

## LAVORO ORIGINALE

## Influenza dello stress nella fibromialgia

*Distress influence in fibromyalgia*

S. Stisi, C. Venditti, I. Sarracco

Reparto di Reumatologia, Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale "G.Rummo", Benevento

## SUMMARY

**Objective:** *Fibromyalgia syndrome (FM) is a controversial chronic painful syndrome. Although the aetiology is unknown, FM is frequently correlated with stressors events. Recent studies highlighted the frequent comorbidity with anxiety and depression and a close relationship between stress and pain.*

**Methods:** *We evaluated the relevance of stressors events in 23 patients with FM (mean age: 45.7±7.4 SD), compared with 18 healthy controls (mean age: 41.7±6.4 SD) and 17 patients with dysfunctional syndrome (mean age 40.8±6.1). We performed the Italian validated rapid assessment of the stress test (VRS) for the assessment of stress. Furthermore, we evaluated the psychological history for a semi-quantitative assessment (IVAS) of the 49 stress-generating events listed in 1994's DSM-IV.*

**Results:** *The group of "healthy" subjects showed stress values at VRS test (mean: 7.00±4.65 SD) significantly lower ( $p=0.0001$ ) than the patients with "dysfunctional syndrome" (mean 14.82±7.69 SD) and those with FM (mean 20.04±9.90 SD). The IVAS test, showed higher values in FM subgroup than healthy ( $p=0.0001$ ) and dysfunctional syndromes ( $p=0.007$ ). Also, the patients with FM showed a greater gravity to attribute to single stressors events ( $p=0.02$ ).*

**Conclusions:** *Our results emphasize the importance of the perceived stress among the patients with FM, and support the hypothesis that FM could be due to a psycho-neuro-endocrinal response to several stressors events in patients with genetical hyperresponsiveness to stress.*

Reumatismo, 2008; 60(4):274-281

## INTRODUZIONE

La sindrome fibromialgica primaria (SFp) è una controversa sindrome dolorosa cronica, a eziologia sconosciuta, frequentemente correlabile alle reazioni di adattamento allo stress, caratterizzata da un dolore muscolo-scheletrico diffuso e dalla presenza di punti algogeni (*tender-points*), evocabili alla pressione in corrispondenza di specifiche sedi tendinee e muscolari, e da una varietà di sintomi clinici d'accompagnamento. La sua diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sui criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990 che prevedono la presenza da almeno tre mesi, di un dolore muscolo-scheletrico diffuso e dalla presenza di dolorabilità dei *tender-points* in numero (almeno 11/18) e modalità sufficienti (1). Alla sin-

tomatologia dolorosa con allodinia e iperalgesia, si associano altri disturbi, quale astenia, alterazioni del sonno, rigidità mattutina, e/o altre sindromi disfunzionali quali dismenorrea, colon irritabile, cefalea tensiva, dispepsia funzionale gastrica, disordine temporo-mandibolare (2).

La SFp interessa maggiormente il sesso femminile, con una prevalenza nella popolazione generale che è valutata tra lo 0,3 e il 3,3% (3).

Dal punto di vista patogenetico, mentre una causa muscolare non sembra essere determinante, sempre più evidenze correlano la sintomatologia fibromialgica a un disturbo della percezione dolorosa del sistema nervoso centrale (4, 5).

Svariati studi psicologici sul malato fibromialgico hanno evidenziato la frequente comorbidità con ansia e depressione, senza mai chiarire però, se tali patologie ne fossero la causa o il risultato (6, 7). Recentemente sono stati evidenziati gli stretti rapporti di causa-effetto tra lo stress e il dolore (8). Per eventi stressanti s'intendono tutti gli stimoli che comportano la necessità di riadattamento dell'individuo e che provocano un cambiamento dell'o-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Stefano Stisi

Reparto di Reumatologia

A.O. "Gaetano Rummo"

Via dell'Angelo, 1 - 82100 Benevento

e-mail: stefano.stisi@ao-rummo.it

meostasi dell'organismo. Lazarus e Folkman (9) precisano che *“lo stress psicologico è caratterizzato dal fatto che l'individuo percepisce le sfide che l'ambiente gli pone come troppo gravose ed eccedenti le sue risorse, come fattori in grado di mettere a rischio il suo benessere”*. Ciò comporta che la preconditione affinché si produca il fenomeno stress è che il soggetto sopravvaluti l'evento (10) unitamente ad una sottovalutazione delle proprie capacità di farvi fronte. Tutto ciò produce una condizione di allarme nell'organismo e una sensazione di precarietà e di diminuito benessere (11). L'impatto stressogeno di un evento non è quindi determinato esclusivamente dalle condizioni oggettive, ma anche dal modo in cui il soggetto valuta se stesso in rapporto all'evento (12). Da ciò consegue che anche eventi marginali possono essere valutati soggettivamente come gravosi ed eccedenti le proprie capacità di adattamento (10), costituendo quindi un'importante fonte di stress e contribuendo all'insorgenza di disturbi affettivi (13).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza degli stressors nel corso della vita del paziente fibromialgico e la loro importanza nel vissuto percepito, confrontandolo con una popolazione d'individui sani e di pazienti affetti da una o più sindromi disfunzionali (sindrome dell'intestino irritabile, sindrome dispeptica funzionale, cefalea tensiva, disfunzione temporo-mandibolare, dismenorrea primaria, sindrome delle gambe senza riposo) individuati secondo le attuali linee guida classificative (14, 15).

## MATERIALI E METODI

Abbiamo esaminato 23 pazienti (2 M e 21 F, età media  $45,7 \pm 7,4$ ) affetti da sindrome fibromialgica primaria secondo i criteri dell'ACR del 1990 confrontati con un gruppo di 17 pazienti (2 M e 15 F, età media  $40,8 \pm 6,4$ ) affetti da una o più sindromi disfunzionali, ed un campione di 18 individui sani di età compresa tra 32 e 51 anni (3 M e 15 F, età media  $41,7 \pm 6,1$ ). I tre gruppi non differivano tra loro per età in modo statisticamente significativo (Tab. I). Ogni singolo individuo prima di iniziare lo studio

è stato sottoposto al test M.I.N.I. 5.0.0 al fine di escludere eventuali comorbidità psichiatriche. Il M.I.N.I. 5.0.0 è una scala di valutazione diagnostica semistrutturata (Mini-International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I.), messa a punto congiuntamente dai gruppi di Sheehan (USA) e di Lecrubier (Francia) nel 1994 e oggi tradotta in numerose lingue (16). Sono stati esclusi dallo studio soggetti con età inferiore a 18 anni e superiore a 60. Nel gruppo di pazienti affetti da sindromi disfunzionali erano stati esclusi i pazienti che riferivano dolori muscolo-scheletrici.

Tutti i soggetti sono stati esaminati con il test per la Valutazione Rapida dello Stress (VRS) sec. Biondi e Tarsitani, che attraverso la valutazione di cinque diversi subsets, fornisce una stima degli effetti dello stress percepito negli ultimi sei mesi. Tale VRS è stato somministrato nella forma validata italiana (17) composto da 15 item, ognuno di essi con scala a quattro punti tra 0 e 3.

Il questionario scompone quindi la valutazione dello stress nelle cinque seguenti aree: Ansia (item: 1-5-10), Depressione (2-4-7), Somatizzazione (9-12-14), Aggressività (3-6-8), Supporto Sociale (11-13-15). Ogni cluster corrisponde a tre item, per un totale di 15 risposte: di queste, 9 (da 1 a 9) si riferiscono allo stato della persona al momento della compilazione, 6 (da 10 a 15) invece, misurano variabili longitudinali riferite agli ultimi 6 mesi. Il supporto sociale non rappresenta una dimensione psicopatologica. È però considerato un fattore essenziale nella risposta agli stressors ed è valutato come scala negativa, in modo che il punteggio parziale quantifichi la mancanza di supporto, e questo renda possibile il suo utilizzo accanto alle altre scale. Dallo score totale si ottengono cinque punteggi parziali, ognuno dei quali va da un minimo di 0 a un massimo di 9 punti, corrispondenti alle singole dimensioni esplorate. Questi, sommati, costituiscono il punteggio totale del questionario, da 0 a 45 punti, che quantifica il grado di danno psichico percepito quale risposta agli stressors.

Al fine di valutare la frequenza e la tipologia di progressi eventi psico-sociali causa di stress (life-events), occorsi durante l'intero arco della vita negli stessi pazienti precedentemente valutati con il

Tabella I - Caratteristiche delle popolazioni esaminate.

	Soggetti sani	Sindromi disfunzionali	Fibromialgia
Età	41,7±6,1	40,8±6,4	45,7±7,4
% sesso maschile	16,7	11,8	8,7

test VRS di Biondi, si è inoltre raccolta una anamnesi psicologica focalizzata sulla valutazione soggettivo-quantitativa (su scala 0-10) di 49 eventi vitali potenzialmente stressogeni elencati dal DSM-IV del 1994 (18).

Tali potenziali eventi stressanti sono suddivisi dal DSM-IV in 9 categorie di eventi: Problemi con il gruppo di supporto principale; Problemi legati all'ambiente sociale; Problemi di istruzione; Problemi lavorativi; Problemi abitativi; Problemi economici; Problemi di accesso ai servizi sanitari; Problemi legati all'interazione con il sistema legale/criminalità; Altri problemi psicosociali ed ambientali. Ogni paziente che riconosceva aver subito stress da quel determinato evento vitale lo valutava con un punteggio (0-10) ed indicava l'età in cui l'aveva vissuto. Eventi vitali stressanti potevano ricorrere più volte nel corso della vita del soggetto esaminato ed essere, perciò, più volte valutati. Al termine dell'anamnesi si otteneva così un punteggio che sommava il giudizio soggettivo dello stress percepito a causa dei principali eventi vitali durante l'intera vita dell'individuo. Tale indice anamnestico

quantitativo soggettivo veniva definito IVAS (indice del vissuto anamnestico dello stress).

Infine il solo gruppo dei pazienti affetti da sindrome fibromialgica, veniva esaminato con il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) nella forma validata in italiano (19, 20) per valutare la qualità di vita, la Scala Analogico-Visiva (SAV) per valutare il dolore soggettivo spontaneo, con il numero ed il punteggio doloroso dei tender-points per valutare la dolorabilità evocabile alla visita medica ed infine la Valutazione Globale dello Stato di Salute (VGSS) al fine di definire l'impatto sull'aspettativa qualitativa della propria vita. I singoli gruppi (sani, sindromi disfunzionali e fibromialgici) venivano messi a confronto al fine di valutare la differenza nei punteggi dei test psicometrici e anamnestici con metodo statistico del t-test per differenze tra gruppi ed analisi della varianza ad una via. Inoltre tutti i dati degli individui sani o malati sono stati esaminati con analisi fattoriale discriminante sec. Fisher, al fine di percepire quale fosse la variabile (psico-clinica) caratteristica di appartenenza alla propria categoria.

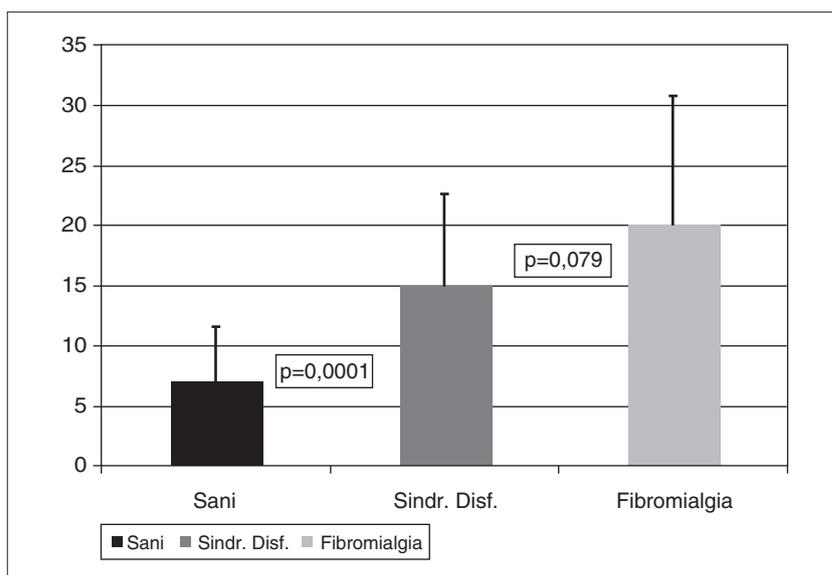


Figura 1 - Valutazione rapida dello stress (sec. Biondi).

Tabella II - Score dello stato di stress con VRS nelle diverse popolazioni esaminate.

VRS sec. Biondi	Punteggio Medio	Ansia Media $\pm$ ds	Depress. Media $\pm$ ds	Somatiz. Media $\pm$ ds	Aggress. Media $\pm$ ds	Supp. Sociale Media $\pm$ ds
Sani	7,00 $\pm$ 4,65	1,33 $\pm$ 1,24	1,56 $\pm$ 1,34	1,83 $\pm$ 1,29	0,89 $\pm$ 1,49	1,39 $\pm$ 1,09
Sindromi disfunz.	14,82 $\pm$ 7,69 <sup>†</sup>	3,29 $\pm$ 2,28	2,53 $\pm$ 1,59	3,35 $\pm$ 1,93	2,00 $\pm$ 2,45	3,65 $\pm$ 2,03
Fibromialgia	20,04 $\pm$ 9,90 <sup>†</sup>	4,74 $\pm$ 2,20*	4,48 $\pm$ 2,35**	4,00 $\pm$ 2,09	3,00 $\pm$ 2,52	3,83 $\pm$ 2,35

<sup>†</sup>p=0,0001; \*p=0,0027; \*\*p=0,025

## RISULTATI

Il test VRS nel gruppo di soggetti “sani” esprimeva valori di ricaduta psichica da stress (media  $7,00 \pm 4,65$ ) nettamente inferiori ( $p=0,0001$ ) ai soggetti con “sindromi disfunzionali” (media  $14,82 \pm 7,69$ ) ed a quelli con FBM (media  $20,04 \pm 9,90$ ). La differenza tra questi ultimi due gruppi non era statisticamente evidente ( $p=0,079$ ) anche se con punteggi più elevati nel gruppo dei fibromialgici (Fig. 1). I subsets (ansia, depressione, aggressività, supporto sociale, somatizzazioni) dello stesso test VRS mostravano sempre punteggi nettamente inferiori nei soggetti sani rispetto ai gruppi “disfunzionali” e “fibromialgici”.

Differenze minori e non significative distinguevano gli ultimi due gruppi di malati. I soli subset che differivano tra i “disfunzionali” ed i “fibromialgici” erano, invece, l’ansia ( $p=0,0027$ ) e la depressione ( $p=0,025$ ) entrambi più elevati nel gruppo FBM rispetto ai “disfunzionali” (Tab. II, Fig. 2). Il test anamnestico per la valutazione dello stress (IVAS), indagato secondo l’elenco delle possibili

cause stressogene elencate dal DSM-IV, evidenziava le differenze in termini di stress percepito, tra i soggetti sani ed i due gruppi di pazienti. Valori statisticamente più elevati appartenevano al gruppo

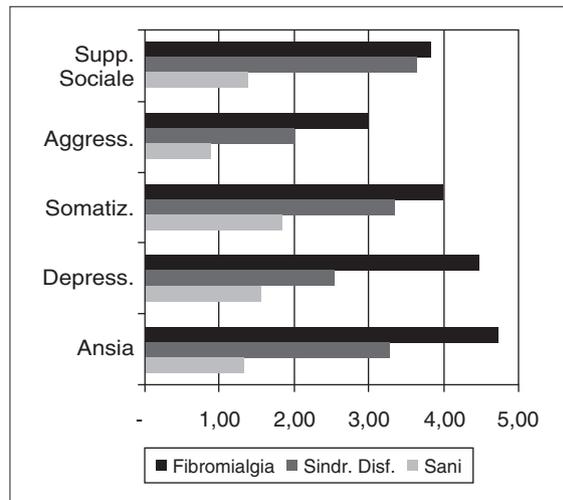


Figura 2 - Subsets dello stress - VRS - Biondi.

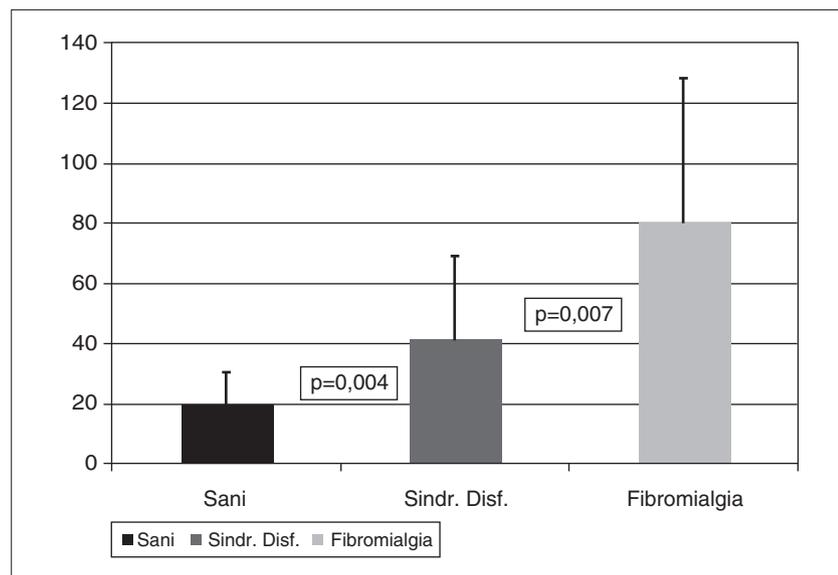


Figura 3 - Indice di valutazione anamnestica dello stress (IVAS).

Tabella III - Score delle cause di stress subito con IVAS nelle diverse popolazioni esaminate.

IVAS	Punteggio medio	Media eventi vitali stressanti	Punteggio attribuito al singolo evento vitale stressante
Sani	19,39±10,9	2,83±2,8	7,09±1,8
Sindr. disfunzionali	41,53±27,7**	5,82±4,2*	8,24±1,8 NS
Fibromialgia	79,26±48,8***	10,70±7,7***	8,33±1,5*

\*p<0,02; \*\*p=0,004; \*\*\*p=0,0001

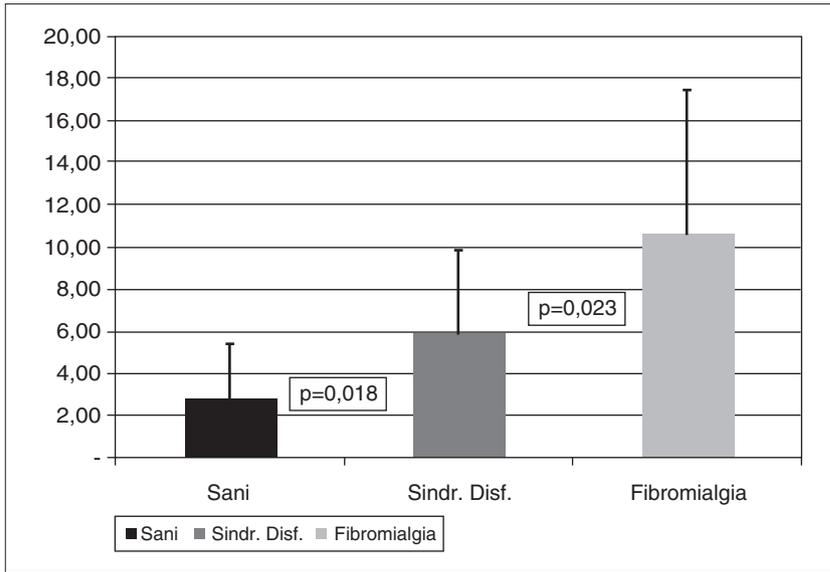


Figura 4 - Media eventi stressanti riferiti per individuo.

dei pazienti fibromialgici (Tab. III, Fig. 3). Nella raccolta dei dati anamnestici dello stress, i soggetti affetti da sindrome fibromialgica riferivano un numero di eventi vitali, percepiti stressantemente, nettamente superiore ai soggetti normali ed a quelli con sindromi disfunzionali (Tab. III, Fig. 4). Anche il punteggio attribuito ad ogni singolo evento vitale stressante nel corso della vita, risultava maggiore nei fibromialgici (Tab. III, Fig. 5). Per quanto riguarda la diversità degli stressors tra i tre gruppi di individui si evidenziava una maggiore prevalenza - nel solo gruppo dei pazienti affetti da fibromialgia - di stress percepito a causa di

cambiamenti subiti, quali cambio di città, casa, amici, lavoro, di conflitto con uno dei genitori e di conflitto nei rapporti con il coniuge, il partner, nonché di una malattia a proprio carico (Tab. IV). I pazienti affetti da sindrome fibromialgica sembravano, inoltre, attribuire una maggiore gravità ad ogni singolo evento stressante ( $p=0,02$ ) sia rispetto ai soggetti normali, che ai pazienti affetti da sindromi disfunzionali. L'analisi fattoriale discriminante sec. Fisher sottolineava quanto un punteggio elevato attribuito dallo stesso paziente, in termini di valutazione degli stressors percepiti (IVAS), costituisse una variabi-

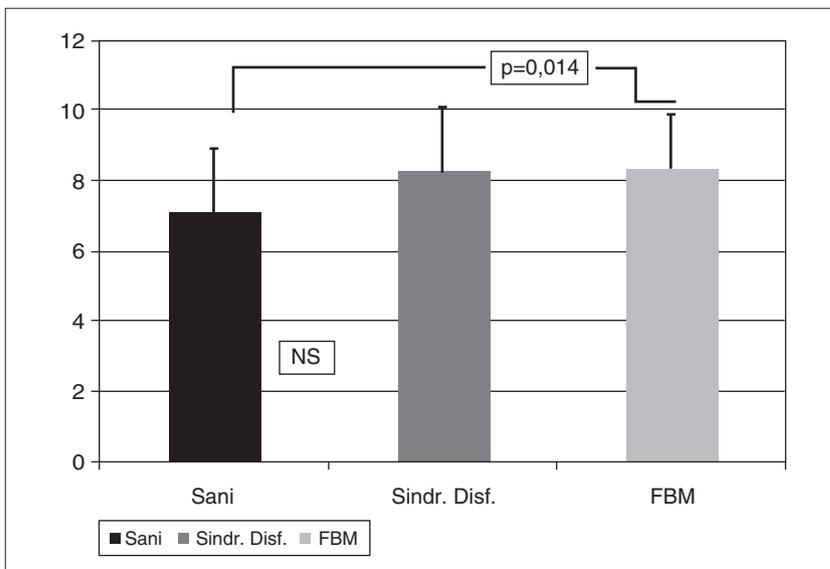


Figura 5 - Media score attribuito stressors percepiti.

Tabella IV - Tipologia di stressors riferiti nelle popolazioni esaminate.

Prevalenza stressors	Sani	Sindr. disfunzionali	Fibromialgia
Cambiamenti subiti: cambio città, casa, amici, lavoro	27,8%	58,8%	100%*
Affetti: rapporti genitore	50,0%	64,7%	100%*
Affetti: rapporti coniuge, partner	5,6%	29,4%	82,6%*
Grave malattia fisica personale	5,6%	23,5%	69,6%*
*p<0,0001			

le discriminante per l'appartenenza al gruppo dei pazienti fibromialgici.

Infine, le correlazioni tra lo stress ed i parametri clinici della malattia fibromialgica mostrava dati significativi solo nel confronto tra il test VRS sec. Biondi e lo "score" attribuito all'esame dei tenderpoints ( $r=0,46$ ;  $p=0,03$ ) ed ancora maggiormente vs il FIQ ( $r=0,55$ ;  $p=0,006$ ).

## DISCUSSIONE

Una disamina attenta dei risultati, ci porta ad affermare quanto, nel campione di pazienti fibromialgici da noi studiato, sia importante lo stress percepito. In modo particolare il test VRS di Biondi dimostra che i pazienti fibromialgici appaiono più stressati. Tale test, inoltre, mostra quanto i fibromialgici riferiscano maggiore depressione e ansia rispetto ai pazienti affetti da sindromi disfunzionali, quale effetto dello stress percepito, cosa già ampiamente dimostrata da varie precedenti esperienze (21-23).

Già ripetutamente è stato ipotizzato che lo stress è un'importante causa della complessa sintomatologia fibromialgica, quale effetto di una risposta sproporzionata (geneticamente determinata) a diversi eventi vitali (24, 25).

Questa predisposizione genetica può interagire con fattori ambientali e sviluppare "habitus" psicologici idonei a ulteriore sensibilizzazione del sistema di risposta dello stress.

È per questo che Van Houdenhovea (26) delinea quanto "un'affettività negativa, l'irrequietezza interiore, una labile autostima, immaturi meccanismi di difesa e inadeguata gestione dello stress, possono causare, incrementando il rischio di comportamenti poco salutari, stili di vita disfunzionali e insoddisfacenti relazioni sociali". Inoltre l'accumularsi di stress psico-fisici pare far precipitare la malattia. Difatti, come mostra la storia dei pazienti, la FM spesso ha inizio dopo il protrarsi di periodi di sovraccarico e di tensione (21, 28).

Nel nostro campione la valutazione della raccolta anamnestica dello stress (IVAS), ha poi ulteriormente dimostrato quanto sia ancora più importante la sommatoria di più eventi stressanti vissuti nel corso della vita dai fibromialgici, e quanto gli stessi attribuiscono maggiore importanza a ogni singolo "life-event".

Tale ultimo aspetto catastrofizzante, quasi ipertrofia dell'evento vitale, sembra essere la lettura interpretativa decisiva della vita del paziente fibromialgico, portandolo a vivere con maggiore suscettibilità allo stress i "life-event" occorrenti (23). Lo stesso dolore cronico vissuto quotidianamente dal paziente fibromialgico e interpretato in modo catastrofico attiva i processi di percezione dolorosa, alterandone l'attenzione e l'anticipazione, aumentando così la risposta emozionale allo stress (29).

Tra i "life-event" più frequenti nel nostro campione di pazienti, il cambiamento, la difficoltà nei rapporti affettivi con i genitori e il partner, e una propria grave malattia, sembrano assumere un ruolo significativamente più rilevante nei fibromialgici rispetto ai soggetti sani e ai pazienti affetti da sindromi disfunzionali.

Dai risultati del nostro studio si evince inoltre che, mentre i test (VRS-sec.Biondi) che valutano lo stato attuale di stress possono essere utili per riconoscere i soggetti affetti da fibromialgia, la raccolta anamnestica dei "life-events" potenzialmente stressanti, estesa a tutto il periodo vitale, sembra poter rivelare i soggetti a maggior rischio di ammalarsi di fibromialgia.

Se tali conclusioni dovessero trovare conforto in ulteriori simili studi, allargati a campioni più estesi di pazienti e, soprattutto, verificandoli tra i diversi subsets psico-algologici sec. Giesecke (30), si confermerebbe l'ipotesi che la fibromialgia possa essere considerata il risultato psico-neuro-endocrino di adattamento alla sommazione di molteplici eventi vissuti stressantemente nel corso della propria esistenza, in individui geneticamente predisposti (31, 32).

**RIASSUNTO**

La fibromialgia è una controversa sindrome dolorosa cronica, a eziologia sconosciuta, spesso correlata alle reazioni adattive allo stress. Scopo del nostro studio è quello di valutare la rilevanza degli stressors nel corso della vita dei pazienti fibromialgici. A tal proposito sono stati studiati 23 pazienti affetti da fibromialgia confrontati con 18 individui sani e 17 pazienti affetti da sindromi disfunzionali. I risultati ci portano ad confermare l'importanza dello stress percepito tra i pazienti fibromialgici, e avvalorerebbero l'ipotesi che la fibromialgia possa essere considerata l'effetto psico-neuro-endocrino d'adattamento a molteplici eventi stressanti nel corso della propria esistenza, in individui geneticamente predisposti.

**Parole chiave** - Fibromialgia, stress, eventi vitali.

**Key words** - *Fibromyalgia, stressors, life-events.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 36: 160-72.
2. Sullivan PF, Smith W, Buchwald D. Latent class analysis of symptoms associated with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2002; 32: 881-8.
3. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 403-25.
4. Meeus M, Nijls J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 465-73.
5. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 481-97.
6. Krag NJ, Norregaard J, Larsen JK, Danneskiold-Samsøe B. A blinded, controlled evaluation of anxiety and depressive symptoms in patients with fibromyalgia, as measured by standardized psychometric interview scales. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 370-5.
7. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, Gardella C, Dobie DJ, Laya MB. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21 (Suppl 3): S70-5.
8. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: Pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 259-66.
9. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York, 1984.
10. Wagner BM. Major and daily stress and psychopathology. *Stress Medicine* 1990; 6: 217-66.
11. Sonino N, Soldani L, Rafanelli C, Fava GA. Validazione di un nuovo indice per la valutazione dello stress in ambito medico. *Medicina Psicosomatica* 1998; 43:1.
12. Peacock EJ, Wong PTP. The stress appraisal measure (SAM). *Stress Medicine* 1990; 6: 227-36.
13. Endler NS, Parker JDA. Stress and anxiety. *Stress Medicine* 1990; 6: 243-8.
14. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999; 354: 936-9.
15. Lempa M, Grottemeyer KH, Häuser W, Moormann O, Wesselmann U, Derra C. Dysfunctional syndromes: their diagnostics and treatment *Schmerz* 2004; 18: 141-4.
16. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl) 20: 22-33.
17. Biondi M, Tarsitani L. Sviluppo e validazione della scala VRS (Valutazione Rapida dello stress). *Med Psicosom* 1999; 44: 163-77.
18. Kilpatrick D, Resnick H, Freedy J, Pelcovitz D, Resick P, Roth S, van der Kolk B. Posttraumatic stress disorder field trial: evaluation of the PTSD construct - criteria A through E, in DSM-IV Sourcebook, vol 4. Edited by Widiger T, Frances A, Pincus H, Ross R, First M, Davis W, Kline M. Washington, DC, American Psychiatric Association 1998; 803-844.
19. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-33.
20. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Fiorini T, Panni B, Randisi G, Turiel M, Carrabba M. Validation of an Italian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-I). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 459-64.
21. Van Houdenhove B: Comment on Cohen et al. (Letter to the editor). *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 134-5.
22. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 333-8.
23. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1219-25.
24. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 535-47.
25. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 67-74.

26. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A Stress Disorder? *Psychother Psychosom* 2004; 73: 267-75.
27. Sayar K, Gulec H, Topba M, Kalyoncu A. Affective distress and fibromyalgia. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 248-53.
28. Van Houdenhove B. Listening to CFS. Why we should pay more attention to the story of the patient. *J Psychosom Res* 2002; 52: 495-9.
29. Gracely RH, Geisser E, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with Fibromyalgia. *Brain* 2004;127: 835-43.
30. Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, MacFarlane GJ, et al. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 666-71.
31. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127(Pt 4): 835-43.
32. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2916-22.