

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE
Sede Amministrativa del Dottorato di Ricerca

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
Sede Convenzionata

DOTTORATO DI RICERCA IN
PSICHIATRIA DI CONSULTAZIONE E COMORBILITÀ PSICHIATRICA
XXIV CICLO

DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE IN COMORBIDITÀ
CON LA SINDROME FIBROMIALGICA:
ASPETTI CLINICI E TERAPEUTICI
SSD MED/25

Dottoranda
Dott.ssa Chiara Amato

Responsabile del Dottorato di
Ricerca:
Chiar.mo Prof. Maurizio De Vanna

Relatore
Chiar.mo Prof. Eugenio Aguglia

Anno Accademico 2010/2011

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 1
1.1 Fibromialgia e comorbidità	pag. 1
1.2 Diagnosi differenziale	pag. 9
1.3 Eziopatogenesi	pag. 12
1.4 Neuroimaging funzionale	pag. 18
1.5 Terapia.	pag. 23
1.6 Obiettivo dello studio	pag. 27
2. MATERIALI E METODI	pag. 28
2.1 Disegno dello studio e strumenti di valutazione	pag. 28
2.2 Analisi statistiche	pag. 33
3. RISULTATI	pag. 34
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	pag. 37
5. TABELLE E FIGURE	pag. 45
6. BIBLIOGRAFIA	pag. 51

1. INTRODUZIONE

1.1 Fibromialgia e comorbidità psichiatrica

La fibromialgia (FM) è una sindrome caratterizzata da dolore muscolo scheletrico cronico diffuso, associato frequentemente ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche e comorbidità, quali alterazioni del tono dell'umore, affaticabilità, rigidità muscolare, cefalea, disturbi del sonno, sindrome dell'intestino irritabile, disturbi cognitivi con riduzione di concentrazione e perdita di memoria (Marangell et al., 2011; Mease et al., 2010; Theadom et al., 2008).

La diagnosi viene posta attraverso i criteri diagnostici per la FM, stabiliti dall'America College of Reumatology (ACR) nel 1990 che comprendono: presenza di dolore diffuso, persistente da almeno 3 mesi; positività di almeno 11 dei 18 specifici tender points (TPs) analizzati applicando una pressione di 4 Kg (Arnold et al., 2010; Skrabek et al., 2008). Tuttavia i criteri provvisori dell'ACR del 2010 hanno suggerito dei metodi alternativi per la diagnosi di FM, senza la necessità della positività ai tender point, ponendo l'accento su una lista di altri sintomi quali l'affaticabilità, il sonno non ristoratore e i sintomi cognitivi, così come anche cefalea,

depressione e dolore addominale (Ceko et al., 2011).

La prevalenza è stimata tra il 2% e il 4% della popolazione generale (Buskila et al., 2007); essa colpisce prevalentemente le donne in età fertile, interferendo significativamente con la loro qualità di vita (Marques et al., 2005).

Per dolore cronico diffuso (CWP) si intende un “dolore che dura da almeno tre mesi e che interessa entrambi gli emilati del corpo, sia sopra che sotto la vita, comprese alcune parti dello scheletro assiale”. I termini CWP e FM sono spesso usati in maniera intercambiabile anche se, di fatto, i pazienti con FM rappresentano un sottogruppo di quelli con CWP (Shipley et al., 2010).

Nell'ultimo decennio sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione della FM, la quale è ad oggi riconosciuta come una delle maggiori sindromi dolorose “centrali”, molto frequenti nella popolazione generale (Buskila et al., 2007). Sebbene il termine FM sia relativamente nuovo, tale condizione è stata descritta per secoli nella letteratura medica. Sir William Gowers coniò il termine “fibrosite” nel 1904 col quale identificò una forma di reumatismo muscolare causato da un'inflammazione del tessuto fibroso sovrastante i muscoli. Nonostante alcuni autori suggerirono

in seguito che “fibrosite” fosse un termine improprio, in quanto non sussisteva un’inflammatione muscolare, il termine rimase il più utilizzato per descrivere soggetti con dolore cronico diffuso senza spiegazioni alternative (Smith et al., 2011; Clauw, 2009).

Il concetto attuale di FM fu stabilito da Smythe e Moldofsky nella metà degli anni '70, attraverso il nuovo termine “fibromialgia”, volto ad evidenziare la presenza di una condizione dolorosa (“-algia”) piuttosto che un’inflammatione dei tessuti connettivali (“-ite”) (Clauw, 2009). Così come la colite spastica divenne la sindrome dell’intestino irritabile, la sindrome della giunzione temporomandibolare diventò il disturbo temporomandibolare (quando si riconobbe che il problema non era la giunzione), la sindrome cronica da virus di Epstein-Barr divenne la sindrome da affaticamento cronico (CFS) (quando si scoprì che tale sindrome si verificava comunemente a seguito di diverse malattie virali e senza l’infezione di tale patogeno), la fibrosite diventò fibromialgia (FM) (Smith et al., 2011).

Vi è ad oggi evidenza significativa che la FM faccia parte di un più ampio spettro, di un continuum che è stato definito in diversi modi, quali sindromi somatiche funzionali, sintomi medicamente non spiegati, malattie croniche multisintomatiche, disturbi

somatoformi e, forse più appropriatamente, sindromi da sensibilità centrale (CSS). Il termine CSS, come proposto da Yunus, è il più indicato a raggruppare insieme queste entità, poiché si ritiene che rappresenti il miglior termine nosologico per tali sindromi, in quanto evidenzia come il comune meccanismo fisiopatologico riscontrato nella maggior parte degli individui affetti da FM e nei pazienti affetti dalle altre sindromi sia riconducibile ad un'amplificazione dolorosa o sensoriale a livello del sistema nervoso centrale (CNS) (Smith et al., 2011). La patogenesi delle CSS non è ad oggi stata chiarita, ciò nonostante sono state formulate diverse ipotesi riguardanti l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale e periferico, il cambiamento nel funzionamento dei recettori del dolore, l'alterazione della percezione dello stimolo doloroso e la somatizzazione. Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato un'alterazione nella processazione del dolore nei pazienti affetti da FM, riscontrabile anche in individui sani ma ad un più alto livello di stimolazione algica (Shipley et al., 2010).

Per quanto concerne la comorbidità con i disturbi psichiatrici, un ampio numero di pazienti con FM riporta un sostanziale tasso di comorbidità psichiatrica lifetime. Uguz e coll. hanno ricercato la

presenza dei disturbi di asse I e II in un campione di pazienti ambulatoriali fibromialgici comparandoli ad un gruppo di controllo riscontrando come il 47.6% dei pazienti avesse un disturbo di asse I. Circa il 17% della popolazione generale, e fino al 90% dei pazienti fibromialgici, soffre di depressione durante il corso della vita (Wilke et al., 2010) e circa il 18-36% dei pazienti con FM risulta affetto in atto dal Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) (Marangell et al., 2011). In particolare vi è una forte associazione non solo con i disturbi depressivi, ma anche con quelli ansiosi. Studi clinici effettuati sia sulla popolazione generale che nei pazienti che afferiscono a centri di cura, riportano un tasso di prevalenza rispettivamente del 19-80% e del 11.6-63.8% (Uguz et al., 2011; González et al., 2010; Buskila et al., 2007; Fietta et al., 2007; Arnold et al., 2006). L'alta variabilità potrebbe essere spiegata dalle caratteristiche psicosociali del paziente dato che la maggior parte degli studi sono stati condotti in centri di cura terziari dove i disturbi psichiatrici possono essere sovrarappresentati, anche se, di fatto, studi clinici, di comunità e di popolazione hanno mostrato risultati simili (Fietta et al., 2007). L'associazione tra sintomi psichiatrici e FM è stata inoltre riscontrata in bambini ed in preadolescenti con FM.

Fietta e coll. hanno postulato tre ipotesi per spiegare la relazione tra FM e disturbi psichiatrici (PD): 1) i disturbi psichiatrici potrebbero essere una conseguenza della FM; 2) la FM potrebbe essere l'effetto di un sottostante disturbo psichiatrico; 3) sia la FM che i disturbi psichiatrici potrebbero essere causati da un'alterazione comune. La prima ipotesi spiegherebbe quindi il disturbo psichiatrico come reazione al dolore cronico ed alla disabilità causata dalla FM, ma l'osservazione che esso preceda in alcuni casi l'esordio fibromialgico e gli alti tassi di familiarità positiva tra i parenti dei pazienti con FM è incompatibile con questa ipotesi. La seconda ipotesi sosterrrebbe la FM come una conseguenza del disturbo psichiatrico, ma di fatto non tutti i pazienti fibromialgici sviluppano un disturbo psichiatrico. La terza ipotesi merita delle considerazioni: il meccanismo fisiopatologico comune potrebbe essere rappresentato da un'alterazione neurotrasmettitoriale osservata sia in pazienti con FM che in individui depressi.

Raphael e coll. hanno postulato che il maggior rischio familiare di depressione in pazienti con FM potesse essere responsabile della comorbidità con il MDD in quanto, secondo gli autori, il rischio di MDD nei parenti dei pazienti fibromialgici è

equiparabile al rischio dei parenti dei pazienti affetti da MDD (González et al., 2010).

Come già detto in precedenza, i tassi di comorbidità variano ampiamente: per il MDD da 14.6% al 62.16% (De Melo Santos et al., 2011; Fiest et al., 2011; Marangell et al., 2011; Schaefer et al., 2011; Ross et al., 2011; Uguz et al., 2010; Arnold et al., 2008; Nordahl et., 2007; Carta et al., 2006; Kassam et al., 2006; Thieme et al., 2004); per il Disturbo Bipolare tra il 13% e il 29.7% (Wilke et al., 2010; Arnold et al., 2008; Carta et al., 2006); per il Disturbo d'Ansia Generalizzato, la Fobia Sociale e il Disturbo da Attacchi di Panico dal 5% al 40.5%, 8.11%, 21% e 28% rispettivamente (Arnold et al., 2008; Carta et al., 2006).

Per quanto concerne il Disturbo Post-Traumatico da Stress, in soggetti con FM, la prevalenza attesa è tra il 7.8% e il 23% (Arnold et al., 2008; Thieme et al., 2004), anche se la prevalenza di sintomi di PTSD riportata è del 56-57% (Cohen et al., 2002; Sherman et al., 2000). Inoltre in uno studio condotto da Amital e coll. (2006), il 49% dei pazienti con PTSD soddisfaceva i criteri ACR per la diagnosi di FM rispetto al 5% dei pazienti con MDD e a nessuno dei controlli sani. Alcuni autori hanno ipotizzato che il PTSD possa essere correlato all'esordio della FM in quanto eventi di vita

stressanti possono scatenare lo sviluppo successivo del disturbo, infatti, life events occorsi durante l'infanzia e l'adolescenza sembrano molto comuni nei pazienti fibromialgici (Anderberg et al., 2000). È possibile che il "dolore emotivo" possa essere convertito in dolore fisico e quindi i disturbi somatici dei pazienti con FM potrebbero in parte essere un meccanismo adattativo secondario di evitamento, condizionato da fattori post-traumatici, oppure potrebbe essere, sia nella FM che nel PTSD, una manifestazione di un disturbo somatoforme. Per di più la FM e il PTSD potrebbero condividere dei fattori fisiopatogenetici comuni: innanzitutto sono entrambi associati ad un aumentato stress e percezione di esso; la letteratura suggerisce inoltre che i livelli relativamente bassi di cortisolo sono associati allo sviluppo di PTSD e che nella FM vi sia un'ipoattività dell'asse HPA; per di più, sia nella FM che nel PTSD è stata riportata una disregolazione del sistema nervoso autonomo, con un incremento del tono simpatico ed una riduzione del tono parasimpatico. È possibile inoltre ipotizzare un ruolo per i fattori genetici nell'eziopatogenesi sia della FM che del PTSD, inclusi l'aggregazione familiare ed i simili polimorfismi genetici del sistema serotoninergico e dopaminergico (Buskila et al., 2007).

Per quanto riguarda i disturbi di asse II, uno studio recente condotto da Uguz e coll. (2010) su un campione di 103 pazienti ha dimostrato un tasso di comorbidità del 31.1%. La maggioranza dei pazienti è risultata affetta da disturbo di personalità ossessivo compulsivo (23.3%), ma anche il disturbo di personalità passivo aggressivo è stato riscontrato maggiormente nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli (10.7%). Un altro studio ha riportato una prevalenza di disturbi di personalità dell'8.7% con un 5.25% di disturbo borderline di personalità ed un 1.75% di disturbo di personalità evitante ed un ulteriore 1.75% di disturbo di personalità dipendente (Thieme et al., 2004), mentre Rose et al., (2009) hanno riportato un tasso del 46.7% di almeno un disturbo di personalità diagnosticato, in particolare è stata riscontrata una comorbidità per il disturbo di personalità ossessivo compulsivo del 30%, per il disturbo borderline di personalità del 16.7% e per il disturbo di personalità depressivo del 16.7%.

1.2 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della FM potrebbe ad un primo momento sembrare difficoltosa ma in realtà è semplice. Patologie reumatiche e sistemiche concomitanti possono essere escluse

durante la valutazione sulla base della storia del paziente, dell'esame obiettivo e degli esami di laboratorio, nonostante la diagnosi di FM non escluda queste patologie come potenziali comorbidità. Malattie reumatologiche come la polimialgia reumatica (PMR), l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (SLE) e la sindrome di Sjögren si possono presentare nello stadio iniziale con dolore diffuso ed affaticabilità, tuttavia hanno delle caratteristiche cliniche che possono aiutare nella distinzione dalla FM.

La PMR può mimare la FM in quanto non si riscontrano delle evidenze fisiche ed entrambi i pazienti riportano rigidità mattutina ed affaticabilità; la PMR esordisce in genere dopo i 60 anni e si associa a febbre, perdita di peso ed altri segni sistemici. A differenza della FM, la velocità di eritrosedimentazione (VES) è quasi sempre elevata ed i pazienti rispondono molto bene alla terapia corticosteroidica a medie dosi.

Il gonfiore articolare delle mani e dei piedi, tipico della RA, non è mai presente nella FM. Nessuna delle manifestazioni dermatologiche, renali, cardiache o sistemiche del SLE o della sindrome di Sjögren sono presenti nella FM. La spondilite anchilosante o altre malattie infiammatorie dello scheletro assiale

possono imitare la FM quando il paziente presenta dolore assiale e rigidità, ma le caratteristiche radiologiche della spondilite aiutano ad orientarsi verso la corretta diagnosi.

Fitzcharles e Boulos hanno riscontrato una corretta diagnosi di FM solo in un terzo dei pazienti visitati da specialisti reumatologi ed una diagnosi frequente in tali soggetti di malattia infiammatoria della colonna vertebrale.

La miosite infiammatoria e le miopatie metaboliche causano debolezza ed affaticabilità muscolare ma non sono generalmente associate a dolore diffuso; per di più i pazienti con FM non lamentano debolezza muscolare se non correlata al dolore o al disuso ed hanno normali valori degli enzimi muscolari e referti normali o aspecifici alla biopsia muscolare.

Gli esami di laboratorio che possono essere utili sono il dosaggio della VES e della proteina C reattiva (PCR) in quanto, non essendo la FM una condizione infiammatoria, i normali valori delle proteine di fase acuta permettono di escludere una malattia infiammatoria occulta. Anche malattie endocrinologiche, quali l'ipotiroidismo, entrano in diagnosi differenziale con la FM a causa della sovrapposizione sintomatologica (affaticabilità e dolori muscolari), così come la presenza di cefalea e parestesie può far

supporre la presenza di una neuropatia periferica, una sindrome da intrappolamento (come la sindrome del tunnel carpale) o disturbi neurologici come la sclerosi multipla e la miastenia grave; anche l'epatite anitterica, presentandosi con astenia e mialgia va tenuta in considerazione. [Goldenberg et al., 2009]

1.3 Etiopatogenesi

I meccanismi che sottendono l'associazione tra sintomi psichici e dolore cronico non sono stati completamente chiariti (Dersh et al., 2002).

Diversi fattori sembrano coinvolti nel meccanismo fisiopatologico della FM: fattori genetici (predisposizione familiare), anomalie funzionali del sistema nervoso autonomo e neuroendocrino (alterazioni della processazione centrale del dolore) e fattori scatenanti ambientali (traumi meccanici/fisici e stress psicosociale) (McBeth et al., 2012; Haviland et al., 2010; Bradley et al., 2008).

Nella FM alcuni dei sintomi potrebbero riflettere un'anormale attivazione del sistema nervoso autonomo, la quale potrebbe contribuire, alla comparsa di vertigini, palpitazioni e insonnia. Inoltre, una normale concentrazione di dopamina a livello

ippocampale è necessaria per un controllo inibitorio discendente; la perdita di questa funzione di filtro per gli input sensoriali a causa della riduzione della concentrazione di dopamina potrebbe quindi contribuire all'amplificazione del dolore, all'ipervigilanza ed ai disturbi del sonno (Shiple et al., 2010).

La FM è caratterizzata dunque da un'aumentata sensibilità a stimoli dolorosi e non, inclusi il tatto, il calore, il freddo, la luce, il suono e l'odore. Come in precedenza riportato, è stato proposto che la FM faccia parte di un continuum più ampio di disordini somatici, ipersensibilità sensoriali multiple e ridotta soglia del dolore, tra cui la sindrome da affaticamento cronico, la sindrome dell'intestino irritabile, il disturbo dell'articolazione temporomandibolare, il dolore pelvico cronico, il dolore dorsale non specifico ed altri che, presi insieme, rientrano tra le "sindromi da sensibilità centrale", a causa delle anomalie nella processazione centrale del dolore che le accomunano (McQuay et al., 2011). Un processo di sensitizzazione, determinando un'esagerata percezione dello stimolo doloroso (iperalgia) e/o la percezione di uno stimolo innocuo come doloroso (allodinia) potrebbe essere coinvolto nella generazione del dolore riferito e dell'iperalgia nella FM. Nonostante ad oggi gli esatti meccanismi coinvolti nella patogenesi del dolore persistente

non siano stati completamente chiariti, vi è un crescente riconoscimento del ruolo che lo squilibrio dei livelli di serotonina e noradrenalina gioca sulle vie inibitorie del dolore, contribuendo ad instaurarne la persistenza, infatti, così come nei pazienti affetti da MDD, anche nei pazienti con FM, sono stati riscontrati livelli consistentemente più bassi di serotonina e/o riduzione del reuptake e minori livelli di triptofano nel plasma e nel liquido cerebrospinale (CSF) rispetto ai controlli. Inoltre, entrambe le tipologie di pazienti hanno mostrato un decremento dei livelli di acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), acido omovanillico (HVA) e 3-metossi-4-idrossi-fenilglicole (MHPG), oltre che un incremento della concentrazione di sostanza P nel plasma e nel CSF e una riduzione delle endorfine plasmatiche. In particolar modo si ritiene che la sostanza P non solo giochi un ruolo importante nello sviluppo e nel trattamento del MDD, ma che sia altresì coinvolta nel controllo del dolore e per tali motivi diventa di fondamentale importanza indagare il suo ruolo in entrambi i disturbi (FM e MDD) anche al fine di ottimizzarne il trattamento.

Altri fattori coinvolti sono risultati essere l'ormone della crescita (GH), i cui livelli plasmatici basali appaiono ridotti in entrambi i disturbi, nei quali però si ha una differente risposta

all'ormone rilasciante il GH (GHRH) ed al fattore di crescita insulino simile-1 (IGF-1), indicando una differenza nella secrezione ormonale a livello del sistema nervoso centrale.

Considerando inoltre che la maggior parte dei pazienti depressi e fibromialgici sono donne, sono stati effettuati studi di valutazione dei livelli basali di estrogeni, dai quali è emerso nei pazienti con FM essi risultano ridotti rispetto ai controlli, a differenza dei livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) i quali sono invece più elevati. Gli estrogeni appaiono molto importanti in questo contesto, anche a fronte delle evidenze scientifiche che dimostrano che essi possono ridurre i sintomi del MDD favorendo la trasmissione serotoninergica attraverso l'aumento della sintesi di serotonina e/o la riduzione del reuptake.

Anche uno squilibrio delle citochine pro ed anti-infiammatorie è stato riportato come possibile causa dell'induzione e del mantenimento del dolore; una metanalisi condotta nel 2011 da Üçeyler et al. ha messo in evidenza elevati livelli dell'antagonista del recettore per l'interleuchina I (IL-1), dell'interleuchina 6 (IL-6) e dell'interleuchina 8 (IL-8) anche se la maggior parte delle citochine indagate non è risultata significativamente differente tra i pazienti FM ed i controlli.

Come già accennato in precedenza, è stata ipotizzata un'alterazione nei sistemi di modulazione del dolore e dell'umore a livello centrale e spinale come meccanismo patogenetico comune (Stahl and Briley, 2004; Stahl et al., 2003). Le monoamine serotonina e noradrenalina originano nei nuclei del rafe dorsale del sistema nervoso centrale e proiettano al proencefalo ed al midollo spinale esercitando un'influenza sia sulla processazione del dolore che sull'umore (Arnold et al., 2006; Suzuki and Dickenson, 2005; Suzuki et al., 2004; Porreca et al., 2002; Millan, 2002). Il polimorfismo dei geni correlati al sistema dopaminergico e serotoninergico può essere coinvolto nella patogenesi di entrambi i disturbi; è stato riportato a riguardo una più alta frequenza del genotipo short/short (S/S) della regione promoter del gene del trasportatore della serotonina (5-HTT) nei pazienti FM rispetto ai controlli sani. Il sottotipo S/S ha mostrato livelli più elevate di depressione, stress psicologico ed ansia. Uno studio epidemiologico ha evidenziato come individui adulti con una o due copie dell'allele S del promotore del 5-HTT abbiano riportato un maggior numero di sintomi depressivi, depressione diagnosticata e tendenza al suicidio rispetto agli omozigoti per l'allele lungo. Inoltre i portatori del genotipo S/S avevano uno o più parenti di primo grado con una

storia di depressione (Pae et al., 2009).

Nei pazienti FM è stato riscontrato una maggiore prevalenza dell'allele T102 del polimorfismo T102C del gene del recettore 5-HT_{2A}, dei genotipi LL e LH delle cateto-O-metiltransferasi (COMT) ed un significativo decremento nella frequenza dell'allele 7 del gene del recettore D₄ nell'esone III, rispetto ai controlli sani. Questi polimorfismi potrebbero essere correlati alla risposta agli antidepressivi in pazienti con MDD così come alla riduzione del rischio per MDD.

È importante considerare che nei pazienti FM è stato riscontrato anche un polimorfismo nel gene del trasportatore della serotonina (5-HTT), implicato anche nel MDD, soprattutto nell'interazione con stressor precoci o in atto, postulando l'ipotesi che tale interazione ambientale possa operare anche nella FM. Questi dati nell'insieme suggeriscono che la sensibilizzazione algica, la risposta allo stress e la regolazione dell'umore, condividano fattori genetico-familiari e supportano l'ipotesi che il MDD e la FM siano geneticamente correlati, in particolare che l'esposizione a stress precoci o tardivi possa aumentare la suscettibilità allo spettro dei disturbi affettivi e contribuire alla gravità dei sintomi fibromialgici. Anche la buona risposta dei

pazienti fibromialgici alla terapia antidepressiva può essere interpretata come evidenza del legame biologico tra FM ed MDD.

1.4 Neuroimaging funzionale

Il neuroimaging funzionale permette di visualizzare le modalità con cui il cervello processa l'esperienza dolorosa. I primi strumenti utilizzati nella FM sono stati la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT) e la tomografia ad emissione di positroni (PET); studi condotti attraverso l'utilizzo di questi strumenti hanno dimostrato l'alterazione della processazione del dolore nel sistema nervoso centrale nei pazienti FM, oltre a differenze funzionali, anatomiche e neurochimiche rispetto ai controlli sani (Arnold et al., 2011; Ceko et al.; 2011). I pazienti con FM risultano inoltre avere un'attività cerebrale più intensa in risposta a stimoli pressori e termici in numerose aree cerebrali, in particolar modo nelle strutture limbiche ed in regioni coinvolte nei processi sensoriali discriminativi, quali la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria. Sebbene l'aumentata attivazione cerebrale indotta dal dolore, avvalorata quanto riferito dal paziente, la correlazione tra l'aumento dell'attività cerebrale e la maggiore percezione del dolore non spiega come il

segnale afferente venga amplificato (Ceko et al., 2011).

Differenti condizioni dolorose sembrano essere associate con diversi pattern di alterazione della morfologia cerebrale e rimane a tutt'oggi ancora poco chiaro se il dolore prolungato possa causare cambiamenti cerebrali o se piuttosto una certa morfologia cerebrale predisponga all'amplificazione del dolore e/o alla cronicizzazione. Vari siti anatomici vengono descritti di volta in volta come coinvolti nella percezione del dolore, nella modulazione del dolore e dello stress, come la corteccia insulare (Schmidt-Wilcke et al., 2005; Kuchinad et al., 2007; Kim et al., 2008), la corteccia del cingolo (Schmidt-Wilcke et al., 2005; Kuchinad et al., 2007; Schmidt-Wilcke et al., 2008), la corteccia orbito-frontale e la corteccia prefrontale dorso laterale (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2008).

Variazioni del volume e della densità della sostanza grigia sono state riscontrate in diverse condizioni caratterizzate da dolore cronico, tra cui il dolore lombare cronico, la sindrome dell'intestino irritabile e la FM (Robinson et al., 2011; Wood et al., 2010). Diversi studi rivelano infatti una riduzione della sostanza grigia cerebrale a livello delle cortecce prefrontale, cingolata ed insulare, aree tra l'altro coinvolte nei disturbi affettivi e nel dolore cronico diffuso; è

possibile ipotizzare che a causa della perdita neuronale, della riduzione dell'arborizzazione dendritica o dei cambiamenti dell'attivazione gliale il sistema inibitorio discendente non agisca correttamente nei pazienti FM rispetto ai controlli sani. Per di più, i pazienti con FM non solo percepiscono un'alterazione della memoria e della concentrazione, ma di fatto ottengono scarsi punteggi ai test cognitivi, anche quando la depressione non viene considerata un fattore contribuente e ciò supporta l'ipotesi che l'alterazione della sostanza grigia nelle regioni frontali, responsabili delle funzioni cognitive, abbia un ruolo importante in questa patologia (Ceko et al., 2011; Luerding et al., 2008). Sembrerebbe che la durata del dolore o la disabilità da esso causata non correlino con il volume della sostanza grigia, per cui, una possibile interpretazione sarebbe che le riduzioni del volume siano un preconditione per la sensibilizzazione centrale (Burgmer et al., 2009).

Uno studio condotto da Kuchinad et al. nel 2009 ha riscontrato una riduzione della sostanza grigia, oltre che nelle suddette aree, anche nel giro paraippocampale sinistro; di contro, Schmidt-Wilcke et al. (2007) hanno rinvenuto la riduzione a livello del giro temporale superiore destro e nel talamo posteriore sinistro,

così come una riduzione della sostanza grigia nel cervelletto sinistro e a livello striatale bilateralmente.

Alcuni autori hanno utilizzato la spettroscopia protonica con risonanza magnetica ($^1\text{H-MRS}$), che permette di valutare la concentrazione di specifici metaboliti nel sistema nervoso centrale, al fine di ricercare delle alterazioni dei livelli di neurotrasmettitori in individui con FM, in particolare la $^1\text{H-MRS}$ permette di individuare il maggiore neurotrasmettitore eccitatorio ed inibitorio, rispettivamente glutammato (Glu) ed acido gamma amino-butirrico (GABA). È emerso che il Glu può essere presente a concentrazioni più elevate nei pazienti con FM e questo squilibrio è presente in diverse regioni cerebrali coinvolte nel controllo delle informazioni dolorose (Harris et al., 2010).

Il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) è un membro della famiglia dei fattori di crescita neuronale. Esso è implicato nella sopravvivenza neuronale e nella plasticità sinaptica del sistema nervoso centrale e periferica; dati di letteratura suggeriscono un ruolo modulatore degli input sensoriali nocicettivi a livello sia centrale che periferico e si pensa sia coinvolto in alcune condizioni dolorose quali il dolore periferico infiammatorio, l'assotomia, il dolore neuropatico (Haas et al., 2010; Laske et al., 2007).

Il gene del BDNF è localizzato nel cromosoma 11p13 e codifica un precursore peptidico che è clivato a formare la proteina matura (Seidah et al., 1996). È stato identificato un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) risultante in un cambio da valina a metionina nella posizione 66 (Egan et al., 2003); l'allele Met di questo SNP è stato associato con disturbi neuropsichiatrici quali disturbo bipolare, depressione geriatrica, malattia di Parkinson e malattia di Alzheimer (Schenkel et al., 2010).

Studi condotti su pazienti FM hanno dimostrato un cambiamento dei livelli sierici di BDNF nei pazienti affetti da FM, in particolare uno studio condotto da Laske et al. (2006), su un campione di 41 pazienti con FM, ha mostrato livelli significativamente più elevati rispetto ai controlli sani (19.6 pg/mL vs 16.8 pg/mL) ed indipendenti dall'età, dal sesso, dalla durata di malattia, dalla depressione maggiore ricorrente preesistente e dal trattamento con basse dosi di antidepressivi. In un altro studio Laske et al. (2007) hanno comparato i livelli di BDNF in pazienti FM con e senza depressione maggiore riscontrando una differenza non significativa tra i due gruppi. I risultati ottenuti indicano che l'aumento dei livelli sierici di BDNF possa contribuire ai meccanismi fisiopatologici del dolore nei pazienti FM, tuttavia le

concentrazioni elevate nei pazienti FM sono in contrasto con i già noti livelli ridotti nella MDD.

1.5 Terapia

Numerosi studi dimostrano l'effetto analgesico della terapia con farmaci antidepressivi, evidenziando gli effetti benefici degli antidepressivi sul cosiddetto "dolore cronico" (Marks et al., 2009; Sansone et al., 2008).

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati i farmaci maggiormente utilizzati in passato nel trattamento della fibromialgia; essi agiscono incrementando la concentrazione sinaptica di serotonina e noradrenalina a livello del sistema nervoso centrale, dove l'aumento della disponibilità di questi neurotrasmettitori riduce il segnale doloroso (Abele et al., 2008).

Generalmente le dosi di TCA utilizzate nei trials clinici del dolore sono più basse (per es. 25-100 mg di amitriptilina o dosi equivalenti) rispetto alle dosi necessarie per il trattamento della depressione (Kroenke et al., 2009), tuttavia a causa dei potenziali gravi effetti collaterali, il loro utilizzo è stato gradualmente sostituito dagli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) i quali, però, non sono considerati i farmaci di prima scelta

in quanto non risultano efficaci quanto i farmaci con associata azione adrenergica (Mease et al., 2010). I triciclici hanno di fatto una varietà di effetti collaterali, quali offuscamento della vista e ritenzione urinaria attraverso l'effetto sui recettori M1 muscarinici, sedazione e aumento di peso per l'inibizione dei recettori istaminici H1 ed effetti cardiovascolari per l'inibizione dei recettori α 1 adrenergici. Gli effetti cardiovascolari più comuni comprendono tachicardia, ipotensione ortostatica ed allungamento del tratto QT, che può arrivare fino alla torsione di punta.

Recentemente i trials clinici hanno valutato l'uso nei pazienti fibromialgici di nuovi inibitori selettivi del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI) i quali, a differenza dei TCA, non interagiscono con il sistema adrenergico, colinergico e istaminergico o con i canali del sodio, con una notevole riduzione degli effetti collaterali rispetto ai TCA (Arnold et al., 2006). Uno studio di 6 settimane condotto su un campione di 224 pazienti utilizzando venlafaxina a rilascio prolungato in pazienti con dolore neuropatico ha evidenziato un'efficacia maggiore per la venlafaxina rispetto al placebo. La venlafaxina potrebbe anche essere efficace in altre sindromi dolorose ma non ha ad oggi un'indicazione della FDA (Kroenke et al., 2009).

I farmaci anticonvulsivanti sono stati utilizzati per il trattamento del dolore sin dagli anni '60 e, insieme agli antidepressivi, costituiscono una delle più importanti classi farmacologiche aggiuntive per la gestione del dolore. Essi sono efficaci principalmente per il dolore periferico neuropatico, soprattutto quando viene descritto come lancinante o bruciante ed in particolar modo ciò vale per il gabapentin e per il pregabalin. Quest'ultimo esercita la sua azione legandosi alla subunità $\alpha 2\delta$ e determinando una riduzione del flusso di calcio a livello dei terminali nervosi con riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, quali glutammato e sostanza P (Kroenke et al., 2009; Arnold et al., 2010). Diversi studi clinici condotti in pazienti con FM hanno messo in evidenza come la somministrazione di pregabalin a 300 mg/die e 600 mg/die fosse più efficace rispetto al placebo nella riduzione del dolore e nel miglioramento della qualità del sonno. L'effetto analgesico del pregabalin nella FM è durevole nel tempo, come mostrato in uno studio di 6 mesi. Inoltre l'effetto sulla riduzione del dolore sembra associato ad un'efficacia diretta piuttosto che ad un effetto indiretto ottenuto attraverso il miglioramento della sintomatologia ansiosa o depressiva; inoltre la sua azione analgesica si esplica anche nei pazienti fibromialgici

senza comorbidità psichiatrica (Arnold et al., 2010). Nel 2007 il pregabalin è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della fibromialgia (Wright et al., 2010).

La duloxetina, un SNRI, è stato approvato dall'FDA per la gestione del dolore della neuropatia diabetica (DPNP), oltre che per il trattamento acuto e di mantenimento del disturbo depressivo maggiore (MDD) e per il trattamento acuto del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) (Wright et al., 2010). Nel Giugno 2008, la duloxetina è diventata il secondo farmaco approvato dall'FDA per la gestione della fibromialgia (Mease et al., 2010; Bradley et al., 2010).

Due studi controllati verso placebo effettuati in pazienti con FM hanno dimostrato l'efficacia della duloxetina per quanto riguarda la sicurezza e il miglioramento della sintomatologia algica fino a tre mesi di trattamento sebbene in uno dei due studi la scala di valutazione principale utilizzata (il FIQ) non abbia raggiunto la significatività statistica. In due studi controllati verso placebo a sei mesi, è emerso che la duloxetina, somministrata a dosi comprese tra i 20mg/die e i 120 mg/die, riduce significativamente la severità del dolore determinando anche un miglioramento globale del paziente (Mease et al., 2010).

Sebbene solo pochi studi abbiano valutato la combinazione di un $\alpha 2\delta$ ligando con un SNRI o un SSRI, quest'associazione potrebbe risultare efficace per i pazienti che non rispondono al singolo farmaco o che non tollerano alte dosi farmacologiche (Arnold et al., 2006). Tuttavia per molti di questi farmaci la durata del trattamento negli studi clinici non è durata più di tre mesi, per cui il profilo di sicurezza e tollerabilità a lungo termine non è tuttora ben conosciuto (Mease et al., 2010). Altri tipi di trattamenti utilizzati possono essere quelli non farmacologici quali fisioterapia, termoterapia, attività fisica adattata, infiltrazione dei tender points, stimolazione elettrica transcutanea, terapia cognitivo-comportamentale, supporto psicologico (Fitzcharles et al., 2012; Kelley et al., 2011).

1.6 Obiettivo dello studio

Il nostro studio si pone come obiettivo principale l'osservazione delle variazioni del quadro sintomatologico dei pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore in comorbidità con la FM in trattamento con Duloxetina 60 mg/die.

Inoltre lo studio ha lo scopo di indagare l'eventuale presenza di disturbi di personalità, nei pazienti oggetto d'indagine.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio e strumenti di valutazione

I dati che vengono resi noti appartengono al periodo compreso fra il febbraio 2009 e gennaio 2012. Il suddetto studio si è svolto presso gli ambulatori di Reumatologia dell'Ospedale Garibaldi di Catania. Sono state arruolate, previo consenso informato, 15 pazienti, donne di età compresa tra i 18 e i 70 anni con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore (secondo i criteri classificativi del DSM IV) in comorbidità con la Sindrome Fibromialgia (secondo i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology del 1990), in trattamento farmacologico con Duloxetina 60 mg 1 cpr /die.

A ciascuna paziente, al tempo To, T1 e T2, è stata effettuata valutazione clinica e testologica, quest'ultima mediante la somministrazione di appositi questionari: HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression), HAM-A (Hamilton Anxiety Scale), FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), SF-36 (Health Survey), SCID II (Structured Clinical Interview II), NRS (Scala numerica), VRS (Scala valutazione verbale), VAS (Scala analogica visiva).

L'Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) è lo

strumento più comunemente usato per misurare la gravità di un disturbo depressivo e i miglioramenti ottenuti con la cura farmacologica. La scala, contiene 17 variabili con punteggio da 3 a 5, e la valutazione avviene come segue: inferiore a 7 indica assenza di depressione; da 8 a 17 depressione lieve; da 18 a 24 depressione moderata; più di 25 depressione grave.

L'Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) pone l'accento in particolare sullo stato soggettivo del paziente e, in misura minore, sull'osservazione. Il vissuto soggettivo del paziente è sicuramente in primo piano tanto nel procedimento diagnostico quanto nella valutazione del cambiamento a seguito della terapia. L'HAM-A è composta da 14 item. Ciascun item è valutato su di una scala a 5 punti ("assente", "lieve", "moderato", "grave", "molto grave"). Il punteggio della scala può variare, pertanto, da 0 a 56. In realtà, il punteggio massimo è scarsamente usato ed è generalmente considerato più un punto di riferimento che un livello di gravità di uso pratico, per cui il limite superiore è generalmente molto più basso. Un punteggio totale intorno a 18 è considerato patologico.

Il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) è questionario autosomministrato, composto da 10 domande, suddiviso in tre parti. La prima contiene 11 item relativi alla capacità nell'ultima

settimana di svolgere attività della vita quotidiana, con un punteggio variabile tra 0 (sempre) e 3 (mai). Nella seconda e nella terza domanda viene richiesto il numero di giorni dell'ultima settimana in cui il paziente si è sentito bene e in cui non è stato in grado di svolgere la propria attività lavorativa (compresi i lavori domestici) a causa dei sintomi della SF. Le domande dalla 4 allo 10 sono relative all'entità dell'interferenza della SF con il proprio lavoro, all'intensità del dolore e dell'astenia, alla qualità del riposo notturno, all'intensità della rigidità e alla presenza di ansia o depressione; le risposte variano da 0 (assenza del disturbo) a 10 (disturbo molto importante), contrassegnate su una scala lineare orizzontale. Il punteggio massimo del FIQ, corrispondente al più elevato grado di disabilità, è 100; nei pazienti con SF i valori medi al FIQ si attestano intorno a 50, mentre solo i pazienti con quadri clinici severi hanno risultati superiori a 70. Tale questionario è stato sviluppato per venire incontro alla necessità di una valutazione dello stato dei pazienti fibromialgici che fosse la più ampia possibile, comprensiva di molteplici aspetti (funzionalità, livello di dolore, affaticabilità, disturbi del sonno, alterazioni psicologiche ecc.) ed in grado di valutare l'efficacia della terapia.

La Visual Analogue Scale (VAS) è la rappresentazione visiva

dell'ampiezza del dolore che un paziente crede di avvertire. Questa scala può assumere diverse forme, sia come scala del dolore che come scala di sollievo del dolore. L'ampiezza è rappresentata da una linea, solitamente lunga 10 cm, con o senza tacche in corrispondenza di ciascun centimetro. La lunghezza ottimale per misurare il dolore sembra essere 10 cm. Un'estremità indica l'assenza di dolore, mentre l'altra rappresenta il peggiore dolore immaginabile. La scala viene compilata dal paziente, al quale viene chiesto di tracciare sulla linea un segno che rappresenti il livello di dolore provato.

La Numeric Pain Intensity Scale (NRS) è una semplice scala di valutazione del dolore, molto simile alla VAS. È anch'essa lineare e viene facilmente compresa dal paziente che sceglie semplicemente un numero fra 0 (nessun dolore) e 10 (il peggiore dolore immaginabile) per rappresentare il livello di dolore.

La Verbal Rating Scale (VRS) ripropone un'asta di 10 cm in cui la scelta viene facilitata (ma anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore.

In conclusione la misurazione del dolore rappresenta una tappa obbligata dopo averne definito l'eziopatogenesi e la sede. E' indispensabile valutare non solo l'intensità del dolore, ma anche il

livello di sofferenza soggettiva, ricordando che essa è il prodotto tra il dolore (inteso come intensità e durata) ed un coefficiente che rappresenta la somma di tutte le variabili che fanno da moltiplicatore al dolore stesso (ansia, depressione, contesto, co-patologia etc...).

LSF-36 (Health Survey) comprende 36 domande che esplorano molti aspetti della salute psichica, fisica e relazionale. Le risposte a tali domande sono poi elaborate in modo da rappresentare dei punteggi (da 0 a 100) che rappresentano otto diversi concetti (o dimensioni) relativi alla salute: attività fisica, ruolo e salute fisica, attività sociali, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, salute mentale, vitalità, dolore fisico, salute in generale. Le domande nella maggior parte dei casi si riferiscono ai sintomi o alle sensazioni provati nelle ultime 4 settimane precedenti alla compilazione del questionario. In base ai parametri espressi è evidente che si tratta di uno strumento adeguato alla valutazione dell'evoluzione di malattie croniche e del loro impatto su vari aspetti della qualità della vita.

La Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II) è un'intervista semistrutturata sviluppata da Spitzer e collaboratori (1987) per la diagnosi dei disturbi di

personalità sull'Asse II secondo il DSM-IV. La SCID-II è stata somministrata a tutte le pazienti, alla prima visita.

2.2 Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi statistica di tipo descrittivo calcolando media e deviazione standard (DS) per le variabili quantitative con distribuzione normale-Gaussiana, mediana e range interquartile per le variabili quantitative non parametriche. Le differenze tra i tempi di osservazione (V1, V2, V3) sono state valutate utilizzando il test di Wilcoxon dei ranghi, valutando i punteggi ottenuti dalle pazienti al tempo 0 e ad 1 e 2 mesi. È stata considerata una significatività per $p \leq 0,05$.

3. RISULTATI

Sono state arruolate 15 pazienti, donne di età compresa tra i 33 e i 64 anni con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore in comorbidità con la Fibromialgia. L'età media del campione è di 47.6 ± 9.02 ; le altre caratteristiche socio-demografiche e cliniche sono riportate in tabella 1. Delle pazienti arruolate, il 67% circa, presenta in associazione alle sopramenzionate patologie prese in esame, altre patologie di interesse internistico, fra le principali, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'artrite reumatoide, la sindrome di Raynaud e disfunzioni della tiroide (adenoma tiroideo e progressi interventi di tiroidectomia).

I punteggi basali medi (Media \pm DS) alle due scale di valutazione della depressione e dell'ansia sono rispettivamente HAM-D 17.87 ± 8.618 e HAM- A 20.53 ± 7.367 , indicativi della presenza alla prima visita di un disturbo depressivo lieve associato a sintomi d'ansia. Alla TAS-20 ed al FIQ sono stati ottenuti punteggi medi pari rispettivamente a 54.20 ± 13.72 e 58.37 ± 19.52 , rivelatori della presenza alla visita basale di alessitimia indeterminata e di un grado medio di disabilità sulle attività quotidiane.

Dall'analisi statistica si evince una differenza statisticamente significativa fra i punteggi medi tra la terza e la prima visita all'HAM-D (*Mdn* V1=16.00; *Mdn* V3=11.00) $T=3$ $p<.05$ $r=0.588$ e all'HAM-A (*Mdn* V1=20.00; *Mdn* V3=13.00) $T=1$ $p<.05$ $r= -0.674$, come si evince dalle figure 1 e 2.

Alla TAS e al FIQ, invece, non sono state rilevate differenze significative fra i punteggi medi tra la terza e la prima visita (rispettivamente (*Mdn* V1=58.00; *Mdn* V3=52.00) $T=0$ $p>.05$ $r=0.426$, (*Mdn* V1=64.00; *Mdn* V3=50.00) $T=1$ $p>.05$ $r=0.316$; figure 3 e 4).

Le scale del dolore hanno mostrato delle variazioni nelle medie dei punteggi, tra la prima e la terza visita, che risultano significative per la NRS (*Mdn* V1=8.000; *Mdn* V3=7.000) $T=5$ $p<.05$ $r=-0.518$) e per la VRS (*Mdn* V1=3.000; *Mdn* V3=2.000) $T=5$ $p<.05$ $r=-0.501$, non significative per la VAS (*Mdn* V1=8.000; *Mdn* V3=7.000) $T=3$ $p>.05$ $r=-0.358$, come riportato nelle figure 5, 6 e 7).

La tabella 2 mostra i punteggi medi delle 8 sottoscale dell'SF-36; una differenza staticamente significativa è stata ottenuta, tra la prima e la terza visita, alla sottoscala del dolore fisico con (*Mdn* V1=60.00; *Mdn* V3=50.00) $T=2$ $p<.05$ $r=-0.583$,

come riportato nella figura 8).

Dalla somministrazione della SCID-II è emersa una maggiore prevalenza di disturbi di personalità di tipo paranoide, evitante, ossessivo-compulsivo, e borderline ed una minore presenza di disturbi di personalità di tipo dipendente, passivo aggressivo, depressivo e narcisistico (vedi grafico 1).

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il campione in esame è costituito da donne di età media di 47 anni, con diagnosi di MDD in comorbidità con la FM. Il 40% delle pazienti ha un titolo di studio superiore, mentre il restante 60% ha un titolo inferiore. Soltanto la metà del campione risulta svolgere un'attività lavorativa, la restante parte invece è costituita in prevalenza da casalinghe. Il 67% delle pazienti risulta coniugata.

Eventi di vita stressanti risultano tra i fattori scatenanti l'insorgenza delle manifestazioni cliniche della FM (Branco et al., 2010). Il nostro studio ha infatti riportato fra i life events più comuni che hanno preceduto l'insorgenza della malattia, il lutto di un familiare stretto ed il cambiamento di domicilio.

Il contributo dello stress al meccanismo fisiopatologico sottostante la comparsa della fibromialgia è stato a lungo oggetto di dibattito (Haviland et al., 2009).

Ricerche sul dolore hanno chiaramente dimostrato che eventi nocivi avvenuti durante i primi anni di vita possono causare una serie di cambiamenti di lunga durata nei sistemi di elaborazione del dolore, e ciò potrebbe contribuire alla maggiore sensibilità al dolore osservato nei pazienti FM. Fattori come la nascita prematura e la

relativa esposizione a fattori di stress, la deprivazione materna, o l'abuso fisico o di sostanza nel periodo perinatale può influenzare lo sviluppo neurobiologico e lo stato psicologico in vari modi, spesso causando cambiamenti in età adulta simili a quelli visti in malati di FM (Low et al., 2011).

Tra le pazienti arruolate con diagnosi di FM è stato possibile, attraverso la somministrazione del questionario SCID II, individuare un alto tasso di disturbi di asse II, con una maggiore prevalenza dei disturbi di personalità di tipo paranoide, evitante, borderline e ossessivo-compulsivo. Tali risultati possono considerarsi sovrapponibili ai dati riportati dalla letteratura internazionale; studi recenti riportano tassi di comorbidità compresi tra il 31% e il 46.7% per i disturbi di asse II. La maggioranza dei pazienti risulta affetta da disturbo di personalità ossessivo compulsivo, ma anche dal disturbo passivo aggressivo, borderline e depressivo di personalità (Uguz et al., 2010; Rose et al., 2009). Un altro studio ha riportato una prevalenza di disturbi di personalità dell'8.7% con una maggiore presenza di disturbo borderline di personalità, di disturbo di personalità evitante e dipendente (Thieme et al., 2004).

Dall'analisi statistica del campione in esame è emersa inoltre una riduzione statisticamente significativa, a partire dal terzo mese di terapia (duloxetina al dosaggio di 60 mg/die), della sintomatologia ansiosa e depressiva.

Diversi studi, condotti sia nella popolazione generale che in gruppi clinici, hanno evidenziato una forte associazione tra fibromialgia e sintomi depressivi ed ansiosi, in particolare è emerso in uno studio condotto da Arnold, del 2007 che circa un terzo dei pazienti presenta episodi maggiori ricorrenti. Il disturbo depressivo maggiore risulta il più frequente disturbo psichiatrico riscontrato in comorbidità con la FM (Shiple et al., 2010; Marangell et al., 2011). Anche Aguglia A. e coll., in uno studio condotto nel 2011, hanno dimostrato che i sintomi depressivi sono la regola più che l'eccezione nei pazienti con Fibromialgia.

Crescenti evidenze, basate sulla sovrapposizione sintomatologica, sui simili pattern di comorbidità e sugli alti tassi di disturbo depressivo maggiore tra i parenti dei pazienti affetti da FM, indicano che la relazione tra i due disturbi sia bidirezionale e che entrambi possano far parte di uno "spettro affettivo". Inoltre questa ipotesi è anche rafforzata dall'evidenza che la FM e il MDD condividano disfunzioni neurobiologiche e che sia la terapia

cognitivo comportamentale che quella antidepressiva siano efficaci nel trattamento della FM (Pae et al., 2009).

Indipendentemente dalla relazione tra le due sindromi, secondo Sullivan e Robinson, i livelli di comorbidità tra il dolore e la depressione è uno dei razionali fondamentali per il considerazione della terapia antidepressiva come trattamento (Gormensen et al., 2009; Sansone et al., 2008).

Il decorso globale del trattamento dei pazienti con FM in comorbidità con disturbi psichiatrici è determinata non solo dal miglioramento della FM stessa, ma anche dalla risposta ai disturbi psichiatrici (Arnold et al., 2006).

Dal nostro studio sono dunque emersi due dati rilevanti, il primo come sopra esposto, comprende una riduzione della sintomatologia ansiosa depressiva, a conferma della stretta correlazione tra il disturbo depressivo e la fibromialgia; un secondo dato rilevante, consiste nella riduzione dei punteggi medi ottenuti dopo un mese di terapia alla sottoscala del dolore fisico del questionario SF-36 ed una riduzione della percezione soggettiva del dolore alla scala VRS ed NRS.

La fibromialgia ha infatti un forte impatto non solo emotivo ma anche fisico sulle attività di vita quotidiana, come dimostrano i

punteggi iniziali ottenuti all'SF36; le pazienti infatti alla prima visita lamentano forti limitazioni e alti gradi di disabilità sia in ambito lavorativo che in quello domestico; con importanti ripercussioni sulla qualità di vita. Il dolore cronico persistente o episodi di dolore ricorrente hanno un profondo impatto sulla vita delle persone.

La continua interferenza del dolore sui principali compiti che l'individuo si prefigge per raggiungere determinati obiettivi di vita e mantenere così il proprio status sociale, appare avere delle profonde ripercussioni, non solo sulla percezione del senso di sé, ma anche sulle idee e sui progetti in divenire (Morley, 2008).

La compresenza del dolore e della depressione ha un maggiore impatto sui domini multipli dello stato funzionale, rispetto a ciascun disturbo preso singolarmente. Di conseguenza, un modello di trattamento che comprenda la valutazione ed il trattamento sia del dolore che della depressione sembra necessario per ottenere migliori risultati (Ang et al, 2010).

Arnold et al. hanno pubblicato una meta-analisi in cui sono stati inclusi 21 studi RCT che hanno indagato l'efficacia degli antidepressivi nella FM; in 16 di essi sono stati utilizzati TCA. Di questi 16 studi 9 sono stati considerati qualitativamente validi per

l'inclusione nella meta-analisi; l'efficacia maggiore di questa classe di farmaci è risultata sulla qualità del sonno, mentre miglioramenti molto inferiori sono stati ottenuti sul dolore e sulla rigidità.

Al pari dei TCA gli SSRI, quali la *fluoxetina*, sono stati utilizzati nel trattamento della FM, ma non si sono dimostrati efficaci sul dolore. I risultati ottenuti con gli SSRI nel trattamento della FM non sono concordanti.

Tre studi hanno valutato il ruolo della *paroxetina* nella FM. In uno studio non pubblicato, condotto dalla GlaxoSmithKline della durata di 8 settimane, sono riportati risultati positivi nel giudizio globale dello sperimentatore, ma non in quello dei pazienti. Giordano et al., in uno studio in cieco della durata di 12 settimane, hanno osservato un miglioramento significativo nel "TPs score" nei soggetti trattati rispetto ai controlli.

La *venlafaxina*, un inibitore della ricaptazione della 5HT e della NA, si è dimostrata efficace e sicura nel trattamento di diverse sindromi dolorose in modelli sperimentali animali, nei volontari sani e nei pazienti. In un piccolo studio controllato, in aperto, la venlafaxina, al dosaggio di 75 mg/die, non si è dimostrata più efficace del placebo; in un secondo studio, sempre in aperto, in cui la venlafaxina è stata utilizzata al dosaggio fisso di 75 mg/die per

12 settimane, è stata osservata, rispetto alle condizioni basali, una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore e della disabilità indotta dalla FM. Al termine delle 12 settimane di trattamento, inoltre, è stata osservata una riduzione significativa degli scores per l'ansia e la depressione.

La *duloxetina* è un inibitore selettivo della ricaptazione della 5HT e della NA che avrebbe, rispetto alla venlafaxina, una maggiore affinità per i carriers di questi due neurotrasmettitori. I meccanismi d'azione tramite i quali la duloxetina è in grado di ridurre la percezione del dolore non sono del tutto chiariti, ma si pensa siano correlati all'incremento della 5-HT e della NA a livello del SNC .È stato recentemente dimostrato che la duloxetina, al dosaggio di 60 mg/due volte al giorno, è più efficace del placebo nel ridurre il dolore e nel migliorare alcuni sintomi associati che caratterizzano la FM . In uno studio RCT verso placebo, della durata di 12 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della duloxetina, al dosaggio di 60 o 120 mg/die, in 354 pazienti affette da FM. Il dolore, valutato con il Brief Pain Inventory (BPI), è migliorato in modo significativo, rispetto ai controlli, con entrambi i dosaggi utilizzati; in particolare la riduzione del dolore è stata del 55% con il dosaggio di 60 mg in unica somministrazione

giornaliera, del 54% con il dosaggio di 120 mg/die in due dosi refratte e del 33% nel gruppo trattato con placebo.

I risultati ottenuti dal nostro studio di efficacia della terapia antidepressiva sul dolore e sui sintomi ansiosi-depressivi sono in linea con i risultati emersi in letteratura, riguardanti i pazienti affetti da MDD in comorbidità con la Fibromialgia. Lo studio sopra descritto è tuttora in corso. I dati ottenuti sono pertanto da considerarsi ancora preliminari, data l'esiguità del campione preso in esame e la mancanza di un gruppo di controllo. Possiamo comunque affermare che la buona risposta terapeutica alla terapia antidepressiva dei pazienti fibromialgici può essere interpretata come evidenza del legame tra FM ed MDD.

5. TABELLE E FIGURE

Tabella 1 Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione (N=15).

Dati socio-demografici	N (%)
Età media	47.6 ± 9.02
Sesso (F)	15 (100)
Scolarità bassa alta (scuola superiore o laurea)	9 (60) 6 (40)
Stato civile non sposati (single, separati o divorziati, vedovi) sposati	5 (33.33) 10 (66.67)
Occupazione casalinghe impiegate disoccupate pensionate	6 (40) 8 (53.33) 1 (6.67) 0
Durata di malattia (in anni)	5.57 ± 2.39

Età: anni, media (\pm DS); scolarità, stato civile, occupazione: N(%);

durata di malattia: anni, media (\pm DS).

Figura 1: Box plot della variabile HAM-D alla prima, seconda e terza visita.

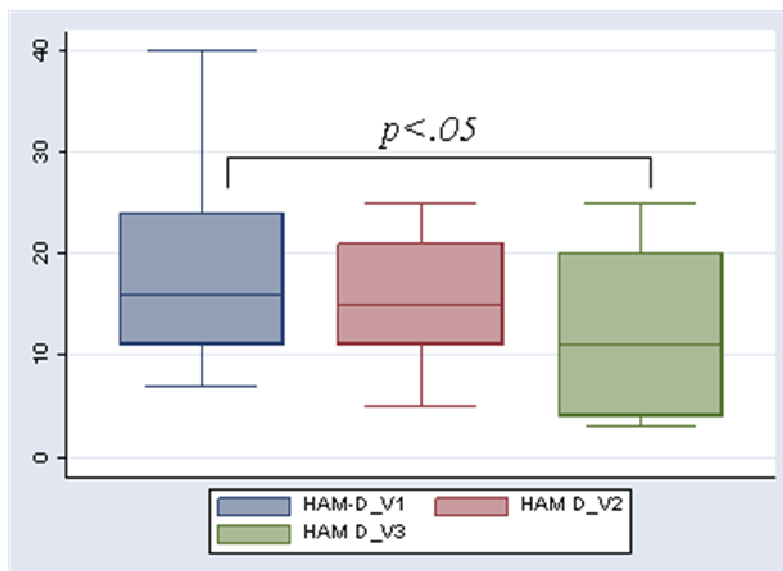


Figura 2: Box plot della variabile HAM-A alla prima, seconda e terza visita.

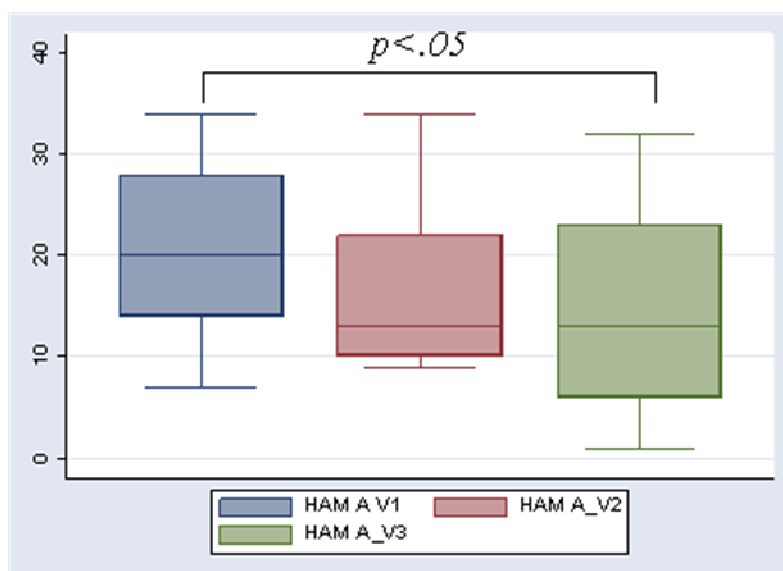


Figura 3: Box plot della variabile TAS alla prima, seconda e terza visita.

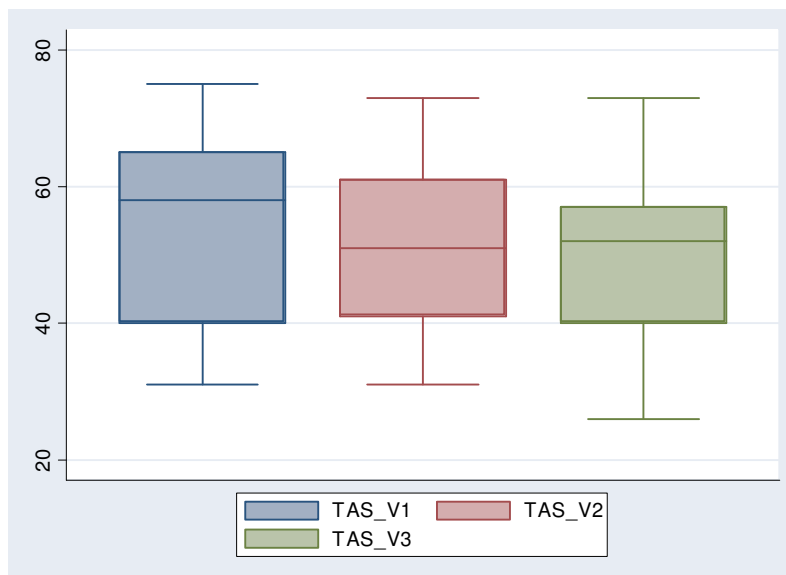


Figura 4: Box plot della variabile FIQ alla prima, seconda e terza visita.

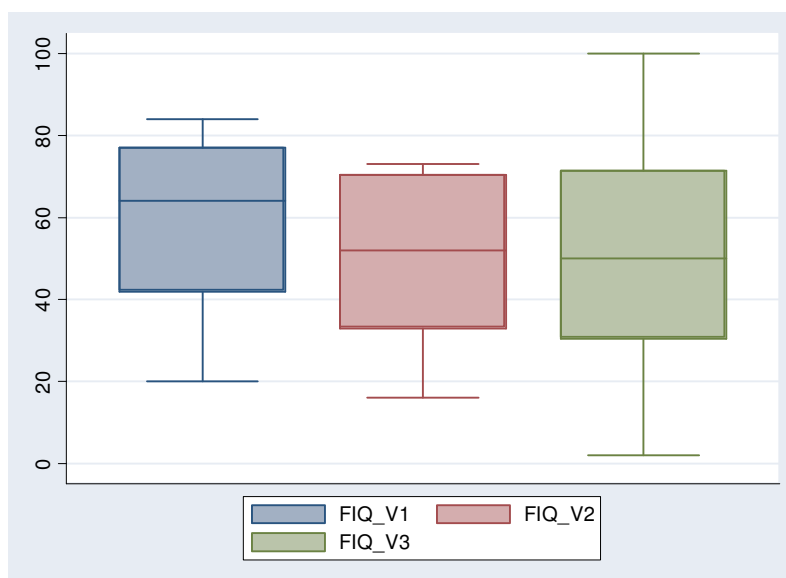


Figura 5: Box plot della variabile NRS alla prima, seconda e terza visita.

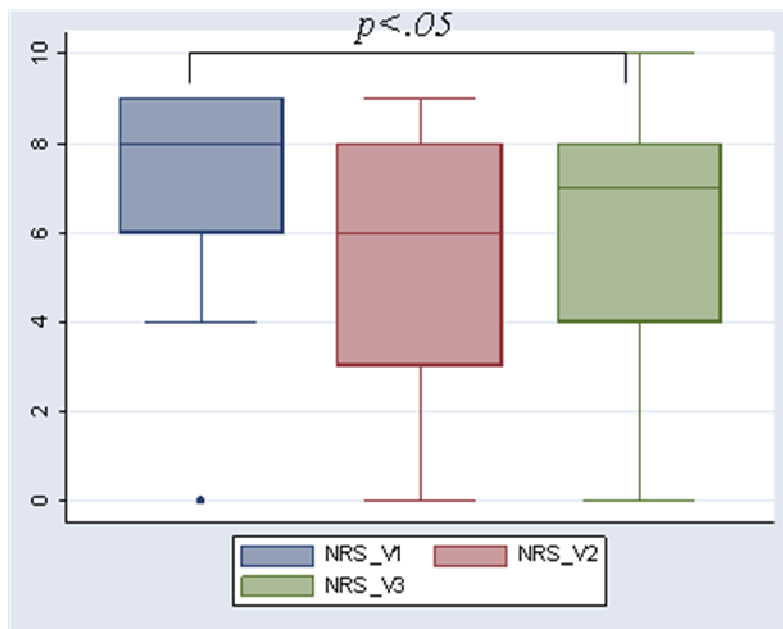


Figura 6: Box plot della variabile VRS alla prima, seconda e terza visita.

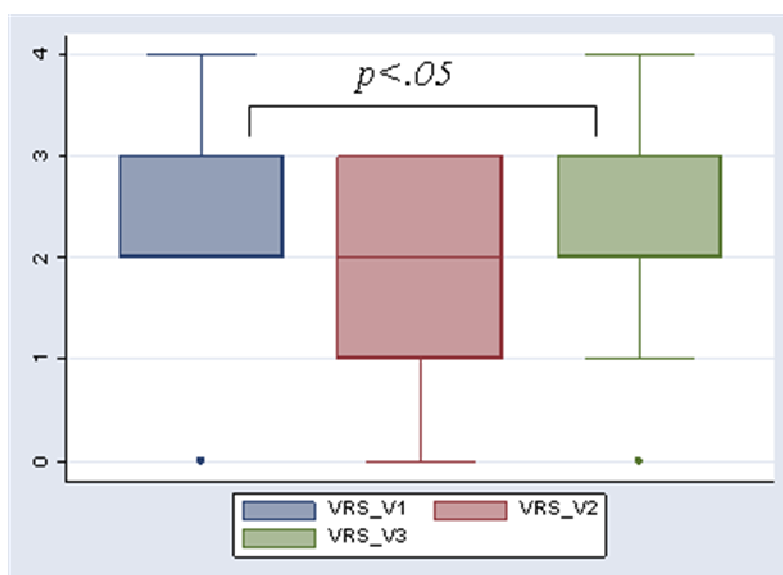


Figura 7: Box plot della variabile VAS alla prima, seconda e terza visita.

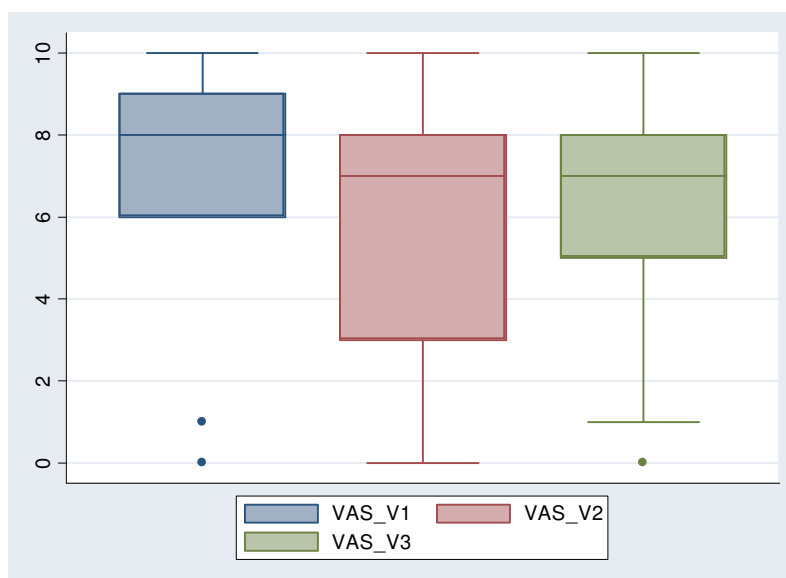


Tabella 2: punteggi alle sottoscale dell'SF-36 (Media±DS)

	1° visita	2° visita	3° visita
Attività Fisica	50.67 ± 29.15	59.67 ± 28.00	55.00 ± 35.46
Ruolo e Salute Fisica	25.00 ± 37.80	46.67 ± 29.68	31.67 ± 34.68
Dolore Fisico	66.67 ± 14.96	49.33 ± 22.82	48.13 ± 25.31
Salute Generale	65.67 ± 12.08	60.67 ± 13.21	62.33 ± 25.13
Vitalità	49.33 ± 20.17	44.00 ± 9.673	48.33 ± 15.89
Attività Sociali	45.00 ± 12.32	49.17 ± 11.05	51.63 ± 14.04
Ruolo e Stato Emotivo	37.77 ± 41.53	46.65 ± 43.28	57.73 ± 36.65
Salute Mentale	59.47 ± 9.180	56.67 ± 10.24	65.33 ± 10.97

Figura 8: Box plot della variabile SF_DF alla prima, seconda e terza visita

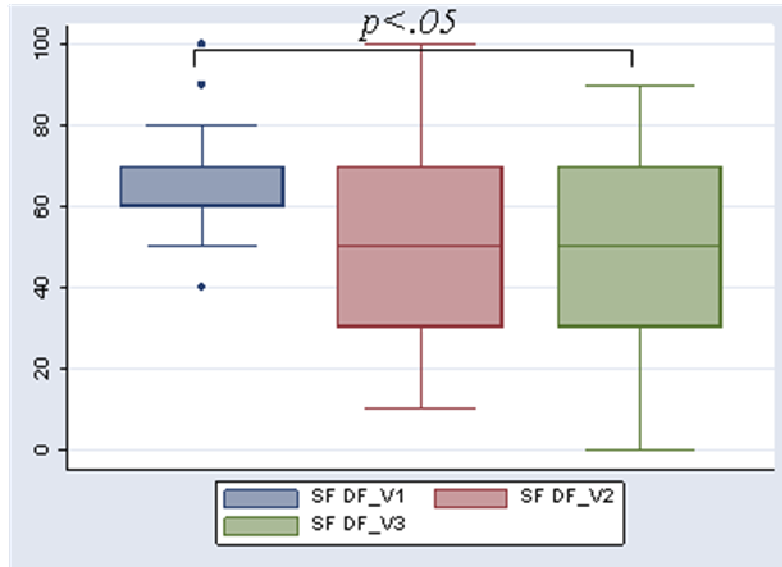
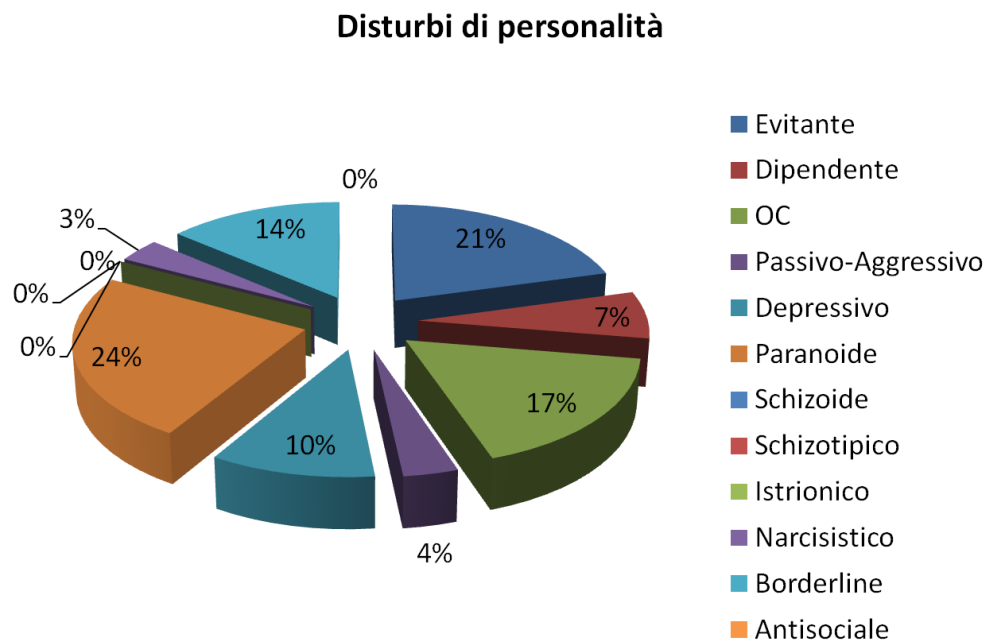


Grafico 1: prevalenza dei disturbi di personalità nel campione



6. BIBLIOGRAFIA

1. Alan Wright, Kyle E Luedtke, Chad VanDenBerg. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *Journal of Pain Research* 2011;4: 1–10
2. Alice Theadom, Mark Cropley. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine* 2008;9: 376–381.
3. Anderberg UM, Marteins Dottir I, Theorell T, Von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000;15:295–301.
4. Andrea Aguglia, Virginio Salvi, Giuseppe Maina, Ilaria Rossetto, Eugenio Aguglia. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders* 2011;128: 262–266.
5. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-5.
6. Arnold LM, Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2007;2:S63-74.
7. Arnold LM, Pritchett YL, D'Souza DN, Kajdasz DK, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia in women: pooled results from two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(8):1145-56.
8. Arnold LM. Management of Fibromyalgia and Comorbid Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 14-19.
9. Berna Tander, Kivanc Cengiz, Gamze Alayli, Älker Älhanli, Sevgi Canbaz, Ferhan Canturk. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with Fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:859–865.

10. Carta MG, Cardia C, Mannu F, Intilla G, Hardoy MC, Anedda C, V Ruggiero, Fornasier D and Cacace E. The high frequency of manic symptoms in fibromyalgia does influence the choice of treatment? *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006;2:36.
11. Chi-Un Pae, Prakash S. Masand, David M. Marks, Stan Krulewicz, Kathleen Peindl, Paolo Mannelli, Ashwin A. Patkar. History of depressive and/or anxiety disorders as a predictor of treatment response: A post hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled trial of paroxetine controlled release in patients with fibromyalgia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;996–1002.
12. Christoph Laske, Elke Stransky, Gerhard W. Eschweiler, Reinhild Klein, Andreas Wittorf, Thomas Leyhe, Elke Richartz, Niklas Kohler, Matthias Bartels, Gerhard Buchkremer, Klaus Schott. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *Journal of Psychiatric Research* 2007;600–605.
13. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):38-50.
14. Dan Buskila, MD, and Hagit Cohen, PhD. Comorbidity of Fibromyalgia and Psychiatric Disorders. *Current Pain and Headache Reports* 2007;11:333–338.
15. Daniel J. Clauw, MD. Fibromyalgia: An Overview. *The American Journal of Medicine* 2009;122: S3–S13.
16. Danyella de Melo Santos. The association of major depressive episode and personality traits in patients with fibromyalgia. *Clinics* 2011;66(6):973-978.
17. Dennis C. Ang, Matthew J. Bair, Teresa M. Damush, Jingwei Wu, Wanzhu Tu, and Kurt Kroenke. Predictors of Pain Outcomes in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain Co-morbid with Depression: Results from a Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine* 2010;11: 482–491.
18. Don L. Goldenberg, MD. Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia *The American Journal of Medicine* 2009;122: S14–S21.

19. E. González, J. Elorza, I. Failde. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: their effect on the quality of life patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):295-300.
20. Faruk Uguz, Erdinç Çiçek, Ali Salli, Ali Yavuz Karahan, İlknur Albayrak, Nazmiye Kaya, Hatice Uğurlu. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry* 2010; 105–107.
21. Fiest KM, Currie SR, Williams JVA, Wang J. Chronic conditions and major depression in community-dwelling older adults. *Journal of Affective Disorders* 131 (2011); 172–178.
22. George A. Kelley, Kristi S. Kelley, and Dina L. Jones. Efficacy and Effectiveness of Exercise on Tender Points in Adults with Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis* 2011.
23. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198-20.
24. Henry J. McQuay. Fibromyalgia: Moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. *PAIN* 2010;149: 360–364.
25. Howard S. Smith, MD, Richard Harris, PhD, and Daniel Clauw, MD. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. *Pain Physician* 2011;14:E217-E245.
26. John McBeth and Matthew R. Mulvey. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. *Nat. Rev. Rheumatol* 2012;8: 108–116.
27. Kassam A, Patten SB. Major depression, fibromyalgia and labour force participation: A population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7:4.
28. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*. 2007 Apr 11; 27(15):4004-7.

29. Kurt Kroenke, Erin E. Krebs, M.P.H., Matthew J. Bair. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *General Hospital Psychiatry* 2009;3:206–219.
30. Lauren B. Marangell, Daniel J. Clauw, Ernest Choy, Fujun Wang, Scarlett Shoemaker, Laurence Bradley, Philip Mease, Madelaine M. Wohlreich. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: Secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *PAIN* 2011;152:31–37.
31. Laurence A. Bradley, Madelaine M. Wohlreich, Fujun Wang, PhD, Paula J. Gaynor, PhD, Michael J. Robinson, Deborah N. D’Souza, PhD, and Philip J. Mease, MDz. Pain Response Profile of Patients With Fibromyalgia Treated With Duloxetine. *Clin J Pain* 2010;26:498–504. *Psychiatry Research* 2010;177: 335–341.
32. Lesley M. Arnold, Daniel J. Clauw and Bill H. McCarberg. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2011;86(5):457-464.
33. Lesley M. Arnold, Leslie J. Crofford, Susan A. Martin, James P. Young, and Uma Sharma. The Effect of Anxiety and Depression on Improvements in Pain in a Randomized, Controlled Trial of Pregabalin for Treatment of Fibromyalgia. *American Academy of Pain Medicine* 2007;633–638.
34. Lesley M. Arnold, M.D., Teresa Leon, M.D.Ed Whalen, Ph.D., Jeannette Barrett, Ph.D. Relationships Among Pain and Depressive and Anxiety Symptoms in Clinical Trials of Pregabalin in Fibromyalgia. *Psychosomatics* 2010;51:489 – 497.
35. Lesley M. Arnold, MD. Management of Psychiatric Comorbidity in Fibromyalgia. *Current Psychiatry Reports* 2006; 8:241–245.
36. Lise Gormsen, Raben Rosenberg, Flemming W. Bach, Troels S. Jensen. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2010;14:127-8.
37. Lisete Haas, Luis V. C. Portela, Ana Elisa Bo’hmer, Jean Pierre Oses, Diogo R. Lara. Increased Plasma Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Patients with Fibromyalgia. *Neurochem Res* 2010;35:830–834.

38. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131:3222-31.
39. Mark G. Haviland, Kelly R. Morton, Keiji Oda, Gary E. Fraser, Traumatic experiences, major life stressors, and self-reporting a physician-given fibromyalgia diagnosis. *Psychiatry Research* 2010;177:335–34.
40. Markus Burger, Markus Gaubitz, Carsten konrad, Marco Wrenger, Sebastian Hilgart, Gereon Heuft and Bettina Pfleiderer. Decreased Gray Matter Volumes in the Cingulo-Frontal Cortex and the Amygdala in Patients With Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71:566–573.
41. Marta Ceko, M. Catherine Bushnell, and Richard H. Gracely. Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms. *Pain Research and Treatment* 2012.
42. Mary-Ann Fitzcharles and Muhammad B. Yunus. The Clinical Concept of Fibromyalgia as a Changing Paradigm in the Past 20 Years. *Pain Research and Treatment* 2012.
43. Micha Abeles, MD,^a Bruce M. Solitar, MD,^{b,c} Michael H. Pillinger, MD,^{b,c} Aryeh M. Abeles. Update on Fibromyalgia Therapy. *The American Journal of Medicine* 2008;121:555-561.
44. Mike Shipley. Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Medicine* 2010;38:4.
45. Nordahl HM, Stiles T. Personality styles in patients with fibromyalgia, major depression and healthy controls. *Annals of General Psychiatry* 2007;6:9.
46. Nurcan Üçeyler, Winfried Häuser, and Claudia Sommer. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:245.

47. Philip J. Mease, MD, I. Jon Russell, MD, Daniel K. Kajdasz, PhD, Curtis G. Wiltse, PhD, Michael J. Detke, MD, PhD, Madelaine M. Wohlreich, MD, Daniel J. Walker, PhD, and Amy S. Chappell, MD. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:454-464.
48. Pierluigi Fietta, Pieranna Fietta, Paolo Manganelli. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78:88-95.
49. R. Andrew Moore, Sebastian Straube, Jocelyn Paine, Ceri J. Phillips, Sheena Derry, Randy A. Sansone, and Lori A. Sansone. Antidepressants and Pain. *Management by Psychiatry* 2008; 5(12):16–19.
50. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J. Pain* 2011;12(4):436-43.
51. Ross RL, Jones KD, Ward RL, Wood LJ, Bennett RM. Atypical depression is more common than melancholic in fibromyalgia: an observational cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11:120
52. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136(3):432-44.
53. Ryan Quinlan Skrabek, Lena Galimova, Karen Ethans, and Daryl Perry. Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *The Journal of Pain* 2008;9:164-173.
54. S. Morley Psychology of pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101(1):25–31.
55. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, Gerwin R and Zlateva G. The comparative burden of mild, moderate and severe Fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011;9:71.

56. Schenkel LC, Segal J, Becker JA, Manfro GG, Bianchin MM, Leistner-Segal S. The BDNF Val66Met polymorphism is an independent risk factor for high lethality in suicide attempts of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(6):940-4.
57. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005;65(9):1483-6.
58. Seidah NG, Benjannet S, Pareek S, Savaria D, Hamelin J, Goulet B, Laliberte J, Lazure C, Chrétien M, Murphy RA. Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases. *Biochem J.* 1996;314:951-60.
59. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000;16(2):127-34.
60. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004;66:837-44.
61. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004;66:837-44.
62. W. Müller, E. M. Schneider, T. Stratz. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:1005-1010
63. Wilke WS, Gota CE, Muzina DJ. Fibromyalgia and bipolar disorder: a potential problem? *Bipolar Disord* 2010;12: 514-520.
64. Wood PB. Variations in brain gray matter associated with chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*, 2010. Dec;12(6):462-9.