavia, l'esposizione cronica allo stress ne mina gli effetti benefici; perciò, un'anomala reattività di questo asse neuroendocrino può avere un impatto sulle difese dell'individuo contro agenti esterni e stati psicologici cronici (Stubberud et al., 2021).

In particolare, l'ipercortisolemia può associarsi a cambiamenti nella plasticità sinaptica, ridotta neurogenesi, atrofia neuronale ed eccessivo rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e/o proinfiammatori (i quali potrebbero corrompere il sistema analgico), aggravando il tutto (Keynejad et al., 2019).

Sebbene diversi percorsi neurochimici possano essere coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania, i meccanismi **dopaminergici** sembrano svolgere un certo ruolo, tant'è che

l'ipotalamo (una sede dopaminergica) modula l'attivazione del percorso trigemino-talamico ascendente (lo sbadiglio è un sintomo prevalente durante i prodromi dell'emicrania, oltre alla risposta a situazioni di stress; Andreou & Edvinsson, 2019). I neuroni dopaminici, oltre che del reward, sono responsabili del sistema di allerta e una loro sottoregolazione per stress cronico contribuisce alla sensibilità dei soggetti al dolore legato a stimoli emotivi (Borsook et al., 2018). Dove il dolore acuto attiva la trasmissione della dopamina nei circuiti mesolimbici potenziandone il rilascio e/o l'attività dei suoi recettori, il dolore cronico esercita un'azione opposta riducendone la neurotrasmissione, accompagnandosi a minor capacità di provare gioia e piacere, carenza di reward e di coping (Elman & Borsook, 2016). Meccanismi di apprendimento e incentivazione anomala come questi vengono sinergizzati dalla sensibilizzazione allo stress, creando processi antiricompensa in cui l'esposizione al dolore aumenta la risposta successiva a se stesso e allo stress. Tutto ciò porta a **carico allostatico** per neuroadattamenti pervasivi come anedonia, assegnazione di un valore motivazionale eccessivo al dolore e apprendimento aberrante (difficoltà ad estinguere il significato motivazionale dei segnali condizionati al dolore) che si riflettono principalmente in affetto negativo e l'interpretazione di tutto il dolore come danno da evitare, come asserisce Borsook nel 2018.

Oltre ai cambiamenti funzionali, è stato segnalato da diversi studi di neuroimaging che l'emicrania si accompagna a cambiamenti nel cervello dal livello morfologico e sinaptico (coinvolgendo sia materia bianca che grigia, da studi di Diffusion Tensor Imaging e Voxel-Based Morphometry), al livello delle reti neuronali a grande scala, in funzione a stimoli esterni ed interni, che evolvono nel tempo nei pazienti affetti da emicrania (Coppola et al., 2019).

Pare che i cambiamenti strutturali nel cervello degli emicranici senz'aura si evolvano nel corso del ciclo di emicrania, tra fasi ictali e interictali, indicando una plasticità strutturale progressiva anomala che può avere un ruolo evolutivo nella progressione della malattia e nella disabilità

associata, ma per accertare ciò sono necessari ulteriori studi per comprendere la natura evolutiva ed eziologica di questi cambiamenti (Andreou & Edvinsson, 2019).

Considerando che le modifiche morfometriche della micro- e macrostruttura cerebrale possono riflettere una ristrutturazione dei circuiti neurali attraverso cambiamenti nella plasticità e nelle connessioni neuronali, in presenza di alterazioni associate all'emicrania, la comunicazione tra le aree coinvolte nell'elaborazione corticale del dolore risulta alterata, coinvolgendo nelle sue fasi reti neurocognitive correlate all'interazione dolore-cognizione (Coppola et al., 2019). Ciò potrebbe essere dovuto alla ricorrenza degli attacchi oltre che alla gravità clinica, ma, potrebbe anche riflettere una vulnerabilità intrinseca del cervello affetto e costituire la base fisiopatologica dell'incapacità di far fronte a condizioni quotidiane cognitivamente impegnative a causa della presenza o aspettativa del dolore: una predisposizione genetica potrebbe influenzare sia la struttura del cervello che i suoi schemi di connettività, riscontrandolo anche in pazienti pediatrici/adolescenti affetti da emicrania (Colon et al., 2019).

A livello comportamentale, le modifiche strutturali e la connettività funzionale alterata delle aree criticamente coinvolte nel processo di eventi salienti e che svolgono funzioni di controllo cognitivo inibitorio possono causare incapacità di autoregolarsi e distogliere l'attenzione dal dolore, il che nel tempo potrebbe rafforzare ulteriormente condotte e strategie maladattive nei pazienti affetti da dolore cronico (Hubbard et al., 2014).

Grazie ai progressi significativi nella caratterizzazione dell'emicrania come disturbo cerebrale e nell'identificazione di cambiamenti funzionali in diverse aree del cervello durante le varie fasi di un attacco di emicrania, è possibile asserire che durante le fasi intercritiche e critiche, viene manifestata una marcata ipereccitabilità che porta il cervello a reagire in modo atipico o aberrante a stimoli esterni e interni (ad esempio, molti pazienti riportano che luce, odori o rumori accentuano la nocicezione) (Andreou & Edvinsson, 2019). Tale ipereccitabilità può

essere riconducibile ad una carenza di neurotrasmettitori inibitori (come GABA) e/o ad un incremento di quelli eccitatori (come glutammato) (Maleki et al., 2012) infatti una sua anomala concentrazione è stata documentata in molti pazienti senz'aura (Barbanti et al., 2020). Tuttavia, essa potrebbe conseguire alla malattia e non esserne un fattore causale, secondo Andreou e Edvinsson (2019).

Dunque, l'eccitabilità corticale dell'emicranico è peculiare, con uno squilibrio critico tra neurotrasmissione corticale-sottocorticale eccitatoria-inibitoria (soprattutto nelle reti correlate al dolore), che varia durante le fasi dell'emicrania, comportando cambiamenti nella connettività funzionale tra le aree coinvolte nella genesi, nel mantenimento e nell'evoluzione di questa patologia (De Tommaso et al., 2021).

Combinando approcci di neuroimaging strutturale e funzionale negli emicranici, è possibile valutare come le anomalie strutturali cerebrali e la connettività delle reti intrinseche siano correlate. Uno dei metodi utilizzati per studiare questa riorganizzazione in condizioni patologiche è la *resting-state functional connectivity* (RS-FC), tecnica di fMRI per rilevare le correlazioni temporali tra aree funzionalmente correlate senza che il soggetto debba svolgere un task, in cui i segnali BOLD si organizzano in *resting-state networks*. È importante sottolineare che questo approccio offre solo un'indicazione indiretta della connettività neurale. Nel dolore cronico il *default-mode network* (DMN), quello delle funzioni esecutive centrali (CEN) e la rete di salienza (SN) risultano alterati, suggerendo che il dolore abbia un impatto diffuso sulla funzione cerebrale oltre la percezione del dolore stesso (Tessitore et al., 2013). La coordinazione di queste reti svolge un ruolo chiave nella regolazione di risposte neurali sottese a funzioni cerebrali fondamentali e la sua aberrazione starebbe alla base di caratteristiche cliniche e cognitive di vari disturbi psichiatrici e neurologici (Nekovarova et al., 2014)

La DMN, che include i nodi prefrontale mediale e cingolo posteriore, è attiva durante il riposo ed è stata definita "rete negativa del compito", poiché mostra una de-attivazione durante compiti

cognitivamente impegnativi (Hubbard et al., 2014). Al contrario, la CEN, che include aree come la prefrontale dorso-laterale e la parietale posteriore, è definita come "rete positiva del compito", poiché è principalmente attivata durante tasks che richiedono l'allocazione di risorse attentive guidata da obiettivi esterni e cognizione di ordine superiore, infatti, gli stati cognitivi che attivano la DMN di solito disattivano la CEN e viceversa (*ibidem*). La SN, che include i nodi del cingolo anteriore ed insula anteriore, può essere coinvolta nell'analisi di specifici input comportamentali esterni o interni, assegnando la rilevanza appropriata agli stimoli per un continuo processo di elaborazione e modulazione del dolore (Russo et al., 2020). Essa potrebbe essere coinvolta anche nella modulazione, regolando le richieste cognitive di origine interna o esterna nel passaggio tra le altre due reti in competizione funzionale, in risposta a stimoli salienti mediati da input dopaminergico mesencefalico, influenzando la loro attivazione anticorrelata, cioè attivando l'una disattivando l'altra (Nekovarova et al., 2014; Fig. 9).

L'accoppiamento della rete di salienza con la default-mode potrebbe favorire la mentalizzazione guidata internamente proteggendo da stimoli esterni dirompenti o concorrenti e attenuando la rete esecutiva. Allo stesso modo, lo scollegamento della seconda rete dalla prima promuoverebbe il coinvolgimento funzionale con la terza e agevolare lo spostamento dell'attenzione verso eventi esterni salienti. Nel contesto dell'emicrania, i pazienti hanno mostrato una connettività ridotta tra la default-mode e la rete esecutiva, ma maggiore con quella di salienza, correlandosi all'intensità del dolore, allo sviluppo di allodinia, alla frequenza degli attacchi e alla durata della malattia. Questi risultati indicano modelli di connettività atipica nei pazienti associati al coinvolgimento delle reti cognitive e somatosensoriali alla base, che possono riflettere una generale ipervigilanza e/o una maggiore attenzione verso eventi salienti, come il dolore, oltre ad una sensibilità agli stimoli trigger dell'emicrania (Hubbard et al., 2014).

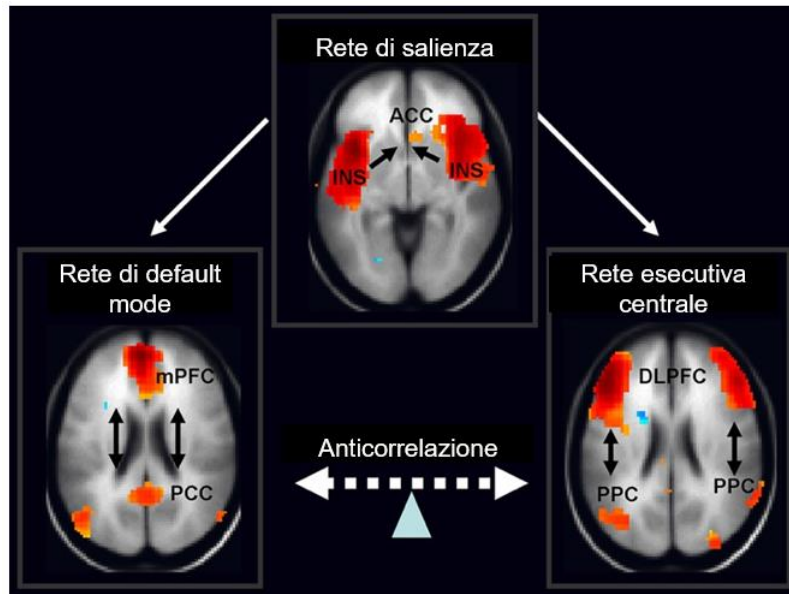


Figura 9. Rappresentazione del modello delle tre reti che comprende la rete del default mode (DMN), la rete di salienza (SN) e la rete esecutiva centrale (CEN). [ACC: corteccia cingolata anteriore; IINS: insula; mPFC: corteccia prefrontale mediale; PCC: cingolo posteriore; DLPF: prefrontale dorso-laterale] (Modificata da Nekovarova et al., 2014)

Nelle attuali descrizioni neuroscientifiche delle reti cerebrali, gli antecedenti di questa vulnerabilità includono non solo fattori genetici e biologici, ma anche lo stress durante l'infanzia e le esposizioni ambientali (Henningsen et al., 2022).

In particolare, nei pazienti con emicrania senz'aura (MwoA), è stata osservata una riduzione della connettività funzionale:

- nelle regioni **prefrontale** e **temporale** della rete di default-mode, la PFC media la percezione del dolore e fa fronte alle esperienze stressanti tramite controllo cognitivo, mentre la temporale alla risposta affettiva all'esperienza del dolore e l'integrazione degli input da diverse modalità sensoriali (Tessitore et al., 2013). La forza della connettività funzionale durante gli attacchi di emicrania sembra sia correlata negativamente con l'intensità del dolore cefalico (Russo et al., 2017), collimando col fatto che queste aree sono coinvolte nelle funzioni sensoriali-discriminative, cognitive e integrative del dolore all'interno della rete del dolore neurolimbico (Maizels et al., 2012). La DMN influisce sul comportamento in risposta all'ambiente in modo predittivo, quindi, è una rete correlata alle

esperienze stressanti individuali e alle strategie di coping per favorire l'adattamento, richiedendo buona parte dell'energia del metabolismo cerebrale, attraverso elevata glicolisi ed uno squilibrio tra produzione e utilizzo di ATP (Tessitore et al., 2013). Quando i nodi di questa rete (prefrontale mediale e cingolo posteriore) non funzionano adeguatamente, aumenta la vulnerabilità nell'affrontare esperienze stressanti e causa un'aberrante integrazione multisensoriale scatenando allodinia (coinvolgendo sensibilizzazione trigeminale; Russo et al., 2020).

- nelle regioni **fronto-parietali** della rete esecutiva (nel giro frontale medio e nella corteccia cingolata anteriore che sono aree coinvolte sia nella percezione e modulazione del dolore che nell'attenzione, nell'anticipazione, nella valutazione del premio e della novità, nelle prestazioni e nel monitoraggio di conflitti ed errori; *ibidem*).

Le funzioni esecutive sono processi cognitivi di alto livello coinvolti in diversi aspetti delle esperienze quotidiane individuali e che, per questo, richiedono il coordinamento e l'orientamento degli obiettivi di vari sotto-processi (flessibilità cognitiva, presa di decisioni, pianificazione, utilizzo del feedback, memoria a breve e lungo termine, adattamento), direzionando l'attenzione verso stimoli pertinenti, mentre le scelte comportamentali vengono valutate in base alle richieste di omeostasi di base e contesto (Russo et al., 2012).

Modifiche nella connettività funzionale della CEN potrebbero essere complici di un malfunzionamento esecutivo in cui i soggetti faticano ad elaborare correttamente contingenze ad alta richiesta, intensificando la risposta cerebrale adattativa, risultando come fattore di rischio per cefalee (Tedeschi et al., 2015), tant'è che nella forma cronica emicranica, l'intensità del dolore correla negativamente con la forza di questa connettività funzionale (*functional connectivity*, FC) (Coppola et al., 2019).

- nelle aree responsabili della rilevazione e integrazione di segnali salienti nella SN. Inoltre, è stato osservato che la rete di salienza assume centralità nella forma cronica, presentando

maggior connettività con l'**ipotalamo**, che è coinvolto nella generazione delle crisi e del mantenimento nel tempo della patologia (*ibidem*).

È stato suggerito che diverse modulazioni potrebbero verificarsi all'interno della SN: mentre alcuni nodi sono meno connessi all'aumentare della frequenza degli attacchi, altre aree mostrano una connettività funzionale più sincrona/aumentata (ACC e aINS), rappresentando forse il surrogato neurale per la sensibilizzazione centrale e il substrato disfunzionale che porta eccessiva attribuzione di rilevanza a stimoli normalmente non rilevanti (allodinia cutanea) (Russo et al., 2020).

Queste anomalie funzionali, ciononostante, non sembrano essere correlate a cambiamenti strutturali del cervello né a deficit esecutivo-cognitivi clinicamente rilevanti, ma a un deterioramento subclinico delle funzioni cognitivo-esecutive, ad una disfunzione antinocicettiva che causa maggior vulnerabilità allodinica e ad una **risposta cerebrale maladattiva ai fattori di stress**, che sembra caratterizzare i pazienti con emicrania (Russo et al., 2017). Non è ancora possibile determinare se questi risultati siano causa o conseguenza del dolore cronico, ma possono essere considerati un biomarker per la vulnerabilità nell'esperienza del dolore e del disagio corporeo (Henningsen et al., 2022).

In conclusione, basandoci su questi dati, si ritiene che i pazienti con emicrania senz'aura, sebbene privi di evidenti deficit cognitivo-esecutivi, possono sperimentare un certo grado di difficoltà nella vita quotidiana, rendendoli più inclini, in base al noto ruolo dello stress come trigger, allo sviluppo di ulteriori attacchi. Infatti, la vita di tutti i giorni comporta una serie di processi complessi, tra cui il mantenimento degli obiettivi attuali, l'allocazione delle risorse di attenzione, il monitoraggio delle prestazioni, l'inibizione di stimoli o di risposte irrilevanti, la rilevazione di errori e l'aggiustamento successivo del comportamento (Russo et al., 2012).

2.2 Dolore e cronicizzazione

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore definisce il dolore come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale, sottolineandone la natura soggettiva e legata a fattori biologici, psicologici e sociali (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#Pain>). Tuttavia, questa definizione, nella sua snellezza, non coglie appieno la complessità del dolore, poiché molte condizioni croniche non possono essere spiegate in termini di patologia tissutale e l'emicrania ne è un esempio indicativo. L'emicrania è, infatti, una patologia dolorosa e la caratteristica che porta al riconoscimento del suo male è proprio il dolore riferito da chi ne viene afflitto. Il cervello dei soggetti che ne soffrono presenta un'anomala elaborazione degli input sensoriali, perciò, essa viene considerata un disturbo del cervello (Russo et al., 2018). L'emicrania ha numerose fasi, tra cui intercritica, premonitrice, aura, cefalea e postdromica, nelle quali s'interfaccia una complessa dinamica tra regioni cerebrali e, nonostante diversi studi (ad esempio, Bernstein & Burstein, 2012) abbiano esaminato le soglie del dolore negli emicranici sia durante gli attacchi che nei periodi intercritici, questo resta un elemento purtroppo oggi non esaustivamente esplorato.

Nonostante i notevoli progressi compiuti nel tempo sulle conoscenze riguardanti le cefalee, non si è ancora riusciti ad identificare gli esatti circuiti cerebrali responsabili dell'elaborazione e della codifica della percezione clinica del dolore in questa patologia. Diversi fattori, tra cui fluttuazioni dell'attività neuronale, abitudini del sonno, attenzione, stati cognitivi, emotivi, aspettative del dolore e, non meno importante fra tutti, lo stress, possono influenzare la sensazione dolorosa inter- e intra-individuale (Russo et al., 2018).

Va sottolineato che la percezione del dolore è un'esperienza sensoriale complessa che viene elaborata in una rete di aree corticali distribuite (la cosiddetta **neurolimbic pain network**) in

cui la codifica e la valutazione degli input dolorosi dipendono dalla loro interazione funzionale (Stankewitz & May, 2011).

Si potrebbe definire l'emicrania come una disfunzione cerebrale primaria causata da anomalie funzionali dovute alla sensibilizzazione del **pathway nocicettivo trigeminovascolare** che variano sulla scorta delle diverse fasi del ciclo emicranico, che si accompagnano a cambiamenti reversibili nella micro e macrostruttura delle reti corticali (*ibidem*) (ma le cose potrebbero non stare solo così, come si vedrà nel terzo capitolo del presente elaborato, in cui s'interfacciano gli aspetti psicopatologici che coadiuvano questa condizione neurologica).

Il dolore emicranico a livello clinico-anamnestico è più simile al dolore viscerale che al dolore somatico generalmente indotto dalla stimolazione del dolore sperimentale (Russo et al., 2012) e tende ad avere una natura pulsante e di solito si intensifica durante attività fisiche che aumentano la pressione intracranica, come chinarsi o tossire, associandosi, a volte, alla comparsa di nausea, ipersensibilità alla luce (fotofobia) e ai suoni (fonofobia) (Bernstein & Burstein, 2012). Sintomi meno comuni includono: avversione agli odori (osmofobia), vertigini, vomito, affaticamento, iperemia congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, sbadigli frequenti (Schulte et al., 2017). Un attacco di emicrania può essere scatenato da fattori endogeni, come cambiamenti ormonali, stress psicosociale, disturbi del sonno o stato di appetito, oppure da fattori esogeni, come l'assunzione di alcuni cibi o la stimolazione di diverse modalità sensoriali (Bernstein & Burstein, 2012). L'attacco può essere preceduto da anomalie visive, sensoriali, motorie e/o del linguaggio, soprattutto nell'emicrania con aura (*migraine with aura*, MwA) o può iniziare improvvisamente senza segni di avvertimento, caratteristica dell'emicrania senz'aura (*migraine without aura*, MwoA) (*ibidem*).

È stato dimostrato, sempre da questo gruppo di ricerca che durante l'attacco emicranico la soglia del dolore per stimoli meccanici e termici cutanei diminuisce significativamente nella maggior parte dei pazienti. Questa ipersensibilità cutanea, conosciuta come **allodinia cutanea**

(*cutaneous allodynia*, CA), nell'emicrania è spesso riscontrata nell'area perioculare (*ibidem*); In fase ictale, i pazienti notano CA durante attività apparentemente innocue come pettinarsi, indossare occhiali o appoggiare la testa sul cuscino. Tra i motivi di questa condizione dolorosa si ritiene possa esserci una sensibilizzazione dei neuroni trigeminovascolari presenti nel corno dorsale midollare, che elaborano gli stimoli sensoriali provenienti dalla dura madre e dalla pelle perioculare (*ibidem*). Di norma, i pazienti affetti da emicrania all'inizio non manifestano CA, ma col tempo possono sviluppare sensibilità nel susseguirsi delle crisi; secondo gli stessi autori, ciò suggerirebbe che gli attacchi ricorrenti abbiano un impatto cumulativo sulla funzionalità del **percorso trigeminovascolare**, aumentando suscettibilità alla **sensibilizzazione centrale**. A sua volta, la sensibilizzazione centrale aggravandosi progressivamente, per un deficit di inibizione-facilitazione della dinamica nocicettiva, potrebbe contribuire a fenomeni di cronicizzazione e altre anomalie nella nocicezione (e.g. iperalgesia) (Russo et al., 2018).

In generale, si dimostra un aumento della sensibilità nei pazienti con emicrania rispetto agli HC, rivelando nei primi un coinvolgimento atipico delle strutture del sistema nocicettivo (Russo et al., 2012); sistema che comprende vie ascendenti e discendenti spinali e una rete centrale di strutture cerebrali, tra cui il tronco, i nuclei talamici e le strutture limbiche come amigdala, ipotalamo, insula e corteccia cingolata anteriore (Stankewitz & May, 2011). Questa rete centrale, conosciuta come "matrice del dolore" (*pain matrix*), è soggetta ad una modulazione dinamica dall'alto verso il basso grazie a meccanismi cerebrali anti-nocicettivi; meccanismi questi non solo associati all'anticipazione e all'aspettativa del dolore, ma anche influenzati da fattori cognitivi (Russo et al., 2012).

Una parte dei pazienti affetti da emicrania episodica sperimenta una frequenza degli attacchi inferiore ai 15 giorni al mese per 3 mesi, il che non di rado prelude la cronicizzazione della patologia secondo la ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders), portando ad

un aumento della frequenza delle cefalee, una maggiore comorbidità e un carico patologico più grave (Olesen et al., 2013). Nella pratica clinica è stato identificato che sia gli attacchi ricorrenti di mal di testa che altri fattori di rischio per la trasformazione dell'emicrania (abuso di farmaci, ansia e depressione) promuovono un'alterata modulazione del dolore dall'alto verso il basso e il rilascio atipico di molecole nocicettive, aggravando la sensibilizzazione trigeminale indotta da ripetuti input nocicettivi. Tale ipersensibilità fa progredire l'emicrania episodica verso un loop cronico (Su & Yu, 2018) (Fig. 10). Tra questi, l'abuso di farmaci rappresenta il fattore esogeno più comune, caratterizzando la cefalea MOH (*medical overuse headache*), mentre risulta più complesso comprendere i fattori endogeni che comportano la cronicizzazione (May & Schulte, 2016).

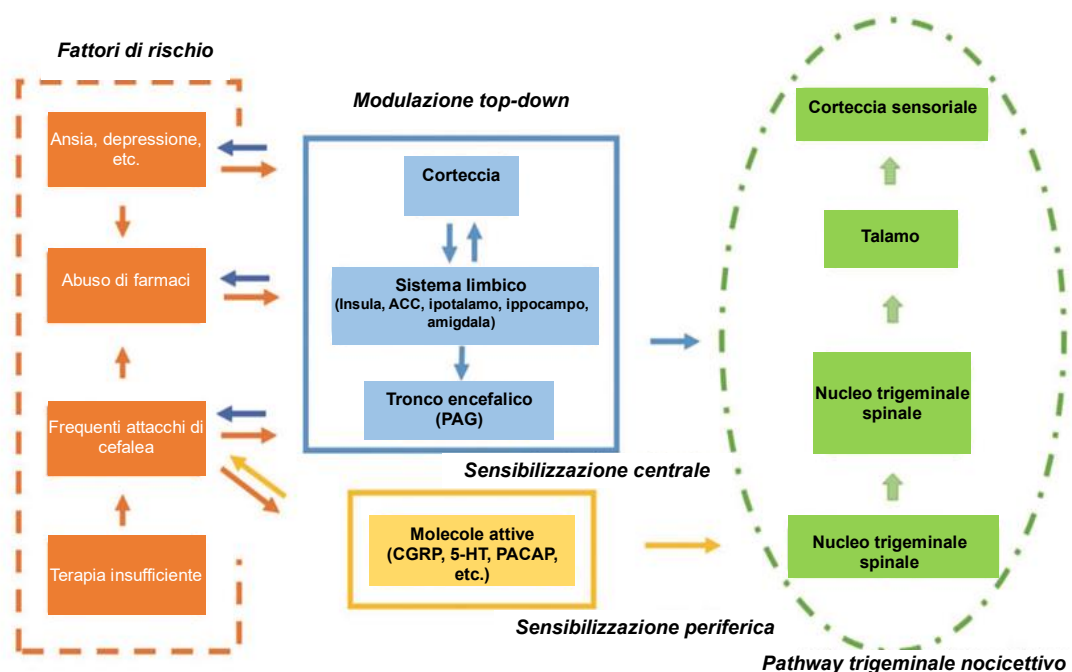


Figura 10. Processo fisiopatologico dell'emicrania cronica. [ACC: corteccia cingolata anteriore; PAG: grigio periacqueducatale; CGRP: peptide correlato al gene della calcitonina; 5-HT: serotonina; PACAP: polipeptide attivante l'adenilato ciclasi ipofisario] (Modificata da Su & Yu, 2018)

L'utilizzo di tecniche di fMRI durante la stimolazione nocicettiva trigeminale si è rivelato uno strumento utile per l'indagine della fisiopatologia dell'emicrania (Stankewitz et al., 2011). Studi clinici, elettrofisiologici e di neuroimaging funzionale, come quelli condotti da Russo et al.

(2018), hanno investigato le variazioni nocicettive durante le diverse fasi del cosiddetto "ciclo dell'emicrania" e nei diversi fenotipi di questa patologia, utilizzando valutazioni della soglia del dolore (PT) e della percezione dell'intensità del dolore (PPI). Durante la fase ictale, si osserva una riduzione della PT rispetto alla fase interictale e rispetto ai soggetti sani (*healthy controls*, HC) in risposta a stimoli meccanici o termici; al contempo gli attacchi emicranici possono essere caratterizzati da un aumento della PPI, che torna a livelli normali tra un episodio e l'altro. “*Queste variazioni temporali e spaziali nell'elaborazione e nella sensibilità al dolore possono essere interpretate come manifestazioni dell'attivazione sequenziale dei processi di sensibilizzazione periferica e centrale.*” (Russo et al., 2018, pag.11). I pazienti affetti da emicrania sperimentano, quindi, fluttuazioni nell'elaborazione del dolore, a seconda della distanza dall'attacco e dalla fase del cosiddetto “ciclo emicranico” che stanno vivendo: la PT diminuisce con l'avvicinarsi di un attacco, per poi ridursi ulteriormente nella fase ictale e avere un aumento della PPI (*ibidem*). Sono stati riscontrati valori più elevati di PPI esclusivamente nei pazienti con emicrania cronica, rispetto agli HC; risultati questi interpretabili, secondo Russo (2018), come una modulazione anomala dell'elaborazione del dolore, dovuta ad una riduzione dell'attività anti-nocicettiva di strutture sovra-spinali; quest'ipotesi trova supporto in studi di neuroimaging che hanno evidenziato in questi pazienti alterazioni nell'integrità strutturale e nella connettività funzionale di aree coinvolte nella modulazione discendente del dolore, come il grigio periacqueduttale (PAG) (Chen Z., Chen X., et al., 2017) e i nuclei talamici (Chen, Jia, et al., 2017).

La diffusione corticale depressiva (*cortical spreading depression*, CSD) (caratterizzata da un'onda depolarizzante e iperpolarizzazione graduale e diffusa elettro-corticale) in chi soffre delle forme auratiche di emicrania (e forse anche quelle non auratiche), il malfunzionamento dei sistemi di controllo discendente del dolore nella corteccia frontale, nel tronco encefalico e nel talamo, si pensa siano i principali fattori intercritici che innescano la cascata di eventi pre-

ictali che elicitano la sensibilizzazione dei nocicettori trigemino-vascolari di primo e di secondo ordine, implicando una sensibilizzazione centrale transitoria (emicrania episodica) o persistente (emicrania cronica; Russo et al., 2018).

Tra le teorie che cercano di spiegare il dolore emicranico, ve n'è una di natura neurovascolare, proposta inizialmente da Tunis e Wolff (1953) e approfondita nel corso del tempo da autori come Bernstein e Burstein (2012), secondo cui la fase del mal di testa nell'emicrania è mediata dall'attivazione dei nocicettori che innervano i vasi meningei. In particolar modo, la dura madre è riccamente innervata da fibre nocicettive mielinizzate (fibre A δ) e non mielinizzate (fibre C) che hanno origine nel ganglio di Gasser (cioè quello trigeminale a livello cranio-facciale) e nei gangli delle radici dorsali dalla vertebra C1 a C3; non a caso, molti tipi di dolore prolungato o cronico sono associati ad un'attivazione duratura e ad una sensibilizzazione dei nocicettori nel corno dorsale midollare, i quali rispondono più energicamente alle stimolazioni, iper-attivando a cascata altre aree coinvolte (*ibidem*). Gli stessi ricercatori ritengono che alla fine dell'attacco emicranico, quando si presume che i nocicettori meningei non siano più sensibilizzati, la loro suscettibilità alle variazioni della pressione intracranica torna alla normalità e il paziente non avverte più pulsazioni. Attualmente, non sono ancora state identificate precise modalità con cui i nocicettori meningei vengano attivati, tuttavia si ipotizza che processi endogeni nella dura madre inducano la loro attivazione durante la fase cefalalgica (*ibidem*). Queste fibre del dolore contengono importanti neuropeptidi vasodilatatori, come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) che ricorrono non di rado nella patologia emicranica ad influenzare il parenchima cerebrale interessato (Fig. 11).

Studi condotti sul dolore neurovascolare cefalico hanno dimostrato la presenza di neuroni sensibili in varie aree del cervello, come il corno dorsale midollare, il talamo, l'ipotalamo e il PAG (*ibidem*). L'iper-ricettività al dolore sarebbe, dunque, una manifestazione della sensibilizzazione neurale centrale piuttosto che di un'effettiva fisiopatologia vascolare.

Anomalie cerebrali strutturali e funzionali riscontrate in soggetti con emicrania senz'aura (MwoA) suggeriscono che disfunzionalità nei **circuiti modulatori discendenti** possono contribuire all'attacco emicranico; tali circuiti coinvolgono svariate aree corticali e subcorticali e circuiti neurali che fanno parte del network neurolimbico del dolore (Russo et al., 2012). Barbanti (2020) conferma che una connettività funzionale alterata “top-down” tra strutture subcorticali e aree corticali coinvolte nella percezione del dolore indica l'effettiva esistenza di reti complesse nella fisiopatologia dell'emicrania.

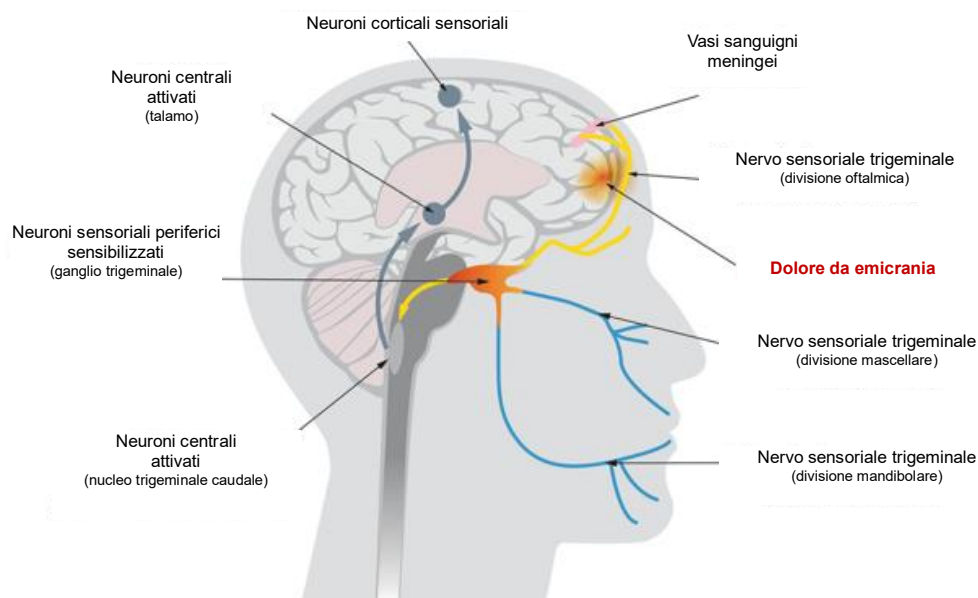


Figura 11. Il sistema trigeminovascolare è costituito da nervi sensoriali che innervano i vasi meningei. La sua attivazione aumenta il rilascio di CGRP e causa vasodilatazione. Il dolore cranio-facciale è principalmente mediato dalle afferenze nocicettive della divisione oftalmica trigeminale. Le afferenze meningeie attivano il nucleo caudale trigeminale e successivamente le strutture legate alla percezione del dolore (Modificata da Blumenfeld et al., 2021)

A livello strettamente neuronale, risposte potenziate dei nocicettori spinali trigeminali potrebbero riflettere bassi livelli di inibizione e/o alti livelli di facilitazione discendente (Moulton et al., 2014). In particolar modo, “una maggiore attività anti-nocicettiva negli emicranici, può rappresentare una riorganizzazione compensativa per modulare la percezione del dolore alla stessa intensità dei controlli sani” (Russo et al., 2012, pag.1), in assenza di anomalie strutturali. Ovvero, una riorganizzazione funzionale delle aree corticali correlate al

dolore nei pazienti con MwoA potrebbe svolgere un ruolo compensatorio/adattativo, volto a ridurre gli input nocicettivi che arrivano in corteccia, aumentando l'attività anti-nocicettiva del sistema nervoso centrale (Russo et al., 2017). Ulteriori studi longitudinali sono necessari per determinare se tali modificazioni plastiche siano causa o conseguenza della cronicizzazione dell'emicrania e se possano rappresentare una "firma cerebrale" per i diversi fenotipi, l'evoluzione e la prognosi della malattia (Su & Yu, 2018).

Aver trovato anomalie delle aree della modulazione del dolore, critiche ed intercritiche negli emicranici amplia, secondo Hadjikhani e collaboratori (2013), il concetto di sensibilizzazione centrale, includendo il ruolo dell'iperattività corticale indotta dalle strutture subcorticali nella patogenesi dell'emicrania: regioni cerebrali con un'abnorme risposta a stimolazione algica negli emicranici, anche nei periodi intercritici, sembrerebbero coinvolte in aspetti cognitivi, emotivi ed affettivi della percezione del dolore, riflettendo un'iperreattività cerebrale dovuta a sensibilizzazione non solo allo stimolo doloroso "per se" ma anche all'aspettativa, che comporta ipervigilanza ed una maggiore elaborazione cognitiva del dolore (Russo et al., 2017).

Quando si è detto che la percezione del dolore fosse un'esperienza sensoriale complessa, oltre alle componenti strettamente fisiologiche, non si è considerato che quando una persona dice di essere "in sofferenza", ciò che sta effettivamente dicendo è "ho una certa quantità di dolore associata a una certa quantità di sofferenza durante un certo periodo di tempo". Queste tre componenti del dolore sono espressioni fenomenologiche di tre diversi percorsi coinvolti nell'elaborazione del dolore e che coinvolgono svariate aree di cui abbiamo accennato: una componente sensoriale di "dolore", una componente affettiva di "sofferenza" e una componente inibitoria (De Ridder et al., 2021; Fig. 12).

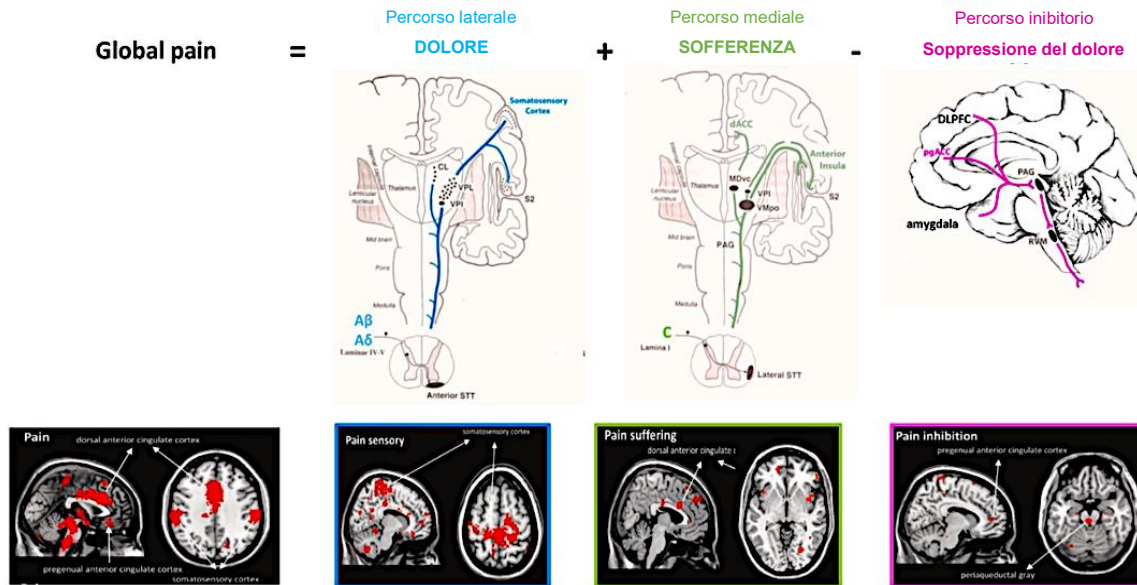


Figura 12. Le vie anatomiche associate ai tre diversi aspetti del dolore (dolore, sofferenza e soppressione del dolore) (Modificata da De Ridder et al., 2021)

La componente sensoriale del dolore coinvolge principalmente la corteccia somatosensoriale, la componente di sofferenza il cingolo anteriore dorsale (dACC) e l'insula anteriore, mentre la componente inibitoria il cingolo anteriore perigenuale (pgACC) e il PAG (*ibidem*).

I due principali percorsi ascendenti includono i percorsi del dolore mediale e laterale, anatomicamente e funzionalmente separati:

- Quello mediale coinvolge la dACC e l'insula anteriore (utili nell'elaborazione cognitiva, emotiva e simpatico-autonomica del dolore, per l'integrazione delle emozioni negative e il controllo cognitivo del dolore acuto e cronico).
- Quello laterale, che coinvolge la corteccia somatosensoriale, elabora le componenti discriminative/sensoriali del dolore, come l'intensità del dolore, la sua localizzazione e il carattere (bruciore, fitte, ecc.; *ibidem*).

Le differenze a livello corticale tra i percorsi laterali e mediali risiedono nel talamo: chi è affetto da dolore cronico presenta connettività anomala tra il nucleo talamico laterale e la corteccia somatosensoriale e tra il nucleo talamico mediale e la corteccia insulare (Tu et al., 2020).

I due percorsi ascendenti del dolore sono bilanciati da un percorso discendente di inibizione, responsabile della percezione del dolore contestuale (riflettendo le capacità o incapacità del cervello di sopprimere il dolore), che coinvolge la corteccia prefrontale laterale, il cingolo perigenueale, il grigio periacqueduttale, l'area paraippocampale, l'ipotalamo e il tronco ventrale; tale percorso risulta deficitario nelle sindromi dolorose (De Ridder et al., 2021).

Uno studio su modello animale ha dimostrato che il percorso discendente di inibizione del dolore ha origine nell'amigdala (che invia segnali oppioidergici, serotoninergici e noradrenergici), dalla quale si connette al cingolo perigenueale e viene trasmesso al grigio periacqueduttale e al tronco cerebrale/spinale (Huang et al., 2019). Questo modello converge con l'idea che il dolore cronico possa essere il risultato di una deficienza nella soppressione del dolore, piuttosto che dell'input del dolore o comunque di uno squilibrio tra le vie ascendenti e discendenti di inibizione del dolore (*ibidem*).

Il dolore nocicettivo è il risultato di un'attivazione protettiva delle vie fisiologiche del dolore in risposta a stimoli che possono causare danni reali o potenziali, è provocata da stimoli chimici, meccanici o termici e l'espressione clinica del dolore per protezione innesca una risposta infiammatoria (CGRP e/o sostanza P) mirando a contenere patogeni, eliminare i tessuti danneggiati e promuovere la riparazione (*ibidem*).

Più precisamente, la stimolazione nocicettiva ripetuta o persistente porta ad un aumento della sensibilità, una diminuzione della soglia e lo sviluppo di un'attività di fondo, nota come **sensibilizzazione periferica** che clinicamente si manifesta come ipersensibilità al dolore, che fa da segnale di danno attuale o potenziale associato a tale stimolo (*ibidem*). La sensibilizzazione periferica può successivamente innescare una **sensibilizzazione centrale**, mediata da sovraregolazione dei recettori del glutammato (eccitante) e dalla sottoregolazione dei recettori del GABA (inibente), oltre che da cambiamenti neuroinfiammatori che

sensibilizzano i neuroni a rispondere anche a input non nocicettivi (De Ridder et al., 2021). La sensibilizzazione centrale può portare, appunto, a patologie come l'emicrania, caratterizzate da dolore, affaticamento, disturbi dell'umore e del sonno e scarsa qualità della vita, inducendo a modifiche epigenetiche dell'espressione del DNA, associandosi a eccessivo stress e al dolore cronico (Pierce et al., 2021). La sensibilizzazione centrale può essere un precursore della transizione verso la cronificazione quando combinata a caratteristiche psicologiche (depressione, ansia, evitamento del danno, catastrofismo) (coinvolgendo sempre più il circuito cerebrale dell'apprendimento emotivo e sempre meno le vie somatosensoriali) ed ambientali negative (De Ridder et al., 2021; Fig. 13).

Le tossine ambientali, i farmaci, la dieta, lo stress psicologico, fino all'ereditarietà trasgenerazionale possono alterare i processi epigenetici che possono guidare la transizione dal dolore acuto al cronico (*ibidem*). La metilazione degli istoni e, di conseguenza, la ristrutturazione della cromatina, svolge un ruolo critico nella trascrizione genica e promuove cambiamenti a lungo termine nella plasticità neuronale. Tuttavia, non è ancora possibile determinare se tali cambiamenti siano una causa o piuttosto una conseguenza di frequenti episodi di mal di testa (Cámara et al., 2021). Oltre alle influenze genetiche ed epigenetiche coinvolte nella sensibilizzazione centrale, un terzo modulatore in questa transizione è il microbioma, che, produce numerose molecole segnale (come metaboliti, neurotrasmettitori e neuromodulatori) che agiscono sui nocicettori e regolano la risposta neuroinfiammatoria e, di conseguenza, la sensibilizzazione periferica e centrale (Guo et al., 2019).

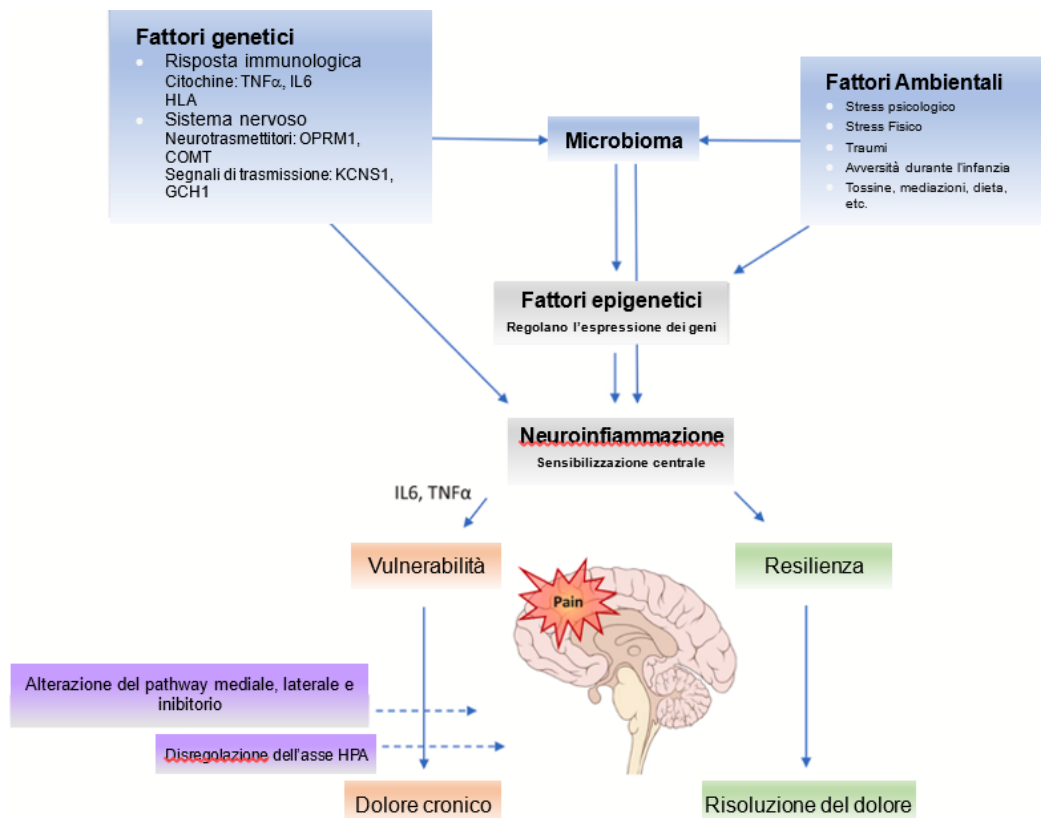


Figura 13. Fattori coinvolti nella transizione dal dolore acuto al dolore cronico. I polimorfismi genetici influenzano direttamente l'espressione genica legata ad uno stimolo doloroso, mentre a livello indiretto il microbioma, i fattori ambientali e psicologici negativi (tramite l'epigenetica) comportano neuroinfiammazione transitoria o persistente. Questa porta a sensibilizzazione periferica e centrale e, a sua volta, alla trasformazione del dolore acuto in dolore cronico. (Modificata da De Ridder et al., 202)

Insomma, esistono molteplici meccanismi per spiegare la transizione dal dolore acuto al cronico responsabili individualmente o in combinazione: segnalazione nociva periferica persistente, sensibilizzazione centrale da neuroinfiammazione, compromissione della modulazione inibitoria della segnalazione nociva nelle vie spinali, modulazione facilitatrice discendente, ristrutturazione cerebrale maladattativa in funzione, struttura e connettività.

Ad ogni modo, questo modello euristico di patofisiologia multifattoriale è ancora in fase embrionale (De Ridder et al., 2021).

Di seguito verrà riportata una panoramica sull'importanza delle aree principali delle quali, nei vari studi sopracitati e in molti altri ancora, è stata evidenziata la partecipazione nei momenti cruciali di chi soffre questa neurocondizione. In particolar modo, è stata evidenziata la partecipazione di buona parte delle aree che compongono il sistema limbico, noto per il suo

ruolo nella gestione emozionale dell'individuo e perciò di una buona fetta delle sue risposte comportamentali, dell'interocezione e dell'umore, e che entrano in gioco nei network neurocognitivi (si veda §§ 2.2.1-2.2.4 in questo capitolo).

2.2.1 Amigdala

L'**amigdala**, elemento fondamentale del **sistema limbico**, potrebbe svolgere un ruolo più significativo nell'emicrania rispetto a quanto non si pensasse. Negli esseri umani, Stankewitz e May (2011) hanno dimostrato la sensibilizzazione dell'**amigdala** durante gli attacchi di emicrania; Pertanto, è plausibile ipotizzare che la sensibilizzazione di questa struttura, dovuta a episodi ripetuti di fenomeni simili alla Cortical Spreading Depression (CSD) (come già indicato in questo stesso paragrafo, a pagina 47), possa contribuire allo sviluppo e alla cronicizzazione del dolore emicranico. Diversi studi (Ayata et al., 2006) hanno suggerito che fenomeni simili alla CSD possano anche sottostare anche alla fisiopatologia dell'emicrania senz'aura (MwoA), attivando i nocicettori trigeminali (non a caso, la caratteristica condivisa dai farmaci antiemicranici e antiepilettici sia il suo antagonismo, indipendentemente dalla presenza di aura); tuttavia, il legame tra la CSD e il mal di testa nell'uomo non è ancora del tutto chiaro.

L'attivazione dell'amigdala è coinvolta nell'insorgenza di ipersensibilità periferica prolungata causata da infiammazione endogena. Nella ricerca di Hadjikhani et al. (2013), confrontando emicranici e soggetti di controllo, è stata indagata se MwA e MwoA presentassero un'aumentata connettività tra l'amigdala e la rete viscerocettiva (quali il talamo, l'insula anteriore e la corteccia somatosensoriale secondaria), supportando così una teoria di possibili episodi di "CSD silente" nella MwoA. I risultati di questo studio dimostrano che i soggetti emicranici, indipendentemente dalla presenza di aura, presentano un'anomala connettività funzionale tra le suddette aree durante le fasi intercritiche; altri gruppi di soggetti affetti da altro tipo di dolore

cronico, incluso quello da cefalalgia non emicranica, non mostrano, invece, questo aumento di connettività; Quindi, i risultati di questo gruppo supportano l'idea che l'attivazione dell'amigdala causata da una possibile CSD durante gli episodi ripetuti di emicrania, sia con che senza aura, contribuisca al consolidamento della connettività all'interno della rete intero-cettiva e che, in breve, l'aumentata interazione dell'amigdala con le aree coinvolte in questa **rete** potrebbe svolgere un ruolo importante nello sviluppo dei sintomi emicranici; da un punto di vista clinico, gli stessi suggeriscono che la connettività aumentata nel *neurolimbic pain network* sia specifica dell'emicrania. Inoltre, questo network svolge importanti funzioni nella cognizione, nelle emozioni e nel controllo degli impulsi, e contribuisce ad interpretare, sulla base delle esperienze attuali e passate (grazie ai collegamenti con l'ippocampo), se un evento è minaccioso o fonte di stress, influenzando così le risposte allostatiche. Tutto ciò suggerisce un ruolo cruciale della connettività anomala nel contesto del dolore emicranico: un'alterazione della rete di elaborazione del dolore e un importante coinvolgimento dell'amigdala, potendo aprire nuove strade per la comprensione e il trattamento di questa complessa patologia. (Hadjikhani et al., 2013).

2.2.2 Insula

L'insula riveste un ruolo di rilievo nell'interocezione e, come l'amigdala, anche nella percezione del dolore, integrando input provenienti dalle modalità somatosensoriali e viscerali. La corteccia insulare è suddivisa in tre aree funzionali separate: la parte posteriore elabora tutte le informazioni sensoriali (olfattive, gustative, uditive, somatosensoriali e dolorifiche); la parte ventrale anteriore è coinvolta nel processo emotivo e sociale e l'area anteriore dorsale nel processo cognitivo (Uddin, 2015).

Nonostante sia stato dimostrato (Afif et al., 2008) che la stimolazione diretta dell'**insula** durante interventi chirurgici provochi sintomi quali dolore addominale, nausea, sensazioni somatiche

come formicolio o intorpidimento in diverse parti del corpo, finanche un'intensa cefalea, in essa non sono state individuate specifiche “aree del dolore” (Hadjikhani et al., 2013). Durante gli attacchi di emicrania si è riscontrata attivazione dell'**insula** e misurazioni intercritiche di spettroscopia in RM vi hanno mostrato livelli aumentati di glutammato.

La CSD innescata nell'insula provoca un aumento della risposta meningea evocata senza influenzare le risposte nocicettive cutanee, il che indica quanto l'insula e le cortece somatosensoriali influenzino gli input interocettivi nel complesso trigeminocervicale, potenzialmente contribuendo allo sviluppo del dolore da emicrania (*ibidem*).

2.2.3 Corteccia cingolata anteriore

Dati di natura corticale indicano che la **corteccia cingolata anteriore (ACC)** sia coinvolta nella fisiopatologia emicranica (McEwen & Gianaros, 2011).

L'ACC, un componente principale della rete centrale di elaborazione del dolore, è una struttura multi-integrativa che si ritiene svolga un ruolo specifico nella modulazione del dolore, nonché nelle componenti affettive/motivazionali, nell'attenzione e nell'anticipazione legate al dolore (Tessitore et al., 2011). In particolare, essa potrebbe avere un ruolo nell'anti-nocicezione esercitando influenze top-down sul tronco encefalico (questo perché essa è in grado di indurre analgesia attraverso vie oppioidergiche discendenti).

In alcuni studi (Russo et al., 2012), l'ACC (specificamente la zona perigenuale) ha mostrato una particolare correlazione con la frequenza delle crisi di emicrania, oltre che nel tronco encefalico (in particolare, la zona pontina), dovuta probabilmente ad una riduzione della materia grigia riscontrata nei soggetti con emicrania cronica, avvalorando il ruolo critico di questa regione nella modulazione del dolore.

In uno studio della stessa équipe di ricerca è stato dimostrato che i pazienti con MwoA, rispetto ai controlli sani, presentano un'attivazione anomala dell'ACC durante la fase dolorosa

(spontanea o sperimentalmente indotta), nel corso di sessioni di stimolazione del potenziale evocato dal calore da contatto (trigeminal heat stimulation, THS) con l'intento di “*esplorare la riorganizzazione funzionale dei percorsi correlati al dolore nella fase emicranica interictale*” (*ibidem*, pag. 2). Confrontando l'attivazione fMRI, si è dimostrato che i pazienti con MwoA, rispetto agli HC, hanno maggiore attivazione dell'ACC alla stimolazione moderatamente nociva (51°C), mentre uno stimolo intenso (53°C) ha prodotto un'attività significativamente ridotta nella corteccia somatosensoriale secondaria, area corticale coinvolta nell'elaborazione fine dell'intensità e della qualità del dolore, mentre l'ACC non ha mostrato un'attivazione differente tra i due gruppi di soggetti in esame (Russo et al., 2017). Secondo Russo, l'aumentata attivazione dell'ACC e la ridotta attivazione della corteccia somatosensoriale secondaria durante la stimolazione termica dolorosa medio/acuta nei MwoA possono essere legate a cambiamenti dinamici nella connettività degli insiemi neuronali interessati.

Inoltre, coerentemente col pattern dell'ACC, confrontando gli effetti differenziali delle stimolazioni termiche dolorose, si rivela un'attivazione significativamente maggiore e disfunzionale, nel ponte anteriore in chi ha MwoA alla stimolazione media (51°C) rispetto a quella elevata (53°C) (*ibidem*); mentre, in assenza di stimolazione nociva (41°C), invece, non si sono palesate differenze nel pattern di attivazione tra i gruppi. Pertanto, gli autori affermano che, dato il ruolo dell'ACC nel processare il dolore, il pattern di risposta a media nocicezione nei MwoA suggerisce che il dolore può essere in parte mediato da una maggiore attività anti-nocicettiva. Si propone, pertanto, questa dinamica nei MwoA possa rappresentare una riorganizzazione analgesica compensativa delle regioni di elaborazione del dolore, tentata con uno sforzo di down-regulation corticale per ridurre l'input doloroso e per percepire il dolore alla stessa intensità soggettiva degli HC (tant'è che nelle valutazioni del dolore non sono state riscontrate differenze significative) (*ibidem*).

In breve, i risultati indicano una riorganizzazione cerebrale funzionale, volta a potenziare il meccanismo anti-nocicettivo, che coinvolge strutture corticali e sottocorticali e che caratterizza il cervello emicranico in toto, anche nei periodi intercritici. Nello stesso studio risulta interessante il dato che mostra che la stimolazione dolorosa ripetuta costantemente in soggetti sani, per diversi giorni, riflette sia un aumento significativo dell'attività del cingolo anteriore sia una diminuzione dell'attività della corteccia somatosensoriale secondaria, insieme ad un'attenuazione delle valutazioni soggettive del dolore, accordandosi con l'ipotesi di una riorganizzazione compensativa della rete anti-nocicettiva nei MwoA proposta da Russo (2012).

2.2.4 Nuclei del tronco dell'encefalo

Una struttura chiave della modulazione fisiopatologica dell'emicrania sembrerebbe essere il tronco, data la sua posizione intermedia tra il resto dell'encefalo e il midollo spinale, le sue connessioni con le zone cerebrali più profonde e la sua attività durante le fasi di cefalea.

Considerare il "migraine generator" nel tronco è derivato dall'osservazione di un aumento del flusso sanguigno nel ponte dorso-laterale durante attacchi spontanei di MwoA in uno studio compiuto nel 1995 da Weiller et al. Da allora, il tronco dell'encefalo è diventato oggetto di speculazioni in merito alla fisiopatologia del mal di testa ed avanzamenti delle tecniche di neuroimaging hanno permesso di esaminarne l'anatomia funzionale, individuandola come una "region of interest" per generazione e risoluzione degli attacchi emicranici (Schulte et al., 2017). Quando l'attività ritmica del tronco è forte, si alza il limite per la conduzione di impulsi trigeminovascolari nocicettivi, reprimendo i segnali nocicettivi, ma, quando esso ha una bassa attività ritmica, questo limite si riduce e può provocare una cefalea emicranica (Dodick, 2018). C'è da tener conto, tuttavia, che l'attività anomala di strutture subcorticali come questa potrebbe essere considerata un epifenomeno derivante da nocicezione ripetuta, piuttosto che un elemento distintivo della fisiopatologia dell'emicrania (Barbanti et al., 2020). Questo perché le afferenze

nocicettive sono in grado di attivare **nuclei del tronco dell'encefalo** che hanno un ruolo significativo nella mediazione e nel mantenimento della sensibilizzazione centrale e, con essa, la generazione di allodinia e modifiche plastiche neuronali che rendono i pazienti emicranici inclini alla persistenza patologica (De Tommaso et al., 2021).

Rammentando lo studio di Russo et al. (2012) sulla stimolazione termica del trigemino, un'altra zona pontina, quella anteriore, è stata evidenziata, insieme all'attivazione dell'ACC, durante la sensazione dolorosa moderata nei soggetti con MwoA. I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che il ponte, diretto dall'ACC, possa rappresentare il "modulatore del dolore" delle risposte differenziali osservate tra pazienti e controlli sani a diversi livelli di stimolazione nociva e che un'ipereccitabilità dei neuroni trigeminovascolari, dovuta a modulazione plastica discendente, possa avere un ruolo nella fisiopatologia dell'emicrania. Questo gruppo di ricerca ipotizza che *“l'attivazione divergente del ponte dei MwoA possa derivare da una riorganizzazione funzionale anti-nocicettiva dell'ACC, che influenza i nuclei del tronco attraverso una modulazione top-down”* (pag. 1911).

Diversi studi di imaging (Stankewitz et al., 2011) insieme a tecniche di stimolazione nocicettiva trigeminale, hanno riportato differenze funzionali nell'attivazione di regioni coinvolte nell'elaborazione centrale del dolore durante le fasi ictali, rilevando tra di esse un'attività anomala dei nuclei del tronco encefalico (*ibidem*); in particolare, le zone pontine hanno mostrato risposte correlate ad una maggiore disabilità legata all'intensità del dolore nel corso di un attacco e alla frequenza dell'emicrania nei soggetti senz'aura (Russo et al., 2012).

È stata notata una connettività funzionale più consistente, legata probabilmente alla frequenza delle cefalee, tra le aree corticali responsabili della nocicezione e della somatosensazione, come l'insula, la corteccia somatosensoriale secondaria (Hadjikhani et al., 2013) e il grigio periacqueduttale (PAG) (Barbanti et al., 2020), che vengono connesse rispettivamente dai

nuclei talamici ventro-basali e posteriori (Hadjikhani et al., 2013); tale connettività potrebbe essere rappresentata un modello delle dinamiche disfunzionali tra il sistema di modulazione discendente del dolore e il percorso nocicettivo trigeminale ascendente nell'emicrania, con conseguente calo dell'inibizione del dolore ed ipereccitabilità compensatoria delle vie nocicettive (Barbanti et al., 2020).

La soglia per l'insorgenza della sensibilizzazione centrale in un neurone trigeminovascolare dipende dall'equilibrio tra i segnali nocicettivi in ingresso e la loro modulazione da parte delle vie spinali e sovra-spinali (in particolare a livello di pathway discendenti modulatori che convergono principalmente sul PAG); infatti, studi di imaging (Welch et al., 2001) hanno dimostrato che il PAG si attiva durante gli attacchi di emicrania e presenta anomalie funzionali; questo suo funzionamento alterato può influenzare l'attività dei neuroni nel midollo allungato che facilitano o inibiscono la trasmissione del dolore nel corno dorsale. Queste alterazioni possono aumentare l'eccitabilità dei neuroni trigeminovascolari di secondo ordine (quelli che afferiscono all'encefalo verso i nuclei talamici) ai segnali nocicettivi provenienti dalle meningi, riducendo così la soglia d'insorgenza di sensibilizzazione centrale. Inoltre, la transizione da una emicrania episodica a cronica potrebbe sottendere un cambiamento nella fisiopatologia sottostante, passando da uno stato transitorio a uno cronico di sensibilizzazione (Bernstein & Burstein, 2012). Pertanto, le modifiche delle funzioni dei percorsi sovraspinali modulatori del dolore possono contribuire alla progressione nella fisiopatologia di questa neurocondizione.

Da studi di neuroimaging si è visto che l'attivazione del PAG si verifica in diversi contesti di dolore non esclusivamente legati all'emicrania (Bernstein & Burstein, 2012), suggerendo che l'attivazione di quest'area sia dovuta in generale all'attivazione dei nocicettori spinali, che inviano ad essa molteplici segnali. È interessante notare che la stimolazione elettrica del PAG genera un sollievo dal dolore in tutto il corpo, indicando che la modulazione del dolore da parte di quest'area è aspecifica, coerentemente con l'evidenza anatomica che dimostra come i neuroni

del midollo allungato siano collegati a varie regioni del midollo spinale e arrivino al corno dorsale (*ibidem*) (Fig. 14). È, tuttavia, importante sottolineare che la stimolazione del PAG o del midollo allungato può solo aumentare o diminuire l'attività in risposta a stimoli nocivi provenienti dai loro campi periferici (*ibidem*). Mentre, è l'attivazione specifica dei neuroni del corno dorsale dovuta ad input provenienti dai nocicettori periferici a determinare la necessità di modulazione del dolore. Nel caso dell'emicrania, ciò implica l'attivazione dei neuroni trigeminovascolari nel corno dorsale del midollo spinale, i quali ricevono input dai nocicettori meningei (*ibidem*).

Tra le strutture troncoencefaliche si riconosce anche il locus coeruleus, un ampio nucleo ad azione noradrenergica coinvolto nello stato di veglia, nella risposta allo stress e nella regolazione delle emozioni; a quanto pare esso sembrerebbe partecipare alla modulazione dell'attività dei neuroni talamici, ipotalamici e della corteccia prefrontale in risposta a stimoli dolorosi (Moulton et al., 2014); perciò, è possibile che esso possa contribuire alla regolazione del dolore durante gli attacchi emicranici, sia in condizioni normali che patologiche.

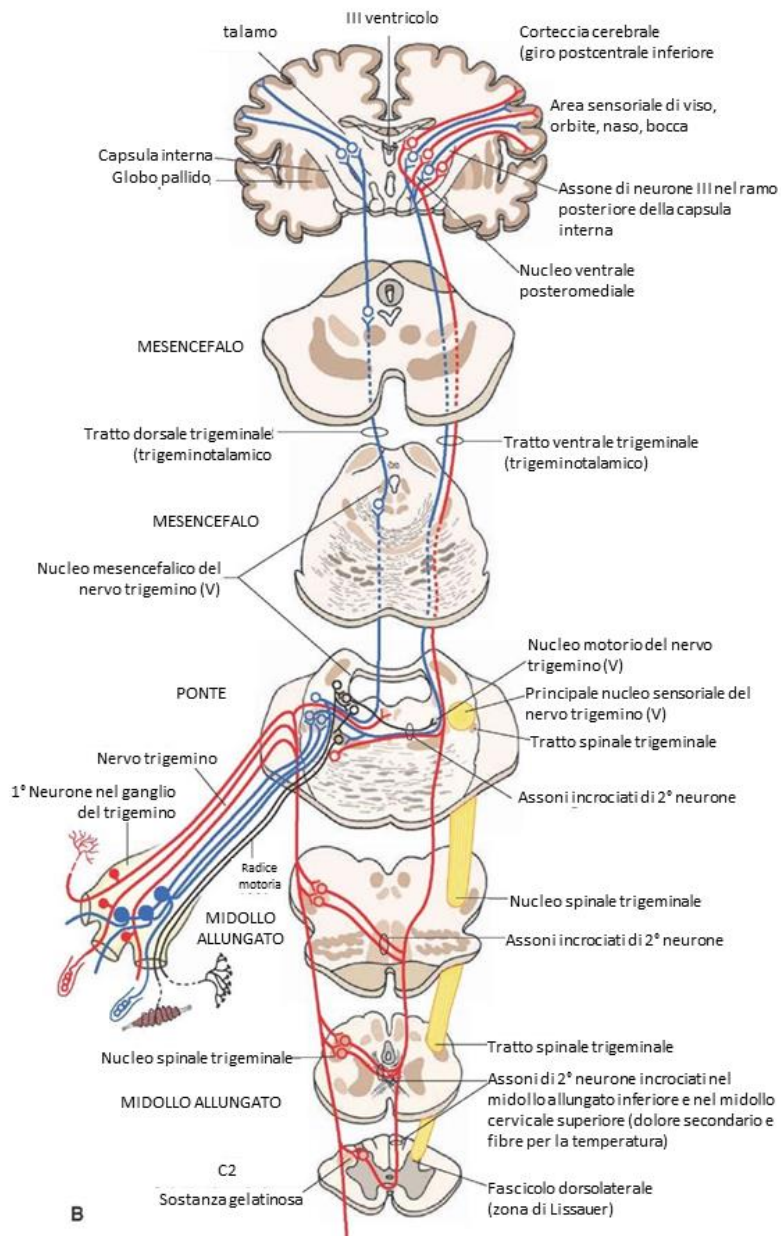


Figura 14. Neuroanatomia delle vie sensitive (Modificata da <https://medicinafisica.it/le-vie-sensitive-neuroanatomia/>)

Tra gli svariati nuclei presenti nel tronco dell'encefalo, i cardini della nocicezione sono quelli che afferiscono al nervo trigemino (V nervo cranico e radice dell'algia cranio-facciale) (*ibidem*). Dal nucleo di Gasser, da cui esso origina, le fibre sensitive afferiscono al tronco encefalico nei tre nuclei del trigemino: mesencefalico, pontino e nel midollo allungato (Bear et al., 2016). Il nervo trigemino trasporta le informazioni sensitive secondo lo schema: recettore sensitivo in periferia → nucleo sensitivo spinale → talamo → corteccia (*ibidem*).

A tal proposito, il talamo è un nucleo tanto cruciale per l'integrazione multisensoriale da influenzare l'eccitabilità neuronale nell'emicrania (come verrà discusso nel § 2.2.5) (Andreou & Edvinsson, 2019). In particolare, la divisione oftalmica trigeminale innerva (con fibre C e A δ) diverse strutture intracraniche sensibili al dolore, tra cui l'occhio, la dura madre e grandi vasi, il che spiega la distribuzione tipica del mal di testa emicranico che coinvolge la regione peri-orbitale, frontale e temporale della testa (Dodick, 2018).

Nel 1984, Moskowitz ha ipotizzato la partecipazione del sistema trigeminale al dolore cefalico, perché, a quanto pare, la via trigeminovascolare ascendente si attiva nella fase ictale e si presume che ciò causi il tipico dolore pulsante emicranico (Gawde et al., 2023).

Sebbene l'attacco di emicrania possa iniziare nel cervello, l'origine dell'input doloroso afferente avrebbe origine attorno ai vasi sanguigni cefalici (Olesen, 2022).

Evidenze indicano che la branca periferica del **sistema trigeminovascolare** sia coinvolta nella **sensibilizzazione periferica** lungo la fase ictale del mal di testa (processo che può manifestarsi in modo evidente nell'emicrania con aura o in modo silente in quella senz'aura); mentre non è stato possibile determinare in modo decisivo a cosa sia dovuta esattamente la **sensibilizzazione centrale** (Coppola et al., 2019). È possibile che la stimolazione delle terminazioni nervose periferiche del trigemino possa provocare un aumento prolungato dell'eccitabilità dei neuroni del midollo spinale, portando a modificazioni della sensibilità del sistema somatosensoriale e ad ipersensibilità nocicettiva, quindi **sensibilizzazione centrale** (*ibidem*).

Le fibre nocicettive derivate dal ganglio trigeminale innervano le meningi e le arterie cerebrali principali e col rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori come il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), in risposta alla stimolazione dei nocicettori che innervano la dura madre (Fig. 15), il polipeptide attivante l'adenilato ciclasi ipofisaria (PACAP) facilita la produzione di adenosina trifosfato (ATP), da cui deriva l'azione di chinine, glutammato, ioni di potassio, tutte sostanze eccitatorie che attivano i nocicettori meningei (Olesen, 2022). Sebbene il grado esatto

di questi effetti sia ancora sconosciuto, questa segnalazione attraverso la via trigeminovascolare comporta una dilatazione arteriosa che, attivando fibre nervose sensoriali, provoca cefalalgia (*ibidem*). A questo punto, i neuroni trigeminovascolari periferici si sensibilizzano poiché si abbassa la loro soglia di risposta e ne aumenta l'ampiezza, innescando la già citata allodinia cutanea, ricevendo input sensoriali sia dalle meningi che dalla pelle del cuoio capelluto e del viso, fonte del tipico dolore pulsante e motivo per cui anteroflettersi, tossire o fare attività fisica in generale risulta peggiorativo, essendoci una suscettibilità alle fluttuazioni della pressione intracranica (Gawde et al., 2023).

Le informazioni nocicettive vengono trasferite dalle meningi alla corteccia proprio attraverso il sistema trigeminovascolare (*ibidem*).

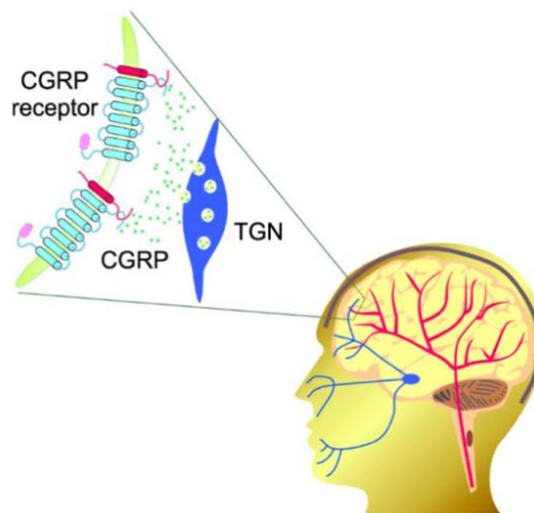


Figura 15. Il CGRP è immagazzinato in vescicole nei terminali nervosi sensoriali. All'attivarsi del sistema trigeminovascolare, esso viene rilasciato nel nervo trigeminale (TGN, in blu) e si lega ai suoi recettori nel TGN e nei vasi sanguigni cerebrali (rossi). (Modificata da Fila et al., 2022)

Riprendendo il concetto pocanzi espresso, il CGRP è un potente vasodilatatore presente nelle fibre sensoriali C e A δ che innervano i vasi meningei e si suggerisce che esso possa svolgere un ruolo causativo nell'emicrania poiché ha sia azioni centrali che periferiche e la sua infusione provoca cefalee simili a quelle dell'emicrania (Fila et al., 2022). Il CGRP, in questo senso, una volta rilasciato causa vasodilatazione (provocando stiramento dei nervi perivascolari) e,

conseguentemente, neuroinfiammazione (*ibidem*). Non è un caso che tra i trattamenti sintomatologici più efficaci (come quelli a base di triptani) siano vasocostrittori (*ibidem*).

La dilatazione arteriosa non è sufficiente a causare dolore, ma è possibile che essa abbia un ruolo in ciò quando si combina alla sensibilizzazione dei terminali nervosi del trigemino; Potrebbe anche esserci una considerevole fuoriuscita di sostanze nocicettive vasodilatanti attorno ai vasi sanguigni (non solo del CGRP), contrastata dall'attività simpatica e dal rilascio di agenti vasocostrittori (Fig. 16; Olesen, 2022). L'attivazione di alcuni terminali nervosi del trigemino potrebbe quindi propagarsi ad altri e liberare CGRP, PACAP, neurochinina A (NKA), sostanza P, etc.

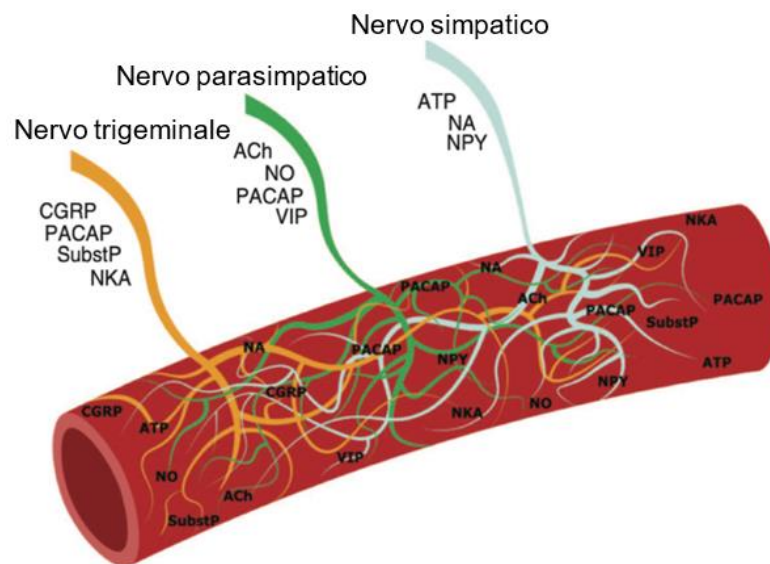


Figura 16. Innervazione delle arterie cefaliche e le molecole segnale (Modificata da Olesen, 2022)

Anche quando l'emigrania inizia con alterazioni della funzione cerebrale, deve portare a nocicezione perchè il dolore possa essere avvertito. Eppure, il cervello non può inviare segnali attraverso il trigemino, può solo ricevere input, ma influenza lo spazio perivascolare tramite l'uscita efferente nei sistemi nervosi parasimpatico e simpatico (Olesen, 2022). In particolare, l'attività efferente delle fibre parasimpatiche, con liberazione di molecole segnale cefalalgiche, dilatando i vasi sanguigni, attiverrebbe le fibre nervose sensoriali del trigemino. A quel punto,

la dilatazione sarà in parte contrastata dall'attività costrittiva simpatica, comportando liberazione di ATP che si aggiunge all'ambiente pro-nocicettivo nello spazio perivascolare. In questo modo si crea una situazione di **sensibilizzazione periferica** (Fig. 17).

Il cervello, inoltre, può anche inviare efferenze ai muscoli pericranici, aumentando così la sensibilità miofasciale pericranica durante l'attacco emicranico (*ibidem*).

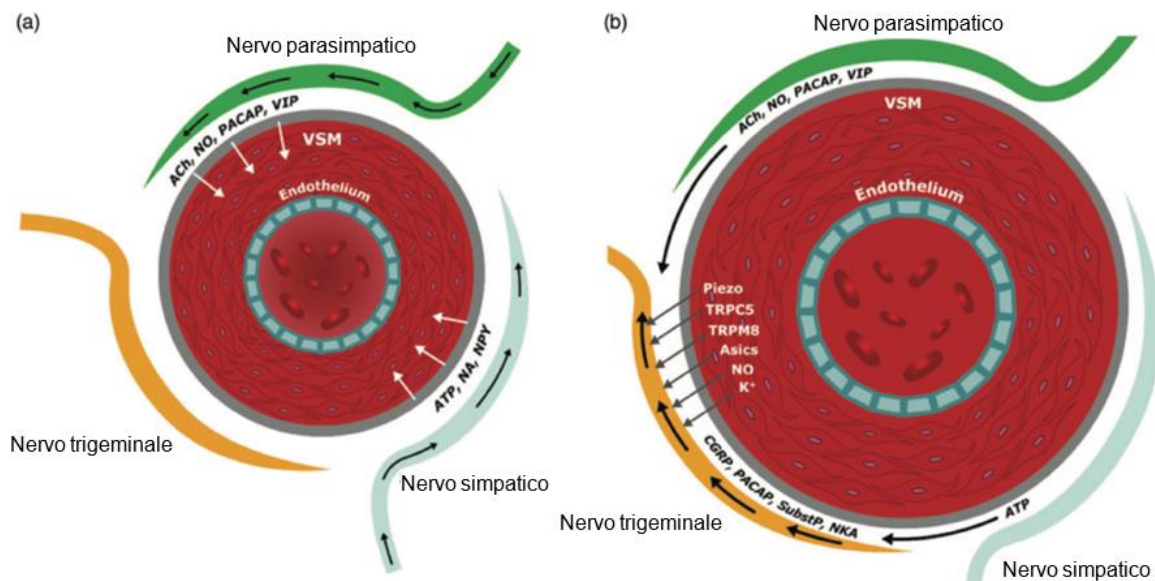


Figura 17. Vaso sanguigno cefalico con la sua innervazione e output neurogenico. (a) Fase iniziale dell'attacco; (b) Fase tardiva dell'attacco. Rilascio di molecole segnalatrici. (Modificata da Olesen, 2022)

Concludendo, sebbene il **tronco encefalico** sia legato alla fisiopatologia dell'emicrania, la genesi delle crisi non è il risultato della sua sola anomala attivazione, ma correla ad oscillazioni di reti cortico-neurali che coinvolgono svariate aree, mutando l'attività di diverse zone encefaliche e comportando la suscettibilità che caratterizza questi cervelli (Russo et al., 2017).

2.2.5 Talamo e ipotalamo

Talamo e ipotalamo sono strutture del profondo diencefalo.

Il talamo è una struttura composta da più nuclei che fanno da punti di snodo per svariate funzioni cerebrali attraverso le loro proiezioni reciproche con diverse parti corticali (talamo-corticali e

cortico-talamiche) e subcorticali dell'encefalo tutto. Grazie a queste interconnessioni, esso governa alcune funzionalità mnesiche, regola la percezione del dolore e lo stato d'allerta, ha un ruolo nella viscerocezione, in alcune funzioni motorie, visive e uditive; insomma è un centro di integrazione di input e di associazione corticale complesso e vitale (Bear et al., 2016).

L'ipotalamo è posizionato poco sotto il talamo, come suggerisce il nome, ed è anch'esso un centro d'integrazione e controllo di diverse funzioni vitali fisiologiche, come la termoregolazione e i ritmi circadiani. Permette al sistema nervoso di controllare le funzioni endocrine, l'omeostasi e altre funzioni che riguardano il sistema autonomico dell'organismo, come la fame e la sazietà, il bilancio energetico, l'arousal e lo stress: attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-corticale del surrene regola lo stato di stress organico, rivestendo un ruolo anche nell'espressione degli stati emotivi e del comportamento sessuale (*ibidem*).

Bernstein e Burstein (2012) hanno identificato neuroni trigeminovascolari sensibilizzati nel nucleo spinale che mostrano proiezioni distinte verso alcuni nuclei talamici. In particolare, hanno osservato che i neuroni trigeminovascolari sensibilizzati nel talamo, responsabili dell'elaborazione delle informazioni sensoriali provenienti dalle meningi craniche e dall'epitelio cefalico, presentano una frequenza di scarica continua e una maggiore reattività, manifestando una sensibilità più elevata e una soglia di risposta inferiore alla stimolazione meccanica e termica delle aree cutanee interessate.

Degno di nota per la comprensione della fisiopatologia dell'emicrania è il fatto che, in questi neuroni, stimoli innocui che non provocano una risposta neuronale prima della sensibilizzazione (ad esempio, una semplice spazzolatura) diventano altrettanto efficaci quanto stimoli nocivi (ad esempio, un pizzicotto), scatenando una forte attività neuronale dopo che si è instaurata la sensibilizzazione (*ibidem*).

Nonostante l'identificazione di diverse variabili che favoriscono la cronicizzazione dell'emicrania, i meccanismi fisiopatologici sottostanti che comportano l'aumento della frequenza e della durata degli attacchi rimangono ancora poco chiari (Schulte et al., 2017). L'implicazione dell'ipotalamo nell'emicrania senz'aura si basa sulla natura ciclica e circadiana della condizione e sulla manifestazione dei segni clinici (specialmente autonomici) osservabili nella fase prodromica degli attacchi; perciò, è stata avanzata l'ipotesi (*ibidem*) che l'ipotalamo svolga un ruolo di rilievo nella generazione degli attacchi e nel mantenimento del dolore emicranico. L'ipotesi trova motivazione da studi di neuroimaging in cui è stata evidenziata l'attivazione di questa regione durante la fase pre-ictale (mostrando una maggiore connessione funzionale con i nuclei spinali del trigemino), oltre che in quella ictale (in cui è funzionalmente associato al ponte, considerato il presunto "modulatore" dell'attacco; May & Schulte, 2016). Tuttavia, nonostante le varie prove di cambiamenti del flusso sanguigno in diverse strutture cerebrali prima o durante l'insorgenza della fase del mal di testa, resta ancora da comprendere come il disfunzionamento ipotalamico possa portare all'attivazione del percorso trigemino-talamico ascendente (Andreou & Edvinsson, 2019).

Attraverso uno studio di fMRI, sfruttando la stimolazione trigeminale dolorosa, sono state studiate elaborazione, percezione e modulazione del dolore in pazienti con emicrania cronica, i quali mostravano un'aumentata attivazione dell'ipotalamo, rispetto a chi soffre della forma episodica e ai controlli sani, suggerendo un suo ruolo nel meccanismo fisiopatologico della cronicizzazione della patologia in esame. In particolar modo, l'area posteriore dell'ipotalamo sembra avere una più elevata attivazione nella fase critica emicranica in confronto ai controlli. La porzione anteriore svolge, invece, un ruolo rilevante nella fase pre-ictale, anche in virtù di alcuni sintomi prodromici come il desiderio di cibo e i copiosi sbadigli (Schulte et al., 2015); questo perché nei soggetti con MwoA v'è un aumento delle connessioni funzionali (FC) tra esso e le aree che modulano le funzioni simpatiche e parasimpatiche (come locus coeruleus,

nucleo caudato, giro paraippocampale, cervelletto e lobo temporale; Moulton et al., 2014), probabilmente dovuta ad attacchi ripetuti; difatti, un aumento del tono parasimpatico pare sia coinvolto nell'attivazione dei nocicettori perivascolari, contribuendo significativamente all'intensità del dolore e possibilmente alla sensibilizzazione centrale (Andreou & Edvinsson, 2019). In particolare, la connettività potenziata con le suddette strutture simpatiche (tra cui il giro paraippocampale e le scissure cerebellari I e II) potrebbe predisporre le risposte corticali verso stimoli esterni legati all'ansia, alla memoria e agli stimoli avversi; mentre la FC aumentata con strutture parasimpatiche (tra cui il giro temporale superiore e i lobuli cerebellari V e VI) influenza le funzioni cognitive ed emotive, oltre che comportare una certa influenza sui processi interocettivi nel contesto emicranico (osmofobia e fotofobia).

In sintesi, mentre l'ipotalamo posteriore è coinvolto nel dolore dell'attacco emicranico, quello anteriore è cruciale nella generazione dell'attacco e nella cronicizzazione della patologia (Schulte et al., 2017). Alla luce di queste osservazioni, lo stesso gruppo di ricerca si è chiesto in che modo questa specifica regione ipotalamica venga coinvolta sia nell'innesco degli attacchi quanto nel processo di cronicizzazione. L'ipotalamo è parte integrante del network di modulazione del dolore discendente e si ipotizza che il suo disfunzionamento, a causa di un ripetitivo/recidivo stress ossidativo dovuto a una frequente esposizione nocicettiva, giochi un ruolo importante nella cronicizzazione di questa neuropatologia (May & Schulte, 2016).

L'incrementata attivazione ipotalamica nell'emicrania cronica, combinata a fattori epidemiologici, potrebbe essere spia di una ridotta soglia fisiologica alla generazione degli attacchi, comportando una maggiore suscettibilità alla loro frequenza (Schulte et al., 2017). Perciò, l'ipotalamo anteriore si comporterebbe come centro di collegamento tra i fattori precipitanti gli attacchi e il già disfunzionale pathway discendente di modulazione del dolore. Sempre Schulte (2017) suggerisce, dunque, che quest'area coinvolta all'inizio degli attacchi si attivi più frequentemente nella transizione da emicrania episodica a cronica, assottigliando

gradualmente la soglia d'innescò del prossimo attacco, che ne coinvolgerà poi la porzione posteriore, evolvendo in una costante predisposizione agli attacchi col risultato di una cefalea quasi quotidiana, se non propriamente giornaliera (*ibidem*). Pertanto, misurare l'iperattività ipotalamica in risposta ad uno stimolo nocicettivo potrebbe coadiuvare la comprensione delle modificazioni strutturali presenti nella condizione emicranica (Moulton et al., 2014).

Un contributo significativo ai cambiamenti nelle funzioni ipotalamiche potrebbe derivare proprio dall'input trigeminovascolare ascendente nel nucleo spinale del trigemino, che ne aumenterebbero l'attività in risposta alla stimolazione nocicettiva (in fase pre-ictale) (Russo et al., 2017). Ciò spiegherebbe anche l'attivazione del sistema trigeminale periferico e il rilascio di CGRP dalle fibre trigeminali e dal ganglio del trigemino (Andreou & Edvinsson, 2019).

In sintesi, un complesso di reti discendenti provenienti da nuclei del tronco encefalico, del mesencefalo e della corteccia modula l'eccitabilità del percorso trigemino-talamico ascendente (*ibidem*). L'attività funzionale aberrante nelle strutture subcorticali potrebbe essere anche fonte di alcuni sintomi associati all'emicrania: ad esempio, malfunzionamenti delle strutture nel tronco potrebbero essere alla base della fonofobia (sistema olivo-cocleare mediale), della fotofobia (nucleo trigeminale caudale) e dell'osmofobia (ponte rostrale) (Stankewitz e May, 2011). A sua volta, l'alterato controllo talamico, dovuto probabilmente a cambiamenti plastici morfo-funzionali in questi nuclei causati dall'emicrania stessa, potrebbe contribuire ad un'aberrante connettività strutturale e funzionale tra reti cerebrali, oltre che un filtraggio anomalo delle informazioni sensoriali, determinando sintomi che accompagnano o precedono un attacco emicranico, come fotofobia (pulvinar) e sintomi vestibolari (talamo mediodorsale; Coppola et al., 2019).

In generale, la modulazione delle vie del dolore nel tronco encefalico e nel mesencefalo, in sinergia con le vie ipotalamiche e talamocorticali, potrebbe rappresentare uno dei fattori critici

nell'innescare e nella persistenza degli attacchi di emicrania e dei sintomi ad essi correlati, potendone provocare anche la cronicizzazione (*ibidem*).

Il puzzle della fisiopatologia dell'emicrania è tuttora incompleto e nonostante le numerose prove a carico di reti e strutture cerebrali, ciò che realmente altera l'eccitabilità del percorso trigemino-talamico ascendente perché l'emicrania possa svilupparsi in individui suscettibili resta ancora da scoprire (Andreou & Edvinsson, 2019).

Capitolo 3

PSICOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

3.1 L'emicrania nella mente

*“L'intensità della sofferenza è determinata in gran parte da ciò che il dolore significa per il paziente”
(Beecher, 1956, pag. 1609)*

Ineluttabilità allodinica: il dolore come fattore psicopatologico

Il dolore rappresenta un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un danno effettivo o potenziale (Bonica, 1979). In particolare, il dolore cronico, che persiste oltre il periodo di guarigione dell'insulto o dell'infortunio iniziale, mancando quindi della sua funzione di allarme acuto della nocicettività fisiologica (Treede et al., 2019), è stato definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore e dalla Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11) come dolore che persiste per oltre tre mesi, indipendentemente dalla causa sottostante, e può quindi essere considerato come una condizione di salute indipendente (Scholz et al., 2019). Il dolore cronico ad alto impatto, ossia quello che limita significativamente le attività quotidiane o lavorative, colpisce l'8% della popolazione (Dahlhamer et al., 2018).

Essendo associato ad altri sintomi in circa un terzo dei pazienti, tra cui irritabilità, depressione, ansia e disturbi del sonno (Yongjun et al., 2020), il dolore cronico comporta anche disfunzioni cognitive, come problemi di attenzione, apprendimento, memoria e processi decisionali (Moriarty et al., 2011).

Questo tipo di dolore è causa di grande sofferenza umana a livello globale, poiché ad oggi non esistono terapie specifiche, sicure ed efficaci (Disease et al., 2018). Quello che Spinoza riunisce

in “tristitia” la concezione di un disagio sia fisico che psichico. Un ricongiungimento della dimensione emotiva a quella sensoriale, estendendo il concetto di dolore a quello di sofferenza.

L'impatto dell'emicrania va oltre il semplice dolore fisico, arrivando ad estendersi notevolmente agli aspetti psicosociali della vita di un individuo. Questa condizione complessa è influenzata da una pluralità di fattori endogeni (epigenetici, neurochimici, neuroendocrini e neuroanatomici), oltre che da fattori esogeni (ambientali, nutrizionali, sociali e legati alla crescita; Andreou et al., 2019; Raggi et al., 2012). Tuttavia, attualmente manca ancora un quadro completo per comprendere appieno l'interazione di tutti questi elementi coinvolti in questa patologia, poiché essi si influenzano reciprocamente, operando in sinergia (Szabo et al., 2022). I processi epigenetici avvengono tramite la metilazione del DNA di geni che, nell'ambito qui discusso, possono alterare la “resilienza” agli stress ambientali, comportando effetti significativi sul dolore, contribuendo alla probabilità che questo si “attacchi” (Descalzi et al., 2015).

Un'importante chiave per esplorare l'intreccio complesso di questi fattori risiede nella considerazione degli aspetti transitori (gli stati) rispetto a quelli duraturi (i tratti) e delle loro possibili interazioni all'interno del “fenotipo dell'emicrania” (*ibidem*) (Fig. 18).

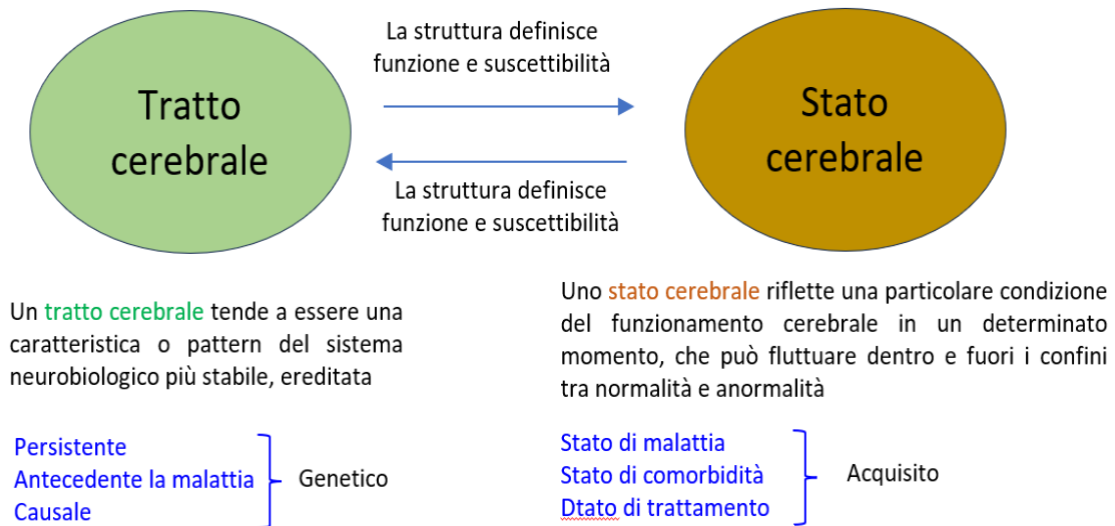


Figura 18. I due domini dei tratti e degli stati del cervello forniscono un unico framework per comprendere il ruolo del sistema neurobiologico nel contesto dei processi interni ed esterni dell'emicrania. (Modificata da Szabo et al., 2021)

La struttura biochimica innata del cervello e fattori epigenetici ne determinano le funzioni e la suscettibilità, tant'è che, a seguito di alterazioni, le risposte neurali possono manifestarsi in fenotipi specifici, come una maggiore suscettibilità cefalalgica (Lai et al., 2015).

La sofferenza può essere descritta come un'esperienza spiacevole associata a impatti cognitivi, emotivi e autonomi negativi che comportano cambiamenti comportamentali e disabilità funzionale (Karsan et al., 2021). Secondo uno studio sul "Global Burden of Disease 2013", il dolore cronico lombare, al collo e le cefalee, insieme ad altri disturbi muscoloscheletrici, rappresentano la principale causa di anni vissuti con disabilità (*years lived with disability*, YLD) in tutto il mondo, seguiti dai disturbi depressivi, che rappresentano un'espressione della sofferenza (Rice et al., 2016).

Fattori eziopatogenetici condivisi e meccanismi neuro-psico-comportamentali sembrano portare a una vulnerabilità generale intrinseca, sensibilità sensoriale e tendenza generalizzata a sperimentare sintomi (Karsan et al., 2021).

Indagini sulla prevalenza dei disturbi psichiatrici tra coloro che soffrono di emicrania rispetto a individui privi di questa condizione hanno costantemente rivelato un rischio maggiore di sviluppare disturbi d'ansia (dal disturbo da panico al disturbo d'ansia generalizzato) ed evidenziando un'incidenza elevata di disturbo depressivo (Ratcliffe et al., 2009). L'impatto della comorbidità psichiatrica sull'emicrania accentua, ovviamente, il carico complessivo della patologia, tenendo conto del fatto che i meccanismi neurobiologici alla base di tali comorbidità sono ancora poco chiari (Antonaci et al., 2011).

Radat e collaboratori (2005) hanno ipotizzato che fattori di rischio genetici e ambientali possano innescare uno stato cerebrale che conduca a entrambe le condizioni, indicando tre possibili meccanismi:

- I disturbi psichiatrici possono fungere da fattori causali nello sviluppo dell'emicrania, con disturbi psichiatrici che influenzano l'esplicitazione dell'emicrania e, in specifiche circostanze, l'evoluzione verso la cronicizzazione di essa.
- L'emicrania può essere un fattore causale nello sviluppo dei disturbi psichiatrici, con episodi intensi e/o prolungati di dolore che possono agevolare l'insorgenza di ansia e/o depressione.
- La comorbidità tra emicrania e disturbi psichiatrici può essere spiegata da fattori e determinanti eziologici comuni (fattori di rischio genetici e/o ambientali), con un substrato neurobiologico condiviso (ad esempio, disfunzioni nell'attività neurotrasmettitoriali o recettoriali) che può causare sia l'emicrania che il disturbo psichiatrico concomitante.

Tutto ciò supporta l'idea che i disturbi comorbidi siano collegati in modo bidirezionale.

Tra l'evoluzione delle cefalee e la presenza di ansia o depressione è stato evidenziato che l'ansia tende a precedere l'emicrania nella maggior parte dei pazienti, la quale a sua volta precede l'insorgenza della depressione (Breslau et al., 1993); l'ansia, in particolar modo, risulta essere un fattore predittivo per l'insorgenza dell'emicrania, a differenza dei disturbi affettivi (depressivi o distimici) (Swartz et al., 2000).

Sia l'emicrania che i disturbi psichici possono manifestarsi con una frequenza crescente nel tempo e progredire verso stati cronici, con una limitata possibilità di recupero intercritico e sviluppo di resistenza ai trattamenti farmacologici, suggerendo che entrambi i disturbi possano essere influenzati da fenomeni di sensibilizzazione (Antonaci et al., 2011).

Numerose evidenze (Jelinski et al., 2006) indicano che l'emicrania associata a disturbi psichiatrici sia correlata a esiti sanitari più sfavorevoli (analizzando variabili come la disabilità, la limitazione delle attività, la qualità della vita e l'utilizzo delle cure sanitarie per disturbi mentali): la qualità della vita (*quality of life*, QoL) correlata alla salute è stata segnalata generalmente più bassa nei pazienti con emicrania e un disturbo mentale comorbidi (come ansia e/o depressione) (Lipton et al., 2002); in particolare, i pazienti con emicrania cronica possono arrivare a presentare rischio di comportamento suicidario rispetto a soggetti sani (McLean et al., 2017).

Tuttavia, come già accennato, i dati attualmente disponibili non forniscono una chiara distinzione tra le variabili correlate alla salute specifiche dell'emicrania e quelle associate ai disturbi mentali (Jette et al., 2008), tant'è che il deterioramento della QoL potrebbe essere il risultato di una vera e propria condizione di malattia o potrebbe riflettere una percezione distorta delle circostanze di vita, o entrambe (Antonaci et al., 2011).

Studi prospettici avranno probabilmente un ruolo importante nel chiarire questi aspetti cruciali.

In una breve panoramica della letteratura incentrata sulla comorbidità tra emicrania e disturbi mentali (come depressione, disturbi d'ansia, disturbi della personalità, disturbi somatoformi), lo stress è tra i fattori che più caratterizza i soggetti che soffrono di questa condizione, in tutte le sue sfaccettature (Dresler et al., 2019); la relazione tra stress ed emicrania è riconosciuta bidirezionale e può manifestarsi in modo diretto o indiretto (*ibidem*).

I pazienti affetti da emicrania riportano livelli di stress più elevati rispetto ai soggetti sani di controllo e gli eventi stressanti sono spesso segnalati come scatenanti gli attacchi di emicrania (Rains, 2009). Allo stesso tempo, l'emicrania stessa rappresenta uno “*stressor*” che ha un significativo impatto su vari aspetti della vita individuale, come il lavoro e il funzionamento sociale (Malone et al., 2015); dunque, non è casuale ritenere che l'esposizione allo stress potrebbe mediare l'associazione tra emicrania e altre comorbilità psichiatriche (Swanson et al., 2013) e che possa essere coinvolta nella cronicizzazione dell'emicrania (Lake et al., 2005).

L'aumento della prevalenza di stress e disturbi correlati allo stress nei pazienti con emicrania rispetto a coloro che non ne soffrono, potrebbe essere spiegato, a livello fisiologico, dalla *teoria della sensibilizzazione centrale* (discussa nel Capitolo 2), che ipotizza un'anormale attivazione indotta dallo stress del **nucleo caudale del trigemino**, coinvolto nella percezione del dolore (Grassini et al., 2017). I meccanismi indotti dallo stress, che agiscono su vulnerabilità epigenetiche, possono modificare i circuiti neurali, l'equilibrio dei neurotrasmettitori e le risposte autonome ed endocrine (Shulman, 2015). Il carico di stress e gli attacchi emicranici ripetuti possono influenzare negativamente l'*allostasi* cerebrale (concetto che potrebbe collegare condizioni comorbide [Pettorruso et al., 2014]), portando ad una risposta neurale ed endocrina disregolata, conosciuta come "carico allostatico" (come verrà approfondito nel Capitolo 4; Borsook et al., 2012). La risposta comportamentale allo stress è chiamata *coping* (Tunks et al., 1988) e sono fondamentali le proprietà elastiche del sistema di riportare l'organismo all'omeostasi.

A livello neurotrasmettitoriale, la **serotonina** probabilmente svolge un ruolo di mediatore nella relazione tra emicrania e stress (Noseda et al., 2014). In particolare, sono state evidenziate anomalie negli emicranici senz'aura, tra un aumento della disponibilità di serotonina e di suoi recettori attivi all'inizio di un attacco e una diminuzione del legame in diverse aree corticali coinvolte nell'elaborazione del dolore intercriticamente (Coppola et al., 2019). Lo stress gioca

anche un ruolo chiave nel sistema trigemino-vascolare, la cui attivazione è stimolata da stress prolungato attraverso l'**asse ipotalamo-ipofisi-surrene** (Burstein et al., 2009).

Una teoria che spiega la maggiore prevalenza di emicrania in pazienti con patologie da stress è la "sindrome del dolore aumentato limbicamente" (Rome et al., 2000), secondo cui, se il normale *arousal* indotto dal dolore diventa cronico, il cervello non riesce ad adattarsi adeguatamente, causando una risposta endocrina anomala e cambiamenti permanenti nel sistema limbico e a cascata sul comportamento dell'individuo (Dresler et al., 2019). Questo fenomeno è comune sia all'emicrania che ai disturbi da stress, dove l'esposizione a eventi traumatici compromette la normale risposta limbica (*ibidem*).

Un'altra possibile spiegazione della comorbidità tra stress ed emicrania è che lo stress cronico provoca uno stato di infiammazione prolungata che può portare a danni e modifiche sostanziali in specifiche aree cerebrali sensibili, coinvolte anche nella percezione del dolore (Shulman, 2015).

Lo stress può quindi svolgere un ruolo cruciale nella gestione dell'emicrania (Swanson et al., 2013), poiché può essere associato ad uno **stile di coping** disfunzionale (Sances et al., 2010); È stato, anche, evidenziato che le **strategie maladattive di coping** per il dolore giocano un ruolo significativo nell'efficacia del trattamento e in possibili ricadute (Biagianni et al., 2014).

Alcuni studi (ad esempio, Muñoz et al., 2016) hanno evidenziato che i pazienti affetti da emicrania cronica (CM) e altre cefalee primarie spesso presentano tratti di personalità appartenenti al cluster C, che comprende caratteristiche quali dipendenza, ansia o ossessioni, suggerendo che i pazienti con dolore cronico potrebbero avere caratteristiche di personalità che li rendono più resistenti al trattamento e più inclini a incedere nell'abuso di farmaci (Naylor et al., 2017). Non che la cronicità scateni disturbi di personalità, ma è evidente l'importanza che gli operatori sanitari debbano porre ai tratti di personalità nell'emicrania cronica, poiché possono interferire significativamente con il trattamento (Dresler et al., 2019).

Come accennato pocanzi, i pazienti affetti da emicrania riportano tassi più elevati di depressione, ansia, disturbo da stress e altri disturbi mentali, caratterizzati anche da vari sintomi somatici come affaticamento o aumento della tensione muscolare (Karsan et al., 2021). È importante notare che i sintomi di **ipervigilanza** ed **evitamento**, dopo l'esposizione a eventi traumatici, sono comuni negli emicranici e possono precedere e predire l'insorgenza degli attacchi (Smitherman et al., 2013); per quanto riguarda la nocicezione, la manipolazione dello stato di attenzione influenza l'intensità percettiva della sensazione dolorosa senza influenzare significativamente il disagio percepito (De Ridder et al., 2021).

Il comportamento di **evitamento** è una risposta dinamica che non è influenzata solo dal dolore e dalle risposte associate, ma anche da fattori contestuali e obiettivi concorrenti (Sheynin et al., 2015); In presenza di dolore cronico, il sollievo da esso diventa un potente stimolo gratificante, il che può portare a una priorità dell'evitamento del dolore rispetto ad obiettivi di vita appaganti (Navratilova et al., 2015).

Il dolore e i sintomi non dolorosi, insieme all'umore depresso e all'ansia, sembrano essere associati a diverse dimensioni di disagio (Henningsen et al., 2003). Di conseguenza, sono necessari modelli e approcci eziologici e di gestione più integrativi per l'emicrania (Henningsen et al., 2022). È stata osservata un'associazione tra il dolore cronico e il disfunzionamento emotivo (Cámara et al., 2021); Infatti, i pazienti con condizioni croniche (dolorose e non) tendono ad avere un elevato stress percepito e tensione mentale, **catastrofismo** e umore negativo rispetto ai soggetti di controllo (Fillingim et al., 2020).

Nell'ambito dell'emicrania, la sensibilizzazione e il controllo inadeguato del dolore endogeno sono considerati elementi fisiopatologici centrali; L'emicrania è quindi sempre più vista come un disturbo del processamento sensoriale basato sul cervello con una "reattività corticale anormale" (Barbanti et al., 2020), compatibilmente col concetto di "sindromi di sensibilità

centrale", termine che Yunus coniò nel 2007 non solo per l'emicrania cronica, ma anche per la sindrome fibromialgica, il disturbo temporomandibolare, la sindrome dell'intestino irritabile e altre "sindromi somatiche funzionali" (concetto introdotto da Burton e colleghi nel 2020), includendo anche condizioni non dominate dal dolore, come la sindrome da affaticamento cronico e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), suggerendo disturbi condivisi nell'elaborazione sensoriale oltre al dolore menzionato in precedenza (Henningsen et al., 2022). Negli ultimi anni, sta prendendo piede un modello di dolore cronico e disagio corporeo che offre una comprensione biopsicosociale integrativa dell'attività cerebrale, confrontando costantemente le percezioni previste del dolore e di altre sensazioni con l'effettivo input sensoriale (*ibidem*). Questo modello va oltre gli aspetti anatomici e neurofisiologici dell'elaborazione multisensoriale/sensorimotoria e indaga meccanismi e motivi neuro-psicobiologici di percezione, generazione e modulazione dei sintomi disturbanti (*ibidem*). Di conseguenza, i disturbi cronici del dolore o dei sintomi non dolorosi possono derivare, ad esempio, da fallimenti nell'inferenza dovuti a previsioni o aspettative eccessivamente precise di sintomi angoscianti e alla conseguente anomala funzionalità sensoriale o sensorimotoria (Henningsen et al., 2018). Pertanto, un tale modello percettivo integra sia processi top-down che sensoriali periferici bottom-up; esso risulta, non solo compatibile con i moderni modelli omeostatici del funzionamento cerebrale, ma ha anche implicazioni per la prevenzione e la terapia, poiché sottolinea l'importanza diretta delle modifiche comportamentali e comunicative delle aspettative e dell'attenzione (Fig. 19). Infatti, diverse revisioni (Dai et al., 2021) hanno sottolineato la rilevanza dell'**ipervigilanza** e delle aspettative del dolore nell'eziopatogenesi dell'emicrania.

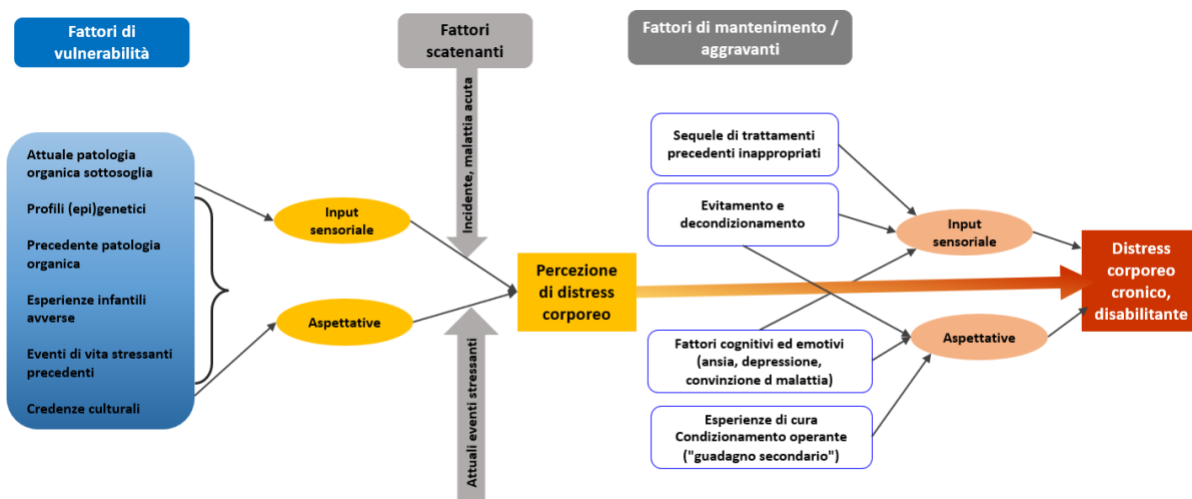


Figura 19. Modello eziologico del distress corporeo cronico. (Modificata da Henningsen et al., 2022)

In sostanza, i *disturbi somatici funzionali* estendono il concetto bio-psico-sociale di "dolore primario cronico" (secondo l'ICD-11), includendo qualsiasi sintomo fisico persistente e problematico o combinazione di sintomi sia dolorosi che non dolorosi; il concetto comprende anche possibili specificatori per caratteristiche psico-comportamentali (come l'ipervigilanza) e per comorbidità somatica.

Questa prospettiva getta le basi per una gestione più integrata dell'emicrania e delle condizioni correlate (Henningsen et al., 2022).

È importante sottolineare che il dolore può essere presente senza la percezione di sofferenza, e viceversa; la sensazione dolorosa dà origine alla sofferenza attraverso un processo complesso che coinvolge aspetti cognitivi, emotivi ed autonomi, manifestandosi come rabbia, paura, frustrazione, ansia e depressione (De Ridder et al., 2021); La sofferenza, pertanto, si interseca con le reti neurali che sottendono la rilevanza comportamentale e lo stress, spiegando come il significato attribuito all'esperienza del dolore influenzi la percezione della sofferenza (*ibidem*). Il dolore, la sofferenza e lo stress possono essere considerati come risultato di uno squilibrio tra le vie ascendenti e discendenti del dolore, le quali sono controllate dal **sistema di ricompensa**: infatti, un'eccessiva attivazione di tale sistema dopaminergico in risposta al dolore

ricorrente potrebbe portare ad una maggiore sensibilità nei confronti dell'avversione e dello stress (Borsook et al., 2016).

Una possibile strategia terapeutica potrebbe prevedere l'attivazione della via discendente inibitoria del dolore, combinata con l'inibizione delle vie laterali (dolore) e mediane (sofferenza), così da riequilibrare l'esperienza del dolore e della sofferenza (*ibidem*).

Il dolore e la sofferenza rappresentano, dunque, due esperienze distinte. La percezione del dolore può innescare un sentimento di disagio e *catastrofizzazione*, portando a sofferenza (Bustan et al., 2015); Quest'ultima si manifesta attraverso vari comportamenti, come rabbia, paura, frustrazione, ansia e depressione (*ibidem*), oltre a determinare disabilità funzionale (Severeijns et al., 2001) (Fig. 20 e 21).

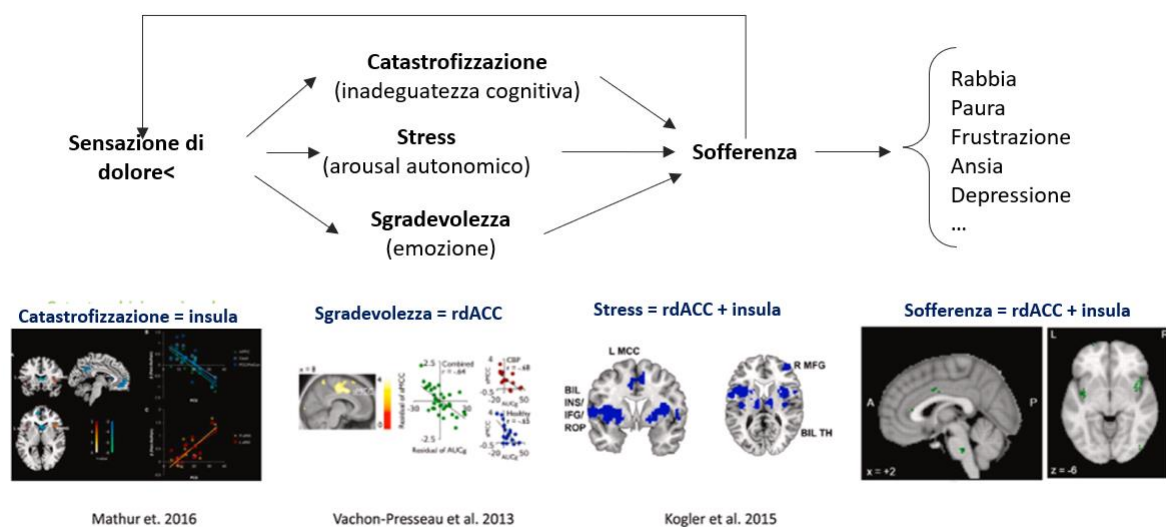


Figura 20. Uno stimolo doloroso cronico conduce ad una risposta cognitiva, emotiva e autonoma, la quale viene fenomenologicamente espressa come catastrofizzazione, attenzione al dolore, spiacevolezza, paura, rabbia e frustrazione al dolore e al distress. (Modificata da de Ridder et al., 2021)

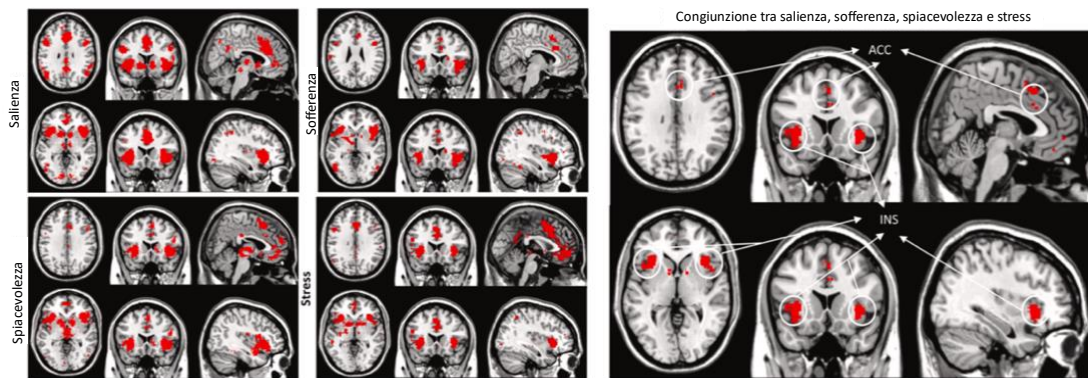


Figura 21. Metanalisi svolta con Neurosynth della saliienza, della sofferenza, della spiacevolezza e dello stress. Questi diversi aspetti del dolore si sovrappongono nel cingolo rostro-dorsale anteriore e nell'insula anteriore. (Modificata da de Ridder et al., 2021)

Fin dai primi studi sullo stress, il dolore è stato identificato come un prototipo di stressor (Selye, 1936). I disturbi mentali correlati allo stress cronico includono depressione (Russell and Lightman, 2019), ansia e rabbia (Gilam et al., 2017), cioè manifestazioni comportamentali della sofferenza.

A livello neurofisiologico, il disagio del dolore correla con l'attività nell'area cingolata anteriore (ACC) sia nei soggetti sani che nei pazienti con dolore cronico (Vachon-Preseau et al., 2013); mentre, le correlazioni neurali dello stress fisiologico coinvolgono l'ACC e l'insula anteriore (Kogler et al., 2015), l'aumento del cortisolo da stress influisce sul disagio attraverso la modulazione dell'ACC (Vachon-Preseau et al., 2013).

La modifica dello stato emotivo altera il disagio percepito del dolore senza influenzare l'intensità della sensazione (Bushnell et al., 2013).

Riassumendo, il dolore può essere suddiviso in una componente sensoriale di dolorosità e un componente di sofferenza (la sofferenza coinvolge aspetti cognitivi, emotivi e autonomi). Le vie che governano queste componenti sono separate e, quindi, è possibile sperimentare il dolore senza provare sofferenza e, viceversa, sofferenza senza avvertire dolore; inoltre, la sofferenza è influenzata dalla rilevanza e dal contesto (De Ridder et al., 2021).

A tal proposito, secondo Merleau-Ponty (1945), un oggetto di percezione non può essere compreso isolatamente, ma esiste in relazione ad altri elementi, conferendogli il suo significato

nel mondo; pertanto, la percezione è sempre correlata al sé, poiché il sé è necessario per interagire con l'ambiente, potendo così conferire il significato ad uno stimolo a seconda del contesto. Perciò, la sofferenza e il disagio percepito da uno stimolo doloroso possono variare in base al contesto in cui si verifica (ad esempio, la percezione affettiva del dolore come piacevole, attraverso la modulazione del contesto, come può essere quello erotico-sadomasochista, attiva la via discendente inibitoria del dolore e il sistema di ricompensa, attraverso il nucleo accumbens, mentre la percezione spiacevole del dolore attiva l'ACC e l'insula; Leknes et al., 2013), sovrapponendosi quindi alla **rete di salienza**, trattata nel Capitolo 2 (Fig. 21).

La sofferenza è una caratteristica comune nei disturbi mentali ed una meta-analisi di Sha e colleghi (2018) sulla ricerca di una base neurobiologica comune per diverse malattie mentali ha individuato il ACC e l'insula anteriore, noti come **rete di rilevanza**, come denominatore comune per diverse patologie psichiatriche (schizofrenia, disturbo bipolare, depressione, dipendenza, disturbo ossessivo-compulsivo e ansia) (Fig. 22).

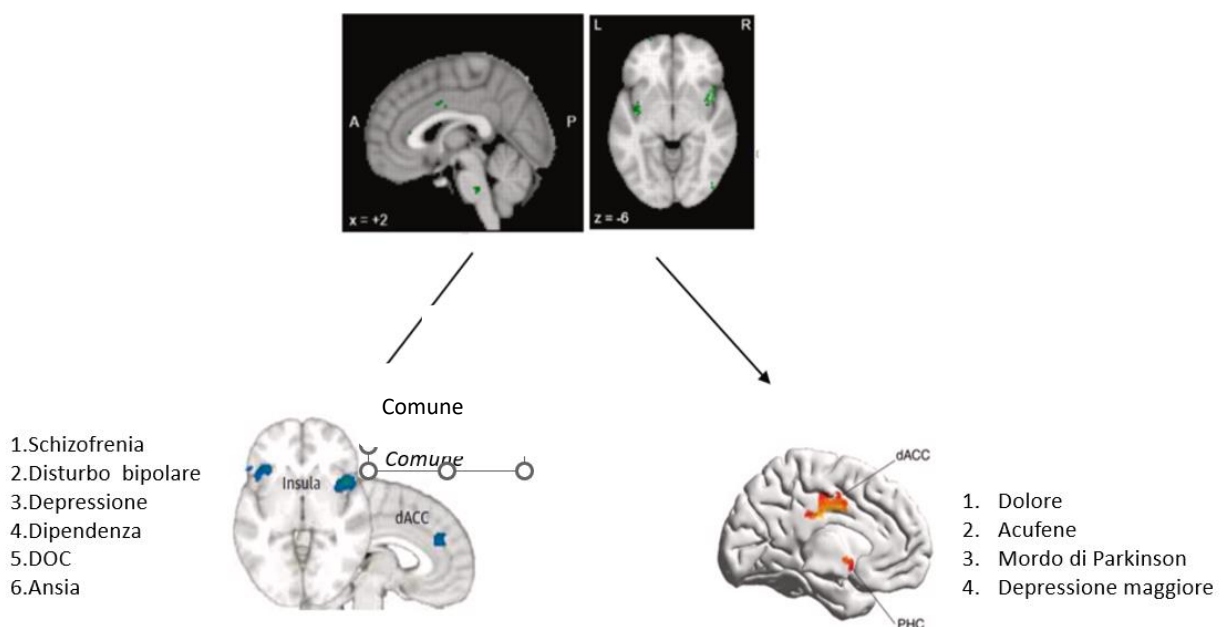


Figura 22. Il cingolo rostro-dorsale anteriore e l'insula sono coinvolti in diversi disturbi psichiatrici. Viene proposto che ciò rifletta il substrato neurale della sofferenza. (Modificata da de Ridder et al., 2021)

Queste alterazioni strutturali e di connettività nelle patologie psichiatriche trovano riscontro anche a livello funzionale: infatti, in studi di imaging funzionale (McTeague et al., 2020) è stato confermato che la **rete di salienza** è compromessa nell'elaborazione emotiva in diverse patologie psichiatriche; tale rete è associata alla sofferenza sintomatica e a deficit cognitivi (McTeague et al., 2016). Quindi, la via della sofferenza si sovrappone alla rete di salienza (De Ridder et al., 2021).

Riguardo al trattamento del dolore e della sofferenza, la disabilità percepita correlata al dolore cronico lombare è fortemente legata alla sofferenza, espressa attraverso il *catastrofismo* (Besen et al., 2017), spiegando tra il 28% e il 40% della disabilità; mentre, il grado di dolore ha una correlazione solo debole (*ibidem*), spiegando solo dallo 0% al 3% della disabilità (Fig. 23). Si potrebbe, dunque, immaginare la rilevanza nella disabilità se dati simili venissero raccolti per i soggetti cefalalgici. Purtroppo, il modello proposto da de Ridder necessita verifiche di conferma indipendentemente dalla forma algica in esame.

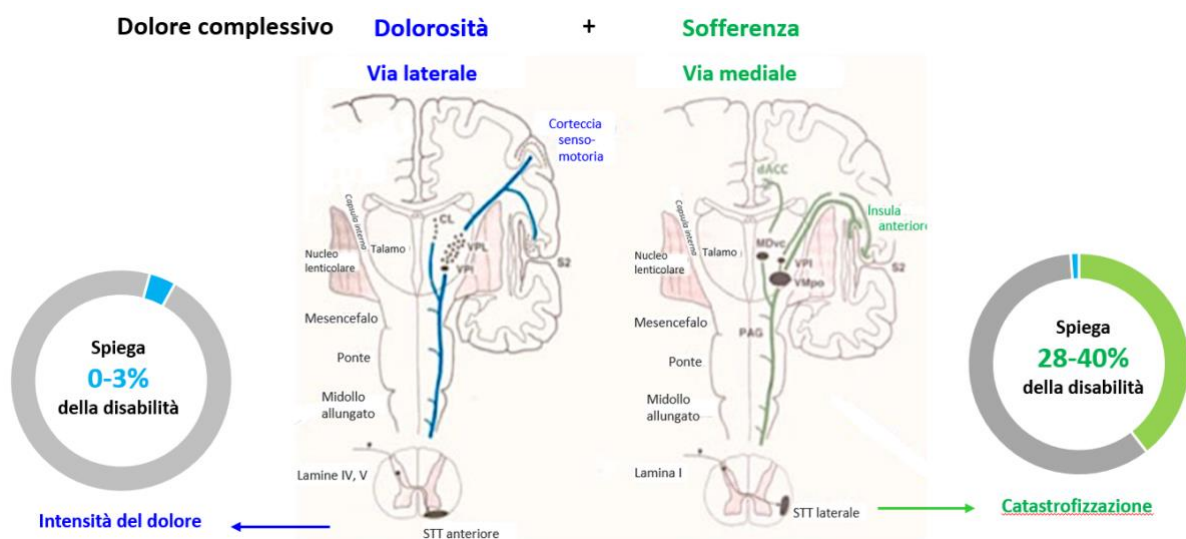


Figura 23. La disabilità legata al dolore correla altamente con la sofferenza, ma non con la dolorosità. (Modificata da de Ridder et al., 2021)

Pertanto, forse sarebbe ragionevole concentrarsi sul trattamento della sofferenza riducendo l'eccessiva attività nella via mediale della "sofferenza", piuttosto che nella via laterale del "dolore" (De Ridder et al., 2021).

Sebbene le emozioni e il dolore siano supportati da sistemi cerebrali differenti, entrambi convergono sulle **corteccie cingolata anteriore** e **insulare**, che interagiscono con la **corteccia prefrontale** per influenzare il comportamento. Sia il dolore emotivo che quello fisico attivano queste aree comuni, e condizioni che influenzano uno dei sistemi (farmaci o plasticità neurale) possono influire sulla funzione dell'altro sistema, alterando così l'esperienza del dolore, arrivando persino a contribuire alla cronicizzazione del dolore (Dahlke et al., 2017).

Borsook e colleghi (2018) presentano il concetto di “adesività” (*stickiness*) per catturare le molteplici influenze sulla persistenza del dolore e dei comportamenti ad esso correlati, così come la loro resistenza all'intervento terapeutico, con la volontà di sviluppare un modello integrato bio-comportamentale.

Diversi sistemi sono coinvolti nella protezione di un organismo dalla rigidità e dal fallimento dell'adattamento, e il **carico allostatico** può contribuire al ritorno efficiente dell'omeostasi (McEwen, 1998). Tali perturbazioni possono prevenire o consentire l'aggravamento (cronicizzazione, resistenza al trattamento, intensità, comorbidità) del dolore. In questo contesto, lo stato bio-psico-sociale passato e attuale di un individuo può essere un cardine nella cronicizzazione e nella persistenza del dolore o può limitare questo processo (Borsook et al., 2018).

Si considerano processi correlati all'adattamento e alla **resilienza** del sistema nervoso attraverso la plasticità sinaptica, lo stress, i circuiti cerebrali e i regolatori endogeni (in particolare i **dopaminergici**) che possono contribuire allo stato di "blocco" del dolore (cioè, alla sua non responsività) (*ibidem*). Ancora, Borsook e colleghi (2018) spiegano che una diminuzione del

tono dopaminergico contribuisce all'aumentata sensibilità dei pazienti al dolore associato a stimoli emotivi. La nocicezione acuta viene trasmessa attraverso i tratti spinali ascendenti alla corteccia somatosensoriale; i suoi aspetti sensoriali/affettivi vengono elaborati nei centri di ricompensa/motivazione, tra cui l'amigdala (paura ed emozione), il nucleo accumbens (ricompensa e motivazione), il cingolo (evitamento, spiacevolezza e orientamento motorio), l'insula (esperienza soggettiva e interocezione), i nuclei della formazione reticolare (stato di allerta e vigilanza), e l'ipotalamo (risposte autonome e neuroendocrine allo stress) (*ibidem*) (aree la cui importanza è stata trattata nel Capitolo 2, § 2.2.5). Di conseguenza, il "dolore" risultante è incluso in un vasto sistema di connessioni emozione/ricompensa/motivazione, rappresentando una rete neurale fondamentale per la sopravvivenza degli individui attraverso la ricerca di cibo, acqua e riproduzione, nonché per processi come l'apprendimento, la presa di decisioni, l'adattamento allo stress e l'evitamento del danno (*ibidem*). Partendo da uno stato di salute iniziale, questo processo potrebbe concorrere alla formazione di una memoria che costantemente amplifica un segnale di *discomfort* (Borsook et al., 2014).

Un evento o una perturbazione può innescare cambiamenti in un sistema in cui si verifica una risposta, che può essere adattativa o mal-adattativa e può portare al dolore cronico come risultato di modifiche nel comportamento (Borsook et al., 2018). La reazione al danno o alla minaccia di esso è caratterizzata dai tentativi dell'organismo di ristabilire o mantenere l'omeostasi (Borsook et al., 2012). Questa risposta può "straripare", creando uno **stato allostatico** che può prevalere quando gli adattamenti normali al dolore non funzionano (*ibidem*). La risposta comportamentale, sia essa al dolore causato da un danno effettivo (come un intervento chirurgico), a modifiche nel cervello stesso (come nella depressione) o attraverso comportamenti di evitamento o tolleranza ripetitivi verso gli stressors, porta ad alterazioni in un ecosistema che coinvolge le connessioni cerebrali (Crombez et al., 2013).

Ci sono molteplici modi per considerare la **resilienza** nel contesto del dolore o della minaccia di dolore, inclusi quelli cognitivi (Ong et al., 2010), emotivi ed epigenetici (Dudley et al., 2011). Affrontare il dolore cronico spesso comporta la capacità di reinterpretare un problema in un contesto più ampio di possibili soluzioni, in cui l'attenzione va rivolta alla risoluzione anziché al rimuginio (Eccleston et al., 2007). In letteratura sono stati esplorati vari costrutti psicologici dell'interpretazione affettiva del dolore: ad esempio, il *comportamento di evitamento* è presente nei pazienti con dolore cronico (Sturgeon et al., 2014), così come la valutazione del dolore e delle sue conseguenze come **catastrofiche** (Smeets et al., 2006).

Inoltre, i pazienti con emicrania cronica hanno anche mostrato più problemi nell'identificare i sentimenti secondo una sottoscala di Alessitimia (Bottiroli et al., 2018).

Le implicazioni delle modifiche epigenetiche sono ancora poco conosciute, ma includono incrementi nell'ansia (Tran et al., 2015), esacerbazione, persistenza e vulnerabilità al dolore (Geranton et al., 2015).

La maggior parte delle persone che sperimenta un episodio di dolore acuto causato da traumi deliberati, accidentali o correlati a malattie, non necessariamente sviluppa dolore cronico (Borsook et al., 2018); ma per coloro a cui capita, l'estensione del dolore, della disabilità e dell'angoscia è molto variabile, anche perché il maladattamento al dolore che diventa rigidamente "aderente" si direbbe coadiuvato da diversi fattori (*ibidem*) (Fig. 24): nel caso dell'emicrania si possono avere tanto attacchi che regrediscono rapidamente (di solito entro poche ore), ma anche crisi che possono durare fino a 72 ore, fino ad essere il dolore presente nella maggior parte del tempo nella forma cronica; nel caso di dolore legato all'ansia, processi psicologici (come paura, evitamento, anedonia) possono influenzare il dolore cronico sia come predittore o come fattore di aggravio della condizione algica; anche qualora i trattamenti non fossero efficaci possono indurre una forma di iperalgesia farmaco-indotta (anche da farmaci

specifici anti-emicrania) provocando maggior resistenza al trattamento, aumentando la frequenza degli attacchi fino alla cronicizzazione (*ibidem*).

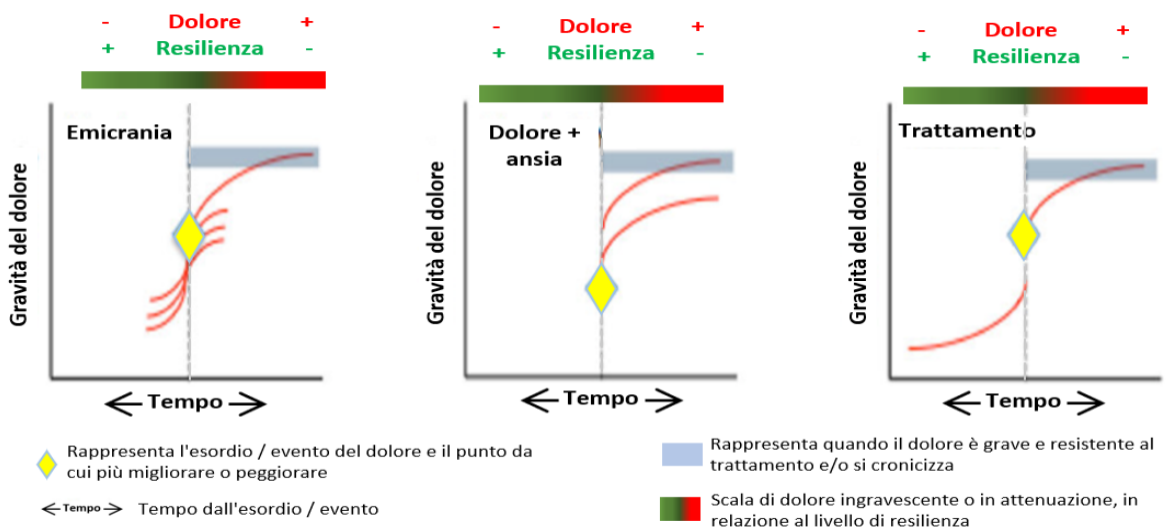


Figura 24. Rappresentazione dell'evolversi e del persistere del dolore, restando statico o peggiorando. (Modificata da Borsook et al., 2018)

Poiché uno stressor spinge il sistema fisiologico lontano dal suo stato basale verso uno stato di utilità inferiore, esso può anche esercitare un'alterazione sul cervello (Oken et al., 2015). Il rilascio continuo di corticosteroidi altera in modo significativo le regioni cerebrali coinvolte nella risposta allo stress (de Kloet et al., 2005); connessione riscontrata anche nel contesto del dolore cronico (Vachon-Preseau et al., 2013). Diversi meccanismi neurali concorrono alla resilienza e alla vulnerabilità allo stress (compreso il dolore), compresi il sistema neuroendocrino e i circuiti corticali di ricompensa e **serotonergici** (Franklin et al., 2012), tutti suscettibili a influenze epigenetiche (Descalzi et al., 2015).

Inoltre, alcune condizioni non legate al dolore (come i disturbi depressivi) possono condurre ad una diffusa percezione del dolore, suggerendo una modifica delle connessioni neurali (in particolare dei **resting-state networks**) che possono contribuire ad un fenotipo di dolore comorbido (Borsook et al., 2018). I sintomi depressivi costituiscono un elemento emozionale fondamentale del quadro di dolore cronico e spesso si ritiene che tali conseguenze siano in gran

parte attribuibili ad una diminuzione della *motivazione* e a una forma di anedonia (Aguera-Ortiz et al., 2011).

3.2 Comorbilità psicopatologiche

L'esperienza di dolore rende spesso la persona inabile fisicamente quanto emotivamente, al punto da cambiare il suo comportamento, la sua vita e le sue abitudini (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). Quando il dolore persiste nel tempo, può instaurarsi un circolo vizioso di depressione, ansia e altri disturbi emotivi che creano malessere e possono intensificare il dolore provato e rendere l'esperienza algica più intensa e spiacevole, aumentando lo sconforto, l'agitazione e la rassegnazione (*ibidem*).

3.2.1 Stress cronico, Maladaptive coping styles, Catastrofismo

Lo *stress* è definibile come la percezione e la risposta di un organismo ad uno stimolo considerato stressante, questo comprende la reazione del corpo, sia dal punto di vista fisiologico che psicosociale, alle minacce, alle sfide o agli ostacoli fisici o psicologici percepiti (Stubberud et al., 2021).

Gli eventi stressanti sembrano contribuire alla manifestazione di sindromi di dolore cronico, come alcune forme di cefalea (Schramm et al., 2015), questo accade in virtù della loro influenza sui sistemi nervoso, immunitario ed endocrino, e della loro associazione con l'insorgenza e la persistenza del dolore.

L'intreccio tra stress ed emicrania si manifesta come un intricato ciclo. Lo stress che si fa spazio nella vita dell'individuo può agire da innesco per un episodio emicranico, mantenendolo attivo nel tempo; parallelamente, il dolore persistente derivante dalle emicranie può esacerbare i livelli di stress (Bernstein et al., 2022).

Nelle persone colpite da emicrania, si registrano livelli elevati di stress, specialmente tra coloro che soffrono di emicrania cronica quotidiana (Dodick et al., 2009). Lo stress, quale scatenante di attacchi emicranici, è presente in quasi il 70% degli individui (Theeler et al., 2010).

L'emicrania, pertanto, si rivela un modello peculiare per decifrare le conseguenze derivanti da stress ricorrenti per l'organo cerebrale; tali stimoli, mediante il fenomeno del **carico allostatico** (cioè un sovraccarico dello **stato allostatico**) (McEwen & Gianaros, 2011), possono intaccare la risposta fisiologica consueta dei sistemi corporei. Nel contesto encefalico, l'impatto di stress ripetuti o di intensità significativa può indurre mutamenti sia nella funzione che nella struttura delle reti neurali; di conseguenza, il cervello manifesta una risposta insolita alle condizioni ambientali, siano esse di natura psicologica o fisiologica (Borsook et al., 2012).

Borsook nel 2012, propone una visione alternativa riguardo alla malattia emicranica, avanzando l'ipotesi che le alterazioni degli stati cerebrali possano scaturire da attacchi emicranici ripetuti, tramite meccanismi di adattamento disfunzionale; la concatenazione di questi effetti può culminare in un ulteriore deterioramento dell'adattamento, contribuendo così alla metamorfosi o cronicizzazione della patologia (*ibidem*).

L'emicrania, in qualità di condizione complessa, si iscrive su un continuum che va dalla forma episodica verso forme ad alta frequenza o cronica quotidiana; pertanto, essa si configura come un elemento disturbante di rilievo per i sistemi cerebrali, con ricadute che si riflettono su risposte comportamentali e fisiologiche quali il dolore (Kelman, 2006), alterazioni cardiovascolari (Melek et al., 2007) e nell'assetto immunologico (Pradalier et al., 1996).

Lo stress si lega strettamente a numerosi disturbi psichiatrici, sia attraverso traumi precoci nella vita considerati "fattori di vulnerabilità", sia attraverso eventi successivi anteriori alla comparsa dei sintomi, definiti "fattori precipitanti" (Keynejad et al., 2019). Ricerche recenti in diversi campi, dalla neuroscienza fondamentale agli studi meccanicistici di disturbi associati allo stress, iniziano a gettare luce sui processi molecolari che potrebbero sottostare all'interazione tra

vulnerabilità biologica (*diatesi*, ovvero l'interazione tra una vulnerabilità o predisposizione genetica) e stress ambientali, conformando un **modello di "stress-diatesi"**.

Nel corso del tempo, i fattori stressogeni potrebbero determinare uno stato cerebrale alterato, caratterizzato da un incremento dell'eccitabilità corticale (Chen et al., 2011), cambiamenti nella struttura cerebrale e variazioni comportamentali (Maleki et al., 2010), il tutto traducendosi in una risposta cerebrale disarmonica alle circostanze ambientali, psicologiche o fisiologiche.

Sia fattori endogeni (con radici fisiologiche, ad esempio ormoni) che esogeni (ad esempio stress fisici come la luce, stress psicologici come traumi emotivi/fisici o stress socio-economici) concorrono al carico della patologia in esame (Chyu et al., 2011).

L'emicrania è correlata a numerose patologie cerebrali associate allo stress e potenziali fattori contribuenti, come ansia e depressione (Amouroux et al., 2008).

Con l'aumentare di frequenza e gravità di questi stressors, le risposte adattive protettive (cioè allostatiche) che preservano l'equilibrio cerebrale vengono sfruttate in eccesso e disregolate, derivandone un eccessivo sovraccarico cerebrale (cioè, un carico allostatico) che può alterare sia la funzionalità che la struttura delle reti cerebrali; Di conseguenza, il cervello reagisce in modo anomalo agli stimoli stressogeni e raggiunge uno stato alterato in cui comportamento e fisiologia sistemica generano ulteriori carichi allostatici (Maleki et al., 2012; Fig. 25).

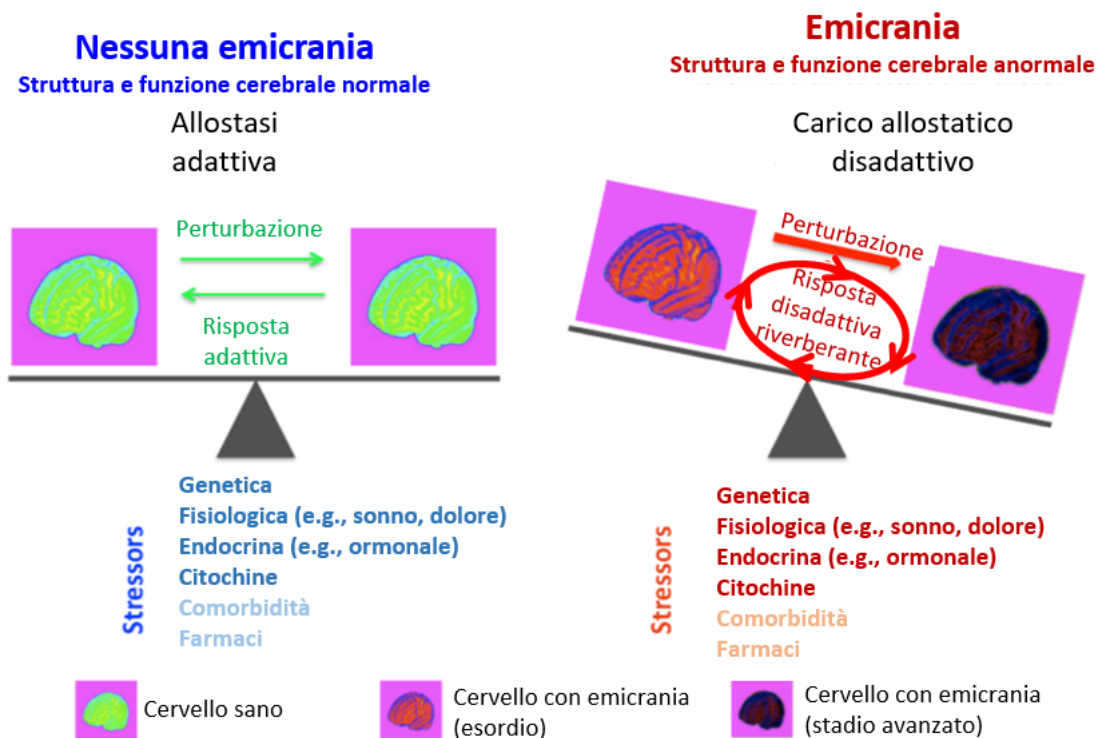


Figure 25. Il cervello in uno stato normale risponde in modo adattivo (allostasi adattiva) agli stressors che vanno dal fisiologico al genetico così da mantenerne lo stato. Nell'emicrania gli effetti degli stressors possono essere additivi o cumulativi e la risposta del cervello agli stessi stressors diventa maladattiva e tali cambiamenti possono arrivare a modificare lo stato cerebrale. (Modificata da Maleki et al., 2012)

Prove sempre più numerose suggeriscono un'anomala regolazione inibitoria del dolore nella emicrania, che potrebbe derivare da carenze nel meccanismo di inibizione o da un aumento della facilitazione (*ibidem*). Un'ampia gamma di stimoli stressanti ha dimostrato di influenzare la sensibilità al dolore, mettendo in luce l'importante influenza dei centri superiori sulla modulazione del dolore (*ibidem*). Sono stati identificati substrati neurali che mediano una forma di **coping emotivo**, ubicati nella sostanza grigia periacqueduttale mesencefalica (PAG), il cui coinvolgimento, oltre che nella modulazione del dolore, nelle risposte regolatorie difensive e autonome ci è noto (Lovick, 1993; Capitolo 2, § 2.2.4).

Insomma, se la risposta allo stress acuto tende, in primo luogo, a proteggere l'organismo e l'individuo, lo stress cronico provoca certamente danni, delineando l'emicrania come un modello di malattia caratterizzata da **carico allostatico** (Borsook et al., 2012).

Lo stress fisiologico può essere descritto come una sensazione sensoriale, emotiva e soggettiva sgradevole associata a possibili danni o ad una minaccia fisica, soprattutto quando una richiesta ambientale supera la capacità di regolazione naturale dell'organismo (Kogler et al., 2015). Lo stress scatena una risposta immediata e adattiva a breve termine del sistema nervoso autonomo e provoca una stimolazione più prolungata e graduale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e di altre strutture che subiscono alterazioni neurobiologiche (Ulrich-Lai et al., 2009). Ogni stimolo stressante, sia esso mentale o fisico, può scatenare una reazione fisiologica che comporta un marcato innalzamento dell'attività simpatica e il rilascio di ormoni dello stress come epinefrina, norepinefrina e cortisolo, avviando una cascata di cambiamenti comportamentali, cardiovascolari, endocrini e metabolici che consentono all'individuo di lottare, fuggire o fermarsi per affrontare lo stress (Stubberud et al., 2021).

La correlazione tra esperienze stressogene e la manifestazione di emicranie sembra essere in parte mediata dall'HPA (<https://www.stress.org/when-stress-is-a-headache-the-link-between-trauma-and-migraines>); l'HPA regola i processi corporei in risposta allo stress, spesso descritti come una reazione di *fight-or-flight* (combatti o fuggi); L'esposizione frequente a situazioni stressanti spesso conduce ad un deterioramento della capacità di regolare la risposta allo stress, comportando nel tempo una perdita dell'efficacia dell'HPA nel moderare la risposta allo stress, comportando livelli elevati di cortisolo (l'ormone principe dello stress) nei tessuti corporei e cerebrali (Bear et al., 2016).

Le emicranie potrebbero essere ricondotte a condizioni neurochimiche simili a quelle associate a traumi, depressione e ansia, coinvolgendo una risposta eccessivamente reattiva allo stress (disregolazione dell'HPA) (<https://www.stress.org/when-stress-is-a-headache-the-link-between-trauma-and-migraines>).

Oltre alla risposta fisiologica, la percezione dello stress ha una componente soggettiva, ovvero riguarda come un individuo percepisce, reagisce e affronta lo stress. Questo è ben delineato nel

modello transazionale di Lazarus e Folkman (1984), che indica lo stress percepito derivante in parte da un "disequilibrio tra richieste e risorse" o una risposta in cui "la pressione supera la capacità percepita di far fronte". Secondo tale modello, diverse variabili come la personalità, il ruolo sociale e/o diversi parametri biologici, possono influenzare l'interazione persona-stressor e, al contempo, le persone effettuano processi di valutazione dinamici che influenzano le risposte di **coping** che saranno tentate.

Questo modello si aggancia al **disturbo di adattamento** caratterizzato da una combinazione di sintomi emozionali e comportamentali: di cui uno dei criteri diagnostici è uno sproporzionato distress in risposta agli stressors. In questo quadro clinico, emergono segni quali ansia, depressione e problematiche comportamentali, si manifestano sintomi di natura fisica come cefalea, dolori muscolari, disturbi gastrici, palpitazioni o difficoltà nel sonno (APA, 2013).

Se l'insieme dei sintomi dell'emicrania influenza i livelli di stress percepito, va considerato come l'emicrania stessa potrebbe svolgere un ruolo cruciale nell'indirizzare lo stress (Cha et al., 2018); Infatti, vari studi hanno dimostrato che gli individui con forti e/o frequenti emicranie tendono a valutare gli eventi in una luce più negativa, il che potrebbe contribuire, a sua volta, ad un aumento dello stress (ad esempio Vladetić et al., 2017). Questa plausibile concomitanza tra stress ed emicrania indica che lo stress fa effettivamente parte di un ciclo di feedback vizioso che coinvolge entrambi gli elementi (Martin, 2016).

Sebbene i meccanismi esatti attraverso cui la gestione dello stress conduca ad un miglioramento della sintomatologia dell'emicrania non siano ancora chiari, è certo che lo stress rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per il trattamento dell'emicrania e la qualità della vita (Stubberud et al., 2021).

All'interno del quadro di una connessione causale tra stress ed emicrania, le strategie di adattamento si concentrano sulla gestione degli eventi stressanti nella vita e sulla mitigazione delle emozioni angoscianti ad esse legate.

Il **coping** riguarda l'adozione di una risposta utile ad uno stimolo stressante (Lazarus e Folkman, 1984) e si manifesta quando un individuo percepisce l'irrealizzabilità di un obiettivo desiderato o intravede possibili ripercussioni future (Carver e Connor-Smith, 2010). Il coping viene delineato, quindi, come il tentativo di un individuo di utilizzare strategie cognitive e comportamentali per gestire e regolare pressioni, richieste ed emozioni in risposta allo stress (Folkman et al., 1986).

È stato ipotizzato un legame tra la frequenza degli episodi di emicrania e **stili di coping maladattivi** (Russo et al., 2019); A tal proposito, i pazienti con emicrania manifestano una propensione all'utilizzo di strategie di coping interne, come l'espressione non verbale del disagio, repressione dei pensieri negativi e riduzione della ricerca di sostegno sociale. Ad uroboro, l'adozione persistente di strategie di coping inadeguate costituisce un fattore di rischio per recidive frequenti nella forma cronica del disturbo emicranico.

Anche in uno studio del gruppo di Folkman e Lazarus (1986), esplorando strategie orientate alla soluzione e focalizzate sulle emozioni in soggetti di controllo insieme a strategie orientate all'evitamento in pazienti affetti da MwOA, si è evidenziato che per affrontare il dolore, questi soggetti adottano effettivamente strategie di coping disfunzionali.

La definizione di coping come l'impegno cognitivo e comportamentale in continua evoluzione per affrontare richieste esterne e/o interne che sono percepite come impegnative o superiori alle risorse personali (Lazarus e Folkman, 1984) è pertinente: il cervello risponde agli stimoli stressanti o potenzialmente tali attraverso la mobilitazione di mediatori neurali e l'adozione di comportamenti che promuovono la stabilità fisiologica (cioè l'allostasi) (Borsook et al., 2012), abbracciando sia strategie flessibili che le emozioni legate alle contingenze. Pertanto, attraverso comportamenti e pensieri specifici, il livello di stress può diminuire, favorendo un adattamento positivo, ma quando gli stress diventano troppo frequenti o intensi, le risposte allostatiche

possono diventare disfunzionali e maladattive (il cosiddetto *sovraccarico allostatico*; Borsook et al., 2012).

I pazienti affetti da emicrania sembrano inclini a ciò probabilmente a causa della loro tendenza ad assumersi completamente la responsabilità dei propri problemi e a sentirsi coinvolti in ogni possibile fallimento, facendo affidamento esclusivo sulle loro risorse interne e a sentirsi sopraffatti dalla realtà circostante, generando un circolo vizioso che potrebbe contribuire all'insorgenza e, con tutta probabilità, alla cronicizzazione delle cefalee, con ulteriori impatti negativi sulla qualità di vita (Russo et al., 2019). I pazienti con MwoA tendono a sviluppare sintomi fisici come meccanismo di adattamento agli eventi stressanti, pur magari non mostrando differenze significative nella percezione dello stress rispetto ai soggetti sani (Lazarus, 1993).

Dato il forte legame comorbido tra depressione/ansia e cefalea cronica, occorre dedicare attenzione anche a componenti psicologiche supplementari, come i traumi in generale, che potrebbero contribuire a spiegare l'evoluzione in forma cronica in alcuni individui affetti da emicrania (Galli, 2017). Si potrebbe ipotizzare che le esperienze traumatiche siano alla base dello sviluppo di una vulnerabilità psicologica, che, in presenza di ulteriori eventi stressanti, crei il terreno favorevole alla cronicizzazione del dolore; non escludendo la possibilità di una predisposizione genetica all'emicrania, dato che tali pazienti non sviluppano altre forme di dolore cronico/ricorrente (Bottiroli et al., 2018). Ad oggi, la fisiopatologia dell'emicrania e della sua cronicizzazione risulta estremamente complessa e necessita di una comprensione più esaustiva, poiché risultante da alterazioni sia strutturali che funzionali (Burstein et al., 2015); Tra gli aspetti causali che potrebbero sottendere la transizione verso la condizione cronica, è ragionevole sostenere che fattori psicologici e psicosociali rivestano un ruolo fondamentale (Bottiroli et al., 2018).

Seguendo i **modelli disfunzionali emotivo-comportamentali** (simili a tratti che si intagliano durante lo sviluppo individuale, se i bisogni emotivi di base non vengono soddisfatti) proposti dalla Schema Therapy (proposta da Young nel 1990), è plausibile che schemi di pessimismo e punizione correlino a distorsioni cognitive, come la **catastrofizzazione**, legandosi con un aumento di stati d'ansia, grazie a credenze rigide su prospettive catastrofiche riguardo alla salute e/o alla vita sociale (Peeters et al., 2021). In presenza di tali distorsioni, i pazienti possono abbracciare strategie di coping che li fanno sentire incompetenti e disperati di fronte all'aumento del dolore, rendendo ancor più arduo affrontarlo emotivamente (Kayar et al., 2023).

Il termine "*catastrofismo*" è stato formalmente introdotto da Albert Ellis, nel 1962, e successivamente adottato da Aaron Beck, nel 1979, per caratterizzare un orientamento cognitivo maladattivo osservato in particolar modo in pazienti con disturbi di ansia e depressione; In detta definizione c'è l'idea di una visione estremamente negativa degli eventi futuri e, quando legato al dolore, è caratterizzato dall'accentuazione della valenza minacciosa dello stimolo doloroso e da un senso di impotenza nel contesto del dolore, nonché da una relativa incapacità a frenare i pensieri associati al dolore in anticipo, durante o in seguito all'esperienza dolorosa (Quartana et al., 2009).

Insomma, l'atteggiamento catastrofico verso il dolore rappresenta uno stato emotivo contraddistinto da un senso di imminente declino o esito sfavorevole, spesso prevedendo l'intensità del dolore, la limitazione funzionale e il disagio emotivo (Edwards et al., 2006), enfatizzando l'ansia e la paura correlate al dolore, unite alla difficoltà di deviare l'attenzione da esso, accostando tale concetto ai costrutti più ampi di affetto negativo, quali depressione, sensibilità all'ansia, preoccupazione, nevroticismo e somatizzazione (Hirsh et al., 2007); Si tratta di una reazione cognitiva ed emotiva negativa al dolore, arricchita da elementi di esagerazione e sentimenti di impotenza e una relativa incapacità di sopprimere i pensieri legati al dolore (runimanzione) (Quartana et al., 2009). Dunque, la catastrofizzazione del dolore è

considerabile un amplificatore di disagio e d'intensità del dolore tramite strategie cognitive di adattamento inadeguate (De Ridder et al., 2021).

Punteggi più elevati di catastrofizzazione del dolore sono stati riscontrati negli individui con emicrania e ciò è considerabile come un predittore di compromissione sia nella funzionalità quotidiana che nella qualità della vita (Pires et al., 2013).

Alla luce di questi aspetti, si considera l'ipotesi che la catastrofizzazione del dolore possa essere correlato ad alterazioni strutturali e funzionali nelle regioni cerebrali coinvolte nella percezione del dolore (in particolare ad un'anomala attività nell'insula anteriore e a una ridotta connettività tra il nucleo accumbens e l'insula; De Ridder et al., 2021), ma anche nella durata della malattia e frequenza degli attacchi. In una revisione sistematica condotta dal gruppo di Galambos (2019) su soggetti con dolore cronico VS individui sani, la catastrofizzazione del dolore risulta associata nei primi ad un'anomala attività di insula anteriore, ACC, corteccia somatosensoriale e talamo.

Per quanto riguarda il volume della sostanza grigia, si sono evidenziate riduzioni significative nella corteccia somatosensoriale primaria (S1), nella corteccia prefrontale mediale e nella corteccia cingolata anteriore, regioni coinvolte sia nell'aspetto sensoriale e discriminativo che nel controllo cognitivo dall'alto verso il basso del dolore. Sullo spessore corticale, sono state osservate interazioni significative nel lobo frontale dorsolaterale, nel giro temporale medio e nel giro frontale inferiore. Nei pazienti, è emerso un legame tra il grado di catastrofizzazione e la connettività funzionale in condizioni di riposo tra l'insula anteriore e l'ippocampo e il talamo (Fig. 26).

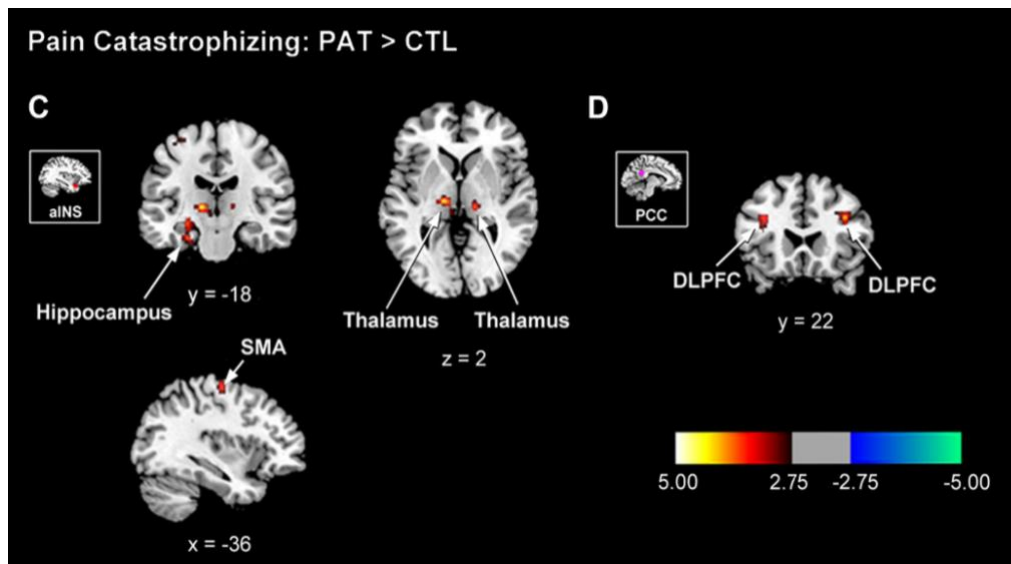


Figura 26. Differenze di connettività funzionale a riposo (RS-FC): **C)** I pazienti con un alto livello di catastrofizzazione hanno mostrato un aumento della connettività funzionale a riposo tra l'insula anteriore e l'ippocampo sinistro, l'area motoria supplementare sinistra e i talami bilaterali. **D)** Aumenti significativi della connettività funzionale a riposo sono stati identificati anche tra il cingolo posteriore e il lobo frontale dorsolaterale bilaterale nei pazienti con punteggi più elevati di catastrofizzazione del dolore. [PAT: pazienti; CTL: controlli]. (Modificata da Hubbard et al., 2014)

3.2.2 Ansia e Harm avoidance

La persistenza del dolore nel corso del tempo può generare inquietudine, apprensione e dare origine a uno stato di ansia e viceversa livelli più elevati di ansia derivanti dalla paura del dolore, dalla tendenza alla catastrofizzazione e dall'eccessiva focalizzazione sulle sensazioni corporee hanno l'effetto di aumentare la percezione del dolore (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

È stata segnalata una forte associazione tra l'ansia e l'emicrania: dati indicano che oltre il 50% delle persone con emicrania sperimenta un disturbo d'ansia durante la vita (Minen et al., 2016). L'ansia è un modello utile poiché potrebbe esserci un'ansia di tratto sottostante, oltre all'aspettativa legata agli attacchi di cefalea, che potrebbe a sua volta indurre una condizione transitoria che può variare in intensità in base alla situazione, caratterizzata da sentimenti di apprensione, tensione e sintomi fisiologici (come l'aumento della frequenza cardio-

respiratoria), tenendo sempre conto delle differenze interindividuali legate alla frequenza e alla gravità (Szabo et al., 2022).

Mentre l'ansia di tratto viene descritta come una vulnerabilità stabile e generalizzata a sperimentare stati ansiosi, l'ansia di stato è probabilmente influenzata dall'interazione tra l'ansia di tratto e i fattori situazionali (Endler e Kocovski, 2001); infatti, le persone con un'alta ansia di tratto sono più inclini a manifestare una iper-reattività a eventi o situazioni avverse, che a loro volta attivano l'ansia di stato (*ibidem*).

Il modo in cui questi fattori interagiscono può essere applicato all'emicrania, dove i suoi attributi rappresentano una predisposizione generalizzata e duratura a rispondere in un certo modo ad eventi interni ed esterni, e possono spiegare le differenze individuali nella durata, frequenza e intensità degli stati emicranici (Szabo et al., 2022). Pertanto, il continuum ansia-emicrania potrebbe essere un modello utile per valutare le interazioni tra la forza e il carico della malattia (*ibidem*).

Allo stesso modo, anche i fattori genetici e ambientali condivisi tra questa neuropatologia e altre condizioni psichiatriche, come disturbi d'ansia e depressione, che sembrano avere un'associazione bidirezionale con l'emicrania, potrebbero fornire modelli utili (Lipton et al., 2020).

L'emicrania e l'ansia sono strettamente correlate a causa delle loro caratteristiche cliniche simili e dei modi di presentarsi: stati d'animo orientati al futuro associati alla preparazione per possibili esiti avversi, quindi, eccessiva preoccupazione, paura, **comportamenti di evitamento**, sensibilità all'ansia (cioè la paura delle sensazioni somatiche associate come palpitazioni, dolori o fastidi) che intensificano l'esperienza dolorosa, oltre alcuni disturbi autonomici, disturbi gastrointestinali e sintomi di paura (Dresler et al., 2019). Ciò implica la necessità di identificare correttamente le caratteristiche cliniche di entrambe queste condizioni,

per trarre un'ipotesi riguardo a quale dei disturbi possa essere primario o secondario, poiché il trattamento adeguato della condizione primaria potrebbe essere vantaggioso per l'evoluzione della condizione secondaria (*ibidem*). L'emicrania e i disturbi d'ansia hanno forse una relazione bidirezionale, con l'una che aumenta il rischio degli altri (fattori genetici e/o ambientali condivisi potrebbero essere coinvolti in questa comorbidità), anche se l'ansia potrebbe essere un fattore scatenante che aumenta il rischio di episodi di cefalea (Tarantino et al., 2015). Se l'eccessiva preoccupazione, la paura e altri sintomi d'ansia possono far parte dello spettro clinico dell'emicrania, d'altra parte, la cefalalgia può far parte anche dello spettro clinico dell'ansia (Peres et al., 2017) (Fig. 27).

I disturbi d'ansia più comunemente associati alla emicrania sono il disturbo di panico, il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress, disturbo da stress acuto, fobia sociale, tutte condizioni che comportano attacchi di panico (accompagnati da sintomi fisici come sudorazione, tremori, palpitazioni, vertigini, dolore al petto, la paura di impazzire o morire), preoccupazioni reiterate e ansia pervasiva associate ad altri sintomi psicofisiologici (come stanchezza, mancanza di concentrazione, disturbi del sonno) (Kumar et al., 2022).

Alcune delle caratteristiche cliniche condivise tra emicrania e disturbi d'ansia sono che entrambe le condizioni si manifestano come episodi parossistici con un ritorno alla condizione di base dopo l'attacco, possono essere precipitati da determinati stimoli fisici, emotivi o psicosociali (questi ultimi soprattutto) e associati ad una tendenza a evitare tali stimoli (Fasmer e Oedegaard, 2004). Un altro possibile meccanismo di associazione è la somatizzazione, tipicamente riscontrata nei pazienti con disturbi d'ansia, che potrebbe aumentare la prevalenza dei sintomi nel corpo, compresi i mal di testa da emicrania (Green, 2011).

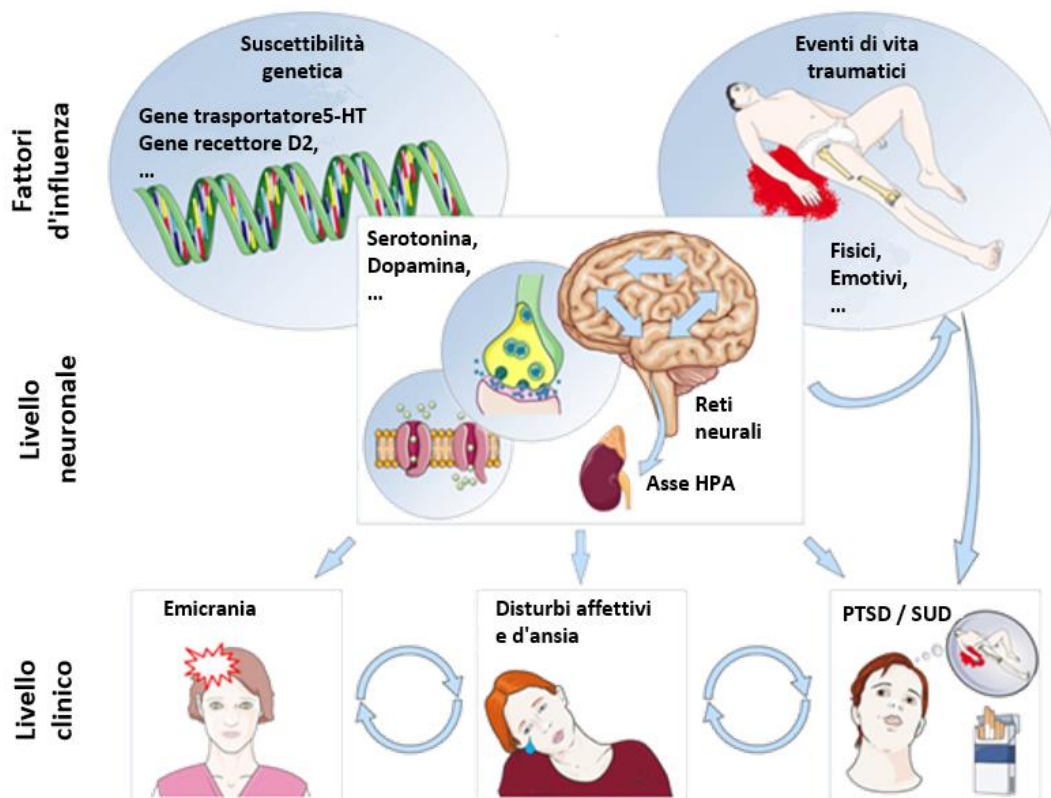


Figura 27. Meccanismi potenzialmente coinvolti nella comorbidità tra emicrania e disturbi psichiatrici a diversi livelli. La suscettibilità genetica condivisa e gli eventi traumatici nella vita possono essere importanti fattori influenti. A livello neurale, avvengono modifiche cellulari, neuro-ormonali, neurotrasmettitoriali e delle reti neurali. A livello clinico, l'emicrania si verifica insieme a diversi disturbi psichiatrici (disturbi d'ansia, PTSD). (Modificata da Dresler et al., 2019)

Pare che la prevalenza dell'ansia aumenti con la frequenza delle crisi di emicrania (Goulart et al., 2014); tant'è che a livello neurale l'ansia potrebbe influenzare direttamente i sintomi dell'emicrania agendo sui neuroni talamici trigeminovascolari che trasmettono segnali nocicettivi legati al mal di testa, modulati da diverse fibre di input eccitatorie e inibitorie dell'emicrania (Dresler et al., 2019). Altri possibili meccanismi coinvolgono la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), nonché influenze genetiche condivise (Ligthart et al., 2012); il tutto conferma un modello di associazione multifattoriale alla base dell'emicrania (Dresler et al., 2019).

La paura del dolore, la sensibilità all'ansia e i comportamenti di evitamento sono stati considerati fattori di vulnerabilità per lo sviluppo e il mantenimento dell'emicrania e dei disturbi d'ansia, anche se le interazioni tra queste variabili richiedono ulteriori studi per chiarire le traiettorie eziologiche e i meccanismi fisiopatologici (Smitherman et al., 2013). Il **tratto di evitamento del danno** (*Harm Avoidance*: eccessiva allerta, ansia e comportamento passivo in risposta agli eventi) è caratteristico dei pazienti con dolore cronico (il che suggerisce che sia condizioni d'ansia che cefalalgie condividano meccanismi neurobiologici comuni), inoltre tale tratto provocherebbe comportamenti ossessivo-compulsivi (il che spiegherebbe l'associazione con il Disturbo Ossessivo Compulsivo) e strategie di adattamento non efficaci (Naylor et al., 2017).

L'evitamento del danno e l'emicrania potrebbero dipendere da un disfunzionamento della **trasmissione serotonergica**: la diminuzione di serotonina riduce la soglia del dolore (aumentando la sensibilità delle vie del dolore trigemino-vascolari), rendendo una persona più sensibile ad essa e svolge un ruolo ben noto sia nella depressione che nell'ansia (Zhang et al., 2019). Da questa prospettiva, i soggetti affetti da emicrania potrebbero essere caratterizzati da una tendenza a essere vulnerabili allo stress e un rischio maggiore di sviluppare sintomi depressivi oltre che d'ansia (Curone et al., 2012).

Alcuni studi che hanno esaminato il profilo di personalità secondo il **modello psicobiologico** hanno rilevato un livello elevato di evitamento del danno negli emicranici rispetto ai non affetti; Evidenziando inibizione comportamentale ed eccessiva preoccupazione, i risultati del gruppo di Garramone (2020) suggeriscono che questi soggetti tendono ad avere un'apprensione anticipatoria pessimistica verso problemi futuri e a mostrare comportamenti di evitamento passivo come la paura dell'incertezza e la rapida affaticabilità.

Un alto livello di **perseveranza** (*Perseverance*) è un'altra caratteristica di personalità costantemente associata all'emicrania, secondo il modello psicobiologico poiché caratterizza

individui desiderosi, ambiziosi, determinati che tendono a perseverare nonostante frustrazione e stanchezza; questo tratto esprime la tendenza a mantenere comportamenti non ricompensati e si correla ad un'elevata rigidità e ossessione (Garramone et al., 2020); sul piano neurobiologico, la perseveranza è stata associata a **sistemi glutamatergici** alterati che sono stati implicati nella fisiopatologia dell'emicrania (Rothrock et al., 1995).

Insomma, tratti di personalità legati a preoccupazione, incapacità di controllare i sintomi d'ansia, sensazione di paura o nervosismo possono giocare un ruolo critico nell'emicrania, innescando un attacco e facendolo durare più a lungo, inficiando sulla qualità della vita, le spese per l'assistenza sanitaria, e indicano che perdere il locus of control sia un punto critico nella cronicizzazione dell'emicrania: il non riuscire a controllare il proprio stato d'ansia, così come il non rilassarsi facilmente e sperimentare quotidianamente un eccesso di preoccupazioni, dovrebbero essere valutate meglio nei pazienti con emicrania (Peres et al., 2017).

A livello neurofisiologico, l'associazione tra ansia ed emicrania potrebbe derivare dal fatto che i meccanismi patologici e le regioni anatomiche coinvolte in entrambe le condizioni sono simili o strettamente correlate. Si ritiene che la patogenesi della emicrania sia dovuta ad ipereccitabilità neuronale che causa il reclutamento del **nucleo trigeminale**, portando alla sensibilizzazione del percorso centrale e al dolore (Olesen, 2022).

Le prove attuali per la patogenesi dei disturbi d'ansia coinvolgono l'attivazione di un "circuito di minaccia" nel cervello con la percezione di stimoli nocivi che consiste in connessioni tra la corteccia prefrontale, l'insula e l'amigdala (Giacobbe e Flint, 2018) (Fig. 28).

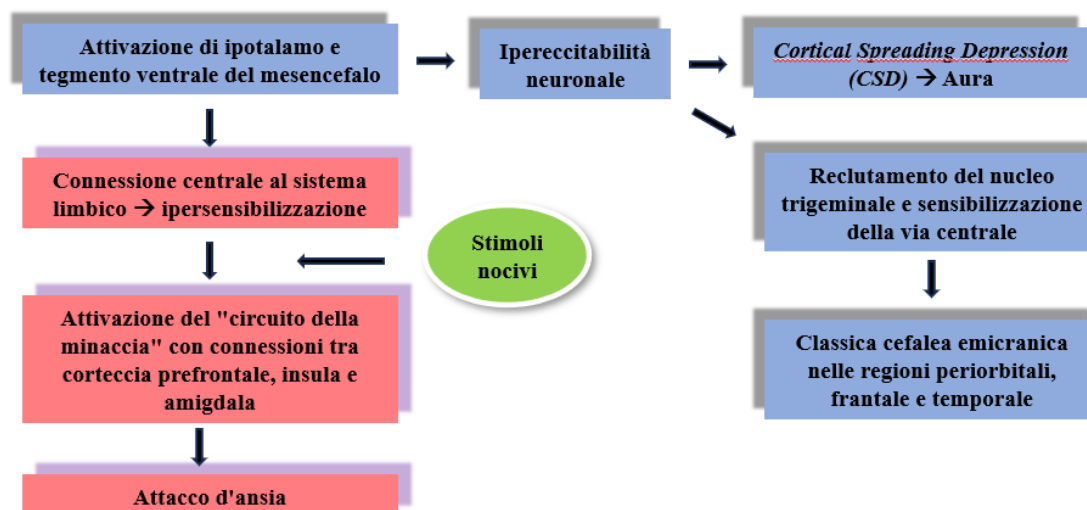


Figura 28. Sintesi della fisiopatologia condivisa tra l'emicrania e i disturbi d'ansia. (Modificata da Kumar et al., 2022)

Queste strutture fanno parte del **sistema limbico** e la loro sovra-stimolazione porta ai sintomi dei disturbi d'ansia di fronte ad uno stimolo doloroso: queste informazioni vengono rilevate dalla rete cingolo-opercolare che connette la ACC e l'insula al nodo di rilancio emotivo dell'amigdala. Pertanto, in un paziente con emicrania cronica, le strutture limbiche sono altamente sensibilizzate da ipereccitabilità neuronale (Kumar et al., 2022).

Per quel che concerne la disfunzione del percorso serotoninergico che accomunerebbe entrambi i disturbi e di cui si è fatto accenno pocanzi (§ 3.2.2), tale alterazione risiederebbe in un polimorfismo del gene trasportatore della serotonina e viene riscontrato sia nei pazienti con emicrania che in quelli con disturbi d'ansia (*ibidem*).

Anche i fattori psicologici nelle condizioni di cefalalgia cronica possono svolgere un ruolo essenziale nello sviluppo dei disturbi d'ansia e persino portare a cronicità della stessa (Smitherman et al., 2013).

Tra questi fattori, la sensibilità all'ansia risulta in un aumento della sensibilità alla paura del dolore e delle esperienze legate ad esso; ciò porta alla tendenza dei soggetti ad essere spaventati

da quelle situazioni anche quando non sono associate a uno stimolo di dolore e con attacchi ripetuti di mal di testa, i pazienti sviluppano una catastrofica interpretazione delle sensazioni fisiche (sensazioni normali come un battito accelerato frainteso per un imminente attacco di cuore). Tali fraintendimenti portano a maggiore sensibilità alla paura del dolore, sviluppando, conseguentemente, *comportamenti di evitamento* di quelle sensazioni fisiche (*ibidem*).

Dunque, le regioni cerebrali caratterizzate da abnorme risposta alla stimolazione dolorosa negli emicranici sono coinvolte in aspetti cognitivi, emotivi ed affettivi della percezione del dolore, riflettendo un'iperreattività cerebrale (dovuta a sensibilizzazione centrale) non solo allo stimolo doloroso "per se" ma anche legato all'elevata aspettativa e *ipervigilanza* per il dolore. Ricordiamo che la percezione del dolore è un'esperienza sensoriale complessa che viene elaborata in una rete di aree corticali (la cosiddetta **pain matrix** o **neurolimbic pain network**) in cui la codifica e la valutazione degli input dolorosi dipendono dall'interazione funzionale di queste regioni (Russo et al., 2017) e da una ridotta soglia di attivazione sensoriale. Uno stato ansioso unito ad uno stato persistente di *ipervigilanza*, contribuiscono ai fattori di rischio della emicrania (Blumenfeld et al., 2021). Il ruolo di ansia e ipervigilanza nella emicrania potrebbe essere potenziato dal CGRP che favorisce la sensibilizzazione dei neuroni nocicettivi trigeminali primari e secondari, portando ad uno stato potenziato di eccitabilità neuronale (Hawkins et al., 2018) (Fig. 29).

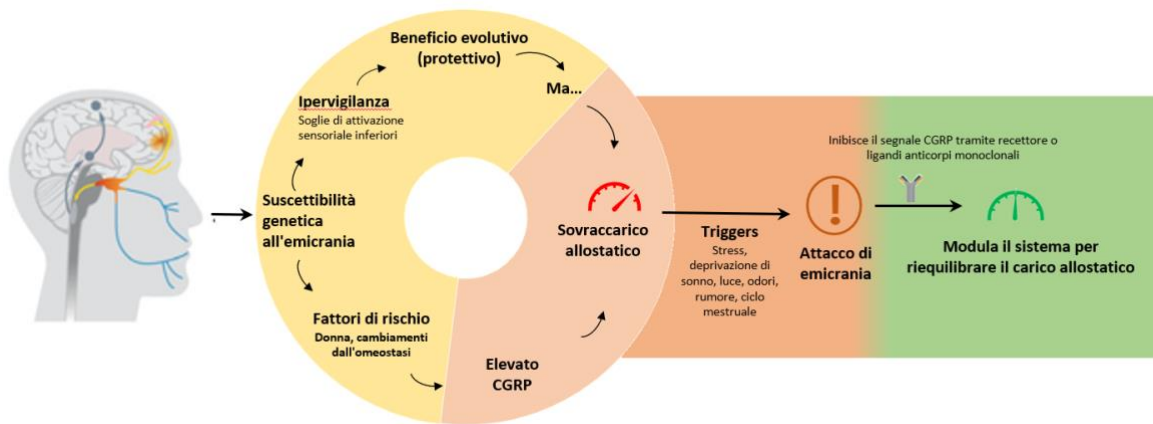


Figura 29. Alcune persone hanno una predisposizione genetica all'ipervigilanza, quindi hanno una maggiore consapevolezza degli stimoli sensoriali, il che può aver fornito un vantaggio evolutivo. Tuttavia, l'associazione con troppi fattori di rischio porta a livelli elevati di CGRP, il che comporta un sovraccarico allostatico, rendendo le persone più sensibili agli stimoli sensoriali che avviano un attacco di emicrania. Gli anticorpi monoclonali (mAb) inibiscono la segnalazione del CGRP, riequilibrando il carico allostatico e riducendo la probabilità di un attacco di emicrania. (Modificata da Blumenfeld et al., 2021)

Tra i fattori genetici ipotizzati essere coinvolti nell'associazione tra disturbi d'ansia e emicrania, nella forma cronica vi è un'alterazione nell'architettura e nella funzione di diverse regioni del sistema limbico e anche un'alterazione nella connettività funzionale tra di esse (insula, amigdala, ippocampo, corteccia cingolata, alcuni gangli della base) con la corteccia prefrontale, alterazione che a sua volta è la ragione dello stato d'ansia (Kumar et al., 2022).

In uno studio condotto da Sharma et al. nel 2013 risulta che la presenza di ansia clinicamente significativa e la sua gravità sono fattori importanti che portano ad un significativo deterioramento di tutti i predittori utilizzati nella valutazione della qualità della vita; Pertanto, il controllo dell'ansia nei pazienti emicranici potrebbe comportare un miglioramento della qualità della vita e un trattamento più efficace per le cefalee.

La comorbidità tra l'emicrania e i disturbi d'ansia è ulteriormente accentuata dalla presenza dell'abuso di farmaci e dalla depressione concomitante (Dresler et al., 2019). La sensibilizzazione centrale in questi pazienti potrebbe essere modulata e potenziata dai sintomi concomitanti di ansia-depressione, aumentando il rischio di trasformazione in cefalea cronica (*ibidem*).

3.3.3 *Depressione e Nevroticismo*

È stato appurato che spesso l'emicrania, soprattutto nella sua forma cronica, si accompagna a disturbi psichiatrici, in particolare disturbi dell'umore, tra cui i più comorbidi sono quelli depressivi (Yang et al., 2019). Le caratteristiche distintive della depressione sono i sintomi emotivi, la disperazione e la tristezza (APA, 2013). In generale, questa psicopatologia può precedere, seguire o accompagnare l'insorgenza e la cronicizzazione del dolore.

È stato dimostrato come la componente somatico-affettiva della depressione sia correlata con la funzionalità fisica del soggetto (Cardin et al., 2012); ciò significa che in presenza di dolore sono maggiormente lamentate perdita di interessi, mancanza di energie, agitazione, modificazioni nel sonno e nell'appetito; pertanto, è ipotizzabile che, intervenendo sul tono dell'umore del paziente, si possa ottenere una riduzione del dolore fisico percepito (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

Tra le vulnerabilità condivise tra emicrania e depressione, lo stress è un fattore scatenante e di rischio di cronicizzazione dell'emicrania, ma svolge anche un ruolo cruciale nell'indurre depressione (Minen et al., 2016); oltre ad essere una delle comorbidità psichiatriche più comuni negli emicranici, vi è anche una relazione bidirezionale tra le due patologie (Breslau et al., 2003).

La letteratura, basata su modelli psicologici attuali, indica correlazioni di tratti di personalità che favoriscono lo sviluppo sia della depressione che dell'emicrania. Si tratta principalmente di *nevroticismo*, ma anche dell'*evitamento del danno*, perché molti pazienti affetti da cefalea mostrano una tendenza a sperimentare emozioni negative e stress (Wachowska et al., 2023). Alcuni pazienti possono avere sia depressione che emicrania, ma ci sono anche soggetti depressi che non hanno attacchi emicranici (Szabo et al., 2022); questa differenza forse deriva dal fatto

che proprio gli emicranici presentano più spesso **tratti nevrotici** rispetto a coloro che non ne soffrono (Yang et al., 2019).

Il nevroticismo è una dimensione legata alla disposizione a soffrire di disturbi nevrotici, compresi ansia e labilità emotiva; infatti, questi individui tendono ad essere ansiosi, tristi, tesi, paurosi, emotivamente instabili e si distinguono per una bassa autostima e frequenti sentimenti di colpa (Eysenck, 1991); questo tratto di personalità è stato identificato come correlato e predittore di vari disturbi mentali e della morbilità e mortalità di varie malattie fisiche (come diabete, disturbi cardiovascolari, dermatologici, respiratori e gastrointestinali, fibromialgia, dolore cronico e persino il cancro) (Lahey, 2009).

Utilizzando le dimensioni associate al **modello psicobiologico (PM)** di Cloninger (1993) e al **modello dei tre fattori (TFM)** di Eysenck (1991) e sfruttando un metodo meta-analitico, Garramone e collaboratori (2020) hanno riscontrato che, tra i tratti di personalità presi in esame, il **nevroticismo** effettivamente sembra moderare la relazione tra depressione ed emicrania, influenzando sulla gravità della psicopatologia con la neuropatologia, rinforzando l'idea che tale tratto sia correlato alla tendenza a provare emozioni negative; pertanto, una valutazione precoce dei tratti di personalità potrebbe aiutare a identificare i pazienti che potrebbero manifestare sintomi psicopatologici associati all'emicrania (*ibidem*).

La stretta relazione tra emicrania e alti livelli di *nevroticismo* si intreccia con quanto già detto riguardo all'elevato livello di *evitamento del danno* in questi soggetti (secondo il PM), poiché questi due tratti di personalità in parte si sovrappongono, confermando che i pazienti cefalalgici potrebbero avere una minore capacità di sopportare e far fronte al dolore (Mattsson e Ekselius, 2002).

L'alto nevroticismo si interseca anche con un basso livello di *estroversione*, secondo il TFM, il che suggerisce che le persone affette da emicrania tendano a vivere meno eventi positivi nella vita, come interazioni sociali gratificanti, e a manifestare una risposta inadeguata allo stress e

un generale senso di malessere, che rappresenta uno dei più comuni trigger degli attacchi emicranici (Theeler et al., 2010). Inoltre, gli emicranici possono presentare una disregolazione emotivo-affettiva con un alto livello di disperazione che può essere considerato un fattore di rischio suicidario significativo (Serafini et al., 2012).

Basandosi anche sul Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-II, Butcher et al., 2004), la "*triade nevrotica*" include ipocondria, isteria e depressione, ed è stato rilevato che i pazienti emicranici hanno punteggi significativamente più elevati di nevroticismo rispetto ai soggetti di controllo e presentano una forte focalizzazione sullo stato di salute, problemi di sonno, disturbi dell'attenzione, bassa autostima e pessimismo, con una tendenza ad avvertire intensamente sintomi somatici in situazioni stressanti (Breslau et al., 2003).

Il tratto di *nevroticismo* è stato quindi correlato all'insorgenza dell'emicrania ed un fattore di rischio per la depressione (con cui condivide anche parte del suo background genetico e fisiologico), sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per approfondire gli eventuali fattori che moderano questa relazione, nonché per comprendere fino a che punto esso rifletta una disposizione stabile o se sia influenzato dal disagio somatico generale o da fattori situazionali (Davis et al., 2013).

A livello neurofisiologico, studi di neuroimaging hanno rilevato un'anomala funzione, struttura e connettività delle regioni cerebrali che contribuirebbero alla comorbidità tra emicrania e disturbi psichiatrici (Minen et al., 2016). I risultati di Peres et al. (2017) supportano un meccanismo biologico comune tra emicrania e depressione attraverso una disfunzione ipotalamica, dal momento che quest'area svolge un ruolo importante nell'appetito, nell'affaticamento e nella funzione del sonno; dunque, le possibili basi neurobiologiche del nevroticismo includono anomalie funzionali e/o strutturali del **sistema limbico** (regioni cerebrali legate all'affettività, alla motivazione).

Il **sistema serotoninergico** svolge un ruolo cruciale nell'associazione tra emicrania e depressione (Dresler et al., 2019); infatti, i pazienti con emicrania hanno 5-HT cronicamente ridotta (caratteristica dei disturbi depressivi) che li predispone a un aumento della sensibilità delle vie del dolore trigemino-vascolari (Zhang et al., 2019); inoltre, essi sono sensibili agli agenti che aumentano la serotonina cerebrale, rispondendo di solito con un attacco di emicrania ritardato e un aumento del cortisolo rispetto ai controlli (Panconesi, 2008). Nella depressione in fase acuta, invece, c'è una riduzione estesa di recettori serotoninergici nel cervello, oltre che una risposta blanda del cortisolo agli agenti che aumentano le concentrazioni di 5HT (Sharp and Cowen, 2011).

Per di più, un polimorfismo nel gene che codifica il trasportatore della 5-HT è stato collegato all'emicrania così come alla depressione (Dresler et al., 2019); studi che indagano gli effetti di alterazioni alleliche dei trasportatori di serotonina (5-HTTLPR) e l'elaborazione delle informazioni emotive hanno trovato ripetutamente un aumento dell'attivazione dell'amigdala un collegamento con la corteccia prefrontale ventromediale verso stimoli emotivamente rilevanti, mentre vi è una diminuzione dell'accoppiamento tra amigdala e ACC (Pezawas et al., 2005). Queste osservazioni suggeriscono che il controllo corticale frontale top-down sulle aree cerebrali limbiche coinvolte nello stress, nell'emozione e nel dolore è sotto controllo genetico e risulta alterato; pertanto, questi geni possono contribuire allo sviluppo sia di uno stato d'animo alterato che di sintomi di dolore ricorrente (Baksa et al., 2017).

Una review di Schwedt e Chong (2015) suggerisce che, essendo il cervello emicranico iperreattivo a diversi stimoli sensoriali, c'è un potenziale squilibrio tra facilitazione e inibizione del dolore, contribuendo ad una maggiore sensibilità agli stimoli nocivi e allo sviluppo dell'**allodinia cutanea** durante gli attacchi di emicrania; tale condizione nocicettiva, indice di una sensibilizzazione centrale, è stata associata alla depressione negli emicranici (Lipton et al., 2008).

Alla luce del fatto che una neurogenesi compromessa nell'ippocampo è uno dei fattori che causa la depressione, si potrebbe concludere che il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) ed è anche una molecola di comprovata importanza nella patogenesi della emicrania (Borkum, 2019).

Nei pazienti emicranici è stata anche segnalata una diminuzione del volume di materia grigia nella rete del dolore, compresa nella ACC, alterazioni che si correlano con la frequenza degli attacchi emicranici e la durata della patologia (May, 2009). Analogamente, una riduzione del volume di materia grigia nella corteccia cingolata è emersa anche nei pazienti con depressione (Salvadore et al., 2011).

Modifiche della materia grigia nel lobo frontale e della materia bianca tra insula, talamo e mesencefalo potrebbero essere secondarie al dolore ripetuto, poiché alterazioni simili si possono osservare in altre condizioni di dolore cronico (Szabo et al., 2022). Tuttavia, l'ordine tipico di insorgenza dei sintomi è di solito ansia → emicrania → depressione, suggerendo che il controllo corticale frontale ridotto elicitato, da parte di queste regioni, una ridotta resilienza allo stress precedente l'insorgenza del dolore ripetuto della emicrania e quindi può costituire un importante meccanismo nello sviluppo della depressione e della emicrania comorbide (Baksa et al., 2017).

Varianti genetiche, disfunzioni neurotrasmettitoriali (in particolare 5-HT) e disregolazione dell'asse HPA (in termini di alto ammontare di citochine pro-infiammatorie) sono tra i meccanismi fisiopatologici più supportati alla base della comorbidità tra emicrania e depressione (Dresler et al., 2019). Anche altri sistemi di neurotrasmettitori sono stati descritti come possibili basi per la coesistenza di queste due patologie descritte: è stata osservata una diminuzione di GABA nel liquido cerebrospinale degli emicranici con depressione concomitante rispetto a quelli senza depressione (Vieira et al., 2006).

Sfortunatamente, non sono ancora stati documentati biomarcatori specifici per il rischio di comorbidità tra emicrania e depressione, né è del tutto chiaro se i parametri biologici/chimici osservati siano indicatori di specifici percorsi eziologici e patogeni sottostanti o se rappresentino epifenomeni (Dresler et al., 2019).

Oltre ai fattori psicologici che contribuiscono al disagio nell'emicrania perché legati alle variabili connesse al dolore e strategie di coping, ci sono fattori psicologici legati allo stress, associati ai disturbi psichiatrici; tra di essi, in uno studio di Kokonyei (2016), è stata identificata la **ruminazione** (tendenza stabile a concentrarsi sui sentimenti legati al disagio in modo passivo e ripetitivo e fortemente associata a depressione e ansia) come parziale mediatore della relazione tra emicrania e disagio psicologico, aumentando con probabilità il carico allostatico della emicrania e mediando anche la connessione tra nevroticismo e depressione (Fig. 30).



Figura 30. I fattori condivisi discussi della comorbidità emicrania-depressione. (Modificata da Baksa et al., 2017)

Dato che il nevroticismo è un aspetto relativamente stabile della personalità di un individuo, è possibile che le persone geneticamente predisposte mostrino un certo livello di nevroticismo nella loro quotidianità e, ad un certo punto della loro vita, possano sviluppare l'emicrania,

probabilmente sotto l'influenza di vari fattori (ad esempio, cambiamenti ormonali e stress ambientali; Ligthart et al., 2012).

La personalità sembra, quindi, determinare le strategie di coping che verranno usate in situazioni stressanti, che a loro volta porteranno ad un livello di adattamento alto o basso; in questo senso, c'è una relazione significativa tra alti livelli di nevroticismo e strategie di coping (passive e orientate a stress e dolore) che comporta uno scarso adattamento alle condizioni della neuropatologia in esame (Galvez-Sánchez et al., 2022).

Facendo riferimento alla teoria del neurosviluppo della depressione si ipotizza che stressori biologici e psicologici che innescano una risposta infiammatoria, interagendo in una fase precoce dello sviluppo, causino cambiamenti nell'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici: quindi, i modelli alterati vengano trasmessi alle generazioni successive e ciò potrebbe ipoteticamente estendersi anche all'ambito dello sviluppo delle patologie emicraniche (Zobdeh et al., 2023).

Molti dei dati trattati sono generalmente associati e più evidenti nei casi di maggiore intensità, durata nel tempo e frequenza degli attacchi di emicrania (Sances et al., 2010). Per questa ragione, alcuni studi suggeriscono che il nevroticismo sia più correlato al dolore cronico che all'emicrania stessa (*ibidem*); inoltre, questo tratto diagnosticato in età infantile è stato significativamente correlato all'emicrania in età adulta, ecco perché pare che esso ne aumenti il rischio (Cheng et al., 2016). Non è dunque ancora del tutto chiaro se il nevroticismo sia legato al dolore o alla durata della patologia emicranica o se sia più un predittore di essa. In questo senso, è stato affermato che la presenza può esserci una sovrapposizione nel circuito neurale sottostante le esperienze di dolore fisico e dolore sociale (ad esempio, attraverso il maltrattamento infantile) e che il dolore sociale rappresenta i sentimenti dolorosi che seguono il rifiuto o la perdita sociale (Eisenberger, 2012).

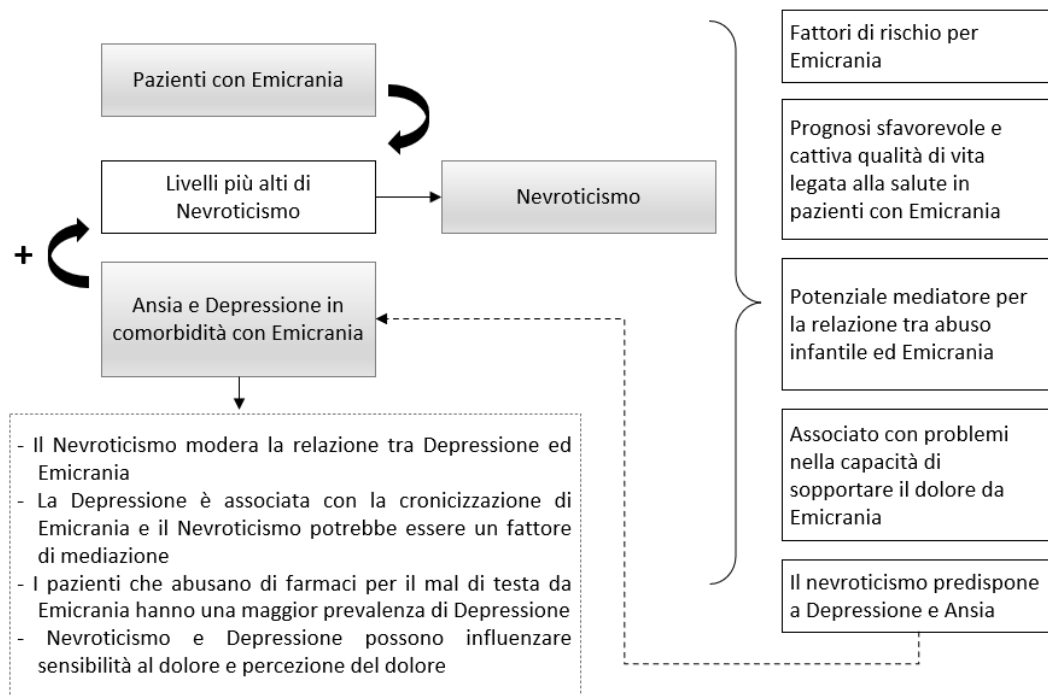


Figura 31. *Fattori che legano emicrania e nevroticismo, (Modificata da Galvez-Sánchez et al., 2022)*

È, insomma, importante sottolineare che sia la depressione che l'emicrania hanno un'eziologia multifattoriale e allo stadio attuale della ricerca scientifica è difficile definire chiaramente quale fattore sia il più importante. È altrettanto difficile determinare quali tra le molte e svariate osservazioni fatte in studi provenienti da molte parti del mondo, siano solo la coesistenza di due fattori e quali abbiano una relazione causa-effetto nei disturbi descritti (Wachowska et al., 2023).

I sintomi di ansia e depressione si sovrappongono e dovrebbero essere considerati come uno spettro continuo di sintomi affettivi, specialmente in presenza di disturbi del dolore; per questo, la coesistenza di emicrania e depressione rappresenta una sfida clinica di rilievo ed è associata a notevole sofferenza e deterioramento della qualità della vita, oltre a contribuire al fenomeno della resistenza ai farmaci (Wachowska et al., 2023).

Si potrebbe speculare sulla validità e specificità della diagnosi di depressione nei pazienti con emicrania, visto che applicare solo i criteri del DSM-V e le scale diagnostiche potrebbe non

definire il disturbo, ma si mostra necessario un riesame dei dati epidemiologici e clinici riguardanti la comorbidità tra le due patologie; un approccio basato sui sintomi aiuterebbe a chiarire la comorbidità dell'emicrania e chiedere agli studiosi e scienziati di distanziarsi dalle sindromi predefinite e concentrarsi sulle dimensioni di base del funzionamento potrebbe essere un passo importante nella ricerca sulla comorbidità dell'emicrania (Peres et al., 2017).

3.3.4 Alessitimia: Somatizzazione e Fattori emozionali nell'esperienza del dolore

"Alessitimia" è un termine utilizzato per descrivere un insieme di tratti cognitivi che sottende una ridotta consapevolezza emotiva personale (e di conseguenza anche quella altrui) e l'incapacità di descrivere i sentimenti, nonché una limitata capacità immaginativa e un pensiero maggiormente orientato verso l'esterno anziché verso l'interno (Kooiman et al., 2002). Il concetto di alessitimia (letteralmente "nessuna parola per i sentimenti") è stato introdotto da Sifneos nel 1973 a partire dall'osservazione di pazienti affetti da malattie psicosomatiche che non rispondevano alla psicoterapia dinamica, che lamentavano comunemente sintomi d'ansia (nervosismo, inquietudine, tensione) e depressione (sensazioni di vuoto, noia e dolore). Faticare a descrivere i propri sentimenti causa disagio, forse, in parte, perché per questi soggetti non è accessibile un metodo comune per affrontare gli affetti negativi (cioè, parlarne efficacemente) (Makino et al., 2013). Indicative sono le parole di Virginia Woolf: *"Lasciate a un malato la possibilità di raccontare a un medico il dolore che prova all'interno della sua testa, e vedrete che il suo linguaggio improvvisamente si inaridirà"* (Woolf V., *On being ill*, 1930, pag. 10).

Sebbene diversi fattori, come l'autoefficacia, l'intensità degli stimoli stressanti, i segnali contestuali e le norme culturali, influenzino la scelta della strategia di regolazione emotiva da parte di un individuo, Gross (2015) ritiene, secondo la sua teoria del processo di regolazione emotiva, che l'identificazione e una giusta consapevolezza dei propri stati emotivi sia essenziale per una regolazione emotiva adattiva. Lieberman e collaboratori (2011) dimostrano che già solo

applicare una descrizione verbale al proprio stato emotivo porta a una riduzione dell'affetto negativo sia soggettivamente che a livello neurologico, dimostrando ulteriormente le proprietà regolatrici delle emozioni e della consapevolezza emotiva.

Il test di cui si usufruisce maggiormente quando si vuole valutare e diagnosticare la presenza di alessitimia, è la Toronto Alexithymia Scale 20 (TAS-20, Bagby et al., 1994) che si compone di tre sottoscale fattoriali (difficoltà ad identificare i sentimenti e a distinguere tra sentimenti e sensazioni fisiche – DIF, difficoltà nel descrivere i propri sentimenti agli altri – DDF e stile cognitivo orientato verso la realtà esterna – EOT).

Sebbene l'alessitimia sia un'entità indipendente da altre malattie cliniche, ne è stato segnalato un alto tasso in diverse condizioni mediche e disturbi psichiatrici (come asma, ipertensione, dolore cronico, depressione, disturbi d'ansia), ed è considerata, inoltre, un elemento chiave nel processo psicosomatico (Kano & Fukudo, 2013). Il meccanismo alla base dell'alessitimia e della sua associazione alle malattie fisiche deve ancora essere chiarito, ma Kano e Fukudo (2013) suggeriscono diverse vie in cui essa possa contribuire all'insorgenza, all'andamento o all'aggravamento dei problemi di salute:

- l'alessitimia porterebbe a malattie organiche attraverso meccanismi fisiologici o comportamentali;
- l'alessitimia porterebbe a comportamenti patologici (sintomi fisici, disabilità, abuso di assistenza sanitaria) attraverso meccanismi cognitivi o sociali;
- la malattia fisica porterebbe all'alessitimia;
- sia l'alessitimia che la malattia fisica derivano da fattori socioculturali e biologici.

Tra i disturbi psicologici, l'alessitimia è un costrutto multidimensionale che può contribuire sia alla manifestazione che all'intensificazione della sintomatologia del dolore cronico, comportando deficit nei sistemi di elaborazione e di equilibrio emotivo (Bagby e Taylor, 1997).

Tra i disturbi legati al dolore cronico, l'alessitimia è, non a caso, associata a sindromi tra cui fibromialgia, dolore miofasciale e orofacciale ed emicrania (Shim et al., 2018). Quindi, il dolore cronico primario è connesso a fattori psicosociali associati al funzionamento emotivo, come una storia di abusi psicofisici (Galli et al., 2017) tipi di personalità e traumi psicologici (Weisberg e Boatwright, 2007). È presumibile che l'entità del trauma o dell'evento stressante possa costituire il percorso verso un peggioramento delle manifestazioni dolorose, orientandosi verso la cronicizzazione, e che l'alessitimia possa aggiungersi come fattore prognostico sfavorevole (dato riscontrato nell'emicrania cronica), dove la ridotta capacità di etichettare e descrivere le emozioni porta a fraintendere le correlazioni fisiologiche (segnali enterocettivi) delle emozioni come segni di malattia; d'altra parte, il dolore cronico potrebbe contribuire ai deficit affettivi osservati nell'alessitimia, distogliendo la consapevolezza da rilevanti segnali enterocettivi, in particolare quelli coinvolti nelle esperienze quotidiane e nelle interazioni con gli altri (Di Lernia et al., 2016). Inoltre, la comorbilità di esso con disturbi d'ansia e dell'umore potrebbe correlarsi con questa vulnerabilità psicologica (ad esempio, i punteggi della TAS-20 aumentano durante la depressione e diminuiscono con la remissione; Marchesi et al., 2008), esacerbando la componente affettiva o di sofferenza del dolore e indirizzando gli individui verso strategie inefficaci per affrontare avversità (come la soppressione e l'evitamento; Bottiroli et al., 2018).

Le esperienze stressanti precoci e la mancanza, lungo il processo di apprendimento, di socializzazione emotiva sono state proposte come l'origine dell'alessitimia, così come del dolore cronico e della depressione e dell'ansia, per quante esse siano entità distinte, ma che nella situazione clinica si manifestano come caratteristiche intersecate e sovrapposte; in questo modo sono coinvolti fattori genetici ed ambientali, riscontrando, al contempo, cambiamenti funzionali nei sistemi di regolazione dello stress e delle emozioni in un sistema nervoso in sviluppo, aumentando la vulnerabilità a problemi di salute successivi (Karukivi e Saarijärvi, 2014).

Riguardo alla suddetta connessione tra alessitimia e patologie di dolore cronico, è emerso che i pazienti con emicrania tendono a sopprimere le emozioni più degli individui sani (Magnusson e Becker, 2002); dato confermato anche dai punteggi elevati nelle sottoscale della TAS-20, specialmente della DIF (Shim et al., 2018).

Per quanto solo un numero limitato di studi si sia concentrato sull'alessitimia nell'emicrania, emerge che le interazioni tra trauma infantile–eventi stressanti–alessitimia possano congiuntamente influenzare la cronicizzazione di questa neurocondizione, mettendo in luce la crescente gravità dell'emicrania e la suscettibilità psicologica (Galli et al., 2017).

Dal punto di vista fisiologico, una possibile spiegazione dell'associazione tra alessitimia e dolore cronico può essere legata alla natura altrettanto multidimensionale del dolore, che include almeno due dimensioni: la componente sensoriale si riferisce all'intensità del dolore, mentre quella affettiva è legata alle esperienze spiacevoli del dolore (Melzack et al., 1992). Tra i pazienti con dolore aspecifico, l'associazione tra alessitimia e la componente affettiva di esso è, infatti, più forte rispetto all'associazione con la componente sensoriale, trovando coerenza con la possibilità che l'alessitimia influenzi l'intensità del dolore attraverso fattori legati ad elaborazione ed espressione delle emozioni (Huber et al., 2009).

Emozione e dolore sono strettamente connessi nel cervello, poiché l'esperienza umana del dolore comprende, appunto, componenti affettive oltre che nocicettive. Sebbene queste componenti siano supportate da sistemi cerebrali differenti (sistema limbico e sistema somatosensoriale), entrambi convergono sulla **corteccia cingolata anteriore** e l'**insula**, che interagiscono con la **corteccia prefrontale** per influenzare il comportamento (Fig. 32).

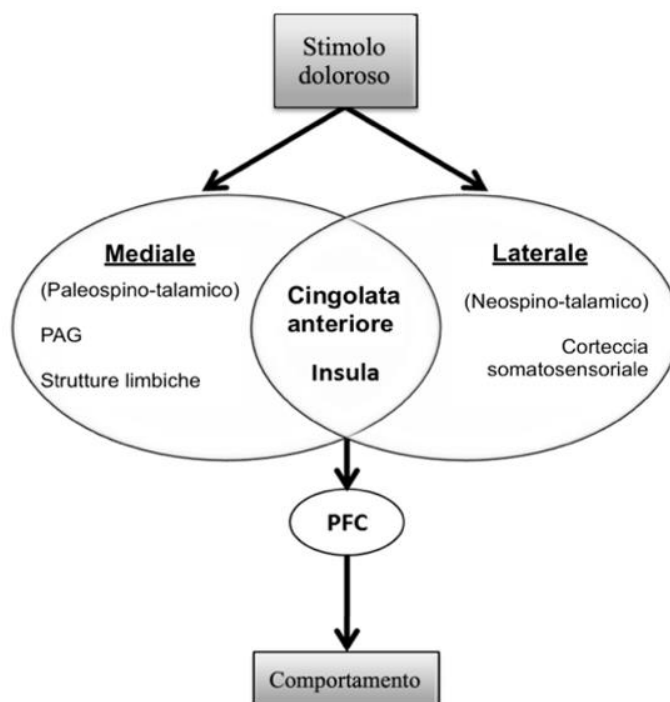


Figura 32. Lo stimolo doloroso viene elaborato attraverso vie neurali parallele: il sistema mediale dà origine agli aspetti emotivi del dolore, mentre quello laterale alla nocicettività. Questi sistemi convergono su ACC ed insula, che interagiscono con PFC per pianificare risposte e produrre comportamenti. N.B.: Le informazioni fluiscono bidirezionalmente. (Modificata da Dahlke et al., 2017)

Sia il dolore emotivo che quello fisico attivano queste aree comuni, e il condizionamento di uno di questi sistemi può influire sulla funzione dell'altro, contando anche che modifiche di queste aree e delle loro connessioni possono contribuire alla cronicizzazione del dolore (Dahlke et al., 2017).

I progressi nelle tecniche di neuroimaging hanno fornito importanti informazioni sull'esperienza emotiva nell'alessitimia, confermando il fatto che l'associazione tra essa e sindromi da dolore cronico non può essere spiegata solo dall'ipersensibilità alle componenti sensoriali/enterocettive delle condizioni dolorose, ma correla strettamente con la dimensione affettiva di esse: per quel che concerne l'elaborazione socio-affettiva, gli alessitimici, rispetto ai controlli, mostrano una minore reattività nelle regioni cerebrali associate all'emozione, tra cui le **aree limbiche** (corteccia cingolata, insula anteriore, amigdala) e la **corteccia prefrontale**

quando questi soggetti cercano di percepire i sentimenti altrui, di recuperare i loro episodi emotivi o di prendere una decisione basandosi sulla valutazione guidata dall'emozione (Kano & Fukudo, 2013). L'insula anteriore sappiamo essere coinvolta nell'esperienza emotiva soggettiva e nella consapevolezza dello stato corporeo interno; mentre l'amigdala svolge un ruolo centrale in diversi aspetti dell'elaborazione emotiva, come il riconoscimento di stimoli emotivi positivi e negativi (Kandel et al., 2014); L'ACC interagisce con altre parti del cervello per sostenere l'autoregolazione del proprio stato emotivo e, a seconda del compito socio-affettivo, la sua attività può aumentare o diminuire (Kano & Fukudo, 2013).

Per quanto riguarda le reazioni emotive primitive, come la risposta al dolore, gli alessitimici mostrano un'attività amplificata in aree coinvolte nella sensazione fisica (*ibidem*); sempre dati di neuroimaging, infatti, indicano iperattività nelle aree di percezione viscerale (come l'**insula posteriore**) e, al contempo, ipoattività nelle aree di elaborazione del dolore (come la **corteccia prefrontale**; *ibidem*).

Per questi motivi, dato che le emozioni possono svolgere un ruolo importante nell'alleviare le reazioni fisiologiche intrinseche e nell'adattarsi all'ambiente, Kano e Fukudo (2013) ritengono che la mancanza di un sistema di regolazione emotiva causi ipersensibilità alle sensazioni corporee avverse e reazioni affettive prolungate legate al dolore (quindi, sofferenza), oltre che a comportamenti non salutari (come riluttanza agli interventi psicologici per problemi di comprensione del lato psicologico della malattia, impulsività nel prendere farmaci).

In sintesi, il sistema neurale alessitimico risulta iperattivato a livello fisiologico-motorio e ipoattivato nei domini cognitivo-esperienziali del sistema di risposta emotiva (cioè, nella cognizione consapevole delle emozioni), sperimentando, di conseguenza, una regolazione cognitiva inflessibile (*ibidem*) (Fig. 33). Questo è un possibile meccanismo alla base dell'associazione tra **alessitimia–dolore cronico–disturbi psicosomatici** (*ibidem*). Rifacendosi alle parole di Sacks “Numerosi medici e una certa quota di pazienti [...] mettono in dubbio o

negano il fatto che l'emicrania possa essere una malattia psicosomatica; s'impegnano, quindi, in una ricerca senza fine di cause fisiologiche e di cure farmacologiche.” (Sacks, 1970, pag. 260-261).



Figura 33. Gli alessitimici hanno risposte deboli in strutture cognitive per l'elaborazione socio-affettiva (percepire reazioni emotive altrui) e risposte forti per ipersensibilità al dolore viscerale (arousal enterocettivo). Di conseguenza, essi sperimentano una regolazione cognitiva inflessibile, per un impairment del sistema di guida emotiva. (Modificata da Kano & Fukudo, 2013)

La tendenza a manifestazioni somatiche delle emozioni può portare i soggetti alessitimici a interpretazioni erranee dei sintomi percepiti nel corpo e ad aggravare l'esperienza del dolore (Lindqvist et al., 2008); Infatti, fattori percettivi come l'amplificazione somatosensoriale sono importanti da considerare nella somatizzazione o nei disturbi somatoformi (Barsky, 1992). Ikemi e Ikemi (1986), a tal proposito, ampliano il concetto di alessitimia, includendo la difficoltà nell'identificare e esprimere le sensazioni corporee.

La **somatizzazione** è caratterizzata da una vivida memoria, pensieri sproporzionati e persistenti riguardo ai sintomi corporei che si vivono, infatti, i soggetti che ne soffrono rimangono persistentemente ansiosi e preoccupati per i loro sintomi, caratteristiche queste che collegano la somatizzazione alla natura persistente di un disturbo cronico del dolore (Uniyal et al., 2022). Inoltre, a livello tissutale, i pazienti che somatizzano mostrano un volume ridotto dell'amigdala e connettività più forti tra insula e corteccia fronto-parietale, causando un'influenza emotiva sulla percezione, la capacità di giudizio e la memoria (Boeckle et al., 2016).

È stata riscontrata, effettivamente, una prevalenza elevata di disturbo da sintomi somatici (ex disturbo somatoforme nel DSM-IV TR; APA, 2000) nei pazienti con emicrania cronica (*ibidem*), tant'è che in studi di follow-up una diminuzione dei sintomi somatici era fortemente associata ad una diminuzione della frequenza delle cefalee (Dresler et al., 2019).

In uno studio di neuroimaging in cui a pazienti sani è stato chiesto di riflettere su se stessi (compito cognitivo) o di essere consapevoli delle proprie emozioni e sentimenti, riscontrando meno attività nell'amigdala (associata all'arousal emotivo) durante la condizione di consapevolezza emotiva rispetto alla condizione cognitiva (Herwig et al., 2010). Una minor consapevolezza delle proprie emozioni, comporta maggior arousal, poiché questi soggetti sarebbero incapaci di utilizzare strategie efficaci (come rivalutazione e etichettatura dell'affetto) per elaborare emozioni negative (Creswell et al., 2007); con l'escalation dell'arousal emotivo, questa condizione contribuirebbe ad un aumento del focus cognitivo su emozioni negative, ossia, catastrofizzazione. Perciò, è possibile che il maggiore affetto negativo riportato dagli alessitimici con dolore cronico sia dovuto ad una limitata capacità di elaborare emozioni, alimentando la catastrofizzazione e al disagio emotivo (Makino et al., 2013).

La catastrofizzazione del dolore coinvolge un eccesso di pensieri sul dolore, amplificazione del dolore e una sensazione di impotenza, formando così un circolo vizioso che porta ad un eccesso di pensieri sul dolore ed i pensieri ripetuti sul dolore producono una vivida memoria dei sintomi dolorosi, amplificando, così, anche la somatizzazione e a sua volta, la somatizzazione aumenta la consapevolezza sul fisico e procura un'interpretazione spaventosa di varie sensazioni corporee (Woud et al., 2016).

In uno studio di Shim e collaboratori (2018) sono state confrontate variabili psicologiche (alessitimia, somatizzazione, catastrofismo del dolore, ansia e depressione) e qualità della vita tra pazienti con cefalea e individui senza, analizzando se la somatizzazione e il catastrofismo del dolore mediano la relazione tra l'alessitimia e l'impatto della cefalea. I cefalalgici hanno

mostrato un livello più elevato di tutti i fattori psicologici considerati e un livello più basso di due punteggi di sintesi (salute fisica e mentale).

Una volta controllati i livelli di somatizzazione e catastrofismo, risulta che non è tanto l'effetto diretto dell'alessitimia sull'impatto della cefalea ad essere significativo, ma lo è il suo effetto indiretto tramite la somatizzazione e il catastrofismo. Inoltre, dopo aver controllato ansia e depressione come covariate, si è riscontrato che la **catastrofizzazione del dolore** è l'unico percorso significativo tramite cui l'alessitimia risulti correlata all'impatto della cefalea (*ibidem*). Questi risultati riflettono quanto correlino fra loro somatizzazione, ansia e depressione e anche l'importante ruolo di ansia e depressione sull'impatto della cefalea (Fig. 34).

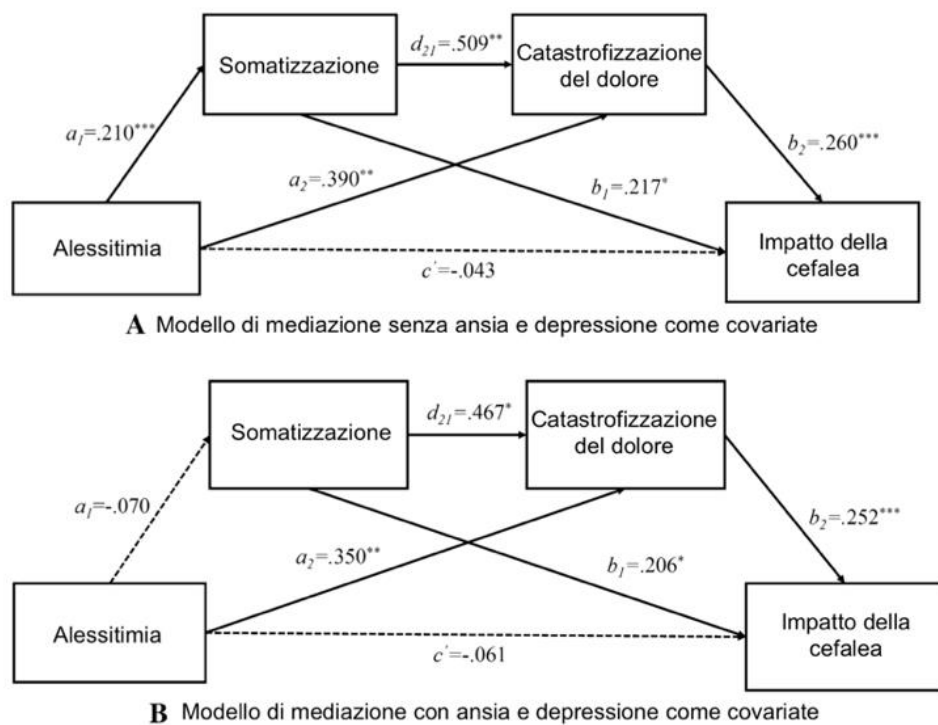


Figura 34. Il ruolo mediatore della somatizzazione e della catastrofizzazione del dolore nella relazione tra Alessitimia e l'impatto dell'emicrania. (Modificata da Shim et al., 2018)

In effetti, abbiamo già visto precedentemente (§ 3.2.1) che la catastrofizzazione è stata associata ad un deterioramento del funzionamento e della qualità di vita dei pazienti con emicrania ed è stata correlata ad un maggiore dolore e interferenza legata alla cefalalgia (Pires et al., 2013).

L'associazione positiva tra alessitimia e catastrofismo potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che chi ha alessitimia ha minore tolleranza verso stimoli spiacevoli (Nykliček & Vingerhoets, 2000); infatti, sappiamo che i pazienti con cefalea cronica primaria presentano una soglia nocicettiva più bassa e tendono ad esasperare l'esperienza dolorosa; al contempo, gli effetti dell'alessitimia sul comportamento di malattia (come la manifestazione di sintomi fisici) indicano che le persone con difficoltà nell'identificare e regolare le emozioni sono più inclini a sperimentare reazioni fisiologiche e percezioni distorte, il che può portare ad un aumento di catastrofizzazione del dolore (*ibidem*).

Se la catastrofizzazione viene usata come strategia di coping dagli alessitimici con dolore cronico e l'alessitimia viene associata a "costrizione emotiva" e ad evitamento esperienziale, è ragionevole pensare che le persone che riferiscono livelli più elevati di alessitimia siano più inclini a catastrofizzare il loro dolore e ad essere vulnerabili all'ansia (Stewart et al., 2002). È, inoltre, possibile che la catastrofizzazione sia disadattiva nell'elicitare il sostegno sociale in questi pazienti, portando ad un aumento dello stress emotivo e ad un effetto negativo sui livelli di depressione e ansia (Makino et al., 2013).

Insomma, l'alessitimia potrebbe essere un fattore di rischio satellite che influenza l'impatto della cefalea attraverso la sua associazione col catastrofismo (considerabile un fattore di rischio più prossimale).

Sebbene, a causa della trasversalità del disegno dello studio di Shim (2018), non sia possibile determinare se i livelli più elevati di questi fattori psicologici in questi soggetti siano causa di vulnerabilità alla cefalea o conseguenza dell'esperienza cefalalgica, si afferma la necessità di considerare i fattori psicologici nella cura dei pazienti con cefalea (Shim et al., 2018). Tuttavia, i meccanismi sottostanti attraverso cui l'alessitimia possa influenzare gli esiti correlati alla cefalea, sono ancora oggetto di scarso studio e comprendere i fattori che ne mediano la relazione

con l'impatto della cefalea potrebbe consentire di individuare obiettivi di intervento efficaci e praticabili, al fine di migliorare la qualità della vita di queste persone (*ibidem*).

È interessante l'appunto fatto in uno studio condotto da Beghi et al. nel 2007, nel quale si indica che la psicopatologia dei disturbi emicranici potrebbe non essere caratteristica del disturbo emicranico "per se", ma potrebbe, invece, riflettere il peso della malattia, sottolineando che il carico psicologico associato è rilevante, con una percentuale considerevole di pazienti con cefalea cronica (65.9%) che presenta diagnosi psichiatriche (83.7%; Teixeira et al., 2012).

Riassumendo, la ricerca ha dimostrato che ci sono diversi componenti che hanno effetti negativi sulla prognosi del dolore sperimentato, come la catastrofizzazione, l'evitamento, la somatizzazione, la paura legata al dolore, l'ansia, il distress, l'umore depresso, la capacità di coping limitata, gli stili di attaccamento sfavorevoli, le esperienze negative/traumatiche e la maggior parte di questi componenti è stata anche collegata all'alessitimia (la quale risulta essere a sua volta influenzata da essi; Saariaho et al., 2016).

Tuttavia, in generale, c'è la necessità di fare più luce sulla natura dell'associazione tra Alessitimia e dolore cronico, magari attraverso studi prospettici longitudinali per chiarire la direzione della relazione, o, meglio, tra il ruolo dell'alessitimia nello sviluppo ed evoluzione del dolore cronico e l'influenza di essa sui sintomi psicopatologici in chi ha dolore cronico (Di Tella & Castelli, 2016). Una migliore comprensione della relazione tra Alessitimia e dolore cronico avrà il potenziale per chiarire gli aspetti della consapevolezza ed espressione emotiva correlati al dolore cronico e per condurre a programmi di prevenzione/intervento psicologico specifici per migliorare il funzionamento emotivo di questi individui che ne soffrono (Aaron et al., 2019). Al contempo, interventi psicologici più generali potrebbero contribuire a ridurre la depressione e l'ansia e, di conseguenza, portare a una riduzione dell'alessitimia (*ibidem*).

Capitolo 4

TRA FISIOPATOLOGIA E PSICOPATOLOGIA

“L’emicrania è un eccesso di legittima difesa, un dannatissimo grillo parlante che ci logora avvertendoci di tutto ciò che varia nell’ambiente e in noi.” (Barbanti, 2021)

Il **dolore cronico** è un'esperienza multidimensionale con componenti sensoriali, affettive e cognitive, ed è considerato un fenomeno biopsicosociale in cui i fattori biologici, psicologici e sociali interagiscono dinamicamente tra loro nel determinare l'espressione clinica del dolore (Di Tella & Castelli, 2016). Questo dolore compromette la vita sociale, familiare, lavorativa della persona. Va considerata la sofferenza così come il soggetto la vive e la descrive. Nel DSM-5 il **Disturbo da Sintomi Somatici con dolore predominante** fa riferimento ad un individuo che lamenta un dolore che interferisce con la sua vita, limitandolo e preoccupandolo eccessivamente (APA, 2013). In questi casi l'effetto dei fattori psicologici (ansia, stress, depressione, eventi negativi, caratteristiche di personalità) aumenta la sofferenza del soggetto e peggiora il decorso della malattia (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). La componente somatico-affettiva pare essere correlata alla funzionalità fisica del soggetto (in presenza di dolore sono maggiormente lamentate perdita di interessi, mancanza di energie, modificazioni nel sonno e nell'appetito, agitazione e pianto; *ibidem*). Infatti, sono riportate misurazioni di ormoni alterati nei pazienti con emicrania cronica (tra cui prolattina, cortisolo e melatonina), indicativi di anomalie circadiane (Borsook et al., 2012).

4.1 L'emicrania nella vita quotidiana

Ci sono periodi di cambiamenti significativi nel cervello in via di sviluppo durante i quali lo stress influenza l'adattamento alterando la traiettoria dello sviluppo cerebrale (soprattutto di alcune aree coinvolte nelle funzioni cognitive ed emotive vulnerabili, tra cui le regioni frontali e l'amigdala), potendosi poi associare all'emicrania (Kayar et al., 2023). Gli stressors precoci possono programmare i circuiti dello stress, producendo alterazioni fenotipiche, comportando suscettibilità alle malattie o risposte alterate ai trattamenti (Borsook et al., 2012). Qualunque forma di avversità nell'infanzia sembra esercitare un influsso su questa condizione, costituendo una sorta di segnale **epigenetico** con ricadute sui meccanismi cerebrali connessi al dolore. Tuttavia, non si può spiegare esattamente perché un individuo traumatizzato sviluppa emicrania piuttosto che altre forme di dolore (Bottiroli et al., 2018).

Le persone effettuano una serie di processi di valutazione dinamici che influenzano la loro risposta allo stressor (risposte di coping). Riprendendo il concetto di dolore cronico come stressor (di Lazarus e Folkman, 1984), Thorn, nel 2004, ha proposto un **modello** secondo cui il dolore è tale quando e se la persona sofferente percepisce l'esperienza come onerosa o eccessiva rispetto alla sua abilità di fronteggiarla, producendo emozioni negative come paura e ansia; il tutto si traduce in catastrofizzazione (orientamento distorto verso il dolore o di anticipazione del dolore), percezione negativa di se stessi, dell'interazione con gli altri e auto-colpevolizzazione. Il focus attentivo viene fissato sul dolore o sul potenziale stimolo doloroso e sulle sensazioni corporee, distorcendo la valutazione realistica, riducendo la concentrazione e la memoria; tutti aspetti che incrementano il dolore, aumentando gli evitamenti, esacerbando la disabilità fisica (www.stateofmind.it/2013/12/dolorecronico-modellocognitivo-stressvalutazione coping/). Il dolore diventa talmente importante nella vita della persona da portarla a scegliere cosa poter o non poter fare: i pazienti descrivono a volte il mal di testa come

un "motore" che porta ad un aumento dell'uso di farmaci, a evitare di pianificare o a cambiamenti nel sonno (Nichols et al., 2017). In questo modo si incrementano pensieri di perdita di controllo nella vita ed impotenza, aumenta la passività e riducono le attività quotidiane, producendo perdita di lavoro, di reddito, difficoltà relazionali (www.stateofmind.it/2013/12/dolorecronico-modellocognitivo-stressvalutazioneecoping/). È questo il dolore che limita, che non fa vivere una vita serena e basata sui propri valori (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). Ciò causa sentimenti di rabbia eterodiretta e autodiretta, tristezza, demoralizzazione, sconforto, rassegnazione, sino a lamentare veri e propri sintomi d'ansia e depressione, nel percepire la propria vita limitata, nel sentirsi impossibilitati a realizzare i propri progetti e, ritenendo di non ricevere aiuto adeguato, vivono ripetuti fallimenti terapeutici mentre i sintomi persistono (*ibidem*).

Ansia, catastrofizzazione e depressione sono probabili fattori che abbassano anche la soglia dell'emicrania tramite influenze sul sistema di controllo del dolore centrale (Olesen, 2022) (visto anche nel Capitolo 3, §§ 3.2.1-3.2.3). Di conseguenza, intervenendo sul tono dell'umore del paziente, si potrebbe ridurre il dolore fisico percepito (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

Si pone l'accento anche su fattori dello stile di vita come il sonno, le abitudini alimentari, lo stress e l'esercizio fisico, che sono noti per essere correlati all'evoluzione dell'emicrania e a cui, quindi, va posta un'adeguata attenzione (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). Nell'emicrania cronica, è stata segnalata, in particolare, una secrezione ridotta di prolattina di notte, ritardata di melatonina e un aumento del cortisolo. La privazione del sonno e le perturbazioni circadiane sono esse stesse fonti di stress e **carico allostatico** (Borsook et al., 2012). Perciò, migliorare la qualità della vita fisica e psicologica può modificare questa associazione riducendo l'impatto del dolore (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

Ci sono anche effetti indiretti, come le difficoltà finanziarie dovute all'incidenza della malattia o ai cambiamenti nel lavoro per adattarsi ai mal di testa (Nichols et al., 2017). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2006, ha sottolineato il peso finanziario che i disturbi cefalici hanno sulle economie a tutti i livelli e la scarsa importanza generalmente attribuita loro. La ricerca, inoltre, spesso trascura la piena comprensione delle difficoltà legate al lavoro, limitandosi a informazioni insufficienti come "ridotta capacità di lavorare come al solito" (Raggi et al., 2018). Andrebbero considerati due elementi fondamentali: i giorni di lavoro persi (assenteismo) e i giorni in cui queste persone lavorano con una produttività ridotta (presentismo), il principale fattore di onere associato all'emicrania. L'analisi dell'impatto sulle attività lavorative rappresenta un argomento di ricerca e assistenza sanitaria rilevante, poiché l'emicrania è universalmente riconosciuta tra le malattie più gravose (Raggi et al., 2018). Parallelamente, un elevato carico lavorativo, che si traduce in mancanza di tempo per l'autocura e il riposo, è correlato a un aumento del rischio di emicrania (Stubberud et al., 2021).

Oltretutto, va anche considerato ciò che riguarda l'impatto che le cefalee hanno sugli altri e sulle loro relazioni con la comunità. I soggetti si sentono in colpa nel gravare sugli altri (Nichols et al., 2017) e, al contempo, i comportamenti **catastrofici** sembrano esercitare effetti potenzialmente dannosi sulla rete di supporto di un paziente (Quartana et al., 2009). Difatti, l'atteggiamento degli altri può cambiare da supportivo a sovra-protettivo a scoraggiante. L'esclusione sociale porta a perdere valore personale, sperimentando sentimenti di esclusione e solitudine; perciò, gli afflitti cercano, quando riescono, di agire normalmente per ridurre la possibilità che gli altri criticino o ignorino la loro condizione (Nichols et al., 2017)

Un **approccio bio-psico-sociale** al dolore consente di valutare non solo le conseguenze a livello del corpo, ma anche il ruolo della dimensione psicologica e del contesto sociale nei riguardi del

dolore: per questo è ritenuto il migliore da adottare (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

4.2 Emicrania come “allostatic state”: Maladaptive stress response diseases

Da lungo tempo, lo stress è stato associato all'eziologia e alla fisiopatologia di condizioni croniche di salute fisica e mentale che rappresentano una minaccia per la salute pubblica. Grazie alla ricerca traslazionale su animali ed esseri umani, si è evidenziato come le relazioni tra esperienze stressanti e stato di salute dipendano da un'interazione dinamica tra predisposizione genetica ed esposizione a fattori ambientali. Affrontare le richieste imposte da esperienze stressanti può portare a crescita, adattamento e apprendimento, promuovendo resilienza e buona salute. Tuttavia, alcune esperienze stressanti possono innescare una serie di cambiamenti a livello neurale, fisiologico, comportamentale, cognitivo ed emotivo che aumentano la vulnerabilità a problemi di salute associati a condizioni croniche (Fig. 35; McEwen & Gianaros, 2011)

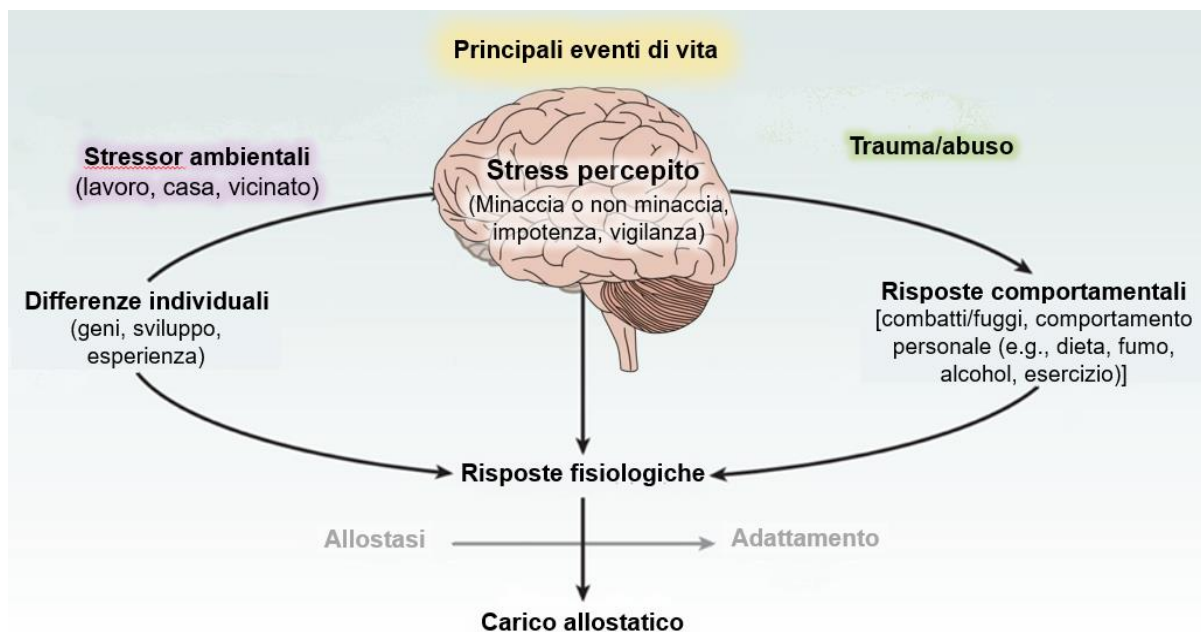


Figura 35. Il ruolo centrale del cervello nell'allostasi e le risposte comportamentali e fisiologiche agli stressors. (Modificata da McEwen & Gianaros, 2011)

Il cervello determina ciò che gli individui percepiscono come stressante, elaborando parallelamente gli stimoli sensoriali dall'ambiente e le segnalazioni interne del corpo, consentendogli di coordinare le risposte comportamentali e fisiologiche necessarie per affrontare le sfide che minacciano l'omeostasi, favorendo l'adattabilità attraverso il processo di allostasi (McEwen & Gianaros, 2011). L'**allostasi**, concetto introdotto da Sterling e Eyer nel 1988 (Capitolo 2, § 2.1.1), è un sistema di regolazione che mantiene la stabilità dei sistemi fisiologici; tuttavia, bisogna tener conto che l'adattamento allodinamico comporta il costo dell'usura sull'organismo (McEwen & Gianaros, 2011). Questo sistema agisce mediante relazioni dinamiche tra aree corticali e sottocorticali, l'alterazione degli ormoni dell'asse HPA e del sistema nervoso autonomo (McEwen & Gianaros, 2011). Una volta che quest'attivazione in **carico allostatico** (McEwen, 1998) ha ottenuto, in breve tempo, un nuovo livello di adattamento, l'organismo esce dallo **stato allostatico**; mentre, se si protrae, può diventare un'attivazione cronica (**sovraccarico allostatico**) con conseguenze fisiopatologiche (ipertensione cronica, aumento delle citochine pro-infiammatorie, etc.), causando l'esaurimento dell'organismo. Per quel che riguarda nello specifico le cefalalgie, l'iperattivazione dell'asse HPA riduce la sintesi di sostanze utili alla protezione contro il segnale nocicettivo e al mantenimento del senso di benessere (Nicolodi & Bianco, 1990), rilasciando sostanze infiammatorie che abbassano la soglia di attivazione dei nocicettori (Ribas et al., 2018). Il meccanismo allostatico, in questo modo, diventa meno efficiente nel gestire le risorse del corpo nell'affrontare livelli crescenti di stress; un "ingolfamento" che compromette la neuroplasticità e che fa invecchiare il cervello rapidamente, rendendolo vulnerabile a condizioni di salute mentali e fisiche (McEwen & Gianaros, 2011). È importante sottolineare che l'attività di questi sistemi è influenzata dalla predisposizione genetica, dallo sviluppo ontogenetico e dallo stato comportamentale e psicologico (*ibidem*).

Un aspetto fondamentale dell'allostasi e del carico allostatico è rappresentato dal concetto di anticipazione che comprende stati psicologici come apprensione, ipervigilanza e ansia, nonché la preparazione cognitiva per eventi futuri. L'attività neurale associata a tali stati può influenzare la produzione di biomediatori allostatici, ed è plausibile che stati prolungati di ansia possano contribuire al carico allostatico. I comportamenti, definiti come stile di vita, possono essere considerati parte integrante del concetto di allostasi, contribuendo allo stesso tempo al carico allostatico (*ibidem*). Poiché l'emigrania influisce sul comportamento e sulla salute sistemica per una parte significativa della vita dei pazienti (età >15 anni), è un buon modello di aumento del sovraccarico allostatico (*ibidem*).

Il carico allostatico può alterare le reti cerebrali sia funzionalmente che strutturalmente (Borsook et al., 2012). I cambiamenti nella FC, osservati nei pazienti emigranici, nella rete di default mode (DMN) stanno alla base del disfunzionamento di una rete cognitiva utile alle esperienze stressanti e alle strategie di adattamento per favorire l'adattamento. Si suggerisce uno squilibrio funzionale nelle strutture della DMN, risultante in ipersensibilità agli stimoli sensoriali e anomalie nell'elaborazione del dolore (Tessitore et al., 2013). Questi risultati supportano il concetto di emigrania come modello di malattia cerebrale di sovraccarico allostatico in cui gli attacchi sono scatenati da fattori stressanti, ma attacchi ripetuti e frequenti possono agire essi stessi da stressor, generando un circolo vizioso capace di indurre cronicizzazione (Barbanti et al., 2020).

Le esperienze stressanti legate alle attività quotidiane (emotive e fisiche) possono scatenare l'emigrania in un alto numero di individui (quasi il 70%). Gli individui rispondono agli stimoli stressanti dell'emigrania in modi diversi. Alcune risposte possono essere considerate protettive, coinvolgendo l'evitamento sensoriale (ad esempio, la fotofobia) o il sonno, altre riflettono la modulazione delle risposte fisiologiche sottostanti, come l'attivazione di risposte protettive

associate all'infiammazione neurogena correlabile all'emicrania o la riduzione dell'attività fisica. Le risposte del cervello a stressors continui, in questo caso, sono anomale, e il comportamento e la fisiologia sistemica vengono alterati in modi che possono portare a ulteriori carichi allostatici. Perciò, si indicano i cambiamenti negli stati cerebrali a seguito di emicranie ripetute come spiegabili da un modello di **cascata allostatica di feedforward maladattivo**. Questa cascata è caratterizzata da alterazioni nei meccanismi omeostatici (e.g. sonno alterato, funzione autonoma anomala), incapacità di abituarsi a stressor ripetuti, incapacità di spegnere la risposta allo stress, risposta alterata o inefficiente allo stress che porta ad aumentate risposte compensatorie (e.g. sensibilizzazione centrale, cronicizzazione). Vanno considerati gli effetti dei comportamenti correlati alla salute come dieta e attività fisica, tenendo conto anche dell'effetto dei comportamenti secondari (e.g. fumo e abuso di sostanze) che attivano e spesso alterano il funzionamento degli stessi mediatori (Fig. 36).

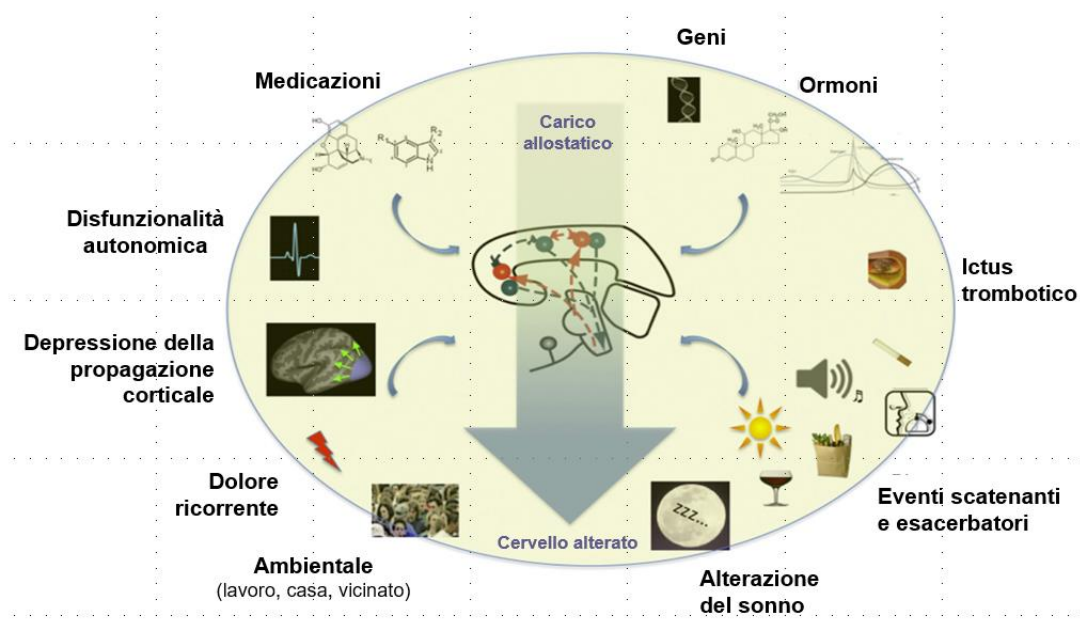


Figura 36. Il relativo contributo di ogni effetto al carico allostatico è sconosciuto, ma potrebbe essere continuo (e.g., contributi genetici), episodico (e.g., dolore) o progressivo (e.g., lesioni della sostanza bianca e stroke). (Modificato da Borsook et al., 2012)

Insomma, nel caso di condizioni come l'emicrania, lo stato interno di disregolazione crea un carico allostatico con conseguenze per il cervello, il comportamento, la regolazione fisiologica maladattative e progressivamente dannose in una cascata a *feedforward*. La cronicizzazione dell'emicrania stessa suggerisce un progressivo maladattamento del cervello. L'emicrania è, insomma, un continuum di processi che precedono e seguono la fase del mal di testa e come tale dovrebbe essere considerata come un processo multievento attorno al mal di testa stesso (Borsook et al., 2012)

Da tutto ciò si possono trarre diverse conclusioni importanti: in primo luogo, l'interruzione precoce di un ciclo vizioso di feedback che coinvolge non solo il cervello ma anche altri sistemi del corpo che possono causare problemi nelle aree cardine del cervello, così come la fisiopatologia sistemica, è una componente chiave per diminuire il carico allostatico (Borsook et al., 2012). Il modello allostatico nell'emicrania consente l'implementazione di un modello bio-psico-sociale che può essere misurato sistematicamente per definire come diversi sistemi interagiscono per influenzare il carico allostatico della malattia. Fortunatamente, il cervello è un organo plastico e gli adattamenti possono essere apportati da trattamenti che modificano il carico allostatico (Borsook et al., 2012).

4.3 Terapia integrata

L'emicrania è una condizione cronica con manifestazioni ictali e la sua forma cronica è considerata un "attacco senza fine", caratterizzata da una persistente ipereccitabilità. La responsività corticale anomala e l'elaborazione sensoriale accoppiate ad uno squilibrio tra le riserve energetiche del cervello e il carico di lavoro possono attivare il sistema trigemino-vascolare, portando all'attacco emicranico, guidandone la propagazione e la persistenza (Barbanti et al., 2020). La gestione dell'emicrania cronica risulta spesso inadeguata a causa della

sua limitata risposta ai trattamenti e delle scarse opzioni terapeutiche fondate su solide evidenze scientifiche. Considerando l'elevato tasso di disabilità e il complesso processo patogeno, la gestione di questa malattia rappresenta una grande sfida per i professionisti coinvolti. Effettivamente, l'architettura dinamica neurocomportamentale alla base dell'emigrania merita un approccio integrato, di modo da indirizzare ai più adatti profili di trattamento i pazienti. Tuttavia, per fenomeni complessi con molteplici processi interagenti, gli effetti di uno possono avere molteplici effetti sugli altri. In particolare, un trattamento può potenziare o ostacolare gli effetti dell'altro (e.g. gli antidepressivi facilitano l'influenza ambientale sulla riorganizzazione delle reti neurali, fornendo una spiegazione neurobiologica per l'effetto potenziato della combinazione di questa farmacoterapia con la psicoterapia; Borsook et al., 2018). È utile ricordare che il dolore cronico è veicolato dallo stress psicofisico e che il cervello è l'organo centrale dello stress, influenzando numerosi processi fisiologici coinvolti nell'adattamento; Ciò offre una base per comprendere come interventi integrativi, che agiscono sull'intero corpo, possano apportare notevoli benefici preventivi e terapeutici (McEwen & Gianaros, 2011).

4.3.1 Strategie medico-farmacologiche

La precisa fisiopatologia dell'emigrania non è ancora completamente compresa, di conseguenza, nonostante i notevoli progressi terapeutici degli ultimi anni, il relativo trattamento è spesso insoddisfacente (Zobdeh et al., 2023). Quest'ultimo viene determinato in base alla gravità dell'attacco, alle circostanze specifiche del paziente e alle sue comorbidità, mentre la sua gestione prevede un approccio graduale e di fornire adeguate informazioni e rassicurazioni. Solitamente, i pazienti iniziano con una terapia aspecifica (analgesico singolo o combinato) e se l'esito è insoddisfacente, i pazienti richiedono una terapia più intensa. Il processo viene ripetuto finché non si ottiene un risultato positivo. Le opzioni includono il trattamento abortivo/acuto, che mira a fermare l'evoluzione dell'attacco emigranico, e profilattico, atto a

ridurre la frequenza degli attacchi, migliorare la reattività al dolore e la qualità della vita (Gawde et al., 2023). Importante è insegnare al paziente a identificare i propri attacchi di emicrania, perché un trattamento precoce è essenziale per porre fine ad un attacco, mentre i trattamenti ritardati potrebbero non avere alcun beneficio (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021).

La **terapia acuta** può essere suddivisa in trattamenti specifici e non specifici: per i **non specifici** sono in uso farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (e.g. paracetamolo, ibuprofene) (*ibidem*). In particolare, si è evinto che il paracetamolo non riduce solo il dolore fisico, ma anche la componente affettiva del dolore, cioè la sofferenza, modulando la via mediale del dolore (Capitolo 2, § 2.2), mentre l'ibuprofene agisce principalmente attraverso l'attivazione della via inibitoria discendente (De Ridder et al., 2021). Le terapie basate sui FANS possono controllare gli attacchi di lieve intensità, monitorandone i potenziali effetti collaterali extrapiramidali (e.g. discinesia tardiva permanente), sedazione e ipotensione ortostatica (*ibidem*). I trattamenti **specifici** sono più utili per un attacco moderato-grave. Tra questi i triptani (e.g. sumatriptan) si ritiene che terminino l'attacco modulando le vie nocicettive trigeminali (Wachowska et al., 2023). Sono farmaci con efficacia e sicurezza comprovate, infatti, sono di prima linea nei pazienti con allodinia (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021), i quali dovrebbero assumerne prima che compaiano segni; Tuttavia, molti pazienti ritardano il trattamento fino a quando gli attacchi non sono pienamente sviluppati o il dolore diventa intenso. Le ragioni di questo ritardo includono preoccupazioni per gli effetti collaterali, limitazioni nella fornitura di farmaci prescritta, costi o l'attesa di vedere se la cefalea si aggravi o meno (Bernstein & Burstein, 2012).

A causa del loro effetto vasocostrittore, sono controindicati nei pazienti con malattie coronariche, cerebrovascolari e vascolari periferiche (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). Per questo sono stati sviluppati nuovi farmaci, i ditani, tra cui il lasmiditan che è un agonista del recettore 5HT_{1F}: non provoca vasocostrizione, mentre è più associato ad effetti collaterali

come sonnolenza, parestesia e vertigini (Gawde et al., 2023). Un nuovo gruppo farmacologico sono i gepanti (e.g. rimegepant), antagonisti del recettore CGRP che non causano vasocostrizione e il cui evento avverso più comune è la nausea.

Il **trattamento preventivo** viene preso in considerazione quando il trattamento acuto è insufficiente, come in caso di cefalee frequenti e/o debilitanti (≥ 4 attacchi al mese o ≥ 8 giorni di cefalea al mese), controindicazioni, scarsa risposta, effetti collaterali o abuso di farmaci acuti (Burch, 2019). La risposta al trattamento dovrebbe essere monitorata utilizzando un diario e, nell'uso dei farmaci una scala di disabilità (*ibidem*). Si inizia con una dose bassa, per aumentarla lentamente fino a quando non si sviluppano gli effetti terapeutici; si raggiunge la dose massima tollerabile finché gli eventi avversi diventano intollerabili (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). In generale, dopo 6-12 mesi si può provare a ridurre gradualmente il farmaco (*ibidem*). Gli anticonvulsivanti possono fornire benefici, tra cui l'acido valproico e topiramato che è anche più frequentemente utilizzato ed il più efficace, solo che, a causa dei possibili effetti collaterali, non dovrebbero essere utilizzati come prima opzione. Gli antidepressivi triciclici possono essere utilizzati anche se non vi è depressione sottostante. Tra questi, il più comunemente prescritto è l'amitriptilina, che però può causare aumento di peso e sonnolenza. I beta-bloccanti (e.g. propranololo) e gli antagonisti dei canali del calcio (e.g. flunarizina) sono classi comunemente utilizzate (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). Sono anche in uso farmaci che inibiscono specificamente il CGRP o il suo recettore, come gli anticorpi monoclonali (e.g. erenumab) (Zobdeh et al., 2023). In alcuni casi è in uso anche la tossina botulinica (onabotulinumtoxin A) iniettata perifericamente (Andreou & Edvinsson, 2019). Ai pazienti che richiedono costantemente farmaci dovrebbe essere consigliato limitarne l'uso a circa due giorni di cefalea a settimana per evitare la *medical overuse headache* (Gawde et al., 2023).

La diversità delle classi di farmaci utilizzate per il trattamento acuto e preventivo riflette la limitata comprensione della fisiopatologia dell'emicrania (Zobdeh et al., 2023).

Nel dolore cronico, la frequenza del dolore è associata a una neuroinfiammazione delle vie laterali e la sofferenza è correlata alla neuroinfiammazione delle vie mediali (De Ridder et al., 2021). La farmacoterapia va ben gestita perché è da considerare che i farmaci possono agire come modulatori o esacerbatori allostatici (ad esempio, l'abuso di triptani sembra contribuire alla cronicizzazione dell'emicrania; Borsook et al., 2012). Data l'importanza di questo aspetto (trattato nel capitolo 3, § 3.1), perché i trattamenti per l'emicrania siano efficaci, devono inibire o fermare la **sensibilizzazione centrale**. Durante un attacco di emicrania si sa che i livelli di CGRP aumentano, portando a un'attivazione continua delle fibre C e A δ , e al rilascio di citochine infiammatorie nella dura madre e nel ganglio trigeminale, stimolando ulteriore rilascio di CGRP (*ibidem*) (Fig. 37).

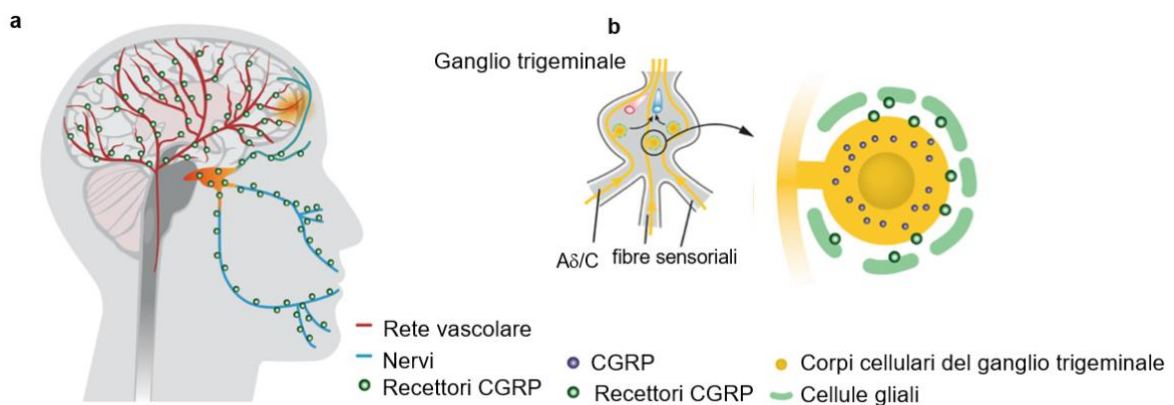


Figura 37. Il CGRP rilasciato nel ganglio trigeminale innesca un'inflammatione neurogenica, provocando sensibilizzazione periferica e, di conseguenza, sensibilizzazione centrale a valle. Inibendo il rilascio di molecole pro-infiammatorie nel ganglio trigeminale e/o nella dura e riducendo quindi la sensibilizzazione periferica, i mAb del CGRP acquieterebbero la sensibilizzazione centrale, riducendo il carico allostatico e contribuendo alla regressione dell'emicrania. (Modificata da Blumenfeld et al., 2021)

L'inibizione degli input afferenti periferici trigeminali alla corteccia, esercitata dagli anticorpi monoclonali del CGRP, potrebbe modulare l'eccitabilità della rete dedicata all'elaborazione del dolore, cambiando anche la modulazione di informazioni sul dolore (De Tommaso et al., 2021). La raccolta anamnestica attenta e le procedure diagnostiche legate all'emicrania dovrebbero tener in considerazione l'esistenza di comorbidità psichiatriche e il trattamento dovrebbe essere adattato tenendo conto degli effetti benefici o sinergici potenziali così come delle complicanze, per prevenire effetti indesiderati e per consentire l'uso di farmaci efficaci (possibilmente in monoterapia e a basse dosi) per entrambi i disturbi (Dresler et al., 2019). A tal proposito, si raccomanda l'uso di farmaci antidepressivi (SSRI, triciclici) per la profilassi dell'emicrania quando viene diagnosticata una depressione comorbida o un disturbo d'ansia, cosicché possano agire da trattamento vantaggioso per entrambe le condizioni (*ibidem*), dato che modulano la via inibitoria discendente del dolore. La gestione a lungo termine di tali disturbi nell'emicrania cronica comporta la prevenzione di futuri attacchi per ridurre la morbilità e l'interferenza con le attività quotidiane e gli SSRI/SNRI (e.g. duloxetina), sono farmaci di prima linea in questo senso (Kumar et al., 2022). Tuttavia, essi richiedono una valutazione attenta prima dell'uso in quanto possono precipitare una sindrome serotoninergica se i pazienti sono già sotto triptani o valproato per la profilassi dell'emicrania (provocando iperattività autonoma, febbre e alterazione dello stato mentale; *ibidem*). Una terapia mirata, invece, è l'erenumab, poiché risulta che il CGRP ha tanto un ruolo nell'eziopatogenesi dell'emicrania, quanto nello sviluppo della depressione; infatti, nei trial clinici il suo utilizzo non solo ha ridotto i sintomi emicranici, ma ha anche migliorato il funzionamento generale dei pazienti (Wachowska et al., 2023).

Le opzioni per la comorbidità emicranica coi disturbi d'ansia includono gli anticonvulsivanti, usati (vedi *supra*) come alternativa profilattica nell'emicrania cronica, come il topiramato, utilizzato per la fobia sociale, come alternativa per coloro che non rispondono o non possono tollerare gli SSRI, questo perché l'effetto GABAergico del topiramato sull'emicrania senz'aura

potrebbe agire sulle alterazioni neurali nella psicopatologia (Kumar et al., 2022). Le benzodiazepine (e.g. alprazolam/clonazepam) e i beta-bloccanti (e.g. propranololo) vengono utilizzati come agenti a breve termine per gestire l'ansia acuta (rispettivamente, attacchi di panico e ansia da prestazione), ma i secondi sono generalmente preferiti a causa di effetti collaterali più lievi e minore potenziale di abuso (*ibidem*). Gli antidepressivi triciclici generalmente sono utilizzati come farmaci di seconda linea quando il paziente non risponde ai farmaci sopra menzionati o se sono controindicati, perché, a causa di potenziali effetti collaterali di attività antistaminica e antimuscarinica, creano problemi di intollerabilità (*ibidem*). Gli SSRI sono considerati farmaci di prima linea non solo per la loro efficacia ma anche per gli effetti collaterali inferiori rispetto ai TCA. Gli antipsicotici (antagonisti della dopamina) vengono talvolta utilizzati nel potenziamento della farmacoterapia per i pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea e si è riscontrato che sono ben tollerati ed efficaci a breve termine, suggerendo la possibile condivisione di un meccanismo patologico che coinvolge l'alterazione delle vie dopaminergiche in queste condizioni (*ibidem*). La terapia con tossina botulinica in pazienti emicranici con ansia e/o depressione sembra indurre, parallelamente al controllo dell'emicrania, un miglioramento della patologia psichiatrica, ma su questa strategia servono molto più studi di validazione (Baksa et al., 2017).

Pertanto, trattare adeguatamente entrambi i disturbi (emicrania e psicopatologia) potrebbe portare a trattamenti sinergici, prevenendo lo sviluppo della cronicizzazione (Dresler et al., 2019). Se i medici tendono a separare l'anima dal corpo, come indicava Socrate nel Carmide platonico, è improbabile che la sola farmacoterapia sia utile nella gestione dell'emicrania, soprattutto in un contesto di stress; per questo è utile che venga combinata con interventi comportamentali, mirando a modificare comportamenti e cognizioni disfunzionali (Stubberud et al., 2021).

Un trattamento corticale focalizzato per l'emicrania senza effetti collaterali sistemici è un'opportunità interessante per soggetti farmacologicamente refrattari (Andreou & Edvinsson, 2019) e i dispositivi medici di neuromodulazione sono utili nei pazienti con difficoltà a tollerare le terapie e che desiderano approcciarsi a trattamenti non farmacologici (De Ridder et al., 2021). Approcci basati su varie tecniche di neurostimolazione nell'emicrania possono alterare la connettività delle reti neurali con conseguente riduzione dell'insorgenza di crisi. Molti approcci sono non invasivi (e.g. stimolazione magnetica transcranica, alterando l'eccitabilità neurale e sopprimendo l'attivazione del percorso trigemino-talamico; Andreou & Edvinsson, 2019), mentre alcuni sono invasivi (e.g. stimolazione del nervo vago; Borsook et al., 2012). Queste strategie aiutano a ristabilire un equilibrio sistemico e cerebrale, includendo cambiamenti plastici che riducono progressivamente il **carico allostatico** con minor uso di farmaci in acuto ed un miglioramento sintomatologico (*ibidem*).

La stimolazione magnetica transcranica è utile da usare, anche se produce effetti collaterali (tra cui svenimento, formicolio e acufeni; Gawde et al., 2023), perché modula la componente affettiva della sofferenza nel trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia (De Ridder et al., 2021). La stimolazione del vago regola il sistema parasimpatico, influenzando la modulazione del dolore, l'infiammazione e l'eccitabilità del sistema nervoso centrale (Gawde et al., 2023). L'analgesia è mediata dagli afferenti vagali che inibiscono la trasmissione nocicettiva spinale e la produzione di sostanze pro-infiammatorie coinvolte nella sensibilizzazione centrale (De Ridder et al., 2021)

Molte promettenti strade di ricerca possono essere utili per ulteriori indagini sulla comprensione del dolore cronico, tra cui la scienza delle reti che viene utilizzata per valutare le **reti di stato di riposo** nei disturbi cerebrali. Si può ipotizzare che nel dolore cronico il default-mode network, che controlla l'elaborazione auto-rappresentativa, possa diventare patologicamente connesso a reti del dolore; in linea col concetto di **embodiment** (incorporazione/incarnazione;

Merleau-Ponty, 1945), il dolore diventa “incarnato”, ovvero parte integrante del sé, rendendo così i trattamenti più difficili. Quando la sofferenza è cronica, la paura può trasformarsi in ansia e la tristezza in depressione, diminuendo la qualità di vita e causando disabilità sia fisiche che cognitive. Perciò si ritiene che ogni aspetto del dolore sia il risultato di cambiamenti di connettività tra la via laterale (rete somatosensoriale) e la rete di rilevanza (sofferenza), quella di modalità predefinita (incarnazione) e quella esecutiva centrale (disabilità cognitive) e la rete motoria (disabilità fisica) (Fig. 38 De Ridder et al., 2021).

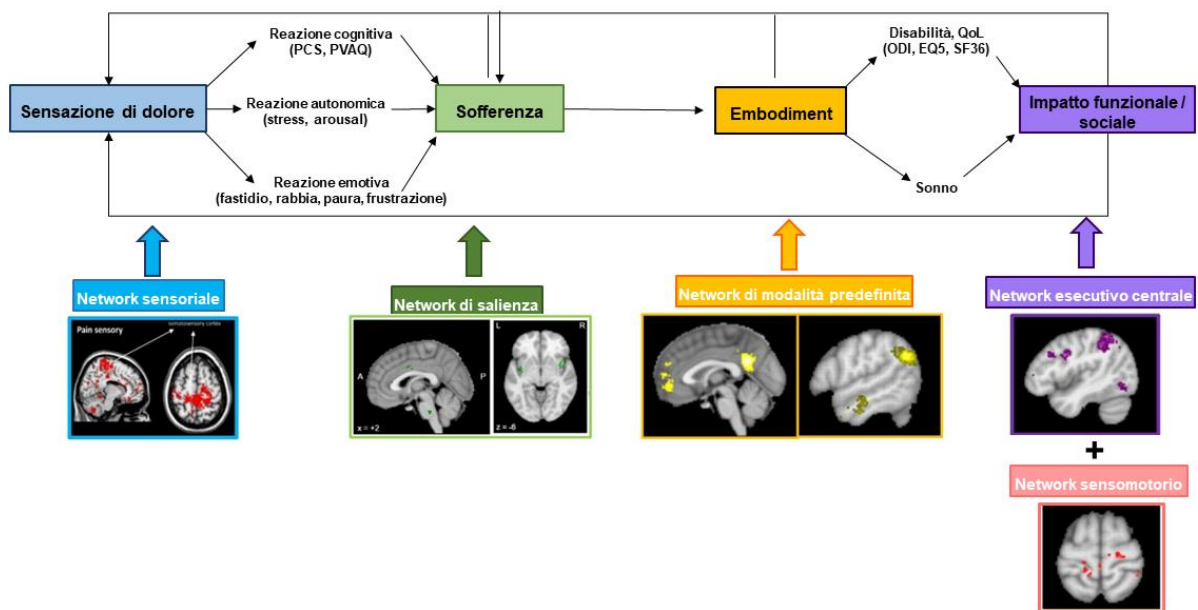


Figura 38. Uno stimolo doloroso nel percorso somatosensoriale laterale può portare a risposta cognitiva, emotiva e autonoma, codificata dal percorso di salienza mediale espressa in sofferenza. Quando il dolore e la sofferenza diventano cronici, diventano parte del sé, mediati dalla connettività della corteccia somatosensoriale con la rete di default mode. Il dolore e la sofferenza incorporati possono poi portare a disabilità fisica e cognitiva, mediata da una connettività disfunzionale con la rete esecutiva centrale. (Modificato da De Ridder et al., 2021)

Terapie elettrofisiologiche, farmacologiche e trattamenti psicologici (e.g. terapia cognitivo-comportamentale) potrebbero contribuire a riformattare o ricostruire le reti di *resting-state* (Borsook et al., 2018). Ulteriori popolazioni di pazienti clinicamente ben documentate potrebbero far luce su questo approccio per una migliore comprensione dei meccanismi coinvolti in diversi aspetti del dolore (De Ridder et al., 2021).

C'è chi ritiene che i pazienti dovrebbero essere informati che la completa liberazione dal mal di testa sia raramente un obiettivo raggiungibile e che il vero bersaglio del trattamento sia la riduzione della disabilità correlata (Burch, 2019). Tuttavia, la medicina comportamentale si allontana sempre più dall'incoraggiare l'accettazione del dolore come inevitabile, ma cerca piuttosto di alterare tale inevitabilità. A tal fine, è stato presentato un modello in cui il dolore comprende circuiti sottocorticali che mediano risposte fisiologiche e comportamentali automatiche e reti corticolimbiche che producono esperienze di dolore cosciente con corrispondenti comportamenti, supportando l'uso di interventi psicosociali e farmacologici per il miglioramento dei problemi di dolore cronico (Borsook et al., 2012).

4.3.2 Strategie psicologiche e comportamentali

Il dolore cronico è considerato una sindrome biopsicosociale complessa e sfaccettata, tipicamente caratterizzata da persistenza, scarsa qualità di vita del paziente, scarsa risposta agli interventi biomedici e comorbida ad una serie di problemi come depressione, ansia, dipendenza da farmaci e disturbi della personalità; perciò, identificare obiettivi di trattamento biopsicosociali per migliorare il funzionamento in questa popolazione è fondamentale. In questo, i fattori cognitivi ed emotivi giocano un ruolo importante nella varianza del dolore cronico (Saariaho et al., 2016). A livello normativo lo psicologo è riconosciuto come parte integrante, e non opzionale, del processo di cura. È pertanto fondamentale integrare i trattamenti farmacologici con una psicoterapia specifica per il dolore cronico che possa ridurre il disagio psicologico, il carico sul funzionamento fisico, sociale ed emotivo e la sofferenza che si accompagnano al dolore fisico spesso già di per sé devastante (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>).

La ricerca sul profilo di personalità tramite il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-II, Butcher et al., 2004) riveste un ruolo importante nei disturbi cefalalgici e può influenzare la prognosi e le considerazioni terapeutiche. Riscontrando differenze significative nei punteggi di ipocondria, depressione, nevroticismo e introversione sociale rispetto ai campioni standard, si ipotizza che tali tratti di personalità possano influenzare negativamente il trattamento e contribuire alla diminuzione della qualità di vita (Albayrak et al., 2023). Valutare i tratti di personalità e i meccanismi psicosomatici di questi soggetti potrebbe consentire lo sviluppo di trattamenti non farmacologici mirati a favorire l'uso di strategie di coping adattive e identificare precocemente chi rischia di sviluppare disturbi psicopatologici (come depressione e ansia), rendendoli meno vulnerabili allo stress e più abili nel gestire il dolore (Garramone et al., 2020).

Se da un lato è facilmente comprensibile che una condizione dolorosa cronica possa causare uno stato depressivo, è d'altro canto necessario evidenziare la possibilità che pazienti con tono dell'umore depresso possano lamentare dolore (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). I pazienti depressi e ansiosi spesso cercano soluzioni per dolori somatici e possono essere diagnosticati erroneamente e sottoposti a esami non adatti che ritardano l'ottenimento di una terapia specifica per la depressione, inibendo anche l'aderenza ai protocolli di trattamento per il dolore cronico. È anche possibile che una parte dell'alta intensità del dolore e dell'invalidità correlata al dolore segnalata da questi pazienti con psicopatologia derivi dal fatto che presentano tratti alessitimici, percependo quindi gli stati emotivi corporeamente, producendo un dolore non strettamente somatico. Quindi, prestare attenzione a queste comorbilità psicologiche e incidere sulla gestione affettivo-emotiva per i pazienti con dolore cronico alessitimici migliora la loro qualità di vita (Saariaho et al., 2016). Inoltre, il ruolo mediatore del catastrofismo nella relazione tra alessitimia e sintomi fisici è stato evidenziato nella connessione tra intensità del dolore e ansia/umore depresso, sottolineando l'importanza di

promuovere strategie di adattamento e di coping più funzionali per mitigare l'effetto della cefalea sul funzionamento generale e sulla qualità di vita (Shim et al., 2018).

Vi sono fattori psicologici che, se posseduti o potenziati nel soggetto, fanno sì che riesca a vivere nonostante la presenza del dolore. Tra questi l'ottimismo (ovvero la tendenza ad aspettarsi occasioni e risultati favorevoli in futuro), l'autoefficacia, che porta la persona a non arrendersi di fronte agli ostacoli, ad aderire alle prescrizioni e di conseguenza ad avere più aspettative di successo, e l'accettazione del dolore, non intesa come rassegnazione ma come predisposizione ad accoglierlo nella propria vita e l'impegnarsi in azioni orientate a portare avanti ciò che è importante per se stessi, nonostante la sofferenza (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). È stata anche dimostrata una relazione inversa tra l'accettazione del dolore e il catastrofismo e l'interferenza correlata al dolore in questi pazienti, suggerendo che l'accettazione del dolore possa ridurre gli effetti negativi del catastrofismo (tra cui un umore depresso; Shim et al., 2018).

Tuttavia, il trattamento attuale per l'emicrania è principalmente incentrato su interventi farmacologici, i quali mostrano solo un'efficacia moderata. I disturbi emicranici sono ora considerati un fenomeno biopsicosociale, ma la farmacoterapia non affronta i fattori psicologici e sociali sottostanti (Sullivan et al., 2016). L'analisi degli aspetti psicologici del dolore, non solo per il processo di trattamento stesso, ma per abbracciare il paziente nella sua totalità e indirizzarlo verso un trattamento efficace e personalizzato, risulta altrettanto significativa (Ribas et al., 2018). È consigliabile effettuare uno screening per i disturbi psichiatrici nei pazienti con emicrania e, data la relazione bidirezionale con alcune condizioni, potrebbe anche essere consigliabile effettuarne uno per l'emicrania nei pazienti con disturbi psichiatrici, specialmente considerando il fatto che sia spesso sotto-diagnosticata e circa la metà dei pazienti non riceve diagnosi e trattamento adeguati (Baksa et al., 2017).

Un crescente corpus di ricerca sta dimostrando i benefici della **terapia comportamentale** nel controllo del dolore, probabilmente grazie alla gestione efficace sia dei comportamenti legati al dolore che delle emozioni e ai cambiamenti neurofisiologici che avvengono nel cervello.

È già stato sottolineato come lo stress costituisca uno dei più comuni fattori scatenanti dell'emicrania, oltre che aggravanti, potendo innalzare la frequenza delle crisi e favorirne il processo di cronicizzazione (Stubberud et al., 2021), correlandosi spesso all'incapacità di affrontare gli eventi della vita adottando strategie di coping inadatte (come la catastrofizzazione), portando ad un uso eccessivo di farmaci acuti arrivando a *medical overuse headache* e comportando maggiore intensità ed interferenza del dolore, fino alla depressione (Shim et al., 2018). È emerso che le terapie comportamentali (e.g. psicoeducazione, strategie di gestione dello stress, terapie cognitivo-comportamentali, terapia di accettazione ed impegno, tecniche di rilassamento e di consapevolezza) e biofeedback, gestiti anche insieme, influenzano cambiamenti funzionali e strutturali nel cervello, potenzialmente benefici nel contrastare le problematiche intrinseche a molte condizioni di dolore cronico, comprese le cefalee (Dahlke et al., 2017). Pur tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie, dal momento che la gamma di efficacia degli interventi psicologici va dal 20% al 67%; infatti, questo campo è ancora in fase embrionale, ma è un'area di ricerca promettente (Sullivan et al., 2016).

Nelle tecniche cognitivo-comportamentali (CBT), tra i pochi approcci valutati in studi clinici controllati randomizzati, l'uso della riduzione dello stress basata sulla mindfulness per la prevenzione dell'emicrania sono aree attive di ricerca, in particolare, l'approccio per l'accettazione e l'impegno (ACT) produce cambiamenti significativi negli indici correlati alla cefalea nei pazienti affetti da forma cronica (Shim et al., 2018), insegnando a riconoscere prima la risposta fisiologica e cognitiva allo stress e ad osservare i loro pensieri automatici, sostituendo pensieri disfunzionali con pensieri più realistici (Stubberud et al., 2021).

Sia il training autogeno che il rilassamento muscolare progressivo sono stati utilizzati, così come le combinazioni dei due, riducendo la frequenza dell'ansia, delle emicranie e, di conseguenza, anche dei sintomi depressivi comorbidi (Baksa et al., 2017). Per quanto riguarda gli interventi CBT, sono particolarmente diversi, combinando vari aspetti di educazione e strategie di gestione per trigger, stress e paura. Questa significativa eterogeneità all'interno dei tipi di intervento rende difficile confrontare i risultati e determinare se esista una terapia ottimale (Sullivan et al., 2016). La CBT è un tipo di psicoterapia che cerca di modificare i pensieri, le convinzioni e i comportamenti del paziente che sono fonti di stress e che mantengono lo stato di ansia, per questo viene utilizzata nel trattamento di molteplici disturbi come attacchi di panico, depressione e disturbo da stress post-traumatico (Kumar et al., 2022). L'obiettivo è identificare e sfidare i pregiudizi cognitivi e i sentimenti disfunzionali del paziente che tendono a sovrastimare il rischio di una situazione e che portano a una sensazione di incapacità di gestire il rischio, riducendo così l'evitamento comportamentale che si manifesta come risultato dell'ansia, alleviando anche la sensazione dolorosa e migliorando, di conseguenza, la qualità della vita (Davis et al., 2013). Terapeuta e paziente identificano i *triggers* e decidono quale strategia utilizzare con essi, tra cui l'esposizione per scoprire se lo scatenante provocava un attacco di emicrania, per ottenere desensibilizzazione/abituazione e per mettere in pratica le abilità di coping (Stubberud et al., 2021). Palesare agli occhi dei soggetti i modelli di evitamento disfunzionali adottati nell'emicrania (compreso l'uso eccessivo di antidolorifici), potrebbe aiutarli a comprendere meglio il loro dolore emicranico (Dresler et al., 2019). Questi programmi terapeutici così dimostrano di fornire strategie di rinforzo positive e supporto sociale, attraverso un trattamento basato su prove efficaci clinicamente per i disturbi d'ansia e favorendo un miglior attecchimento della farmacoterapia profilattica dell'emicrania (Kumar et al., 2022).

L'alterazione del sistema nervoso autonomo è una caratteristica primaria dell'emicrania, e alcuni autori hanno suggerito un sottostante disfunzionamento simpatico cronico. I sistemi neurali legati alla corteccia prefrontale hanno il controllo parasimpatico del cuore tramite il nervo vago e regolano anche l'infiammazione; la variabilità della frequenza cardiaca è diversa nei pazienti con emicrania rispetto ai controlli: sue diminuzioni sono associate ad una serie di cambiamenti (e.g. aumento delle citochine pro-infiammatorie, del cortisolo, della glicemia a digiuno), tutti correlati ad un aumento del carico allostatico (Borsook et al., 2012). I metodi sopracitati propongono esercizi di respirazione, immagini guidate o meditazione, con cui i pazienti vengono addestrati a padroneggiare la pratica di brevi metodi di riduzione dello stress più volte al giorno per cercare di ridurre l'attivazione fisiologica che contribuisce all'attivazione che porta all'emicrania. Tra questi, il biofeedback utilizza dispositivi elettronici per informare il paziente sui processi fisiologici associati all'emicrania, come la tensione muscolare, i cambiamenti della pressione sanguigna, le variazioni della frequenza cardiaca e l'attività cerebrale. Si pone l'obiettivo, modulando il sistema nervoso simpatico e parasimpatico, di aiutarlo a gestire queste risposte fisiologiche per ridurre o prevenire l'emicrania stress-mediata, entrando in stati psicofisici di calma e benessere (Kahrman & Zhu, 2018).

Tutte queste terapie, mirate a ripristinare una relazione adattiva con l'ambiente potrebbero contribuire a ridurre il sovraccarico allostatico e hanno prove di efficacia da sole o in combinazione con farmaci, ma non sono ampiamente disponibili a causa della scarsità di operatori formati e dei costi; tutto ciò è possibile dedurlo, per ora, da dati statunitensi (*ibidem*), per quel che concerne il territorio italiano v'è scarsità di dati indicativi.

In alcuni studi sugli interventi comportamentali è stato evidenziato che la riduzione della frequenza dell'emicrania non è una conseguenza della risposta organica bersaglio, ma un bersaglio indiretto (Stubberud et al., 2021). Pertanto, il miglioramento dell'emicrania e del mal di testa può essere una conseguenza di effetti non specifici e della capacità appresa di far fronte

agli stress combinati con i benefici della formazione al rilassamento (*ibidem*). Pertanto, una valutazione multidisciplinare e integrata, coinvolgendo psicologi, psichiatri e neurologi, potrebbe contribuire a ottenere risultati più efficaci nel trattamento di pazienti con emicrania cronica (Albayrak et al., 2023). Il trattamento, in tal senso, dovrebbe essere personalizzato e tenere conto dei comportamenti e dell'ambiente abituale dei pazienti, aiutandoli a riacquistare stabilità ed evitare l'ansiosa anticipazione dell'attacco successivo (Davis et al., 2013). Eppure, pochi studi confrontano l'effetto degli interventi comportamentali con gli interventi farmacologici e in pochi sono state utilizzate misure di risultato considerate valide. Ciò è in parte dovuto al fatto che la misura di *outcome* raccomandata per gli studi sulle cefalee è la frequenza/giorni delle cefalee come dato riportato dai pazienti all'interno di "diari delle cefalee", che è una misura autoriferita e non obiettiva (Sullivan et al., 2016). In futuro, l'uso di strumenti più validi e oggettivi per la raccolta dei dati, ridurrebbe l'eterogeneità e rafforzerebbe la base di evidenze per gli interventi psicologici per l'emicrania (*ibidem*). L'assenza di dati di follow-up a lungo termine in studi clinici controllati e randomizzati su interventi di terapia cognitivo-comportamentale per il dolore cronico rappresenta una lacuna significativa (Borsook et al., 2018).

Insomma, i processi **epigenetici** possono essere invertiti e lo stress può essere controllato; la terapia psicologica può ridurre l'ansia, la depressione e l'invalidità. È certo che una collaborazione più stretta tra scienza comportamentale e neurobiologica beneficerà entrambe. Un passo fondamentale è porre la funzione biologica del dolore come un impulso motivazionale per evitare il danno al centro di qualsiasi tentativo psicoterapeutico di alterare la sensazione, "sbloccare" il comportamento fisso del dolore o promuovere la resilienza in un sistema abituato a dare priorità al ritorno all'omeostasi (*ibidem*).

4.3.3 Strategie coadiuvanti

Molte sono le cure mediche oggi a disposizione anche se ancora c'è tanto da fare per informare le persone affette e far sì che non si rassegnino al dolore e comprendano che una parte di esso può essere di natura psicologica. L'epigenetica può venir in aiuto, a tal proposito, per ampliare il campo delle scienze cliniche e della riabilitazione. Intervenire su ansia, depressione, disturbi del sonno, caratteristiche della personalità e abitudini di vita può aiutare ad alleviare la percezione del proprio dolore e tornare a vivere (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). Una cura multimodale, che potrebbe includere la psichiatria, la medicina del sonno, la terapia fisica e il supporto nutrizionale, potrebbe essere utile. Le abitudini positive dello stile di vita, tra cui esercizio fisico regolare, un'adeguata idratazione, il consumo di pasti regolari ed evitare trigger noti, possono ridurre la frequenza degli attacchi di cefalea (Burch, 2018). Può risultare arduo modificare i propri comportamenti e abitudini, rendendo spesso necessario ricorrere a interventi farmacologici: quali sonniferi, ansiolitici e antidepressivi, oltre a farmaci capaci di ridurre lo stress ossidativo, l'infiammazione o il dolore cronico. Sebbene tali agenti farmacologici siano di indubbio valore, ciascuno di essi presenta effetti collaterali e limitazioni che derivano, in parte, dalla complessa interazione dei sistemi coinvolti (McEwen & Gianaros, 2011).

Nell'assistenza ai pazienti, concentrarsi sulla potenziale interazione di tratti specifici dell'emicrania e stati attuali, in risposta a eventi ambientali e/o endogeni, potrebbe essere essenziale in una prospettiva di approccio terapeutico, facilitando la valutazione del rischio e il trattamento personalizzato, tenendo conto dei fattori genetici, ambientali e dello stile di vita di ciascun paziente per sviluppare interventi e misure preventive adattate (Szabo et al., 2022); Ciò potrebbe includere l'identificazione dei fattori di rischio individuali per lo sviluppo dell'emicrania (tratti) e la previsione della risposta a diversi trattamenti farmacologici (stati). Di conseguenza, un approccio terapeutico più specifico potrebbe essere un sistema di tecnologia

personale che monitora continuamente alcune di queste misure enterocettive ed esteroceettive. Inoltre, la misurazione dei dati fisiologici e comportamentali (e.g. conducibilità cutanea e attività del sonno) potrebbe fornire ulteriori informazioni su elementi diversi che influenzano il carico patologico (*ibidem*).

L'emicrania è un predittore indipendente di sonnolenza diurna eccessiva. La base di ciò potrebbe essere un indice di risveglio anormale durante la fase REM, che implica un disfunzionamento nelle regioni ipotalamiche e del tronco cerebrale. Il sonno anomalo o la restrizione del sonno possono avere conseguenze negative sulla funzione cerebrale e sulla fisiologia periferica, tra cui aumento dell'appetito, della spesa energetica, dei livelli di citochine pro-infiammatorie, diminuzione del tono parasimpatico e aumento del simpatico, aumento della pressione sanguigna, dei livelli serali di cortisolo nel sangue. I disturbi del sonno e l'emicrania hanno complessi effetti interattivi tra loro che suggeriscono che l'implementazione di approcci terapeutici congruenti possa essere di notevole importanza (Borsook et al., 2012). Da un lato, il dolore porta a disturbi del sonno (frammentazione del sonno, l'insonnia e l'ipersonnia), dall'altro, i pazienti con problemi di sorta persistenti spesso sviluppano dolore cronico. Diversi fattori psicologici svolgono un ruolo importante nell'interazione tra qualità del sonno e dolore cronico, come l'umore, l'attenzione posta al dolore e l'eccessiva attivazione nella fase pre-sonno (<https://www.psicoterapiascientifica.it/dolore-cronico/>). Infatti, tra gli aspetti più importanti nel trattamento non farmacologico dell'emicrania sono stabilire routine e orari fissi: si consiglia un periodo regolare e sufficiente di riposo durante la notte, poiché il miglioramento del sonno da solo può già invertire l'emicrania cronica in forma episodica (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). Anche un controllo dell'articolazione temporo-mandibolare può essere utile, poiché il digrignamento dei denti si verifica spesso in questi pazienti (uno splint dentale potrebbe risultare utile (*ibidem*)).

Una strategia di modifica della dieta è stata proposta come potenziale trattamento per diverse malattie, compresa l'emicrania, poiché certi composti alimentari con meccanismi d'azione specifici possono potenzialmente interferire con la patogenesi (Zobdeh et al., 2023), come alcool, caffè, tè, cibi contenenti glutammato (Finocchi C. & Sivori G, 2012), additivi come la tiramina (e.g. nei formaggi stagionati), feniletilammina (e.g. nella cioccolata), o ancora lieviti e liquirizia, in quanto contengono sostanze vasodilatanti (Altamura et al., 2018). Nonostante ciò, ci sono pochi studi scientifici a supporto della restrizione o modifica dietetica come strategia preventiva dell'emicrania. Se i pazienti hanno notato trigger alimentari particolari, possono essere apportate modifiche mantenendo un diario delle cefalee per fornire evidenze oggettive (Burch, 2018). Inoltre, è consigliato di evitare il digiuno ed avere una buona idratazione, poiché la disidratazione è causa frequente di attacchi (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021).

È stato trovato che il magnesio (400-600 mg/giorno), il tanaceto comune e la vitamina B2 (riboflavina, 400 mg/giorno) hanno una buona evidenza per la prevenzione dell'emicrania (Burch, 2018). Bisogna valutare anche l'assunzione di aspartame, poiché sembra essere un trigger; ancora, ai pazienti dovrebbe essere raccomandato di non superare i 200 mg/giorno di caffeina e di mantenerne il consumo il più costante possibile per evitare mal di testa da astinenza (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021). Una dieta ricca di acido folico potrebbe essere promettente per future indagini sui fattori dietetici epigenetici associati alla emicrania (Zobdeh et al., 2023). In questa categoria di pazienti è, inoltre, importante valutare la presenza di sovrappeso e pianificare una dieta appropriata (e.g. dieta chetogenica) associata a standard comportamentali che integreranno la terapia residua contrastando anche i potenziali effetti sul peso causati da alcuni farmaci (e.g. amitriptilina, flunarizina; https://www.sisc.it/ita/cefalee-emicranie-mal-di-testa-il-punto-di-vista-degli_24/archivio/emicrania-e-comorbidita-psichiatrica_19.html).

Il coinvolgimento del microbioma nella fisiopatologia del dolore cronico è attualmente oggetto di indagine, sia per il dolore che per la sofferenza, come ansia e depressione. L'influenza del microbioma sull'infiammazione neurologica, e quindi sulla sensibilizzazione centrale, potrebbe portare a nuove terapie o misure preventive nella lotta contro il dolore cronico, come approcci nutrizionali o farmacologici che possono aumentare la diversità del microbiota (De Ridder et al., 2021). Nel contesto dell'emicrania, dove l'impatto delle influenze epigenetiche sulla malattia ha attirato considerevole attenzione, una dieta appropriata potrebbe essere in grado di modificare il profilo epigenetico dei consumatori, contrastare i meccanismi alla base degli attacchi o prevenendo tali condizioni. Tuttavia, i meccanismi sottostanti di tali modifiche a livello molecolare rimangono poco chiari (Zobdeh et al., 2023).

C'è un interesse crescente, soprattutto tra i pazienti, nei confronti della cannabis medicinale e dei trattamenti a base di cannabinoidi per l'emicrania e altri tipi di cefalea (Burch, 2018). Il sistema endocannabinoide svolge un ruolo importante nella regolazione della funzione neuronale, in particolare nella funzione sinaptica e nello sviluppo neurologico. Tale associazione potrebbe implicare un ruolo importante delle modifiche epigenetiche di questo sistema nella funzione cerebrale, modulando l'attività delle vie di segnalazione coinvolte nel controllo del dolore (Zobdeh et al., 2023). Tuttavia, in quest'area vi è una scarsità di evidenze di buona qualità, sebbene siano stati pubblicati alcuni resoconti positivi, come in uno studio del 2015 di Baron. Aneddoticamente, molti pazienti segnalano un beneficio analgesico dall'uso della marijuana terapeutica o dell'olio di cannabidiolo. Tuttavia, il suo uso è stato segnalato come un fattore di rischio per la sindrome di vasocostrizione cerebrale, che provoca vasospasmo cerebrale e può portare a ictus ischemici o emorragici (Burch, 2018). Vi è anche una mancanza di informazioni adeguate sulla sicurezza nelle popolazioni vulnerabili dal punto di vista psichiatrico. Data questa situazione, sembra, perciò, prematuro raccomandare la marijuana come trattamento per l'emicrania (*ibidem*).

Ci sono molte prove a favore del ruolo preventivo dell'esercizio moderato eseguito regolarmente, che migliora il dolore attraverso l'attivazione della via inibitoria discendente (De Ridder et al., 2021). Mentre uno stile di vita sedentario rappresenta un fattore di rischio rilevante per molte malattie caratteristiche della società moderna (come obesità, diabete, malattie cardiovascolari, depressione e demenza), l'attività fisica moderata può apportare notevoli benefici al cervello, al sistema cardiovascolare e metabolico (McEwen & Gianaros, 2011). Attività che favoriscono anche una postura della testa in avanti peggiorano i sintomi, come ad esempio inclinarsi in avanti su una postazione di lavoro bassa; per questo la terapia fisica è importante nella gestione dei sintomi di mal di testa (come la stabilizzazione scapolare e le manipolazioni del collo) (Aguilar-Shea & Diaz-de-Teran, 2021).

In questo contesto, sono stati dimostrati i benefici dello yoga, in particolare, come terapia aggiuntiva per gli emicranici, ottenendo un maggiore controllo del dolore, punteggi di disabilità minori e minor uso di farmaci rispetto alla sola terapia medica (*ibidem*). Lo yoga modulerebbe la parte somatosensoriale della via laterale del dolore, consentendo di tollerare di più il dolore (*ibidem*). Legata alla pratica yogica, ma anche a pratiche insite ad alcune terapie cognitivo-comportamentali, la meditazione comporta cambiamenti strutturali nella via mediale del dolore. Questo spiega perché la meditazione influenzi in positivo l'angoscia e la catastrofizzazione, modulando i potenziali evocati dal dolore e riducendo le valutazioni di sgradevolezza (De Ridder et al., 2021).

Tuttavia, per quanto sia raccomandabile, l'attività fisica non è qualcosa di facile da svolgere per gli emicranici, dato che essa tipicamente aggrava la pressione intracranica e, di conseguenza, anche il dolore e l'affaticamento. Per migliorare l'aderenza all'attività fisica, la ricerca si è concentrata su approcci non farmacologici, con risultati incoraggianti, come l'educazione del paziente, le terapie cognitivo-comportamentali e l'attività graduata (Polli et al., 2019). Uno dei meccanismi che può in parte spiegare l'iperalgia indotta dall'esercizio fisico

nei pazienti con dolore cronico è l'eccessiva reazione del sistema immunitario all'esercizio. Nuove tecnologie e combinazioni di approcci comportamentali con farmacoterapie basati sull'epigenetica, potrebbero essere in grado di manipolare l'espressione dei geni e ridurre le risposte immunitarie all'esercizio in questi pazienti, facilitando il loro coinvolgimento nell'attività fisica e sfruttando tutti i suoi effetti benefici (*ibidem*).

In sintesi, la diagnosi e il trattamento competenti dell'emicrania (e di altre cefalee primarie) richiedono conoscenze specializzate e revisioni su questi argomenti devono essere appropriate e focalizzate. Tuttavia, alla luce della sovrapposizione fenomenologica ed epidemiologica delle condizioni, tale approccio mirato deve essere bilanciato con la necessità di valutare in modo più ampio i sintomi e le sindromi psichiatriche comorbide nel paziente. Adottare un atteggiamento che prende seriamente in considerazione un paziente in difficoltà con sintomi spesso vaghi e mutevoli è utile. Durante l'anamnesi si può evidenziare il carico di sintomi fisici e mentali: ai pazienti viene chiesto di valutare il dolore alla testa e nel resto del corpo. Inoltre, vengono valutati i sintomi e i segni non dolorosi che comunemente accompagnano le condizioni di dolore cronico, tra cui affaticamento, sonno non riposante, ipersensibilità, nonché sintomi autonomi (e.g. nausea, vomito, palpitazioni, problemi intestinali, pallore, vertigini) e psicocomportamentali (e.g. umore depresso, ansia, dissociazione, evitamento, iperattivazione; Henningsen et al., 2022). Il carico di sintomi somatici può essere valutato per raccogliere informazioni sulle sfumature individuali, sui fattori contribuenti e sulle interpretazioni. Una rapida valutazione della depressione, dell'ansia e del disturbo di panico può essere utile. Fenomeni come parestesie, sensibilità muscolare o evitamento psicomotorio rivelano molto su come un paziente sperimenta il proprio corpo, sulla comunicazione corporea e sulla concordanza o meno di questa modalità non verbale di esperienza e azione con quella verbalmente espressa (*ibidem*). Il livello individuale di funzionamento quotidiano, spesso gravemente compromesso, può essere valutato chiedendo ulteriori informazioni su routine

quotidiane, attività domestiche e di svago, il periodo di assenza dal lavoro o la disoccupazione (*ibidem*). Da una prospettiva più integrativa, gli obiettivi del trattamento non dovrebbero limitarsi a specifiche condizioni, ma dovrebbero anche affrontare i fattori eziologici comuni e i meccanismi neuro-psico-comportamentali che coinvolgono processi centrali, a livello subpersonale (meccanismi del sistema nervoso centrale come la sensibilizzazione) e personale (meccanismi psicosociali come la catastrofizzazione o una storia di traumi; *ibidem*).

A livello farmacologico e psicologico, sulla base del concetto di dolore come squilibrio nel cervello, si suggerisce che una combinazione di trattamenti che mirano contemporaneamente alle tre vie del dolore potrebbe essere ottimale per sciogliere la persistente rete del dolore cronico, combinando un farmaco/terapia che attiva la via di inibizione del dolore discendente, con un altro che sopprime la via mediale e un terzo la via laterale (Fig. 39), in un approccio a cocktail (De Ridder et al., 2021).

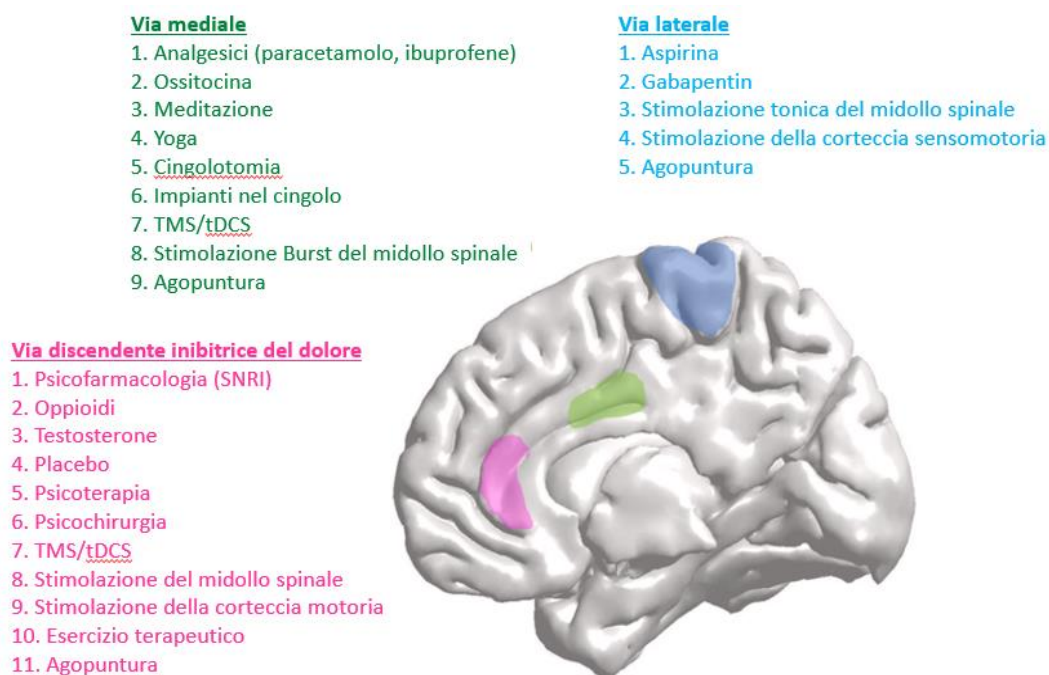


Figure 39. Categorizzazione delle modulazioni terapeutiche della via mediale, laterale e discendente. Questo permette di selezionare terapie complementari per indirizzare un modello di bilanciamento del dolore, riducendo l'influenza della via laterale e mediale e incrementando l'attività della via discendente inibitrice. (Modificato da de Ridder et al., 2021)

La gestione dell'emicrania, ormai, riconosce sempre più l'importanza di approcci non farmacologici e interdisciplinari che affrontano le caratteristiche comuni delle cefalee primarie, del dolore primario cronico e dei disturbi somatici funzionali (Henningsen et al., 2022). Sono essenziali una buona relazione terapeutica che comprenda empatia, affidabilità e fiducia, una ragionevole quantità di tempo e buone competenze comunicative; importanti sono anche le istruzioni per la "gestione autonoma" (programmi di intervento per migliorare il controllo e l'autoefficacia, lo stato di salute e la qualità della vita attraverso abilità per situazioni quotidiane, come l'identificazione e modifica di schemi di evitamento e l'uso improprio di farmaci; *ibidem*). Gli specialisti delle cefalee e gli specialisti dei disturbi multi-sintomo del corpo condividono la convinzione che un approccio più olistico e integrativo a questi disturbi sembra essere obbligatorio. I trial clinici e anche gli studi basati su registri clinico-anamnestici dovrebbero incorporare, invece che escludere, condizioni correlate per informazioni dettagliate sulla loro presenza, gravità, significato prognostico, nonché fattori di resilienza. In tal modo la gestione specifica delle singole condizioni dolorose, come l'emicrania, viene enfatizzata ed inserita in principi di gestione più generali basati su una comprensione biopsicosociale dei soggetti in molteplici disturbi somatici e psicologici (*ibidem*).

La correlazione tra dolore cronico e disabilità crea un enorme costo per la società (560-635 miliardi di dollari all'anno), doppio rispetto ai costi annuali delle malattie cardiache (309 miliardi di dollari), il cancro (243 miliardi di dollari) e il diabete (188 miliardi di dollari) negli Stati Uniti (De Ridder et al., 2021). Per questo è importante ridurre il carico allostatico (Borsook et al., 2018). Tra gli approcci più significativi e sostenibili c'è l'**integrazione sociale** (McEwen & Gianaros, 2011). Le dimensioni delle relazioni sociali sono da tempo legate alla longevità e a diversi aspetti di salute fisica e mentale. Questi includono la composizione della rete sociale, il sostegno sociale, la frequenza e la qualità delle interazioni sociali e l'esperienza di isolamento

e solitudine che accompagnano relazioni sociali carenti o interrotte. Risulta che misure di integrazione sociale siano associate alla durata della vita, ai modelli di invecchiamento cognitivo e al rischio di demenza, alla gravità delle malattie cardiovascolari e alla ricorrenza del cancro. Anche il sostegno sociale (come quello fornito dalla famiglia o dagli operatori sanitari, che comprende supporto emotivo e informazioni utili) aiuta le persone ad affrontare in modo più adattivo gli stress acuti e cronici, dimostrando di ridurre indici di carico allostatico, che coinvolgono indicatori fisiologici correlati allo stress cronico e a uno stile di vita potenzialmente dannoso. Il sostegno sociale riduce anche i livelli di stress riferiti dai caregiver (McEwen & Gianaros, 2011).

L'emicrania è una malattia grave che spesso comporta una significativa perdita di produttività lavorativa, e talvolta i pazienti possono addirittura sperimentare pensieri suicidari a causa della gravità del dolore (Albayrak et al., 2023). Nel promuovere interventi volti a migliorare la salute del cervello e del corpo, le aziende ricoprono un ruolo fondamentale: ad esempio, un'azienda che incoraggia tra i propri dipendenti pratiche di stile di vita salutari può produrre un impatto notevole sulla diffusione e sul decorso di numerose condizioni mediche costose, forse, guadagnando una forza lavoro più fedele (McEwen & Gianaros, 2011). Allo stesso modo, le politiche governative che riguardano l'istruzione, la tassazione, il salario minimo, la salute e la sicurezza sul lavoro, nonché l'inquinamento ambientale, possono influire sulla salute psicofisica con effetti significativi sulla salute dei bambini, incidendo sullo sviluppo cognitivo, sul rendimento scolastico futuro e sulla salute fisica (*ibidem*).

Le esatte relazioni causali in cui lo stress provoca l'insorgenza, la cronicizzazione, gli attacchi di emicrania o un aumento del carico dell'emicrania rimangono oscure. Probabilmente, la neurobiologia e la fisiopatologia sottostanti sono troppo complesse e il fenotipo è troppo finemente dettagliato per consentire un quadro causale generalizzato della patofisiologia e del

trattamento dell'emicrania basato su biomarcatori di stress unitari. Tuttavia, coinvolgersi attivamente nel modo in cui i modelli di stress si manifestano in ogni paziente con emicrania potrebbe aiutare lo specialista a comprendere perché in alcuni pazienti c'è evoluzione in emicrania cronica, come lo stress contribuisce da fattore di rischio per gli attacchi, come può aumentare il carico sintomatico dell'emicrania e come scegliere una terapia ottimale (Stubberud et al., 2021). L'attuale mancanza di comprensione sulla transizione dal dolore acuto al dolore cronico continua a essere un ostacolo per lo sviluppo di trattamenti efficaci contro il dolore cronico (De Ridder et al., 2021). Inoltre, la base di evidenze empiriche è ancora carente in termini di qualità e i partecipanti non sono generalmente rappresentativi di coloro che ricevono cure previste dal Servizio sanitario nazionale (Sullivan et al., 2016). Gli interventi integrativi si concentrano sulle relazioni interpersonali e sullo stile di vita, mirando a modificare l'ambiente sociale attraverso politiche governative e iniziative del settore privato, che garantiscono a gruppi di individui l'accesso e il controllo delle risorse ambientali, sociali e materiali fondamentali per la salute e il benessere (McEwen & Gianaros, 2011). Gli studi futuri dovrebbero caratterizzare grandi gruppi di pazienti con emicrania per identificare ed esplorare le differenze individuali nella risposta al trattamento delle terapie orientate alla gestione dello stress, e dovrebbero utilizzare tutti i dati disponibili, inclusi trigger e fattori di rischio, caratteristiche premonitorie e dettagliati aspetti della risposta allo stress fisiologico e psicosociale, per creare modelli predittivi altamente validi (Stubberud et al., 2021).

CONCLUSIONI

L'emicrania si rivela un disordine biocomportamentale guidato da uno squilibrio nei circuiti corticali inibitori/eccitatori, responsabili di diffusi mutamenti in varie funzioni distribuite. Tali modifiche nel cervello dei pazienti emicranici possono derivare dalla natura ciclica della patologia, dalla predisposizione individuale, da fattori genetici o da una combinazione di questi elementi (Maleki et al., 2012).

I meccanismi del sistema nervoso centrale che causano le emicranie non si limitano a un processo bottom-up in cui un focus doloroso nel tronco encefalico e nel mesencefalo modifica gli input al livello superiore (talamo e corteccia), diverse regioni e reti contribuiscono nell'influenzare la modulazione percettiva sensoriale, compromettendo le funzioni trigeminovascolari e modificando la percezione soggettiva del dolore. Tali alterazioni portano inevitabilmente a cambiamenti maladattivi, fino a causare **sensibilizzazione centrale** (Coppola et al., 2019) (Fig. 40). I sintomi dell'emicrania vanno oltre il mal di testa e durano oltre gli attacchi, suggerendo, appunto, un'irrequietezza della corteccia cerebrale (Barbanti et al., 2020).

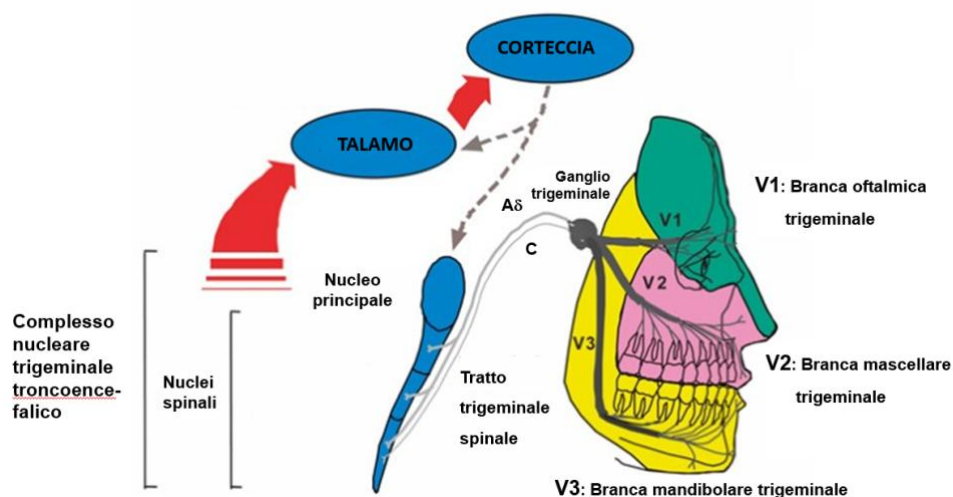


Figura 40. Schema dell'organizzazione somatosensoriale nocicettiva orofacciale. (Modificata da Hu & Woda, 2013)

La tenace sensazione dolorosa riferita da chi ne soffre deriva probabilmente da meccanismi di abitudine che non intervengono (perciò, maladattivi), indicando al cervello che l'organismo sia costantemente sotto minaccia (Coppola et al., 2019). Viceversa, lo squilibrio tra la necessità di investire risorse per promuovere l'efficienza cerebrale e quella di ridurre il costo metabolico rappresenta la base della suscettibilità emicranica ai triggers (Barbanti et al., 2020), con l'intento di potenziare le prospettive di sopravvivenza aumentando la vigilanza, ma finendo per aggravare il **carico allostatico** (Blumenfeld et al., 2021). L'emicrania offre, per questo, un modello unico degli effetti del carico allostatico su un disturbo neurologico primario che comprende attacchi ripetitivi, progressione e trasformazione da forme acute a croniche, risultando in una cascata per frequenza, dolore, sintomi associati, che porta a un ciclo vizioso aggravando il tutto. In tutto ciò, l'alterazione dell'allostasi nell'emicrania include processi biologici (genere, genetica), psicologici (depressione, ansia) e sociali (Borsook et al., 2012).

Facendo una panoramica del quadro descritto, si direbbe che un cervello ad alto carico e consumo sarebbe uno dei prezzi che la specie umana abbia pagato per ottenere un sistema nervoso altamente performante (Barbanti et al., 2020) e approfondire la neurobiologia dell'allostasi, per spiegare l'adesività dell'esperienza dolorosa e del comportamento di disabilità, potrebbe aiutare alla comprensione della cronicizzazione, a spiegare l'efficacia o il fallimento di un trattamento e a sviluppare nuove vie cliniche (Borsook et al., 2018).

Nonostante l'applicazione di diverse metodologie, le molteplici manifestazioni del dolore tra gli individui (proposte da Gustin nel 2011, cioè, sensoriale, cognitivo/valutativo, affettivo/motivazionale e stato psicosociale) continuano a rappresentare una sfida considerevole nel processo terapeutico (Ribas et al., 2018).

È appurato che l'emicrania sia un disturbo multifattoriale. In questo, la **modulazione epigenetica** dell'espressione del DNA nel dolore cronico potrebbe essere una strada di ricerca

valida, poiché ci sono molti approcci farmacologici e non farmacologici che potrebbero modulare tali influenze (De Ridder et al., 2021). L'epigenetica consentirebbe di personalizzare, per quanto possibile, i trattamenti e misurare i loro effetti in previsione delle risposte al trattamento (Polli et al., 2019). Al contempo, si considera la possibilità di prevenire alcuni trigger epigenetici grazie, ad esempio, a comportamenti genitoriali preventivi o attraverso l'adattamento di certi fattori dello stile di vita rilevanti per l'emigrania (Zobdeh et al., 2023).

Il problema degli studi sul legame tra epigenetica ed emigrania è che sono caratterizzati da metodologie inconsistenti, richiedendo replicazione e validazione in campioni molto più ampi (Andreou & Edvinsson, 2019), mancando anche di modelli animali rappresentativi della malattia e di filoni di ricerca traslazionale (Zobdeh et al., 2023).

La durata della malattia sembra rappresentare la ragione principale della disfunzione cerebrale nei pazienti (Russo et al., 2017). Dunque, se la gestione riuscita dei fattori scatenanti deve diventare un'opzione praticabile, sarà importante assistere gli emigranici nell'identificare, comprendere e gestire i loro triggers (Peroutka, 2014). Perciò, l'opportunità per il futuro sarà quella di sviluppare programmi di gestione personalizzati che identifichino interventi atti a ridurre significativamente la frequenza, la durata e la gravità degli attacchi; tale approccio ridurrebbe la morbosità dell'emigrania nel corso della vita dell'individuo e il suo peso economico socio-sanitario (*ibidem*)

Un approccio interdisciplinare che utilizzi strategie di trattamento farmacologiche e non farmacologiche mirate a gestire sia l'emigrania che disturbi psichiatrici comorbidi è essenziale, non solo a livello diagnostico clinico, ma soprattutto per le complesse implicazioni terapeutiche di tali comorbilità (Dresler et al., 2019). Ad esempio, la capacità di controllare le preoccupazioni e il rilassamento sono tra gli aspetti più evidenti nella comorbilità psichiatrica dell'emigrania (Peres et al., 2017). Studi di neuroimaging hanno mostrato, infatti, che specifiche aree cerebrali modulanti il dolore (tra amigdala, cingolata anteriore, sostanza grigia periacqueduttale)

riportano alterazioni funzionali e strutturali sia nell'emicrania che nei disturbi affettivi, suggerendo una matrice comune a queste condizioni (Minen et al., 2016), in linea con quanto riscontrato con la presenza di sintomi ansioso-depressivi che influiscono sulla presentazione clinica dell'emicrania. Come Merikangas ha mostrato nel 1990, l'ansia precede spesso la diagnosi di emicrania, pertanto, riconoscere precocemente e trattare i sintomi d'ansia potrebbe ridurre l'insorgenza della cefalea. Allo stesso modo, l'uso di strategie di coping disfunzionali e alcune caratteristiche di personalità (come il nevroticismo) possono essere fattori di vulnerabilità per l'evoluzione di **disturbi di adattamento** predisponenti l'emicrania (Galvez-Sánchez et al., 2022). Attraverso terapie cognitivo-comportamentali, biofeedback, meditazione, si conduce il soggetto a reazioni efficaci di coping e a percepire gli stressors più realisticamente, aumentando l'autogestione del dolore e l'indipendenza in attività quotidiane (www.stateofmind.it/2013/12/dolorecronico-modellocognitivo-stressvalutazione coping/).

L'emozione e il dolore sono strettamente connessi nel cervello. La presenza di fattori non solo fisici, ma anche emotivi nell'esperienza del dolore sottolinea la necessità di considerare tali elementi nel trattamento del dolore. È riconosciuto che l'elaborazione delle emozioni e del dolore condividano basi anatomiche comuni che possono influenzarsi reciprocamente (Dahlke et al., 2017). Questo perché il trattamento farmacologico per il dolore cronico è un'arma a doppio taglio, poiché i farmaci vengono spesso somministrati per lunghi periodi senza una comprensione degli effetti a lungo termine sui sistemi fisiologici (Borsook et al., 2018). Pertanto, comprendere al meglio come implementare ed integrare i fattori emotivi nel trattamento dell'emicrania e del dolore risulta un campo di studio degno di approfondimento (Dahlke et al., 2017). Vanno considerati trattamenti "dal basso verso l'alto", diretti ai tessuti, e "dall'alto verso il basso", in gran parte esercizi e interventi cognitivi (e.g. esercizio fisico, supporto sociale, riduzione dello stress, dieta; McEwen e Gianaros, 2011).

I problemi fisiologici e psichiatrico-psicologici sono i più considerati in una condizione come questa, ma essi si sommano, inevitabilmente, anche a difficoltà socio-culturali. Uno dei problemi in cui si può incorrere come portatori di emicrania è l'attribuzione di uno stigma sociale. Uno stigma è un costrutto che descrive una caratteristica, un tratto o una diagnosi utilizzati per screditare un individuo e che portano a pregiudizi, discriminazioni e perdita di status (Young et al., 2013). Il denominatore comune delle condizioni stigmatizzate è che spesso si accompagna alla percezione che la persona sia, almeno in parte, responsabile (non dissimilmente da condizioni come HIV/AIDS e malattie mentali).

L'emicrania è una malattia invisibile, non immaginaria. In condizioni con segni esposti (come una gamba rotta) le prove sono evidenti, mentre con l'emicrania può essere difficile descrivere i sintomi, il che può portare allo svilimento della sofferenza.

Come già enunciato nel primo capitolo di questo elaborato, l'emicrania colpisce spesso le donne e questo porta a un'altra possibile ragione dello stigma, ostacolando una corretta ricerca, diagnosi e trattamento per i pazienti di tutti i generi. Uno studio ha mostrato che gli uomini sono più inclini a mancare al lavoro per emicrania, ma con meno probabilità delle donne di menzionare il motivo dell'assenza (www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210406164124.html). Tenendo conto di tale marcatura di genere si può capire come gli emicranici siano percepiti individui lamentosi e ipocondriaci, intolleranti ai dolori e ai disagi della vita quotidiana, pur soffrendo di una neuropatologia riconosciuta. In questo modo, il deficit di legittimità persiste nella cultura e nella clinica.

L'emicrania è sotto-finanziata nonostante il suo peso economico (<https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>) ed anche piuttosto sotto-diagnosticata, nonostante, a livello mondiale sia la seconda condizione più invalidante (e principale causa di disabilità nelle persone sotto i 50 anni). La diagnosi è poi ulteriormente

ostacolata dal fatto che circa la metà dei pazienti soffre di disturbi d'ansia e/o depressione, innestando un paradosso di primarietà tra le due entità patologiche.

È stato anche detto (Capitolo 4, § 4.1) che chi soffre di emicrania potrebbe essere costretto a lavorare nonostante i sintomi e che, più dell'assenteismo: è comune il fenomeno del presentismo che è altrettanto dannoso per i luoghi di lavoro, inficiando la produttività (https://migraineatwork.org/articles_migraine/what-is-migraine-stigma/). L'individuo affetto da emicrania mira ad approvazione facendo più dei suoi colleghi e cerca sicurezza aggrappandosi a un sistema di performance, caricandosi del ritmo che si sente obbligato a tenere; in più la tensione associata a ripetute frustrazioni, rancori sostenuti e crescente ansia sono spesso accompagnati da una prostrante stanchezza (<https://www.migraineagain.com/the-birth-of-the-migraine-personality/>). I luoghi di lavoro potrebbero, perciò, essere più comprensivi nei confronti degli emicranici e discutere opzioni di congedo e accomodamenti economici.

Quanto meno, una maggiore consapevolezza sta portando visibilità a questa malattia, ma c'è ancora molto progresso da fare.

Non va mai dimenticata l'individualità dietro ogni soggetto sofferente. Individualità composta dalla storia di vita del singolo, delle sue peculiarità e personalità. La personalità è definibile come un insieme di qualità psicologiche che influenzano sentimenti, pensieri e comportamenti (Cervone & Pervin, 2010). Se è vero che i soggetti emicranici tendono ad avere caratteristiche appartenenti al cluster C di personalità, che presentano un certo grado di rigidità, di perfezionismo, di locus of control esterno, tendenti alla repressione emotiva, ma è anche vero che per questi stessi tratti rispecchiano "qualità", appunto, per nulla da scongiurare: ricercano armonia e tranquillità dentro e fuori di loro, il più che possono; sono cooperanti, lavorano duramente, tendono a reprimere in particolar modo la rabbia, sono inclini alla pazienza e

piuttosto centrati più sugli altri, finendo per essere affini al distress (coprendo la curva di Selye, fino allo stadio di “esaurimento”) (Fig. 41).

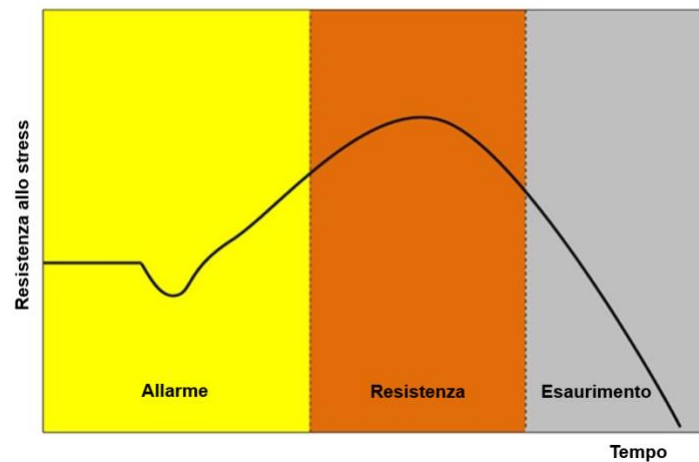


Figura 41. Curva rappresentante la "Sindrome Generale di Adattamento". (Modificata da Myers, 2007)

Sono individui che, per questo, tendono alla ponderazione e alla riflessione, agiscono raramente d’istinto e stanno attenti alle conseguenze delle loro parole ed azioni. Anche nella letteratura trasmessa dall’antichità, a causare mal di testa al Padre di tutti gli dei, Zeus, furono proprio l’intelligenza e la tenacia sotto forma della Dea Atena, che una volta fuoriusciti con un colpo d’ascia (Fig. 42), lo liberano da un male (un sintomo somatico) $\sigma\upsilon\mu\beta\omicron\lambda\omicron\nu$ forse di rabbia convogliabile in assertività (forse è per questo che Atena viene raffigurata saggia e, al contempo, guerriera). Perciò, non è casuale che le persone che



Figura 42. Litografia raffigurante Zeus che “dà alla luce” Atena dopo il colpo inferto dalla scure di Efesto. (Kaepelin, 1844-1861)

soffrono di cefalea pare siano dotate di una personalità combattiva e dominata dal ragionamento.

Simbolicamente la testa è l'agorà del pensiero, della ragione e della coscienza, e la cefalea, da agente disturbante, non permetterebbe a queste funzioni di essere espletate in modo ottimale, specialmente per quanto riguarda l'elaborazione e la comunicazione degli stati interni. Constatando che la parola si rivela spesso inutile, coloro che ne soffrono si affidano alla comunicazione dei sintomi somatici, che, seppur dolorosa e ambigua, offre maggiori sicurezze al loro equilibrio psicologico; una caratteristica degli psicosomatici è infatti spesso l'alessitimia (Capitolo 3, § 3.3.4.; <https://www.stateofmind.it/2015/10/emicrania-psicosomatica/>).

In una visione di stampo più "analitico", nell'espressione di un'opposizione tra razionalità ed emozione, questi afflitti esacerbano atteggiamenti controllanti sulla propria vita (Fromm-Reichmann, 1937) e tutte le sensazioni spiacevoli che non riescono ad essere abreagite, si tramutano in sintomo algico, il simbolo delle tensioni vissute internamente. Più che persone "con cefalea" sono intimamente "cefalalgici".

A tal proposito sono incisive le parole del fondatore della medicina psicosomatica di Groddeck:

Chiunque veda nella malattia un'espressione vitale dell'organismo, non la rigarderà più come un nemico. Nel momento in cui mi rendo conto che l'infermità è una creazione del paziente, essa diventa per me una cosa della stessa sorta del suo modo di camminare o di parlare, dell'espressione del suo volto, dei movimenti delle sue mani, dei disegni che ha fatto, della casa che ha costruito, delle attività che ha impiantato, del modo in cui procedono i suoi pensieri: un simbolo significativo delle forze che lo governano (Groddeck, 1923, pag.337-338)

Pertanto, i cefalalgici sono soggetti ricchi di qualità positive quanto negative, come qualunque altro individuo considerato o meno patologico nel suo essere. La società deve necessariamente

sviluppare una visione di riguardo nei loro confronti/riconsiderarli, di modo da non danneggiare se stessa più di quanto già non faccia in incommensurabili modi. Chi soffre di una cefalea primaria, in qualche modo è arrivato a soffrirne in un arco più o meno lungo della sua vita, una finestra da cui i professionisti e le persone accorte ed empatiche riescono a vedere oltre i segni e i sintomi della patologia; riescono a scorgere il nucleo di essa, che è la persona stessa che forgia inconsapevolmente un substrato compatibile su cui la malattia attecchisce, nidifica e più o meno prospera. Chi nella sua vita, soprattutto per lavoro, ad avere a che fare con questi soggetti deve munirsi di grandi capacità di ascolto, esercitando un dialogo empatico ed intersoggettivo. Solo in questo modo potrà fare breccia in uno o più dei noccioli fondanti questo male e aiutare davvero chi, con non pochi sforzi, si pone di fronte al proprio corpo afflitto e chiede sostegno.

BIBLIOGRAFIA

- Aaron, R. V., Fisher, E. A., De La Vega, R., Lumley, M. A., & Palermo, T. M. (2019). Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, *160*(5), 994. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001487>
- Afif, A., Hoffmann, D., Minotti, L., Benabid, A. L., & Kahane, P. (2008). Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain*, *138*(3), 546–555. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2008.02.004>
- Aguera-Ortiz, L., Failde, I., Mico, J.A., Cervilla, J., Lopez-Ibor, J.J. (2011). Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *Journal of Affective Disorders*, *130*, 106–112.
- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla Md, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2021). Migraine review for general practice. *Atencion Primaria*, *54*(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
- Albayrak, G. S., Saçmacı, H., Albayrak, L., Bozkurt, G., Karaaslan, Ö., & İnan, L. E. (2023). A cross-sectional study on the personality traits of episodic and chronic migraine patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *227*, 107641. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107641>
- Altamura, C., Botti, G., Paolucci, M., Brunelli, N., Cecchi, G., Khazrai, M., Vernieri, F. (2018). Promoting healthy eating can help preventing migraine: a real-life preliminary study. *Neurological Sciences*. Jun;39(Suppl 1):155-156. doi: 10.1007/s10072-018-3381-7.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Author. [Trad. it. *DSM IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Masson, 2001].

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Author. [Trad. It. *DSM-V. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Raffaello Cortina, Milano, 2015].
- Amouroux, R., & Rousseau-Salvador, C. (2008). Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature. *Encephale*, 34, 504–510.
- Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0>
- Antonaci, F., Nappi, G., Galli, F., Manzoni, G. C., Calabresi, P., & Costa, A. (2011). Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings. *Journal of Headache and Pain*, 12(2), 115–125. <https://doi.org/10.1007/S10194-010-0282-4>
- Avona. A., Mason. B.N., Lackovic. J., Wajahat, N., Motina, M., Quigley, L., Burgos-Vega, C., Moldovan, Loomis, C., Garcia-Martinez, L.F., Akopian, A.N., Price, T.J., Dussor, G. (2020). Repetitive stress in mice causes migraine-like behaviors and calcitonin gene-related peptide-dependent hyperalgesic priming to a migraine trigger. *Pain* 161(11):2539–2550. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001953>
- Ayata, C., Jin, H., Kudo, C., Dalkara, T., & Moskowitz, M. A. (2006). Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of neurology*, 59(4), 652–661. <https://doi.org/10.1002/ana.20778>
- Bagby, R.M., & Taylor, G.J. (1997). Affect dysregulation and alexithymia. In G.J.Taylor, R.M. Bagby & J.D.A.Parker (Editors), *Disorders of affect regulation. Alexithymia in medical and psychiatric illness*, p. 29–32. Cambridge University Press.
- Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(1), 23–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)

- Baksa, D., Gonda, X., & Juhasz, G. (2017). Why are migraineurs more depressed? A review of the factors contributing to the comorbidity of migraine and depression. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, *19*(1), 37–44.
- Barbanti, P., Brighina, F., Egeo, G., Di Stefano, V., Silvestro, M., & Russo, A. (2020). Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache*, *60*(9), 2103–2114. <https://doi.org/10.1111/HEAD.13935>
- Baron, E.P. (2015), Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been *Headache: the Journal of Head and Face Pain*, *55*, 885-916. <https://doi.org/10.1111/head.12570>.
- Barsky, A. J. (1992). Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics*, *33*(1), 28–34. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(92\)72018-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(92)72018-0)
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Edra.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press.
- Beecher, H.K. (1956). Relationship of significance of wound to pain experienced. *Journal of the American Medical Association*. *161*, 1609–1613. <https://doi.org/10.1001/jama.1956.02970170005002>.
- Beghi, E., Allais, G., Cortelli, P., D'Amico, D., De Simone, R., d'Onofrio, F., Genco, S., Manzoni, G. C., Moschiano, F., Tonini, M. C., Torelli, P., Quartaroli, M., Roncolato, M., Salvi, S., & Bussone, G. (2007). Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *28 Suppl 2*, S217–S219. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0780-6>

- Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and Implications to migraine pathophysiology. *Journal of Clinical Neurology*, 8(2), 89–99. <https://doi.org/10.3988/JCN.2012.8.2.89>
- Bernstein, C. A., Connor, J. P., Vilsmark, E. S., Paschali, M., Rozenkrantz, L., Rist, P. M., Wayne, P. M., & Lazaridou, A. (2022). Acceptance and commitment therapy for episodic migraine: Rationale and design of a pilot randomized controlled trial. *Contemporary clinical trials*, 121, 106907. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106907>
- Besen, E., Gaines, B., Linton, L.J., Shaw, W.S., (2017). The role of pain catastrophizing as a mediator in the work disability process following acute low back pain. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 22, e12085.
- Biagiante, B., Grazi, L., Usai, S., Gambini, O. (2014). Dependency-like behaviors and pain coping styles in subjects with chronic migraine and medication over-use: Results from a 1-year follow-up study. *BMC Neurology*; 14:181-187.
- Blumenfeld, A., Durham, P. L., Feoktistov, A., Hay, D. L., Russo, A. F., & Turner, I. (2021). Hypervigilance, allostatic load, and migraine prevention: antibodies to cgrp or receptor. *Neurology and therapy*, 10(2), 469–497. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00250-7>
- Boeckle, M., Schrimpf, M., Liegl, G., & Pieh, C. (2016). Neural correlates of somatoform disorders from a meta-analytic perspective on neuroimaging studies. *NeuroImage. Clinical*, 11, 606–613. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.001>
- Bonica, J.J., (1979). The need of a taxonomy. *Pain* 6, 247–248.
- Borkum, J.M. (2019). CGRP and brain functioning: cautions for migraine treatment. *Headache*; 59(8): 1339–1357. Doi: 10.1111/head.13591.

- Borsook, D., Aasted, C.M., Burstein, R., Becerra, L. (2014). Migraine mistakes: error awareness. *Neuroscientist*; 20(3):291–304.
- Borsook, D., Linnman, C., Faria, V., Strassman, A. M., Becerra, L., & Elman, I. (2016). Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 68, 282–297. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.033>
- Borsook, D., Maleki, N., Becerra, L., & McEwen, B. (2012). Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron*, 73(2), 219–234. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.01.001>
- Borsook, D., Youssef, A. M., Simons, L., Elman, I., & Eccleston, C. (2018). When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain*, 159(12), 2421. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001401>
- Bottiroli, S., Galli, F., Viana, M., Sances, G., & Tassorelli, C. (2018). Traumatic experiences, stressful events, and alexithymia in chronic migraine with medication overuse. *Frontiers in Psychology*, 9(MAY), 370372. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2018.00704/BIBTEX>
- Breslau, N., Davis, G.C. (1993) Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *Journal of Psychiatric Research* 27:211–221
- Breslau, N. Lipton, R.B. Stewart, W.F. Schultz, L.R., Welch, K.M. (2003). Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 60, 1308–1312.
- Burch, R. (2019). Migraine and tension-type headache: diagnosis and treatment. *The Medical clinics of North America*, 103(2), 215–233. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.003>
- Burstein, R., Jakubowski, M. (2009) Neural substrate of depression during migraine. *Neurological Sciences* 30(Suppl 1):S27–S31

- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience* 35, 6619–6629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
- Burton, C., Fink, P., Henningsen, P., Löwe, B., Rief, W., EURONET-SOMA Group. (2020). Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Medicine* ;18:34.
- Bushnell, M.C., Ceko, M., Low, L.A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 14, 502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>.
- Bustan, S., Gonzalez-Roldan, A. M., Kamping, S., Brunner, M., Löffler, M., Flor, H., & Anton, F. (2015). Suffering as an independent component of the experience of pain. *European Journal of Pain*, 19(7), 1035–1048. <https://doi.org/10.1002/ejp.709>
- Butcher, J. N., Atlis, M. M., & Hahn, J. (2004). The minnesota multiphasic personality inventory-2 (MMPI-2). In M. J. Hilsenroth & D. L. Segal (Eds.), *Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol. 2. Personality assessment* (pp. 30–38). *John Wiley & Sons, Inc.*
- Cámara, M. S., Martín Bujanda, M., & Mendioroz Iriarte, M. (2021). Epigenetic changes in headache. *Neurologia*, 36(5), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.10.006>
- Cardin, F., Ambrosio, F., Amodio, P., Minazzato, L., Bombonato, G., Schiff, S., Finotti, K., Giuliani, D., Bianco, T., Terranova, C., Militello, C., & Ori, C. (2012). Quality of life and depression in a cohort of female patients with chronic disease. *BMC Surgery*, 12 (Suppl 1): S10.
- Carver, C. S. e Connor-Smith, J., (2010). "Personality and coping," *Annual Review of Psychology*, vol. 61, n. 1, pp. 679–704.
- Cervone, D., Pervin, L.A. (2010) *Personality: theory and research*, 11th edn. *Wiley*, Danvers

- Cha, M.J., Kim, B.K., Moon, H.S., Ahn, J.Y., Oh, K., Kim, J.Y., Kim, B.S., Sohn, J.H., Chung, J.M., Song, T.J., Kim, J., Seo, J.G., Chu, M.K., Cho, S.J. (2018) Stress is associated with poor outcome of acute treatment for chronic migraine: a multicenter study. *Pain Medicine* 19(9):1832–1838. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx269>
- Chen, W.T., Wang, S.J., Fuh, J.L., Lin, C.P., Ko, Y.C., Lin, Y.Y. (2011). Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain*; 152:254–258.
- Chen, Z., Chen, X., Liu, M., Liu, S., Ma, L., & Yu, S. (2017). Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine. *Journal of Headache and Pain*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S10194-017-0747-9/FIGURES/6>
- Chen, Z., Jia, Z., Chen, X., Liu, M., Liu, S., Ma, L., & Yu, S. (2017). Volumetric abnormalities of thalamic subnuclei in medication-overuse headache. *Journal of Headache and Pain*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S10194-017-0791-5/TABLES/3>
- Cheng, H., Treglown, L., Green, A., Chapman, B.P., Kornilaki, E.N., Furnham, A. (2016). Childhood onset of migraine, gender, parental social class, and trait neuroticism as predictors of the prevalence of migraine in adulthood. *Journal of Psychosomatic Research*, 88, 54–58.
- Chyu, L., Upchurch, D.M. (2011). Racial and ethnic patterns of allostatic load among adult women in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Journal of Women's Health (Larchmt)*; 20:575–583.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*, 50(12), 975–990. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Colon, E., Ludwick, A., Wilcox, S. L., Youssef, A. M., Danehy, A., Fair, D. A., Lebel, A. A., Burstein, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2019). Migraine in the young brain:

- adolescents vs. young adults. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 87.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00087>
- Coppola, G., Parisi, V., Di Renzo, A., & Pierelli, F. (2019). Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission* 2019 127:4, 127(4), 551–566.
<https://doi.org/10.1007/S00702-019-02089-7>
- Creswell, J. D., Way, B. M., Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2007). Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosomatic medicine*, 69(6), 560–565. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180f6171f>
- Crombez, G., Van Ryckeghem, D.M., Eccleston, C., Van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information: a meta-analysis. *Pain*;154(4):497–510.
- Curone, M., D'Amico, D., & Bussone, G. (2012). Obsessive-compulsive aspects as predictors of poor response to treatments in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 33 Suppl 1, S211–S213.
<https://doi.org/10.1007/s10072-012-1070-5>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., & Helmick, C. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *Morbidity and mortality weekly report*, 67(36), 1001–1006. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Dahlke, L. A. M., Sable, J. J., & Andrasik, F. (2017). Behavioral therapy: emotion and pain, a common anatomical background. *Neurological Sciences*, 38(1), 157–161.
<https://doi.org/10.1007/S10072-017-2928-3/FIGURES/1>
- Dai, W., Liu, R. H., Qiu, E., Liu, Y., Chen, Z., Chen, X., Ao, R., Zhuo, M., & Yu, S. (2021). Cortical mechanisms in migraine. *Molecular pain*, 17, 17448069211050246.
<https://doi.org/10.1177/17448069211050246>

- Davis, R. E., Smitherman, T. A., & Baskin, S. M. (2013). Personality traits, personality disorders, and migraine: a review. *Neurological Sciences, 34*(SUPPL. 1), 7–10. <https://doi.org/10.1007/S10072-013-1379-8/METRICS>
- de Kloet, E.R., Joels, M., Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*;6(6):463–475.
- De Ridder, D., Adhia, D., & Vanneste, S. (2021). The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 130*, 125–146. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.013>
- de Tommaso, M., Vecchio, E., Quitadamo, S. G., Coppola, G., Di Renzo, A., Parisi, V., Silvestro, M., Russo, A., & Tedeschi, G. (2021). Pain-related brain connectivity changes in migraine: a narrative review and proof of concept about possible novel treatments interference. *Brain sciences, 11*(2), 234. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020234>
- Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E.J., Zachariou, V., Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in Neurosciences*;38(4):237–246.
- Di Lernia, D., Serino, S., & Riva, G. (2016). Pain in the body. Altered interoception in chronic pain conditions: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 71*, 328–341. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.015>
- Disease, G.B.D., Injury, I., Prevalence, C., (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet 392*, 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Di Tella, M., & Castelli, L. (2016). Alexithymia in Chronic Pain Disorders. *Current Rheumatology Reports, 18*(7). <https://doi.org/10.1007/S11926-016-0592-X>
- Dodick, D.W. (2018). Migraine. *Lancet (London, England), 391*(10127), 1315–1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)

- Dodick, D.W. (2009). Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*; 29 (Suppl 3):7–14.
- Dresler, T., Caratozzolo, S., Guldolf, K., Huhn, J. I., Loiacono, C., Niiberg-Pikksööt, T., Puma, M., Sforza, G., Tobia, A., Ornello, R., & Serafini, G. (2019). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The Journal of Headache and Pain* 2019 20:1, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S10194-019-0988-X>
- Dudley, K.J., Li, X., Kobor, M.S., Kippin, T.E., Bredy, T.W. (2011). Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*;35(7):1544–1551.
- Eccleston, C., Crombez, G. (2007). Worry and chronic pain: a misdirected problem solving model. *Pain*; 132(3):233–236.
- Edwards, R.R., Bingham 3rd, C.O., Bathon, J., Haythornthwaite, J.A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 55, 325–332.
- Eisenberger, N.I. (2012). The neural bases of social pain: evidence for shared representations with physical pain. *Psychosomatic Medicine*., 74, 126–135.
- Ellis, A. (1962). Reason and emotion in psychotherapy. *Lyle Stuart*; NY, USA.
- Elman, I., Borsook, D. (2016). Common brain mechanisms of chronic pain and addiction. *Neuron*; 89(1):11–36
- Endler, N.S., Kocovski, N.L. (2001). State and trait anxiety revisited. *Journal of Anxiety Disorders*;15(3):231–245. doi:10.1016/S0887-6185(01)00060-3.
- Eysenck, H.J. (1991). Dimensions of personality: 16, 5 or 3? Criteria for a taxonomic paradigm. *Personality and Individual Differences*, 12(8), 773–790. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90144-Z](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90144-Z)

- Fasmer, O.B., Oedegaard, K.J. (2004). Migraine and psychiatric disorders. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 124:2350-2353
- Fila, M., Sobczuk, A., Pawlowska, E., & Blasiak, J. (2022). Epigenetic connection of the calcitonin gene-related peptide and its potential in migraine. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 6151. <https://doi.org/10.3390/ijms23116151>
- Fillingim, R. B., Ohrbach, R., Greenspan, J. D., Sanders, A. E., Rathnayaka, N., Maixner, W., & Slade, G. D. (2020). Associations of psychologic factors with multiple chronic overlapping pain conditions. *Journal of oral & facial pain and headache*, 34(Suppl), s85–s100. <https://doi.org/10.11607/ofph.2584>
- Finocchi, C., Sivori, G. (2012). Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurological Sciences*. May;33 Suppl 1:S77-80. doi: 10.1007/s10072-012-1046-5.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Dunkel-Schetter C., DeLongis A. e Gruen R. J., (1986). Dynamics of a stressful encounter: cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *Journal of Personality and Social Psychology*, vol. 50, n. 5, pp. 992–1003.
- Franklin, T.B., Saab, B.J., Mansuy, I.M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*;75(5):747–761.
- Fromm-Reichmann, F. (1937). Contribution to the psychogenesis of migraine. *Psychoanalytic Review*, 24, 26–33.
- Galambos, A., Szabó, E., Nagy, Z., Édes, A. E., Kocsel, N., Juhász, G., & Kökönyei, G. (2019). A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *Journal of pain research*, 12, 1155–1178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S192246>
- Gallardo, V. J., Vila-Pueyo, M., & Pozo-Rosich, P. (2023). The impact of epigenetic mechanisms in migraine: Current knowledge and future directions. *Cephalalgia*, 43(2).

https://doi.org/10.1177/03331024221145916/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_03331024221145916-FIG1.JPEG

- Galli, F. (2017). Headache and anxiety/mood disorders: are we trapped in a cul-de-sac?. *The journal of headache and pain*, 18(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0710-1>
- Galli, F., Caputi, M., Sances, G., Vegni, E., Bottiroli, S., Nappi, G., & Tassorelli, C. (2017). Alexithymia in chronic and episodic migraine: a comparative study. *Journal of mental health* (Abingdon, England), 26(3), 192–196. <https://doi.org/10.3109/09638237.2015.1124404>
- Galvez-Sánchez, C. M., & Montoro Aguilar, C. I. (2022). Migraine and neuroticism: a scoping review. *Behavioral sciences* (Basel, Switzerland), 12(2), 30. <https://doi.org/10.3390/bs12020030>
- Garramone, F., Baiano, C., Russo, A., D'Iorio, A., Tedeschi, G., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 41(3), 543–554. <https://doi.org/10.1007/S10072-019-04174-X/TABLES/4>
- Gawde, P., Shah, H., Patel, H., Bharathi, K. S., Patel, N., Sethi, Y., & Kaka, N. (2023). Revisiting migraine: the evolving pathophysiology and the expanding management armamentarium. *Cureus*, 15(2), e34553. <https://doi.org/10.7759/cureus.34553>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392, 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Geranton, S.M., Tochiki, K.K. (2015). Could targeting epigenetic processes relieve chronic pain states? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*;9(2):138–146.

- Giacobbe, P., Flint, A. (2018). Diagnosis and management of anxiety disorders. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 24:893-919. [10.1212/CON.0000000000000607](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000607)
- Gilam, G., Lin, T., Fruchter, E., Hendler, T. (2017). Neural indicators of interpersonal anger as cause and consequence of combat training stress symptoms. *Psychological Medicine*. 47, 1561–1572. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003354>.
- Goulart, A. C., Santos, I. S., Brunoni, A. R., Nunes, M. A., Passos, V. M., Griep, R. H., Lotufo, P. A., & Benseñor, I. M. (2014). Migraine headaches and mood/anxiety disorders in the ELSA Brazil. *Headache*, 54(8), 1310–1319. <https://doi.org/10.1111/head.12397>
- Grassini, S., Nordin, S. (2017) Comorbidity in migraine with functional somatic syndromes, psychiatric disorders and inflammatory diseases: a matter of central sensitization? *Behavioral Medicine* 43(2):91–99
- Green, M.W. (2011). Headaches: psychiatric aspects. *Neurologic Clinics* 29(1):65–80 vii
- Groddeck, G., *Il libro dell'Es. Lettere di psicoanalisi a un'amica*. Trad. Laura Schwarz, Adelphi, 2014.
- Gross, J.J. (2015). The extended process model of emotion regulation: elaborations, applications, and future directions. *Psychological Inquiry*, 26(1), 130–137. <http://www.jstor.org/stable/43865719>
- Guo, R., Chen, L.H., Xing, C., Liu, T. (2019). Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Anaesthesia*. 123, 637–654. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026>.
- Gustin, S.M., Wilcox, S.L., Peck, C.C., Murray, G.M., Henderson, L.A. (2011). Similarity of suffering: equivalence of psychological and psychosocial factors in neuropathic and non-neuropathic orofacial pain patients. *Pain*;152(4):825–832.
- Hadjikhani, N., Ward, N., Boshyan, J., Napadow, V., Maeda, Y., Truini, A., Caramia, F., Tinelli, E., & Mainiero, C. (2013). The missing link: enhanced functional connectivity between

- amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. *Cephalalgia*, 33(15), 1264–1268.
<https://doi.org/10.1177/0333102413490344>
- Hawkins, J.L., Moore, N.J., Miley, D., Durham, P.L. (2018). Secondary traumatic stress increases expression of proteins implicated in peripheral and central sensitization of trigeminal neurons. *Brain Research*;1687:162–72
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta). *Cephalalgia*;33:629–808.
- Henningsen, P., Gündel, H., Kop, W. J., Löwe, B., Martin, A., Rief, W., Rosmalen, J. G. M., Schröder, A., van der Feltz-Cornelis, C., Van den Bergh, O., & EURONET-SOMA Group (2018). Persistent physical symptoms as perceptual dysregulation: a neuropsychobehavioral model and its clinical implications. *Psychosomatic medicine*, 80(5), 422–431. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000588>
- Henningsen, P., Zimmermann, T., Sattel, H. (2003). Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*;65:528-533.
- Henningsen, P., Hausteiner-Wiehle, C., & Häuser, W. (2022). Migraine in the context of chronic primary pain, chronic overlapping pain disorders, and functional somatic disorders: A narrative review. *Headache*, 62(10), 1272–1280. <https://doi.org/10.1111/head.14419>
- Herwig, U., Kaffenberger, T., Jäncke, L., & Brühl, A. B. (2010). Self-related awareness and emotion regulation. *NeuroImage*, 50(2), 734–741.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.089>
- Hirsh, A.T., George, S.Z., Riley, J.L. III, Robinson, M.E. (2007). An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the coping strategies questionnaire. *European Journal of Pain*;11(1):75–81.

- Hu, J. & Woda, A. (2013). Trigeminal brainstem nuclear complex, physiology; *Springer*; 10.1007/978-3-642-28753-4_4604.
- Huang, J., et al., 2019. A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nat. Neurosci.* 22, 1659–1668. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0481-5>.
- Hubbard, C. S., Khan, S. A., Keaser, M. L., Seminowicz, D. A., Mathur, V. A., & Goyal, M. (2014). Altered brain structure and function correlate with disease severity and pain catastrophizing in migraine patients. *ENeuro*, 1(1). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0006-14.2014>
- Huber, A., Suman, A. L., Biasi, G., & Carli, G. (2009). Alexithymia in fibromyalgia syndrome: associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *Journal of psychosomatic research*, 66(5), 425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.009>
- Ikemi, Y., & Ikemi, A. (1986). An oriental point of view in psychosomatic medicine. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 45(3), 118–126. <https://doi.org/10.1159/000287937>
- International association for the study of pain, subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-S226
- Iyengar, S., Ossipov, M.H., Johnson, K.W. (2017). The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*;158:543-59.
- Jelinski, S.E., Becker, W.J., Christie, S.N. (2006). Chord study group demographics and clinical features of patients referred to headache specialists. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 33:228–234
- Jette, N., Patten, S., Williams, J., Becker, W., Wiebe, S. (2008). Comorbidity of migraine and psychiatric disorders—a National Population-Based Study. *Headache* 48:501–516

- Kahrman, A., & Zhu, S. (2018). Migraine and tension-type headache. *Seminars in neurology*, 38(6), 608–618. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673683>
- Kandel, E.R., & Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J., & Mack S. (Eds.), (2014). Principles of neural science, Fifth Edition. *McGraw Hill*
- Kano, M., & Fukudo, S. (2013). The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *BioPsychoSocial Medicine*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-7-1/FIGURES/1>
- Karmiloff-Smith, A. (1992). Beyond modularity: A developmental perspective on cognitive science. Cambridge, MA: *MIT Press*.
- Karsan, N., Goadsby, P.J. (2021). Migraine is more than just headache: is the link to chronic fatigue and mood disorders simply due to shared biological systems? *Frontiers in Human Neuroscience*;15:646692.
- Karukivi, M., & Saarijärvi, S. (2014). Development of alexithymic personality features. *World journal of psychiatry*, 4(4), 91–102. <https://doi.org/10.5498/wjp.v4.i4.91>
- Kayar, O., Altinoğlu Dikmeer, İ., Güler Aksu, G., Toros, F., & Özge, A. (2023). The mediating role of early maladaptive schemas on the relationship between illness perception and pain coping strategies among adolescents diagnosed with emicrania. *Frontiers in Neurology*, 14, 1128965. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1128965/BIBTEX>
- Kelman, L. (2006). Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache.*; 46:942–953.
- Keynejad, R.C., Frodl, T., Kanaan, R., Pariante, C., Reuber, M., Nicholson, T. (2019). Stress and functional neurological disorders: mechanistic insights *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 90:813-821. doi:10.1136/jnnp-2018-318297
- Kogler, L., Müller, V. I., Chang, A., Eickhoff, S. B., Fox, P. T., Gur, R. C., & Derntl, B. (2015). Psychosocial versus physiological stress - Meta-analyses on deactivations and

- activations of the neural correlates of stress reactions. *NeuroImage*, 119, 235–251.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.059>
- Kokonyei, G., Szabo, E., Kocsel, N., Edes, A., Eszlari, N., Pap, D., Magyar, M., Kovacs, D., Zsombok, T., Elliott, R., Anderson, I. M., William Deakin, J. F., Bagdy, G., Juhasz, G. (2016) Rumination in migraine: mediating effects of brooding and reflection between migraine and psychological distress. *Psychology & Health*, 31: 1481-1497.
- Kooiman, C. G., Spinhoven, P., & Trijsburg, R. W. (2002). The assessment of alexithymia: a critical review of the literature and a psychometric study of the Toronto Alexithymia Scale-20. *Journal of psychosomatic research*, 53(6), 1083–1090.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00348-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00348-3)
- Kumar, R., Asif, S., Bali, A., Dang, A. K., & Gonzalez, D. A. (2022). The Development and impact of anxiety with migraines: a narrative review. *Cureus*, 14(6), e26419.
<https://doi.org/10.7759/cureus.26419>
- Lahey, B.B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist*, 64, 241-256.
- Lai, T-H., Protsenko, E., Cheng, Y-C., Loggia, M.L., Coppola, G., Chen, W-T. (2015). Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plasticity*; 2015:1–14.
doi:10.1155/2015/205985.
- Lake, A.E. 3rd, Rains, J.C., Penzien, D.B., Lipchik, G.L. (2005) Headache and psychiatric comorbidity: historical context, clinical implications, and research relevance. *Headache*. 45(5):493–506
- Lazarus R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annual review of psychology*, 44, 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000245>
- Lazarus, R. S., Folkman, S., (1984), Stress, appraisal, and coping. New York: *Springer*.

- Lebedeva, E. R., Kobzeva, N. R., Gilev, D. V., Kislyak, N. V., & Olesen, J. (2017). Psychosocial factors associated with migraine and tension-type headache in medical students. *Cephalalgia*, *37*(13), 1264–1271. <https://doi.org/10.1177/0333102416678389>
- Leknes, S., Berna, C., Lee, M. C., Snyder, G. D., Biele, G., & Tracey, I. (2013). The importance of context: when relative relief renders pain pleasant. *Pain*, *154*(3), 402–410. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.018>
- Lieberman, M. D., Inagaki, T. K., Tabibnia, G., & Crockett, M. J. (2011). Subjective responses to emotional stimuli during labeling, reappraisal, and distraction. *Emotion* (Washington, D.C.), *11*(3), 468–480. <https://doi.org/10.1037/a0023503>
- Ligthart, L., Boomsma, D. I. (2012) Causes of comorbidity: pleiotropy or causality? Shared genetic and environmental influences on migraine and neuroticism. *Twin Research and Human Genetics*,*15*:158-65.
- Lindqvist, K.A., Feldman, Barret, L. (2008). Emotional complexity. In: Lewis M., Haviland-Jones J., Feldman Barret L., editors. Handbook of emotions. New York: *The Guilford Press*; p. 521-2.
- Lipton, R.B., Scher, A.I., Kolodner, K., Liberman, J., Steiner, T.J., Stewart, W.F. (2002) Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* *58*:885–894
- Lipton, R. B., Seng, E. K., Chu, M. K., Reed, M. L., Fanning, K. M., Adams, A. M., & Buse, D. C. (2020). The effect of psychiatric comorbidities on headache-related disability in migraine: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache*, *60*(8), 1683–1696. <https://doi.org/10.1111/head.13914>
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M.L., Serrano, D., Stewart, W.F. (2008). American migraine prevalence prevention advisory group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of Neurology*, *63*, 148–158.

- Liu, T. H., Wang, Z., Xie, F., Liu, Y. Q., & Lin, Q. (2021). Contributions of aversive environmental stress to migraine chronification: research update of migraine pathophysiology. *World journal of clinical cases*, 9(9), 2136–2145. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i9.2136>
- Lovick, T.A. (1993). The periaqueductal gray-rostral medulla connection in the defence reaction: efferent pathways and descending control mechanisms. *Behavioural Brain Research*; 58:19–25.
- Magnusson, J. E., & Becker, W. J. (2002). A comparison of disability and psychological factors in migraine and transformed migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 22(3), 172–178. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00336.x>
- Maizels, M., Aurora, S., Heinricher, M. (2012). Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 52(10):1553–1565
- Makino, S., Jensen, M. P., Arimura, T., Obata, T., Anno, K., Iwaki, R., Kubo, C., Sudo, N., & Hosoi, M. (2013). Alexithymia and chronic pain: the role of negative affectivity. *The Clinical Journal of Pain*, 29(4), 354–361. <https://doi.org/10.1097/AJP.0B013E3182579C63>
- Maleki, N., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Migraine: maladaptive brain responses to stress. *Headache*, 52 Suppl 2(Suppl 2), 102–106. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02241.x>
- Maleki, N., Nutile, L., Burstein, R., Borsook, D. (2010). Structural differences in migraine brain are related to the attack frequency. *Society for Neuroscience*; San Diego.
- Malone, C.D., Bhowmick, A., Wachholtz, A.B. (2015). Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *Journal of Pain Research* 8:537–547
- Marchesi, C., Bertoni, S., Cantoni, A., & Maggini, C. (2008). Is alexithymia a personality trait increasing the risk of depression? A prospective study evaluating alexithymia before,

- during and after a depressive episode. *Psychological medicine*, 38(12), 1717–1722.
<https://doi.org/10.1017/S0033291708003073>
- Martin, P.R. (2016). Stress and primary headache: review of the research and clinical management. *Current Pain and Headache Reports* 20(7):45. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0576-6>
- Mattsson, P., & Ekselius, L. (2002). Migraine, major depression, panic disorder, and personality traits in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 22(7), 543–551. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00407.x>
- May, A. (2009) New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nature Reviews Neurology*,5: 199- 209.
- May, A., & Schulte, L. H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews. Neurology*, 12(8), 455–464.
<https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2016.93>
- McEwen, B.S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 840:33–44.
- McEwen, B.S., & Gianaros, P.J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual review of medicine*, 62, 431–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
- McLean, G., & Mercer, S. W. (2017). Chronic migraine, comorbidity, and socioeconomic deprivation: cross-sectional analysis of a large nationally representative primary care database. *Journal of comorbidity*, 7(1), 89–95. <https://doi.org/10.15256/joc.2017.7.114>
- McTeague, L.M., Goodkind, M.S., Etkin, A., 2016. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 37–46.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.001>

- McTeague, L.M., Rosenberg, B.M., Lopez, J.W., Carreon, D.M., Huemer, J., Jiang, Y., Chick, C.F., Eickhoff, S.B., & Etkin, A. (2020). Identification of common neural circuit disruptions in emotional processing across psychiatric disorders. *The American journal of psychiatry*, *177*(5), 411–421. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18111271>
- Melek, I. M., Seyfeli, E., Duru, M., Duman, T., Akgul, F., & Yalcin, F. (2007). Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *13*(3), RA47–RA49.
- Melzack, R., Katz, J. (1992). The McGill pain questionnaire: appraisal and current status. In: Turk DC, Melzack R, editors. Handbook of pain assessment. New York: *Guilford Press*; p. 152–68.
- Merikangas, K.R., Angst, J., Isler, H. (1990). Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Archives of General Psychiatry* *47*:849–853
- Merleau-Ponty, M., (1945). *Phenomenologie de la perception*, english edition edn. *Gallimard*.
- Michels, L., Koirala, N., Groppa, S., Luechinger, R., Gantenbein, A. R., Sandor, P. S., Kollias, S., Riederer, F., & Muthuraman, M. (2021). Structural brain network characteristics in patients with episodic and chronic migraine. *The journal of headache and pain*, *22*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01216-8>
- Minen, M.T., Begasse De Dhaem, O., Kroon Van Diest, A., Powers, S., Schwedt, T.J., Lipton, R., & Silbersweig, D. (2016). Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *87*(7), 741–749.
- Moriarty, O., McGuire, B.E., Finn, D.P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*. *93*, 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>.

- Moskowitz, M.A. (1984), The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*, 16: 157-168. <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
- Moulton, E.A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R., & Borsook, D. (2014). Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PloS one*, 9(4), e95508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095508>
- Muñoz, I., Hernández, M. S., Santos, S., Jurado, C., Ruiz, L., Toribio, E., Sotelo, E.M., Guerrero, A. L., Molina, V., Uribe, F., & Cuadrado, M. L. (2016). Personality traits in patients with cluster headache: a comparison with migraine patients. *The journal of headache and pain*, 17, 25. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0618-9>
- Myers D.G. (2007). Exploring Psychology 7th ed. *Worth Publishers*; page 398
- Navratilova, E., Atcherley, C.W., Porreca, F., (2015). Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends in Neurosciences*. 38, 741–750.
- Naylor, B., Boag, S., Gustin, S.M. (2017) New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality. *Scandinavian Journal of Pain*;17:58-67
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., & Spaniel, F. (2014). Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 171. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>
- Nichols, V. P., Ellard, D. R., Griffiths, F. E., Kamal, A., Underwood, M., & Taylor, S. J. C. (2017). The lived experience of chronic headache: a systematic review and synthesis of the qualitative literature. *BMJ Open*, 7(12), e019929. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-019929>
- Nicolodi, M., & Bianco, E. Del. (1990). Sensory neuropeptides (substance p, calcitonin gene-related peptide) and vasoactive intestinal polypeptide in human saliva: their pattern in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*, 10(1), 39–50. <https://doi.org/10.1046/J.1468-2982.1990.1001039.X>

- Nosedá, R., Kainz, V., Borsook, D., Burstein, R. (2014) Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One* 9(8):e103929
- Nyklíček, I., & Vingerhoets, A. J. J. M. (2000). Alexithymia is associated with low tolerance to experimental painful stimulation. *Pain*, 85(3), 471–475. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00295-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00295-X)
- Oken, B.S., Chamine, I., Wakeland, W. (2015) A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research* ;282:144–154. [PubMed: 25549855]
- Olesen, J. (2022). Personal view: modelling pain mechanisms of migraine without aura. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 42(13), 1425–1435. <https://doi.org/10.1177/03331024221111529>
- Olesen, J., Bes, A., Kunkel, R., Lance, J. W., Nappi, G., Pfaffenrath, V., Rose, F. C., Schoenberg, B. S., Soyka, D., Tfelt-Hansen, P., Welch, K. M. A., Wilkinson, M., Bousser, M. G., Diener, H. C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P. J., Göbel, H., Lainez, M. J. A., Wöber-Bingöl, C. (2013). The International classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 33(9), 629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
- Ong, A.D., Zautra, A.J., Reid, M.C. (2010) Psychological resilience predicts decreases in pain catastrophizing through positive emotions. *Psychology and Aging*;25(3):516–523.
- Orem, T. R., Wheelock, M. D., Goodman, A. M., Harnett, N. G., Wood, K. H., Gossett, E. W., Granger, D. A., Mrug, S., & Knight, D. C. (2019). Amygdala and prefrontal cortex activity varies with individual differences in the emotional response to psychosocial stress. *Behavioral neuroscience*, 133(2), 203–211. <https://doi.org/10.1037/bne0000305>
- Panconesi, A. (2008) Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *Journal of Headache and Pain*,9: 267-76.

- Peeters, N., Stappenbelt, S., Burk, W.J., van Passel, B., Krans, J. (2021) Schema therapy with exposure and response prevention for the treatment of chronic anxiety with comorbid personality disorder. *British Journal of Clinical Psychology*. Mar;60(1):68-76. doi: 10.1111/bjc.12271.
- Peng, K-P., May, A. (2019) Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*; 160(7):1494–1501. doi:10.1097/j.pain.0000000000001531
- Peres, M.F.P., Mercante, J.P.P., Tobo, P.R., Kamei, H., & Bigal, M.E. (2017). Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>
- Peroutka S.J. (2014). What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*, 18(10), 454. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0454-z>
- Pessoa F. *Il libro dell'inquietudine*. Feltrinelli, Milano, 2013
- Pettorruso, M., De Risio, L., Di Nicola, M., Martinotti, G., Conte, G., Janiri, L. (2014). Allostasis as a conceptual framework linking bipolar disorder and addiction. *Front Psychiatry*;5:173.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R., Weinberger, D.R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*,8: 828-34.
- Pierce, J., Hassett, A. L., Brummett, C. M., McAfee, J., Sieberg, C., Schrepf, A., & Harte, S. E. (2021). Characterizing pain and generalized sensory sensitivity according to trauma history among patients with knee osteoarthritis. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 55(9), 853–869. <https://doi.org/10.1093/abm/kaaa105>

- Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S., Field, A.P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*;27(5):E109–120.
- Pires, C., Solé, E., & Miró, J. (2013). Catastrophizing and pain impact in migraineurs. *The Journal of Headache and Pain*, 14(Suppl 1), P147. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-S1-P147>
- Polli, A., Ickmans, K., Godderis, L., & Nijs, J. (2019). When environment meets genetics: a clinical review of the epigenetics of pain, psychological factors, and physical activity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100(6), 1153–1161. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.09.118>
- Pradalier, A., Launay, J.M. (1996). Immunological aspects of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 50:64– 70.
- Quartana, P.J., Campbell, C.M., & Edwards, R.R. (2009). Pain catastrophizing a critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 745–758. <https://doi.org/10.1586/ERN.09.34>
- Radat, F., Swendsen, J. (2005). Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 25:165–178
- Raggi, A., Giovannetti, A.M., Quintas, R., D'Amico, D., Cieza, A., Sabariego, C., Bickenbach, J.E., & Leonardi, M. (2012). A systematic review of the psychosocial difficulties relevant to patients with migraine. *The journal of headache and pain*, 13(8), 595–606. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0482-1>
- Raggi, A., Covelli, V., Guastafierro, E., Leonardi, M., Scaratti, C., Grazi, L., Bartolini, M., Viticchi, G., Cevoli, S., Pierangeli, G., Tedeschi, G., Russo, A., Barbanti, P., Aurilia, C., Lovati, C., Giani, L., Frediani, F., Di Fiore, P., Bono, F., Rapisarda, L., ... D'Amico, D. (2018). Validation of a self-reported instrument to assess work-related difficulties in

- patients with migraine: the HEADWORK questionnaire. *The journal of headache and pain*, 19(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0914-7>
- Rains, J.C. (2009). Epidemiology and neurobiology of stress and migraine. *Headache*, 49(9):1391–1394).
- Ratcliffe, G.E., Enns, M.W., Jacobi, F., Belik, S.L., Sareen, J. (2009) The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *General Hospital Psychiatry* 31:14–19
- Ribas, K. H. D. S., Ribas, V. R., Barros, S. S. M., Ribas, V. R., Filizola, M. D. G. N., Ribas, R. M. G., da Silva, P. C., Kucera, C. A. C., & Martins, H. A. L. (2018). The participation of Early Maladaptive Schemas (EMSs) in the perception of pain in patients with migraine: A psychological profile. *Dementia & neuropsychologia*, 12(1), 68–74. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-010010>
- Rice, A.S., Smith, B.H., Blyth, F.M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain* 157, 791–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>.
- Rome, H.P. Jr, Rome, J.D. (2000). Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Medicine* 1(1):7–23
- Rothrock, J. F., Mar, K. R., Yaksh, T. L., Golbeck, A., & Moore, A. C. (1995). Cerebrospinal fluid analyses in migraine patients and controls. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 15(6), 489–493. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1506489.x>
- Russell, G., Lightman, S., (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, 15, 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
- Russo, A., Coppola, G., Pierelli, F., Parisi, V., Silvestro, M., Tessitore, A., & Tedeschi, G. (2018). Pain perception and migraine. *Frontiers in Neurology*, 9(AUG), 576. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.00576/BIBTEX>

- Russo, A., Silvestro, M., Tedeschi, G., & Tessitore, A. (2017). Physiopathology of migraine: what have we learned from functional imaging? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(12), 1–11. <https://doi.org/10.1007/S11910-017-0803-5/FIGURES/1>
- Russo, A., Silvestro, M., Trojsi, F., Bisecco, A., De Micco, R., Caiazzo, G., Di Nardo, F., Esposito, F., Tessitore, A., & Tedeschi, G. (2020). Cognitive networks disarrangement in patients with migraine predicts cutaneous Allodynia. *Headache*, 60(7), 1228–1243. <https://doi.org/10.1111/head.13860>
- Russo, A., Tessitore, A., Esposito, F., Marcuccio, L., Giordano, A., Conforti, R., Truini, A., Paccone, A., D’Onofrio, F., & Tedeschi, G. (2012). Pain processing in patients with migraine: An event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. *Journal of Neurology*, 259(9), 1903–1912. <https://doi.org/10.1007/S00415-012-6438-1/FIGURES/4>
- Russo, A., Tessitore, A., Giordano, A., Corbo, D., Marcuccio, L., De Stefano, M., Salemi, F., Conforti, R., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2012). Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 32(14), 1041–1048. <https://doi.org/10.1177/0333102412457089>
- Russo, A., Tessitore, A., Giordano, A., Salemi, F., & Tedeschi, G. (2012). The pain in migraine beyond the pain of migraine. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 33 Suppl 1, S103–S106. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1052-7>
- Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2016). The role of alexithymia: An 8-year follow-up study of chronic pain patients. *Comprehensive Psychiatry*, 69, 145–154. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2016.05.015>
- Sacks, O., *Emicrania (Migraine, 1970)*, trad. Blum, Milano, *Adelphi*, 1992.

- Salvadore, G., Nugent, A. C., Lemaitre, H., Luckenbaugh, D. A., Tinsley, R., Cannon, D. M., Neumeister, A., Zarate, C. A., Jr, & Drevets, W. C. (2011). Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *NeuroImage*, *54*(4), 2643–2651. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.011>
- Sances, G., Galli, F., Anastasi, S., Ghiotto, N., De Giorgio, G., Guidetti, V., Firenze, C., Pazzi, S., Quartesan, R., Gallucci, M., & Nappi, G. (2010). Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2. *Headache*, *50*(2), 198–209.
- Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Nurmikko, T., Perrot, S., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M.C., Schug, S., Simpson, D.M., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.J., Barke, A., Rief, W., Treede, R.D. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, *160*(1), 53–59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Schramm, S. H., Moebus, S., Lehmann, N., Galli, U., Obermann, M., Bock, E., Yoon, M. S., Diener, H. C., & Katsarava, Z. (2015). The association between stress and headache: A longitudinal population-based study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, *35*(10), 853–863. <https://doi.org/10.1177/0333102414563087>
- Schulte, L.H., Peng, K.P. (2019). Current understanding of premonitory networks in migraine: a window to attack generation. *Cephalalgia* *39*(13):1720–1727. <https://doi.org/10.1177/0333102419883375>

- Schulte, L. H., Allers, A., & May, A. (2017). Hypothalamus as a mediator of chronic migraine. Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*, 88(21), 2011–2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003963>
- Schwedt, T. J., Chong, C. D. (2015) Functional imaging and migraine: new connections? *Current Opinion in Neurology*,28: 265-70.
- Selye, H., (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138, 32.
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Gentile, G., Borro, M., Lamis, D. A., Lala, N., Negro, A., Simmaco, M., Girardi, P., & Martelletti, P. (2012). Gene variants with suicidal risk in a sample of subjects with chronic migraine and affective temperamental dysregulation. *European review for medical and pharmacological sciences*, 16(10), 1389–1398.
- Severeijns, R., Vlaeyen, J.W., van den Hout, M.A., Weber, W.E., (2001). Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clinical Journal of Pain* 17, 165–172. <https://doi.org/10.1097/00002508-200106000-00009>.
- Sha, Z., Xia, M., Lin, Q., Cao, M., Tang, Y., Xu, K., Song, H., Wang, Z., Wang, F., Fox, P. T., Evans, A. C., & He, Y. (2018). Meta-Connectomic Analysis Reveals Commonly Disrupted Functional Architectures in Network Modules and Connectors across Brain Disorders. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 28(12), 4179–4194. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx273>
- Sharma, K., Remanan, R., Singh, S. (2013). Quality of life and psychiatric co-morbidity in Indian migraine patients: a headache clinic sample. *Neurology India*. 61:355-359. [10.4103/0028-3886.117584](https://doi.org/10.4103/0028-3886.117584)
- Sharp, T., Cowen, P. J. (2011) 5-HT and depression: is the glass half-full? *Current Opinion in Pharmacology*,11: 45-51.

- Sheynin, J., Moustafa, A.A., Beck, K.D., Servatius, R.J., Myers, C.E., (2015). Testing the role of reward and punishment sensitivity in avoidance behavior: a computational modeling approach. *Behavioural Brain Research*. 283, 121–138.
- Shim, E. J., Park, A., & Park, S. P. (2018). The relationship between alexithymia and headache impact: the role of somatization and pain catastrophizing. *Quality of Life Research*, 27(9), 2283–2294. <https://doi.org/10.1007/S11136-018-1894-4/TABLES/4>
- Shulman, R.B. (2015). Chapter 18 - the psychiatric approach to headache. In: Diamond S (ed) Headache and migraine biology and management. *Academic Press*, San Diego, pp 223–238
- Sifneos, P.E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, 22(2), 255–262. <https://doi.org/10.1159/000286529>
- Simoniello, T. (2019). *L'esistenza dolorosa (e sottovalutata) degli emicranici*, *La Repubblica*
- Simons, L.E., Moulton, E.A., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., & Borsook, D. (2014). The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Human brain mapping*, 35(2), 527–538. <https://doi.org/10.1002/hbm.22199>
- Smeets, R.J., Vlaeyen, J.W., Kester, A.D., Knottnerus, J.A. (2006). Reduction of pain catastrophizing mediates the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *Journal of Pain*;7(4):261–271.
- Smitherman, T.A., Kolivas, E.D., Bailey, J.R. (2013). Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache*. 53(1):23–45
- Smitherman, T.A., Kolivas, E.D. (2013). Trauma exposure versus posttraumatic stress disorder: relative associations with migraine. *Headache*.;53:775-786.
- Spinoza B. *Vivere da umani. L'ethica ordine geometrico demonstrata*. Trad. It. Peri R., *Aedes Spinoziana*, Bologna, 2001

- Stankewitz, A., Aderjan, D., Eippert, F., & May, A. (2011). Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(6), 1937–1943. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011>
- Stankewitz, A., & May, A. (2011). Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*, *77*(5), 476–482. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318227E4A8>
- Sterling, P., Eyer, J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In Fisher, S., Reason, J. T. (eds.). *Handbook of life stress, cognition, and health*. Chicester, Wiley.
- Stewart, S. H., Zvolensky, M. J., & Eifert, G. H. (2002). The relations of anxiety sensitivity, experiential avoidance, and alexithymic coping to young adults' motivations for drinking. *Behavior modification*, *26*(2), 274–296. <https://doi.org/10.1177/0145445502026002007>
- Stubberud, A., Buse, D. C., Kristoffersen, E. S., Linde, M., & Tronvik, E. (2021). Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *Journal of Headache and Pain*, *22*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S10194-021-01369-6/FIGURES/2>
- Sturgeon, J.A., Zautra, A.J., Arewasikporn, A. (2014). A multilevel structural equation modeling analysis of vulnerabilities and resilience resources influencing affective adaptation to chronic pain. *Pain*;155(2):292–298.
- Su, M., & Yu, S. (2018). Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular pain*, *14*, 1744806918767697. <https://doi.org/10.1177/1744806918767697>

- Sullivan, A., Cousins, S., & Ridsdale, L. (2016). Psychological interventions for migraine: a systematic review. *Journal of neurology*, 263(12), 2369–2377. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8126-z>
- Swanson, S.A., Zeng, Y., Weeks, M., Colman, I. (2013). The contribution of stress to the comorbidity of migraine and major depression: results from a prospective cohort study. *BMJ Open* 3(3):e002057
- Swartz, K. L., Pratt, L. A., Armenian, H. K., Lee, L. C., & Eaton, W. W. (2000). Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 945–950. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.945>
- Szabo, E., Green, S., Karunakaran, K. D., Sieberg, C. B., Elman, I., Burstein, R., & Borsook, D. (2022). Migraine: interactions between brain's trait and state. *CNS Spectrums*, 27(5), 561–569. <https://doi.org/10.1017/S109285292100064X>
- Tait, R.C., Chibnall, J.T., Margolis, R.B. (1990). Pain extent: relations with psychological state, pain severity, pain history, and disability. *Pain*;41(3):295–301.
- Tarantino, S., De Ranieri, C., Dionisi, C., Gagliardi, V., Capuano, A., Vigevano, F., Gentile, S., & Valeriani, M. (2015). Migraine equivalents and related symptoms, psychological profile and headache features: which relationship? *The journal of headache and pain*, 16, 536. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0536-2>
- Tedeschi, G., Russo, A., & Tessitore, A. (2015). Functional neuroimaging: the adaptive mechanisms in migraine. *Journal of Headache and Pain*, 16(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-S1-A6/METRICS>
- Teixeira, A. L., Costa, E. A., da Silva, A. A., Jr, dos Santos, I. A., Gómez, R. S., Kummer, A., & Lauterbach, E. C. (2012). Psychiatric comorbidities of chronic migraine in

- community and tertiary care clinic samples. *The journal of headache and pain*, 13(7),551–555. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0480-3>
- Tessitore, A., Russo, A., Esposito, F., Giordano, A., Tagliatela, G., De Micco, R., Cirillo, M., Conte, F., D’Onofrio, F., Cirillo, S., & Tedeschi, G. (2011). Interictal cortical reorganization in episodic migraine without aura: an event-related fMRI study during parametric trigeminal nociceptive stimulation. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32 Suppl 1(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/S10072-011-0537-0>
- Tessitore, A., Russo, A., Giordano, A., Conte, F., Corbo, D., De Stefano, M., Cirillo, S., Cirillo, M., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2013). Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *The journal of headache and pain*, 14(1), 89. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-89>
- Theeler, B. J., Kenney, K., Prokhorenko, O. A., Fideli, U. S., Campbell, W., & Erickson, J. C. (2010). Headache triggers in the US military. *Headache*, 50(5), 790–794. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01571.x>
- Thorn, B.E., (2004), Cognitive therapy for chronic pain. *The Guilford Press*.
- Tran, L., Schulkin, J., Ligon, C.O., Greenwood-Van Meerveld, B. (2015). Epigenetic modulation of chronic anxiety and pain by histone deacetylation. *Molecular Psychiatry*;20(10):1219–1231.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of

Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

- Tu, Y., Fu, Z., Mao, C., Falahpour, M., Gollub, R. L., Park, J., Wilson, G., Napadow, V., Gerber, J., Chan, S. T., Edwards, R. R., Kaptchuk, T. J., Liu, T., Calhoun, V., Rosen, B., & Kong, J. (2020). Author Correction: Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nature communications*, 11(1), 4347. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18191-4>
- Tunks, E., Bellissimo, A. (1988). Coping with the coping concept: a brief comment. *Pain*;34(2):171– 174.
- Uddin, L.Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*. 16, 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>.
- Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*. 10, 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
- Uniyal, R., Chhirolya, R., Tripathi, A., Mishra, P., & Paliwal, V. K. (2022). Is new daily persistent headache a fallout of somatization? An observational study. *Neurological Sciences*, 43(1), 541–547. <https://doi.org/10.1007/S10072-021-05236-9/TABLES/5>
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M.O., Caron, E., Marin, M.F., Chen, J., Albouy, G., Plante, I., Sullivan, M.J., Lupien, S.J., Rainville, P. (2013). The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*;136(Pt 3):815–827.
- Valenza, E., Turati, C. (2019). Promuovere lo sviluppo della mente. *Il Mulino*.
- Van Damme, S., Crombez, G., Eccleston, C. (2004) Disengagement from pain: the role of catastrophic thinking about pain. *Pain* 107:70-76. Medline

- Vieira, D. S., Naffah-Mazacoratti, M. G., Zukerman, E., Senne Soares, C. A., Alonso, E. O., Faulhaber, M. H., Cavalheiro, E. A., & Peres, M. F. (2006). Cerebrospinal fluid GABA levels in chronic migraine with and without depression. *Brain research, 1090*(1), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.051>
- Vladetić, M., Jančuljak, D., Butković Soldo, S., Kralik, K., Buljan, K. (2017) Health-related quality of life and ways of coping with stress in patients with migraine. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 38(2): 295–301. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2759-7>
- Wachowska, K., Bliźniewska-Kowalska, K., Sławek, J., Adamczyk-Sowa, M., Szulc, A., Maes, M., Kuan-Pin, S., & Gałeczki, P. (2023). Common pathomechanism of migraine and depression. *Psychiatria polska*, 57(2), 405–419. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/143982>
- Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes*. London: Allen & Unwin.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., Coenen, H. H., & Diener, H. C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine, 1*(7), 658–660. <https://doi.org/10.1038/nm0795-658>
- Weisberg, J.N., Boatwright B.A. (2007). Mood, anxiety and personality traits and states in chronic pain. *Pain*;133:1–2
- Welch, K.M., Nagesh, V., Aurora, S.K., Gelman, N. (2001). Periaqueductal graymatter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*;41:629-637.
- Wolff, H.G., Tunis, M.M., Goodell, H. (1953). Studies on headache; evidence of damage and changes in pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type. *A.M.A. archives of internal medicine*;92:478-484.

- Woolf, V. (1926). On Being Ill. In: Eliot TS. (ed.) *The new criterion – a quarterly review*. Faber & Gwyer, Ltd.
- World Health Organisation. *Neurological disorders: public health challenges*. Author
- World Health Organization (2019/2021) International classification of diseases, eleventh revision (ICD-11). Disponibile presso: <https://icd.who.int/browse11>
- Woud, M.L., Zhang, X.C., Becker, E.S., Zlomuzica, A., Margraf, J. (2016). Catastrophizing misinterpretations predict somatoform-related symptoms and new onsets of somatoform disorders. *Journal of psychosomatic research* 81:31–37
- Yang, F., dos Santos, I. A. M., Gomez, R. S., Kummer, A., Barbosa, I. G., & Teixeira, A. L. (2019). Personality disorders are associated with more severe forms of migraine. *Acta Neurologica Belgica*, 119(2), 201–205.
- Yongjun, Z., Tingjie, Z., Xiaoqiu, Y., Zhiying, F., Feng, Q., Guangke, X., Jinfeng, L., Fachuan, N., Xiaohong, J., & Yanqing, L. (2020). A survey of chronic pain in China. *The Libyan journal of medicine*, 15(1), 1730550. <https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1730550>
- Young, W.B., Park, J.E., Tian, I.X., Kempner, J. (2013). The stigma of migraine. *PLoS One*;8(1):e54074. doi: 10.1371/journal.pone.0054074.
- Yunus, M.B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*;36:339-356.
- Zhang, Q., Shao, A., Jiang, Z., Tsai, H., Liu, W. (2019). The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*; 23(7): 4505–4513. Doi: 10.1111/jcmm.14390.
- Zobdeh, F., Eremenko, I. I., Akan, M. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2023). The epigenetics of migraine. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 9127, 24(11), 9127. <https://doi.org/10.3390/IJMS24119127>