



UNIVERSITÀ DELLA
VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA
VALLÉE D'AOSTE

UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

Anno Accademico 2021/2022

TESI DI LAUREA

**Trauma Complesso, PNEI e Malattie Autoimmuni: Agli Albori di un Nuovo
Paradigma**

Docente Relatrice

Stefania Cristofanelli

Studentessa Candidata

Oriana Meloni

Matricola 17D03939

A me stessa.

A mio figlio,

perché mi ha dato la possibilità di provare ad essere una persona migliore di quella che pensavo di essere

A mio marito,

perché “mi ha visto piangere nella sua mano, fragile che poteva uccidermi stringendomi un po'”

A mia sorella,

con il rimpianto di non esserle stata vicina quanto avrei voluto.

A mia madre,

perché ha finalmente iniziato a sorridere e non deve smettere mai.

Ringraziamenti

Grazie soprattutto alla Vita perché, mettendomi sul cammino le più variegatae sfide, mi ha dato la forza per riprendere in mano quello che era un mio desiderio da sempre.

Grazie alla mia relatrice, Stefania Cristofanelli, per tutto ciò che mi ha insegnato a livello didattico ma, non da meno, per tutte le belle parole, i confronti, le chiacchierate che hanno reso il mio percorso universitario un percorso di Vita!

Grazie a tutti i docenti che mi hanno accompagnato in questo percorso. Ognuno con le sue particolarità e le sue conoscenze ha contribuito a rendere questo cammino colmo di cose nuove da imparare ma altrettanto colmo di aneddoti e momenti di piacevole spensieratezza.

Grazie a mio figlio, Mattia, perché mi ha sostenuto fin dal primo giorno, spingendomi a varcare la porta dell'aula ad ogni esame battendo il "pugnetto" di incoraggiamento prima e dopo ogni risultato portato a casa. Il nostro motto da sempre e per sempre: "Entro, spacco, esco, ciao!"

Grazie a mio marito, Yehoshua, perché non ci credeva, ma quando ha capito quanto impegno ci stavo mettendo, si è trasformato nel mio *fan* numero uno.

Grazie a mia sorella e a mia madre, Carmen e Antonella perché da lontano non hanno mai smesso di fare il tifo per me facendomi sentire "brava" anche quando non era un "30 L".

Grazie a Jessica, mia sorella di vita, perché si è fatta contagiare dal mio entusiasmo e "mo stamm'nguaiat tutt' doje!"

Grazie a Ugo, Stella, Alessia e Noah perché sono un riassunto bellissimo dei miei quattro anni vissuti qua dentro! Una piccola parte del "tutto fin qui" che ho deciso di portare con me nel "tutto che verrà".

Grazie a tutti i miei colleghi e le mie colleghe anche se a chiamarvi così mi fa proprio strano perché per me siete sempre stati e sempre sarete i miei compagn(etti).

Grazie a Patrizia, incarnazione di conforto, incoraggiamento, consolazione e amorevole presenza. Sempre!

Grazie a Melissa, che per caso è arrivata nella mia vita e da quel giorno non è più andata via.

Grazie a Roberta, preziosa e competente consigliera.

Grazie a tutti gli amici, i colleghi, i parenti che anche solo con un gesto o una frase mi hanno incoraggiato ad arrivare fin qui.

Grazie a me stessa perché ho fatto in modo che la curiosità non mi abbandonasse mai!

INDICE

Introduzione

Capitolo 1: Trauma e corpo

- 1.1. Trauma: definizione e origine del termine
- 1.2. Definizione di trauma psicologico: cenni storici
- 1.3. Disturbo post traumatico da *stress* e trauma complesso
- 1.4. Il trauma complesso

Capitolo 2: Cervello e corpo

- 2.1. Compromissioni neurofisiologiche, neuroendocrine e dello sviluppo neurologico
- 2.2. *Stress* cronico e sistema adenoipofisi- cortico- surrenale
- 2.3. Disturbi psicosomatici
- 2.4. Studi recenti sugli effetti dello *stress*
- 2.5. *Stress*, sistema immunitario e cervello
- 2.6. Nascita della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI)
- 2.7. Lo *stress* in ottica PNEI

Capitolo 3: Trauma, mente e corpo

- 3.1. Le malattie autoimmuni
- 3.2. Studi recenti e risultati
- 3.3. Eventi *stressanti* e sclerosi multipla
- 3.4. Epigenetica: nuove rivelazioni
- 3.5. La rivoluzione del modello PNEI
- 3.6. Terapie integrate in ottica PNEI

Conclusioni

INTRODUZIONE

“Non essere triste per le avversità della vita, perché lo spirito ha potere sul corpo e può farti ammalare sino a condurti alla morte.” Galeno di Pergamo (Boudon-Millot, 2020 p.17)

Con queste parole, Galeno di Pergamo, medico dell'imperatore romano Marco Aurelio, si rivolgeva, nel II secolo d. C., ad un suo discepolo che abitava a Pergamo, sua città natale dell'Asia Minore.

Sembra incredibile come quasi duemila anni dopo ci si interroghi ancora sulla relazione ormai appurata tra mente, cervello e corpo. Se duemila anni fa questa era solo un'ipotesi, ora grazie ai numerosi studi e all'avvento di strumenti ed esami di laboratorio sempre più sofisticati si può affermare con assoluta certezza l'esistenza di tale relazione.

Può un'infanzia costellata da traumi ripetuti influenzare l'insorgenza di una malattia in età adulta?

In che modo il corpo reagisce ad una serie di eventi stressanti e ripetuti sperimentati durante lo sviluppo?

Sono queste le domande che mi hanno guidato durante tutta la stesura dell'elaborato. Spinta da curiosità personale, mi sono addentrata in un bosco fitto e greve, fatto non solo di studi, ricerche, teorie e dati ma anche di ricordi intimi talvolta dolorosi.

Ho sviluppato il discorso lungo un *continuum* che parte dal primo capitolo nel quale ho descritto quelle che sono le caratteristiche di un trauma, concentrandomi poi nello specifico sul trauma complesso, occorso come esito di tutte quelle situazioni gravose vissute durante l'infanzia, sia in forma diretta come abusi sessuali, violenza fisica, psicologica e/o trascuratezza, sia in forma indiretta come una situazione familiare disagiata e/o accompagnata da alcolismo, tossicodipendenza, malattie psichiatriche dei genitori o violenze subite o a cui si è assistito (Dong, Anda, Felitti, Dube., Williamson, Thompson, Loo, Giles 2004).

Nel secondo capitolo, seguendo il filo logico che mette in relazione cervello e corpo, ho concentrato la mia attenzione sugli effetti che il trauma complesso e gli eventi stressanti ripetuti durante l'età dello sviluppo, comportano non solo in campo psicologico ma anche a livello di tutti i sistemi organici dell'individuo, quello endocrino, quello nervoso e quello immunitario. È in questo preciso momento del *continuum* che si inserisce la psiconeuroendocrinoimmunologia, ovvero il nuovo nascente paradigma che propone una visione dell'individuo non più caratterizzato da sistemi distanti e indipendenti tra di loro ma

da sistemi profondamente integrati nei quali le alterazioni di uno influenzano, secondo un meccanismo a cascata, le funzioni dell'altro.

Nel terzo e ultimo capitolo ho approfondito in particolare quelle che sono le alterazioni riguardanti il sistema immunitario a seguito di situazioni di *stress* cronico accennando brevemente a quelli che sono i possibili fattori predisponenti per l'insorgenza delle malattie autoimmuni e ad una possibile terapia integrata in ottica PNEI per tali patologie.

CAPITOLO PRIMO: TRAUMA E CORPO

1.1. Trauma: definizione e origine del termine

La parola trauma deriva dal greco *trauma-tos* che significa ferita, lacerazione, rottura violenta. Si tratta di un concetto derivato dalla medicina e indica una ferita o un danno che compromette le funzioni di un organo o di un processo fisico. È quindi, secondo la tradizione medica, un evento in una determinata parte del corpo, che risulta evidente e visibile a terzi. Il termine trauma fu inizialmente utilizzato dalla patologia medica e chirurgica per indicare uno shock meccanico causato da un agente fisico esterno che in modo rapido e violento agisce su una parte del corpo di un individuo (Zennaro, 2011).

Questa connotazione del termine, può essere applicata anche alla psicologia, poiché, alla pari della descrizione prettamente medica, definisce il trauma come una ferita della psiche umana, uno shock violento, esercitato da un agente esterno e che causa una massa di stimoli perturbanti tale da disarticolare la capacità di elaborazione psichica dei contenuti emotivi ad esso associati (Zennaro, 2011).

Quando si parla di trauma, in termini generali, ci si riferisce ad un episodio improvviso, insolito, che turba, provoca dolore, disorienta l'individuo che lo subisce e davanti al quale si sente impotente e inerme come se fosse bloccato e incapace di reagire.

L'individuo che subisce un trauma di tipo psicologico non mostra segni evidenti nell'immediato di una manifestazione esteriore tangibile. Non riporta segni sul corpo associabili simultaneamente a danni fisici visibili da terzi. Le conseguenze di un trauma psichico inizialmente sono più interne che esterne. Causano, in questo senso, una rottura dell'integrità del Sé dell'individuo traumatizzato. Ciò porta tale individuo ad una riduzione sostanziale delle sue funzioni psichiche tale da impedirgli di svolgere quelle che sono le sue attività ordinarie nella maggior parte degli ambiti che lo vedono coinvolto, quali aspetti dinamico – relazionali (Zennaro, 2011).

Le esperienze traumatiche alterano senza dubbio l'equilibrio di tutti quegli ambiti, psicologico, biologico e sociale che caratterizzano l'esistenza di un individuo.

Chi subisce un trauma ne subisce il suo stesso ricordo. Il ricordo di un trauma danneggia inesorabilmente la vita dell'individuo in questione.

Come precedentemente affermato, il trauma danneggia l'integrità del soggetto, mette a dura prova la sua omeostasi, ossia quella tendenza innata di un individuo all'equilibrio sia fisico che psichico. Quando tale equilibrio viene a mancare, l'unica modalità di risposta dell'intero

sistema è quella di attivarsi, trascurando la regolazione e mettendo in atto diverse strategie mirate alla sopravvivenza (Caretto, Craparo, 2008).

1.2. Definizione di trauma psicologico: cenni storici

Quando si parla di trauma non si può far riferimento ad un'unica tipologia. Diverse sono le modalità con cui un trauma può verificarsi. Si possono individuare traumi con durata limitata nel tempo, improvvisi, caratterizzati dall'impreparazione della vittima a tale evento (es. un incidente, un disastro naturale, una violenza sessuale), oppure traumi ripetuti, sequenziali caratterizzati da eventi ricorrenti e cumulativi (es. esperienze vissute giornalmente dal personale sanitario durante la pandemia da Covid 19) e ancora si possono individuare traumi complessi, eventi traumatici multipli, cronici e ripetuti nel tempo, con esordio nella prima infanzia e di natura molto spesso interpersonale (es. maltrattamenti o abusi fisici e psicologici su minori o ripetuta esposizione a scene di violenza in famiglia). (Khan, 1964; Heimann, 1975; Terr, 1991).

In questo elaborato, mi focalizzerò soprattutto sul trauma complesso, esito di traumi interpersonali, ovvero casi di maltrattamento psicologico, trascuratezza, separazione dai genitori, perdita traumatica e comportamento sessuale inappropriato, ma, prima di entrare nel vivo dell'argomento farò una breve citazione di quelle che sono state le teorie di alcuni autori importanti che hanno dedicato i loro studi al tema.

Nel modello freudiano il trauma psichico legato alla dimensione sessuale inizialmente viene considerato come frutto di un evento realmente accaduto nell'infanzia (Freud, 2011). Solo più tardi lo stesso autore parlerà non più di ricordi di eventi reali ma di fissazione inconscia di pulsioni sessuali che esitano in nevrosi traumatiche. Nel 1897 Freud abbandona anche la cosiddetta "teoria della seduzione" infantile traumatica e fonda le sue analisi sulla "teoria del conflitto". Dunque, in termini freudiani classici si parla di trauma quando l'evento violento provoca una rottura di quella barriera psichica protettiva che di norma respinge in maniera efficace gli stimoli dannosi (Lingiardi, 2001).

Van der Kolk riferendosi alla teoria di Freud afferma: “Secondo Freud, non sono i ricordi effettivi del trauma infantile a scindersi dalla coscienza, bensì i desideri sessuali e aggressivi inaccettabili del fanciullo che minacciano l'ego e motivano l'insorgere di difese contro la coscienza attiva di questi desideri. (...) da quel momento in poi Freud sostenne che i disturbi della memoria e le riattualizzazioni riscontrate nell'isteria non fossero il risultato dell'incapacità di integrare dati nuovi in schemi di significato preesistenti, bensì che emergessero dalla repressione attiva di idee e impulsi conflittuali aggressivi e sessuali, che

ruotano attorno al complesso di Edipo che ha luogo approssimativamente attorno ai cinque anni di età”. (Van der Kolk, 1996, trad. it. 2004, p. 144).

Secondo Ferenczi (Ferenczi, 1932) il trauma invece è considerato come il risultato di una violenza psichica perpetuata da un adulto nei confronti del bambino. Nella sua opera *“Confusione delle lingue tra adulti e bambini”* afferma che «le persone si ammalano per qualcosa che è loro accaduto e non per quello che immaginano sia loro accaduto» (Lingiardi, 2001).

Non solo una confusione di linguaggi tra i due attori, ma soprattutto il diniego da parte dell’adulto davanti alla disperazione del bambino, portano quest’ultimo a mettere in dubbio le sue percezioni e di conseguenza producono la paralisi del suo pensiero.

Pierre Janet mette in relazione trauma, dissociazione e meccanismi della memoria riferendosi agli effetti che le emozioni violente hanno sullo sviluppo psicologico dell’individuo traumatizzato (Van der Hart, Nijenhuis e Steele, 2011). Il punto fondamentale della teoria patogenetica di Janet è che la memoria legata al trauma non viene rimossa perché insopportabile per il soggetto, ma viene registrata nella mente senza tuttavia integrarsi nella sintesi personale attraverso la funzione di realtà (Liotti, Farina, 2011).

Per Melanie Klein il trauma è non integrazione, è permanenza o slittamento nella posizione schizoparanoide in un continuo oscillare tra oggetto buono e oggetto cattivo e in un agire in modo discontinuo tra affettività e attività fantasmatica.

A differenza degli autori sopra citati, altri autori come Winnicott e Bowlby spostano il loro interesse dal singolo episodio traumatico, verso una serie di episodi caratterizzati da incapacità ripetuta da parte dei genitori di soddisfare le esigenze sia fisiche che emotive del bambino.

È a partire da Winnicott (Winnicott, 1956) che il trauma viene rivisto come fatto reale, esito di carenze ambientali da parte dei caregivers incapaci di holding, sostegno e responsività. Non si tratta più di un evento singolo, bensì di una serie di fallimenti nell’ambiente relazionale primario del bambino che determina le condizioni fondamentali per un’evoluzione sana ed equilibrata. Per Winnicott fondamentale è il rapporto, sin dalle prime ore di vita del bambino, con una madre “sufficientemente buona” che si prenda cura di quelle che sono le sue esigenze primarie.

Anche Bion nel descrivere il trauma lo riconduce ad un’assenza di reverie materna (Bion, 1962), la cui mancanza porta il bambino a non saper simbolizzare gli elementi beta, stimoli interni ed esterni che senza un adeguato contenitore non vengono compresi e digeriti.

Stesso significato acquisiscono i fallimenti empatici di cui parla Kohut (Kohut, 1971).

Per sintetizzare, il pensiero generale di questi autori è che il trauma è l'esito dell'incapacità delle figure di accudimento di soddisfare le necessità psicologiche del bambino.

È però Bowlby, nella sua "Teoria dell'attaccamento" a cui ha dedicato l'intera vita, che afferma radicalmente che il comportamento disturbato dei bambini è da intendersi come risposta a esperienze di vita reali, alla trascuratezza, alla brutalità e alla separazione, piuttosto che come il prodotto di fantasie sessuali infantili. Per Bowlby la soggettività del bambino si forma in relazione ai legami che si instaurano nelle relazioni con le figure di attaccamento e che quindi ne determinano lo sviluppo psicologico. Bowlby si concentra particolarmente su quelle esperienze di separazione e perdita e sulle loro conseguenze nello sviluppo della personalità affermando l'impossibilità di conoscere appieno un individuo senza tener conto del suo ambiente di crescita.

Intorno agli anni Settanta si manifesta quindi un fondamentale passaggio, da ciò che riguarda lo studio del mondo interiore del bambino, a ciò che invece riguarda le relazioni che lo stesso bambino ha con le sue figure di attaccamento e con l'ambiente che lo circonda.

1.3. Disturbo post traumatico da *stress* e trauma complesso

Tutta la letteratura scientifica si è sempre dibattuta sulla possibile relazione tra danno fisico e danno psichico arrivando in epoca moderna ad individuare nel concetto di trauma un aggregato di elementi sia psicologici che fisici strettamente interconnessi tra loro.

Il trauma può essere l'esito di circostanze naturali o di eventi originati dall'uomo, può essere scatenato da un unico evento o una serie di eventi cumulati e ripetuti, manifestarsi in modo acuto, macroscopico o in modo quasi impercettibile, può produrre danni in base alle differenti caratteristiche degli eventi, alle caratteristiche delle vittime come età, aspetti psicologici, temperamento, predisposizione genetica, modulazione epigenetica, resilienza, esperienza (Skelton, et. All, 2012), in base al funzionamento dei caregiver e alla presenza o meno di un sostegno sociale di consolazione e conforto. Ciò che accomuna le situazioni traumatiche è il fatto di essere descritte come esperienze soverchianti, non prevedibili o gestibili, che suscitano impotenza, perdita di controllo, annichilimento, che alterano le comuni operazioni di difesa e di coping, destabilizzano l'integrità della coscienza (Andreasen, 1985; Crocq, 1999; Herman, 1992), non sono elaborabili e integrabili, interrompono la continuità del Sé, invalidando gli schemi di significato che organizzano l'esperienza di chi si è (Bromberg, 2012). Van der Kolk sostiene che: "...eventi traumatici distinti ed isolati possono produrre risposte biologiche e comportamentali discrete [...] ma non obbligatoriamente deve venir coinvolta l'intera identità dell'individuo [...]" (Van der

Kolk, McFarlane, Weisaeth, 1987 1996, pp. 203- 213). Personalità mature, integre e ben strutturate reagiscono meglio agli eventi traumatici rispetto a quelle già compromesse dall'infanzia esposte a continui e ripetuti stimoli stressanti. Più un individuo è giovane maggiori sono le possibilità di sviluppare conseguenze avverse nello sviluppo successivo della struttura di personalità. Elementi come l'attaccamento, il rapporto madre bambino, le disfunzionalità o le patologie del caregiver e del sistema famiglia, la violenza domestica, l'abuso e la trascuratezza, comportano un effetto pervasivo sui processi regolativi biologici e psicologici. L'assenza di un sicuro sostegno esterno in questi casi porta la vittima all'utilizzo di stili difensivi e di coping primitivi, disturbi dell'identità, difficoltà nella regolazione degli stati affettivi interni e delle risposte comportamentali agli *stressors* esterni (Terr, 1991). Le condizioni che provocano i danni più grandi in età evolutiva sono quelle più nascoste, più inabissate, quelle prive di sostegno da parte sia della famiglia che della società e che sono quindi più difficilmente individuabili senza un'osservazione attenta e scrupolosa. Per fare un'analisi attenta del quadro è necessario tener conto di tutte quelle situazioni vissute durante l'infanzia, sia in forma diretta come abusi sessuali, violenza fisica, psicologica e/o trascuratezza, sia in forma indiretta come una situazione familiare disagiata e/o accompagnata da alcolismo, tossicodipendenza, malattie psichiatriche dei genitori o violenze a cui si è assistito (Dong, Anda, Felitti, Dube., Williamson, Thompson, Loo, Giles 2004). È quindi d'obbligo porre una grande attenzione ad ogni forma di maltrattamento più subdola e celata che possa modificare o interferire con l'evoluzione psichica anche se non necessariamente legata ad una violenza di tipo fisico. Maltrattamenti e abusi infantili sono associati ad una percentuale elevata sia di psicopatologie con esordio durante lo sviluppo, sia di psicopatologie manifestate successivamente nel corso della vita (Lanius, Brand, Vermetten, Frewen, Spiegel 2012). Molti dei bambini che hanno vissuto eventi traumatici ripetuti hanno mostrato almeno un'altra diagnosi come un disturbo dell'umore, di ansia o un comportamento dirompente e più l'esposizione a tali *stressors* è perdurata nel tempo, più questi sintomi si sono manifestati (Coperland, Keeler, Angold, Costello, 2007). Gli studi hanno dimostrato come le diverse forme di maltrattamento infantile influiscono nello sviluppo di difficoltà croniche e importanti nella regolazione delle emozioni e del comportamento, nell'attenzione e nei processi cognitivi, nelle relazioni interpersonali e nelle attribuzioni di significato alle proprie e altrui emozioni, manifestando talvolta sintomi e stati dissociativi in età evolutiva (D'Andrea, Ford, Stolbach, Spinazzola, Van der Kolk, 2012). Quando nel 1980 è stato introdotto il Disturbo Post Traumatico da *Stress* nel DSM-III, eventi traumatici e disturbi psichici sono stati messi in connessione (Ellenberger, 1970;

Herman, 1992), anche se da subito si è rivelata la carenza di attenzione nei confronti dei traumi cumulativi, interpersonali e vissuti durante lo sviluppo. Da questa carenza è nata la necessità di creare proposte di inquadramento diagnostico più estensive che comprendessero l'osservazione di tali traumi. Vengono proposti quindi strumenti come il *Complex Post Traumatic Stress Disorder* (Herman, 1992; Van Der Kolk, McFarlane, Weisaeth, 1996) o il DESNOS, *Disease of Extreme Stress Not Otherwise Specified* (Van Der Kolk, McFarlane, Weisaeth, 1996) che hanno allargato il campo a tali tipologie di trauma proponendo sindromi caratterizzate da somatizzazioni, alterazioni della coscienza e della regolazione delle emozioni e soprattutto ipotizzando una patogenesi proprio basata sull'effetto di disintegrazione delle funzioni mentali superiori come causa delle esperienze traumatiche. Si è notato infatti come fattori di *stress* traumatici vissuti in una fase precoce dello sviluppo siano predittivi di una vasta gamma di sintomi e disturbi come sindromi depressive, PTSD (*Post Traumatic Stress Disorder*), disturbi dissociativi, somatoformi, del comportamento alimentare, da uso di sostanze, del sonno, di personalità, e più in generale di disregolazione delle emozioni, aggressività e problemi interpersonali (Lingiardi, Mucci, 2014; Van der Hart, Nijenhuis, 2009).

1.4. Il trauma complesso

Come ho accennato precedentemente le esperienze che caratterizzano le relazioni primarie di cura e accudimento sono molto significative per il bambino. In base a come esse si sviluppano possono influenzare in modo positivo lo sviluppo psicologico del bambino o minare lo stesso in modo pericoloso.

Tra le esperienze traumatiche stressanti quelle che impattano maggiormente sui bambini sono proprio quelle che si sviluppano all'interno delle relazioni primarie.

Si è parlato nel paragrafo prima del fatto che un grosso limite nella diagnosi di PTSD è quello di non considerare l'impatto evolutivo del trauma infantile e di non annoverare quelli che vengono definiti traumi impersonali, cioè quei casi di maltrattamento psicologico, trascuratezza, separazione dai genitori, perdita traumatica e comportamento sessuale inappropriato (Caretto; Craparo; Schimenti, 2013). Queste sono infatti forme di trauma che non corrispondono alla definizione di evento traumatico formulata nel DSM- IV- TR, cioè esperienze che implicano "morte, o minaccia di morte, o gravi lesioni, o una minaccia dell'integrità fisica propria e di altri" (APA, 2000). La conseguenza è che ai bambini non viene diagnosticato un disturbo post traumatico da *stress* a meno che non siano stati esposti

anche ad eventi definiti come traumatici, nonostante presentino sintomi chiari del PTSD (Ibidem).

Questa carenza di specificazione ha spinto Van der Kolk (van der Kolk, Pynoos, Cicchetti, Cloitre, D'Andrea, Ford, Teicher, 2009) a dar vita ad una classificazione più dettagliata e ampia degli eventi traumatici, che facesse riferimento anche a quelle esperienze traumatiche e stressanti vissute prima del manifestarsi dei sintomi tipici del Disturbo Post Traumatico. Van der Kolk ha quindi dato al trauma complesso una nuova etichetta diagnostica: “disturbo traumatico dello sviluppo” (Ibidem).

La ripetuta esposizione a traumi interpersonali, porta, secondo questa nuova proposta diagnostica, a compromettere diverse aree del funzionamento del bambino.

Sono state individuate 7 aree che subiscono una forte compromissione: (Cook, Spinazzola, Ford, Lanktree, Blaustein, Cloitre, M. & Mallah, 2017)

1. Attaccamento

Poiché le situazioni di abuso, trascuratezza, violenza fisica e psicologica avvengono all'interno della famiglia, la relazione di attaccamento si tramuta per questi bambini in una ripetuta esperienza traumatica. Costantemente esposti a tali esperienze, senza poterne talvolta prevedere gli esiti, questi bambini presentano difficoltà a livello comportamentale, emotivo e cognitivo.

2. Funzioni biologiche

A livello biologico questi bambini manifestano problemi evolutivi nell'area senso-motoria, nella regolazione delle funzioni corporee, nel ritmo sonno-veglia, nell'alimentazione, analgesie, problemi di coordinazione, equilibrio e tono muscolare, disturbi somatoformi o insorgenza di problemi fisici come le malattie autoimmuni.

3. Regolazione affettiva

I bambini che hanno subito traumi complessi spesso trovano molta difficoltà nell'esprimere e regolare le proprie emozioni e quelle degli altri.

4. Dissociazione

Possono manifestarsi sintomi di depersonalizzazione, alterazione dello stato di coscienza, derealizzazione, amnesie, la non integrazione di esperienze, emozioni e sensazioni.

5. Controllo del comportamento

I bambini esposti a traumi complessi presentano difficoltà nel controllo degli impulsi, possono reagire in modo eccessivo a stimoli minacciosi, presentano aggressività verso sé stessi e verso gli altri, talvolta manifestano comportamenti patologici di autoconsolazione,

stereotipie motorie, tendenza all'opposizione, iperattività o prolungate immobilizzazioni, disturbi dell'alimentazione, abuso di sostanze, etc.

6. Funzioni cognitive

Eventi traumatici cronici espongono tali bambini al rischio di sviluppare difficoltà nella regolazione dell'attenzione, difficoltà di apprendimento, problemi nello sviluppo del linguaggio, deficit nell'organizzazione e nella pianificazione.

7. Senso del Sé

Spesso a seguito di traumi ripetuti i bambini sviluppano un carente senso del Sé, spesso sentimenti di vergogna, colpa e bassa autostima pervadono la loro mente. Si sentono impotenti, sbagliati. Sviluppano un profondo senso di sfiducia sia in sé stessi che negli altri, che spesso vengono ipercriticati o allontanati o esageratamente ricercati.

Oltre ai sintomi tipici del PTSD legato ad un singolo evento traumatico, nel trauma complesso, dunque, si possono riscontrare una serie di altri sintomi come coscienza alterata e sintomi dissociativi che alterano il funzionamento dell'individuo sul piano biologico, del comportamento, fisiologico, nelle relazioni, nell'identità e nella struttura del proprio Sé.

La gravità di tutti questi sintomi è solitamente proporzionale alla giovane età in cui l'individuo è stato esposto agli eventi traumatici, alla gravità degli eventi e alla durata di tale esposizione. Ciò è strettamente legato, come si può intuire, alla possibilità di riconoscere precocemente i segnali relativi al trauma per poter procedere quanto prima con un intervento clinico adeguato (Van der Kolk, 2005).

-
- 1. Alterazioni nella regolazione delle emozioni e del comportamento:** a) Alterazione nella regolazione delle emozioni; b) difficoltà di modulazione della rabbia; c) Comportamenti autolesivi; d) Comportamenti o preoccupazioni suicidarie; e) Difficoltà nella modulazione del coinvolgimento sessuale; f) Tendenza eccessiva a comportamenti a rischio (scarsa capacità autoprotettiva)
 - 2. Disturbi della Coscienza e dell'Attenzione:** a) Amnesia; b) episodi dissociativi transitori, depersonalizzazione
 - 3. Somatizzazioni:** a) Disturbi al sistema digerente; b) Dolori cronici; c) Sintomi cardiopolmonari; d) Sintomi da conversione e) Sintomi da disfunzioni sessuali
 - 4. Alterazioni della percezione di sé:** a) senso di impotenza e scarsa efficacia personale; b) sensazione di essere danneggiati; c) senso di colpa e di responsabilità eccessivi; d) vergogna pervasiva; e) idea di non poter essere compresi; f) minimizzazione
 - 5. Alterazioni nella percezione delle figure maltrattanti:** a) tendenza ad assumere la prospettiva dell'altro; b) idealizzazione del maltrattante; c) timore di danneggiare il maltrattante
 - 6. Disturbi Relazionali:** a) Incapacità o difficoltà ad avere fiducia negli altri; b) Tendenza ad essere rivittimizzato; c) Tendenza a vittimizzare gli altri
 - 7. Alterazioni nei significati personali:** a) disperazione e senso di inautenticità; b) visione negativa di sé; c) perdita delle convinzioni personali
- (van der Kolk et al. 2005)
-

Tabella 1.1. Criteri diagnostici per il DPTS complesso o DESNOS, (Van der Kolk et al., 2005).

L'American Psychiatric Association nel maggio del 2011, rifiutando di inserire la diagnosi di Trauma dello sviluppo nel DSM e rinunciando di fatto al riconoscimento di una serie di disturbi ad esso legato in un unico quadro clinico diagnostico, afferma che l'idea che le esperienze negative accadute nella prima infanzia portino a sconvolgimenti significativi nello sviluppo è più un'intuizione clinica che un fatto sostanziato dalla ricerca. Secondo l'APA non ci sono prove della presenza di danni evolutivi causati, nel tempo, da qualche tipo di sindrome traumatica.

Attualmente, autorevoli clinici, ricercatori e studiosi sono coinvolti in un acceso dibattito per il riconoscimento di una diagnosi ufficiale da Trauma Complesso all'interno del DSM 5. Infatti, molte traiettorie evolutive che generano da storie di traumatizzazione cronica vengono ancora riconosciute e diagnosticate dal DSM 5 come Disturbi Dissociativi, Disturbi di Personalità e Disturbi Psicotici, ma molte altre manifestazioni sintomatologiche potrebbero essere meglio spiegate se collocate all'interno della cornice del Trauma Complesso, includendo nella diagnosi anche l'eziologia e la storia della persona.

Alla luce di quanto detto ci si può ben rendere conto che il campo di indagine di tutta la sintomatologia derivante dall'esposizione ripetuta a esperienze traumatizzanti sia enorme e variegata. In questo elaborato mi focalizzerò su quelle che sono le principali alterazioni a

livello neurofisiologico e biologico affrontando nel secondo capitolo proprio quelle modificazioni derivanti da aspetti traumatici che vedono coinvolti corpo, cervello e mente non più come elementi separati e indipendenti ma come sistema unico di lettura e di comprensione dell'influenza che ognuno di essi ha sull'altro.

CAPITOLO SECONDO: CERVELLO E CORPO

2.1. Compromissioni neurofisiologiche, neuroendocrine e dello sviluppo neurologico

Nel suo libro “*Stress traumatico*” del 2007 Van der Kolk sostiene che ciò che è alla base del trauma psichico è il fatto che può modificare un individuo sia a livello psicologico che a livello biologico (Van der Kolk, 2007).

Ogni esperienza traumatica implica una valanga di emozioni, talvolta così intense da diventare una minaccia per l'integrità mentale e psicologica (Bromberg, 2012). Come afferma Porges nella sua teoria polivagale¹ in tutte le condizioni traumatiche sono compromessi il funzionamento neurofisiologico e le funzioni neuroendocrine (Heim, Owens, Plotsky, Nemeroff, 1997; Mcburnett, Lahey, Rathouz, Loeber, 2000), ma è nello sviluppo caratterizzato da traumi ripetuti che si determina anche un danno dello sviluppo (Dube, Felitti, Dong, Chapman, Giles, Anda 2003). Lo *stress* cronico altera il meccanismo soglia/spengimento. Chi subisce uno *stress* cronico si trova costantemente in uno stato di

¹ La teoria polivagale di Porges (Porges, 2001) collega l'evoluzione del sistema nervoso autonomo all'esperienza affettiva, all'espressione emozionale, alla mimica del viso, alla comunicazione vocale e all'effettivo comportamento sociale. Il sistema nervoso autonomo funziona primariamente a un livello subcosciente e si divide tradizionalmente in due sottosistemi, il simpatico e il parasimpatico che innervano i visceri in modo bilanciato. L'ordine filogenetico in cui questi circuiti neurali sono comparsi nei mammiferi rappresenta una gerarchia di risposta, per cui i circuiti neurali più recenti inibiscono quelli più arcaici, ma, in caso di fallimento delle funzioni più evolute subentrano le funzioni primitive normalmente inibite. Se l'ambiente è percepito come sicuro allora l'intero organismo è regolato in modo da promuovere la ristorazione e lo scambio sociale (incremento dell'attività del vago mielinico che rallenta il battito cardiaco, inibisce il meccanismo attacco-fuga, interrompe la risposta allo *stress* dell'asse ipotalamo – ipofisi – surrene). Se invece è percepito un pericolo, si attiva il sistema simpatico, facilitando le reazioni di evitamento attivo, in modo da attaccare o fuggire. Ma in caso di eccessiva attivazione, il sistema simpatico può portare a reazioni disadattive nel senso dell'iper-arousal: panico e blocco ipertonico (“*freezing*”). Quando il pericolo di vita è enorme, insormontabile e soverchiante, le reazioni di attacco o fuga non sono praticabili. Vengono attivate, tramite il sistema più arcaico (dorso-vagale o vago non mielinizzato) le reazioni di evitamento passivo (dissociazione e immobilità ipotonica o “*feigned death*”) che hanno un significato adattivo in quanto di sottomissione o di ‘morte apparente’ con il corpo che diventa floscio e immobile per prevenire un ulteriore attacco (ci sono animali che non sono programmati ad aggredire prede che non si muovono).

allarme a causa del quale in alcune circostanze sviluppa un'ipersensibilità e allo stesso tempo una fragilità verso gli stimoli ambientali o al contrario non reagisce e non riconosce le situazioni minacciose. Quando un individuo si trova in uno stato di allarme, il sistema nervoso simpatico si attiva, si alzano i valori di adrenalina e cortisolo nell'organismo e si verifica uno stato di iperattivazione. Lo stato di spegnimento invece è caratterizzato da una riduzione nella secrezione del cortisolo, dall'attivazione del tono vagale e dalla produzione di endorfine. Ciò porta ad una attenuazione del dolore, del senso del tempo, dello spazio e della realtà che anticipa lo stato dissociativo. Spesso ipereccitazione e dissociazione si alternano passando cioè da situazioni di ipereccitazione a situazioni di iper-adattamento a dissociazione (Perry, Pollard, Blaicley, Bakerw, Vigilante, 1995). Negli individui che hanno già vissuto esperienze traumatiche il livello del cortisolo di base è già alto. Questo fatto è ritenuto un fattore determinante nell'eccesso di apoptosi neuronale, in alcune aree dell'ippocampo indispensabili per l'integrazione della memoria. Ciò comporta un'inefficienza proprio in queste aree nello svolgere la loro funzione. Più elementi portano alla correlazione tra abusi precoci e difficoltà di maturazione del sistema limbico. Gli abusi precoci e ripetuti portano alterazioni neurobiologiche durature che compromettono le capacità di stabilità affettiva, di tolleranza allo *stress*, di memoria e influiscono sullo sviluppo di disturbi (Shore, 2013; Shore, 1996)

Nel modello neurobiologico interpersonale Shore afferma che struttura e funzioni di mente e cervello sono modellate dalle esperienze sociali, soprattutto quelle che riguardano le relazioni emotive con le figure di attaccamento fin dalla nascita: «[...] l'auto-organizzazione del cervello in via di sviluppo si verifica nel contesto di una relazione con un altro sé, un altro cervello [...]» (Shore, 2013, p. 37). Questo sembra confermare ciò che gli studi di neuroimaging hanno evidenziato, cioè che le lesioni neurologiche a seguito di traumi dello sviluppo dipendono anche dal periodo in cui accadono (Andersen, Tomada, Vincow, Valente, Polcari, Teicher, M. H. 2008; Hecht 2014; Mcburnett, Lahey, Rathouz, Loeber, 2000) e da quanto sono intense. Infatti, esperienze negative moderate attivano l'emisfero destro, ma sono soprattutto quelle intense che lo iper attivano favorendo un processo di apoptosi cellulare (Shore, 2001; Shore, 2002).

2.2. Stress cronico e sistema adenoipofisi- cortico- surrenale

Quando il corpo è esposto a pericoli o minacce si attivano una serie di modificazioni fisiologiche che prende il nome di risposta di *stress* o semplicemente *stress*. Tutti gli agenti stressanti, o *stressors* producono essenzialmente lo stesso pattern di modificazioni a livello

fisiologico, sia quando questi *stressors* sono di tipo psicologico come la perdita di una persona cara o una situazione di disagio lavorativo, sia quando sono di tipo fisico come, per esempio, una lunga esposizione al freddo. Tuttavia, quello che rappresenta il maggior rischio di sviluppare problemi di salute in seguito alla sua sperimentazione, è quello di tipo psicologico cronico (Pinel, Barnes, 2018).

Lo studioso che descrisse per la prima volta la risposta di *stress* fu Hans Selye, medico e scienziato canadese di origine austriaca, che, nel 1943 ne sottolineò la duplice natura (Selye, 1956). Infatti, se nel breve termine, lo *stress* produce cambiamenti di tipo adattivo utili a rispondere in modo adeguato all'agente stressante, nel lungo termine, invece, un'esposizione prolungata a tali agenti provoca modificazioni di tipo maladattivo.

Selye attribuì la risposta di *stress* all'attivazione del sistema adenoipofisi-corticale del surrene caratterizzata da un aumento fisico e funzionale (ipertrofia) della parte della ghiandola surrenale chiamata corteccia o corticosurrenale e da una riduzione (atrofia) del timo, la ghiandola posta dietro lo sterno che svolge un ruolo fondamentale nel sistema immunitario, e delle ghiandole linfatiche. Egli concluse che gli agenti stressanti che agiscono sui circuiti nervosi stimolano il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo da parte dell'adenoipofisi; ciò stimola a sua volta il rilascio dei glucocorticoidi dalla corticale del surrene, i quali producono infine molte delle componenti della risposta di *stress* (Nicolaidis et al., 2014; Shirazi et al., 2015; Spiga et al., 2014).

A seguito degli esperimenti condotti su animali da laboratorio, Selye, nel 1936, con un articolo pubblicato sulla già prestigiosa rivista scientifica britannica "Nature" (Selye, 1936) descrisse tre fasi dello *stress*: di allarme, di resistenza e di esaurimento.

Nella fase di allarme, l'organismo mette in gioco le sue difese attivando sia l'asse ipofisi-cortico- surrene sia l'altra parte del surrene, chiamata midollare, che produce adrenalina e noradrenalina.

Durante la fase di resistenza, se la situazione stressante continua, la sovrapproduzione di cortisolo persiste e ciò ha come conseguenza la soppressione delle difese immunitarie. Nella fase di esaurimento, infine, si registra l'esaurimento della ghiandola surrenale e la morte dell'animale da esperimento, che, non più protetto dal cortisolo, presenta alterazioni della mucosa gastrica.

Selye nella sua teoria "sindrome generale di adattamento" ignorò completamente il contributo del sistema nervoso simpatico alla risposta di *stress*, affermando che gli agenti stressanti fisici e psicologici inducevano la stessa risposta generale in tutti gli individui, semplificando di fatto il funzionamento specifico del singolo davanti ad un agente

stressogeno. Tuttavia, il suo lavoro di ricerca è molto importante perché segna una svolta: chiude e, al tempo stesso, apre un'epoca (Bottaccioli, 2005). Chiude, infatti, la prima fase della fisiologia moderna sintetizzando i lavori di due grandi scienziati, C. Bernard e W. Cannon², che, per descrivere il funzionamento dell'organismo umano, introdussero i concetti di “costanza dell'ambiente interno” e di “omeostasi” (Bottaccioli, 2005). Selye, infatti, riprende questi concetti per spiegare il motivo per cui nei suoi esperimenti, gli animali da laboratorio reagivano allo stesso modo se si inoculava loro una grande varietà di sostanze nocive producendo sempre un'eccessiva quantità dello stesso ormone, il cortisolo, prodotto dalla corteccia surrenale, e, come mai, si sviluppasse una maggiore vulnerabilità alle infezioni fino ad arrivare alla formazione di ulcere gastriche. Selye arrivò dunque a teorizzare di essere di fronte all'attivazione di una risposta biologica fondamentale, non specifica e indipendente dal tipo di *stressor*, che definì “sindrome generale di adattamento”. A seguito dei risultati ottenuti, Selye giunse quindi alla conclusione che lo *stress* è un adattamento dell'organismo al cambiamento della sua omeostasi interna prodotto da uno *stressor* (Bottaccioli, 2005). Per quanto riguarda le teorie moderne relative allo *stress* invece, riconoscono il ruolo sia del sistema adenoipofisi-corticale del surrene, sia di quello del sistema nervoso simpatico-midollare del surrene come si può vedere in figura 2.1. (Carter e Goldstein, 2015; Herman et al., 2012)

² Walter Cannon tra il 1910 e il 1920 introdusse per primo il termine *stress*, sforzo, termine che fino ad allora era stato usato in ingegneria per definire lo sforzo o la tensione cui sono sottoposti i materiali, per indicare una reazione di allarme prodotta nell'organismo da uno stimolo esterno. Reazione di allarme, perturbamento dell'omeostasi, *stress*: sono questi i concetti che Selye riprende per spiegare i suoi esperimenti.

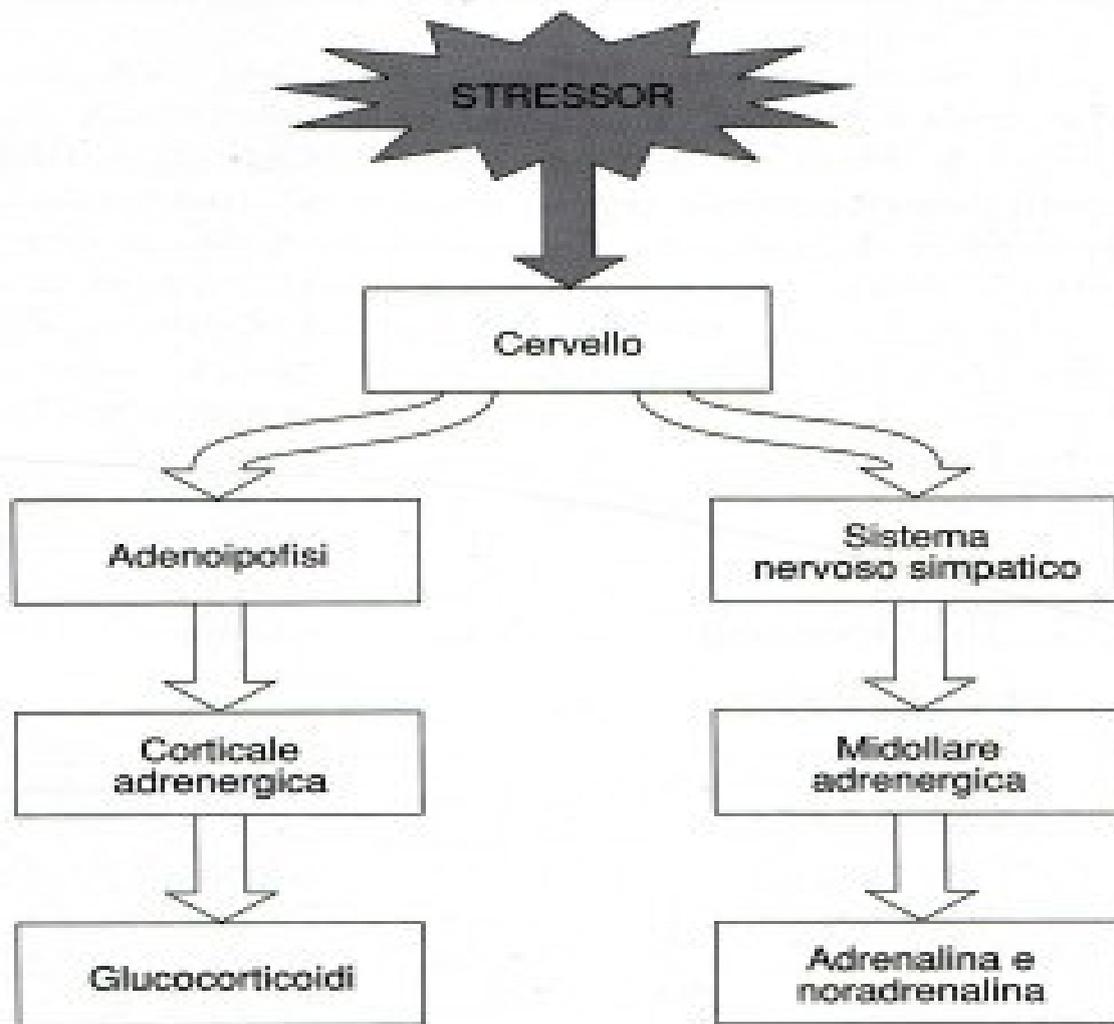


Figura 2.1. Visione a due sistemi della risposta di *stress* (Pinel, Barnes, 2020, p. 466).

2.3. Disturbi psicosomatici

La maggior parte della ricerca iniziale sullo *stress* fu condotta su animali e ancora oggi spesso si procede allo stesso modo per poi passare alla correlazione tra i risultati ottenuti su tali cavie e gli esseri umani. I primi esperimenti sullo *stress* ne prevedevano tendenzialmente forme estreme come l'esposizione ripetuta ad una scossa elettrica o lunghi periodi di immobilizzazione fisica. Situazioni "esagerate" come quelle appena descritte presentano però il problema di avere spesso un valore scientifico discutibile poiché non rappresentano le situazioni "normali" di *stress* a cui l'uomo è esposto e quindi risulta difficile trovare le giuste correlazioni (Del Forno, Compare, Cipollaro, De Luca, Iorio, Grossi, 2012).

L'interesse per gli effetti patologici dello *stress* è cresciuto in modo esponenziale con la scoperta dei ricercatori di un numero sempre maggiore di disturbi psicosomatici, cioè quei disturbi di carattere medico nei quali però i fattori psicologici sono strettamente coinvolti

(Pinel, Barnes, 2018). Con il termine “malattie psicosomatiche” si intendono quelle condizioni patologiche situate tra psiche e soma che producono sintomi funzionali e organici ma che hanno un’origine psicologica. Per somatizzazione si intende quel processo che sta alla base del disturbo psicosomatico, cioè si fa riferimento a quei contenuti psichici che si esprimono in sintomi fisici coinvolgendo i sistemi endocrino e immunitario.

Nella relazione tra *stress* e malattia molto importante risulta essere il fattore tempo. Più uno *stressor* perdura nel tempo, più cresce la possibilità che questo influenzi in modo negativo l’insorgere di un disturbo.

Acuto oppure cronico, lo *stress* e la sua durata nel tempo può comportare lo sviluppo di sintomatologie psicofisiche predisponendo l’organismo all’insorgenza di malattie, tra cui le più frequenti risultano essere quelle a carico del sistema gastroenterologico e quello cardiovascolare come, per esempio, colon irritabile e ipertensione. Come rappresentato in figura 2. 2, lo *stress* coinvolge vari sistemi dell’organismo: muscoloscheletrico, cardiovascolare, nervoso, immunitario, gastrointestinale e neuroendocrino (Del Forno et al. 2012). Questo significa che l’esposizione ad uno *stress* in modo intenso e prolungato, percepito come fortemente significativo da parte del soggetto, può comportare l’alterazione del comportamento di adattamento con conseguenti risvolti fisiopatologici. I possibili effetti negativi dello *stress* nell’insorgenza di malattie sono vari e vasti come è riportato in tabella 2. 1 (Del Forno et al. 2012).

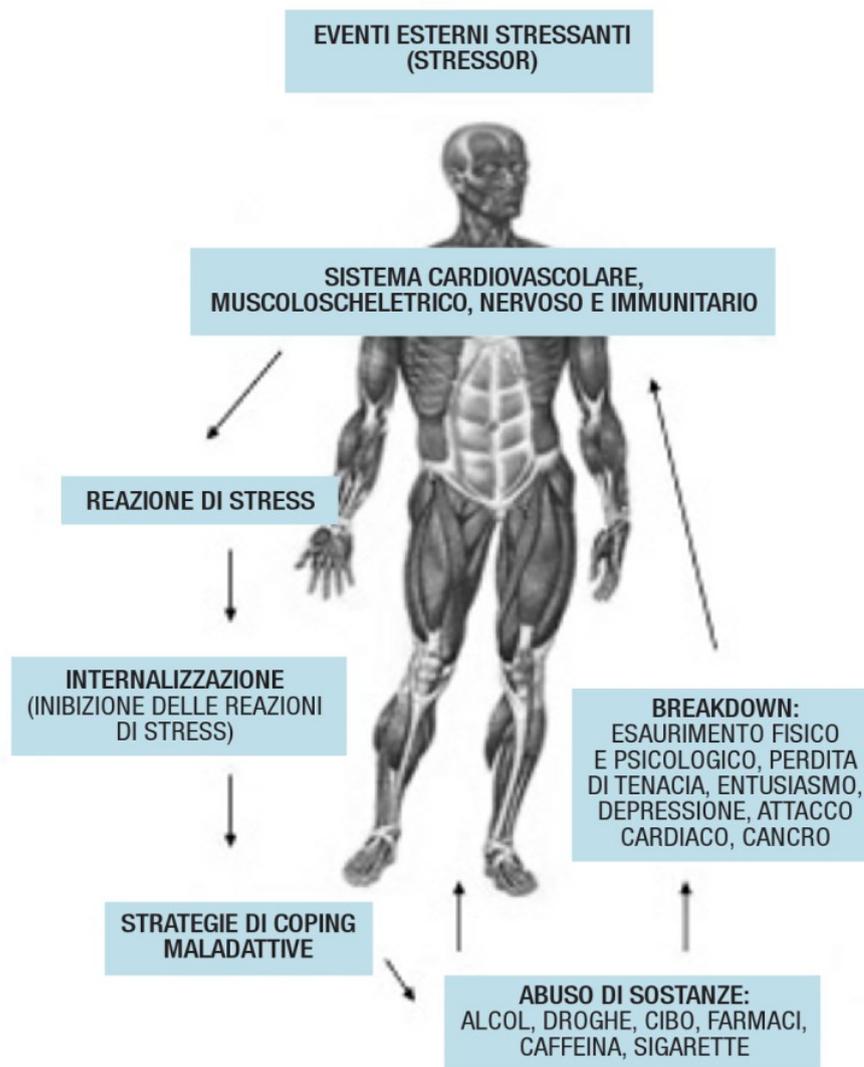


Figura 2.2. Il ciclo della reazione da *stress* (Del Forno et al., 2012, p. 10).

Nel fisico	Nella psiche	Nel comportamento
Tachicardia Senso di oppressione al petto Vertigini Dolori muscolari Serramento mandibolare e digrignamento notturno (bruxismo) Colon irritabile Senso di pienezza dopo i pasti Nausea, acidità e dolori di stomaco	Depressione Ansia Apatia Stanchezza cronica Difficoltà di concentrazione Deficit di memoria	Parlare in modo veloce, spesso “mangiando” la parte terminale delle frasi Fame eccessiva e nevrotica o inappetenza Facile irritabilità Iperattività Insonnia o continua sonnolenza Respirazione superficiale e accelerata Diminuzione del desiderio sessuale

Tabella 2.1. Possibili effetti negativi dello *stress* (Del Forno et al., 2012, p. 10).

Nei disturbi psicosomatici viene messo in atto uno dei meccanismi di difesa più arcaici con cui si esprime un disagio psichico attraverso l'utilizzo del corpo. Infatti, emozioni troppo dolorose, disturbi come ansia, depressione o sofferenza psichica nel senso più ampio del termine, troppo dolorose per essere sentite e vissute trovano la loro via di scarico nel soma che svela in modo più o meno intenso il disturbo.

Nei successivi decenni dopo la teoria della “*sindrome generale di adattamento*” di Selye, molti scienziati hanno discusso, criticato e integrato le sue ricerche, ma è grazie a lui che ci si è potuti affacciare verso un nuovo modo di procedere alla misurazione e all'oggettivizzazione delle conseguenze che possono essere osservate in un organismo vivente sottoposto all'azione di alcuni stimoli pericolosi, nocivi o vissuti soggettivamente come tali (Bottaccioli, 2005).

2.4. Studi recenti sugli effetti dello stress

Negli ultimi anni sempre più ricercatori hanno provato a far luce sull'eziologia dei disturbi somatici derivati da *stress* psicologico attraverso i moderni studi di neuroimaging. Alcune ricerche si sono focalizzate sull'indagine di come amigdala e ippocampo abbiano un ruolo importante nella nascita del disturbo psicosomatico tramite l'utilizzo della risonanza magnetica strutturale (fMRI). Grazie a questa nuova tecnologia si è potuto osservare che pazienti con disturbi di somatizzazione mostravano un volume dell'amigdala molto inferiore rispetto al gruppo di controllo mentre volume di ippocampo, totale del cervello e della sostanza grigia e bianca non mostravano significative differenze (Atmaca, Sirlier, Yildirim, Kayali, 2011). Altri studi hanno invece mostrato una disfunzione dell'ippocampo nella fibromialgia e il lobo parietale ridotto in pazienti affetti da disturbi dissociativi evidenziando sia l'importanza dello *stress* nel disturbo di dolore somatoforme, sia l'importanza di storie di abuso fisico o sessuale nella sindrome dell'intestino irritabile (García-Campayo, Fayed, Serrano-Blanco, Roca, 2009). Si è inoltre scoperto come lo *stress* abbia un ruolo molto importante nell'eziogenesi di malattie psichiatriche gravi come la schizofrenia, a causa di alterazioni che esercita a livello della corteccia prefrontale (Arnsten, 2011). Queste citate sopra sono solo alcune delle numerosissime ricerche condotte negli ultimi anni. Le ricerche sulle patologie legate allo *stress* non risparmiano nessun ambito e si sviluppano rapidamente mettendo in luce elementi sempre nuovi che ci possono aiutare a comprendere la genesi di molte patologie somatiche. Recenti studi, per esempio, hanno

dimostrato come lo *stress* sia un fattore importante nella Sindrome di Cushing³ (Sonino, Fallo, Fava, 2010) o nell'asma (Peters & Fritz, 2011), mentre riguardo all'ormai accertata relazione tra *stress* e sistema immunitario (Haque, Salma, Ahmed, 2011), alcuni studiosi (Nakata, Inagawa, Soma, 2011) ritengono che lo sviluppo di malattie causate da *stress* cronico sia dovuta alla soppressione funzionale dei macrofagi, cellule altamente specializzate e differenziate nei vari tessuti dell'organismo la cui funzione è quella di fagocitare e digerire batteri e altri organismi nocivi per l'individuo.

Nella tabella seguente sono riportati i diversi apparati e sistemi del corpo umano e i relativi disturbi psicosomatici a loro associati.

Apparati	Disturbi somatici
Apparato cardiocircolatorio	Tachicardia, aritmie, cardiopatia ischemica, ipertensione essenziale, dolore toracico non cardiaco
Apparato respiratorio	Asma bronchiale, sindrome iperventilatoria, affanno, sensazione di soffocamento
Apparato gastrointestinale	Gastrite, colite ulcerosa, ulcera peptica, dolore addominale, nausea, stipsi, diarrea, gonfiore
Sistema cutaneo	Psoriasi, acne, dermatite atopica, prurito, orticaria, secchezza della cute e delle mucose, sudorazione profusa, eruzioni, macchie, ipersensibilità cutanea
Sistema endocrino	Iper- e ipotiroidismo, morbo di Addison, sindrome di Cushing, diabete
Apparato urogenitale	Dolori mestruali, impotenza, eiaculazione precoce o anorgasmia, enuresi, difficoltà di minzione, bruciore, contrazione
Sistema muscoloscheletrico	Cefalea tensiva, crampi muscolari, torcicollo, mialgia, artrite, dolori al rachide, cefalea nucale, tensione, affaticamento, vertigini

Tabella 2.2. Panoramica degli apparati fisici e dei relativi disturbi psicosomatici associati (Compare et al., 2012, p. 30)

³ La Sindrome di Cushing (CS) è una rara condizione derivante da un eccesso di cortisolo nell'organismo. Il cortisolo è un ormone prodotto normalmente dalle ghiandole surrenali ed è fondamentale per la vita: permette di rispondere alle situazioni di *stress*, come ad esempio le malattie, e ha effetti su quasi tutti i tessuti dell'organismo. Viene prodotto in picchi, più frequenti al mattino e molto ridotti di notte. Quando l'organismo produce troppo cortisolo, a prescindere da quale ne sia la causa, ci si trova in presenza della Sindrome di Cushing. Quando la sindrome di Cushing è causata da un tumore ipofisario ci si trova in presenza della malattia di Cushing, di fatto la causa più comune della Sindrome.

Come visto negli esempi riportati sopra, fattori psicologici e somatizzazione risultano essere quindi fortemente associati nella relazione tra *stress* e malattie a carico dei diversi sistemi. I concetti, dunque, di salute e malattia sono riconducibili a diversi fattori: biologici, psicologici e sociali. Prendendo in considerazione questa visione multifattoriale si può affermare che l'eziopatogenesi di un disturbo e il suo decorso per essere compresi nella loro totalità, necessitano di un'indagine che prenda in considerazione non solo il corpo del soggetto ma anche la sua psiche e il contesto, gli eventi stressanti, l'ambiente sociale in cui l'individuo è inserito e dentro al quale mette in atto le sue risposte. Il nuovo modello che emerge prendendo come base questi assunti è il modello biopsicosociale (Engel, 1977) nel quale ogni condizione di salute o di malattia è la conseguenza dell'interazione tra fattori biologici, psicologici e sociali.

2.5. Stress, sistema immunitario e cervello

Un importante cambiamento nello studio dei disturbi psicosomatici si verifica negli anni Settanta in seguito alla scoperta del ruolo fondamentale dello *stress* nell'insorgenza di alcune malattie infettive considerate fino ad allora strettamente "fisiche". Tali scoperte hanno portato all'inizio degli anni Ottanta alla nascita di un nuovo campo di ricerca: la psiconeuroimmunologia, ovvero lo studio delle interazioni tra fattori psicologici, sistema nervoso e sistema immunitario (Pinel, Barnes, 2018). Due figure chiave di questo cambiamento sono il danese Niels Kay Jerne, padre della teoria della *selezione clonale*⁴ del

⁴ Processo che permette al sistema immunitario di rispondere in maniera specifica a un'infezione e di acquisire la cosiddetta memoria immunologica. Prima di un'esposizione a uno specifico antigene, l'organismo non è in grado di effettuare una rapida risposta, tuttavia, dopo che l'infezione è stata sconfitta, l'organismo acquista la capacità di rispondere repentinamente nel caso di una nuova infezione dello stesso. L'insieme dei linfociti comprende cellule B e T, con diverse immunoglobuline e recettori di cellule T, ma ogni linfocita B produce una singola immunoglobulina per un solo antigene e ogni singolo linfocita T produce un solo tipo di recettore delle cellule T. Prima dell'esposizione a un antigene, i linfociti immaturi sono morfologicamente indistinguibili ma, in seguito all'esposizione, la cellula B con l'anticorpo capace di legare quello specifico antigene e la cellula T che possiede il recettore per riconoscerlo, vengono individuate e stimolate a dividersi, diventando in questo modo linfociti B e T maturi. In seguito alla prima esposizione a un antigene, si attiva la 'risposta immunitaria primaria' durante la quale avviene un'espansione di una specifica popolazione di cellule B o T che determina un gran numero di linfociti T e B specifici per quell'antigene: si ha dunque la selezione di un clone della cellula che ha fornito la risposta originale. In seguito a questa prima risposta immunitaria,

1959 e l'australiano Frank Macfarlane Burnet che tra il 1973 e il 1974 ha dimostrato come il nostro sistema immunitario funzioni come una rete, un network che ha il compito di individuare gli elementi estranei monitorando contemporaneamente sé stesso (Bottaccioli, 2005). Contemporaneamente, negli stessi anni anche l'endocrinologia faceva passi da gigante nello studio della relazione tra *stress* e reazioni fisiologiche che partecipano alla risposta infiammatoria dell'organismo. In particolare, venne scoperto che gli agenti stressanti determinano un aumento dei livelli ematici delle citochine, un gruppo di ormoni peptidici rilasciati da molti tipi di cellule e implicati in una serie di risposte fisiologiche e immunologiche, causando infiammazione e febbre (Padro, Sanders, 2014). Attualmente, le citochine vengono classificate, insieme agli ormoni prodotti dal surrene, tra i principali ormoni coinvolti nello *stress*. Come già citato prima, nonostante l'eccessiva estremizzazione degli esperimenti compiuti sullo *stress*, è dagli studi di Cannon prima e di Selye successivamente che la ricerca in campo endocrinologico, immunitario e sul sistema nervoso prende piede con ricerche sempre più orientate a dimostrare come i tre sistemi siano strettamente legati tra loro e come fattori di *stress* possano influenzare il corretto funzionamento di ognuno di essi.

2.6. Nascita della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI)

Bottaccioli (2005 p.190) afferma: “La psicosomatica tradizionale, nonostante la notevole mole di studi e di esperienze sugli effetti che lo *stress* ed eventi a forte carica emotiva, come un lutto o una separazione, hanno sulla salute umana, non è potuta andare al di là della descrizione di una concomitanza tra eventi stressanti e malattia. Non è riuscita cioè a dare spiegazioni scientificamente soddisfacenti dei legami tra emozioni, vissuto psichico e malattia.”

l'organismo mantiene quelle cellule B e T che vengono chiamate 'cellule della memoria' e rappresentano una forma intermedia tra linfociti immaturi e maturi. Esse non posseggono tutte quelle caratteristiche di una cellula matura ma possono acquisirle rapidamente nel caso di una 'risposta immunitaria secondaria', nella quale l'organismo reagisce e risponde velocemente nel caso di esposizione allo stesso antigene. Il processo di dispersione dei linfociti che circolano tra sangue e linfa permette l'esposizione di un antigene ai linfociti con tutte le specificità possibili; quando un linfocita incontra un antigene specifico per il suo anticorpo o per il suo recettore, l'amplificazione clonale segna l'inizio della risposta immunitaria.

Questo, sempre secondo l'autore, è avvenuto, non per colpa della medicina psicosomatica, ma per una generale arretratezza delle scienze biomediche, troppo legate al modello meccanicista e incapaci di integrare i vari sistemi fisiologici dell'organismo umano.

È qui che si inserisce il paradigma della Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) affermandosi come scienza in grado, finalmente, di integrare i vari sistemi e di cancellare quella netta linea di confine che fino a poco tempo fa divideva mente, cervello e corpo.

La nascita ufficiale della PNEI viene attribuita a Robert Ader, ricercatore in Psicologia alla Cornell University che, nel 1981, pubblica la prima edizione di *Psychoneuroimmunology* (Ader, 1981). Ader, identificato quindi come padre fondatore ufficiale di questa innovativa e ampia disciplina, già nel 1975, aveva dimostrato come la psiche potesse influenzare considerevolmente il sistema immunitario. Insieme al collega e immunologo Nicholas Cohen, dimostrò che se ai topi veniva somministrato un farmaco immunodepressivo insieme a del succo di frutta, in seguito i topi avrebbero subito gli stessi effetti del farmaco non appena assaggiato il succo anche in assenza del farmaco stesso. Questa scoperta e molte altre ricerche con risultati analoghi misero in crisi le convinzioni dei ricercatori dell'epoca che ritenevano il sistema immunitario come un sistema autonomo e isolato.

La PNEI, quindi, non nasce da uno studio isolato ma piuttosto dal convergere di diversi studi condotti sia sul sistema immunitario che su quello endocrino come quello di David Felten che dimostrò, verso la fine degli anni Settanta, come ci fossero connessioni fondamentali tra fibre nervose e organi e cellule del sistema immunitario (Ader, Cohen, Felten, 1990).

Come quasi sempre accade, tuttavia, la comunità scientifica dell'epoca, non accolse con entusiasmo i risultati che andavano rivelandosi poiché ciò significava scardinare quelle che erano le conoscenze certe di una moltitudine di affermati medici, soprattutto immunologi, che avrebbero dovuto, alla luce di quanto emerso, mettere in dubbio e rivalutare il loro sapere integrandolo con un sapere più ampio e interconnesso.

In un mondo scientifico frammentato, dove la frammentazione non è stata riscontrabile solo tra biologia e psicologia, ma soprattutto all'interno della stessa biologia, la PNEI si propone come unica e ampia via scientifica per ricompattare proprio quella frammentazione all'interno dello stesso campo biologico e in modo ancora più ampio tra biologico e psicologico.

La psiconeuroendocrinoimmunologia studia i rapporti, le relazioni, le connessioni, tra emozioni, sistema endocrino, sistema immunitario e stati di coscienza individuando l'interdipendenza psico- chimica tra i vari sistemi (Bottaccioli, 2005).

Adottando il nuovo modello teorico PNEI, i ricercatori imparano a leggere in modo nuovo vecchie e nuove malattie, riescono a spiegare un numero superiore di fatti, possono vedere la persona non più “a pezzi” o come contenitore di malattie o di sintomi ma come un network in momentaneo disequilibrio. Grazie a questo modello di tipo olistico, il ricercatore conosce tali fattori di disequilibrio ma anche quelli di equilibrio e sa che la rete umana può essere influenzata non solo da farmaci ma anche da altri fattori come alimentazione, attività fisica, tecniche psicologiche, controllo dello *stress*, strumenti terapeutici antichi e allo stesso tempo di ultima generazione. Si tratta quindi di una visione totale dell’individuo che, in situazione di disequilibrio, può quindi far riferimento ad un approccio terapeutico “integrato”, che prevede dunque che nessun sistema rimanga inesplorato nella comprensione del quadro individuale (Bottaccioli, 2005).

2.7. Lo *stress* in ottica PNEI

Come riportato precedentemente, fu Selye nel 1936, ad utilizzare il termine *stress* per la prima volta riferendosi alla reazione fisiologica aspecifica che l’individuo sperimenta davanti a *stressors* che possono essere di natura biologica, chimica, fisica o emotiva. Selye definì stressanti tutti quegli stimoli che portavano ad un aumento dell’ormone adrenocorticotropo come dimostrato negli esperimenti fatti su animali da laboratorio e, grazie alle sue scoperte, aprì la strada a numerosi studi scientifici che, sulla scia dei risultati ottenuti, nel tempo hanno modificato profondamente i concetti di salute e malattia. Da Selye in poi il concetto di *stress* è diventato sempre più interessante a livello di indagine scientifica e ha assunto man mano sfumature sempre più precise.

Attualmente, quando si parla di *stress* in ottica PNEI, ci si riferisce ad un tipo di risposta allostatica dell’organismo, una risposta, cioè, di regolazione sia fisiologica che comportamentale attivata da fattori esogeni come quello ambientale o endogeni come un abbassamento della pressione arteriosa o un’emorragia, da fattori emotivi o cognitivi o ancora da situazioni organiche come un’infezione cronica, una patologia di tipo psichiatrico, fumo o obesità. Si tratta di una risposta psicofisica naturale utile per mantenere sia l’efficienza che l’adattamento dell’organismo all’ambiente che lo circonda coinvolgendo tutti i sistemi biologici. In tale risposta sono coinvolti sia i processi fisiologici che quelli neurali e tali processi a loro volta coinvolgono numerosi mediatori come cortisolo, catecolamine, citochine e ormoni del metabolismo che interagendo e integrandosi tra di loro permettono all’organismo di rispondere alle richieste imminenti.

Quando l'organismo ritiene dannoso o pericoloso uno o più stimoli, si attiva l'ipotalamo, una piccola area dell'encefalo di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeostasi interna. Da tale attivazione si attivano una serie di eventi biologici che fanno partire quella che si definisce reazione di *stress* e che passa per due vie distinte ma che agiscono sinergicamente. In situazioni definite di emergenza o che l'individuo percepisce come tali, si attiva il sistema nervoso simpatico che stimola il rilascio di adrenalina e noradrenalina, due messaggeri chimici che in breve tempo mettono in moto i vari organi. Si tratta della via nervosa dello *stress* ed è il primo mezzo che il cervello usa per attivare il corpo nella risposta ad uno *stressor*.

La seconda via è quella chimica o altrimenti detta attivazione dell'asse HPA durante la quale l'ipotalamo secreta una serie di ormoni di cui il principale è il CRH⁵ (corticoliberina). Il CRH a sua volta spinge l'ipofisi al rilascio dell'ormone ACTH⁶ (ormone adrenocorticotropo o corticotropina) che, entrato in circolo raggiunge in poco tempo il surrene e stimola il rilascio di glicocorticoidi. Questi ormoni, insieme all'adrenalina e alla noradrenalina sono responsabili di una larga parte di ciò che succede al corpo durante l'esposizione ad uno stimolo stressante o ritenuto tale. Durante una risposta di *stress* si verifica una rapida mobilitazione di energia che viene immediatamente trasportata verso i tessuti che ne necessitano mentre tutto ciò che non è utile nell'immediato viene rimandato al momento in cui la situazione stressogena sarà terminata. In questa situazione di allarme il dolore si attenua, la cognizione si acuisce e in generale tutto l'organismo si attiva fino al momento in cui non si torna ad una situazione di calma. Se, però, non si arresta la produzione di glucocorticoidi e i suoi livelli non tornano a livelli fisiologici, possono verificarsi effetti dannosi che aumentano il rischio di disturbi infiammatori, di infezioni virali e riducono di conseguenza la probabilità di sopravvivenza. Quando si parla di sovraccarico allostatico ci si riferisce proprio agli effetti prodotti da un'attività allostatica cronica che a lungo andare indebolisce i sistemi fisiologici e può portare a disfunzioni e patologie. Quando la risposta di *stress* è prolungata nel tempo si entra in quella fase che Selye definiva "di esaurimento" nella quale la risposta di *stress* diventa talvolta più dannosa dello stesso *stressor*. Durante

⁵ ormone di rilascio della corticotropina, ormone polipeptidico, nonché trasmettitore, coinvolto nella risposta agli *stress*.

⁶ ormone adrenocorticotropo o corticotropina, ormone proteico prodotto dalle cellule dell'ipofisi anteriore.

questa fase, la sovrapproduzione di cortisolo provoca vari effetti come la riduzione della massa muscolare, la riduzione della formazione ossea, osteoporosi, alterazioni del metabolismo degli zuccheri e dei grassi con possibile insorgenza di diabete e obesità, alterazioni nella coagulazione del sangue e aumento della pressione arteriosa, predisposizione ad ulcere e gastriti, disregolazione nella produzione degli ormoni gonadici, tiroidei e della crescita. Per quanto riguarda l'aspetto cerebrale si verifica una riduzione dei dendriti nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale e al contrario un incremento delle connessioni dendritiche nell'amigdala. Uno dei ruoli più importanti nel meccanismo dello *stress* lo svolge proprio l'ippocampo poiché spegne quella che è un'attivazione eccessiva sia dell'amigdala sia della risposta neurovegetativa. Quando ci si trova davanti ad uno *stress* eccessivo o cronico le funzioni dell'ippocampo vengono danneggiate e di conseguenza non riesce a modulare l'attività dell'amigdala ma potenzia la sua attività dando vita a risposte eccessive. Per quanto riguarda il sistema immunitario il sistema reagisce in modo oscillatorio. Nei momenti appena successivi all'esposizione ad uno *stressor* si attivano il Sistema Nervoso Autonomo e l'asse HPA che stimolano il sistema immunitario. Tale attivazione è molto utile poiché prepara il corpo a gestire un'eventuale ferita o un'eventuale infezione avviando la produzione di anticorpi. Passata la prima ora il sistema si aspetta che lo *stressor* scompaia e di conseguenza prepara il sistema immunitario a tornare alla sua normale attività. I glucocorticoidi, grazie ad un sistema di *feedback* negativo, spengono la risposta allo *stress*. Infatti, ipotalamo e ipofisi ne percepiscono i livelli e tramite recettori specifici attivano o inibiscono il sistema in base a tali livelli registrati.

Quando invece ci si trova di fronte a situazioni di *stress* cronico, il sistema immunitario non riceve segnali di disattivazione; questo porta ad un aumento dei livelli di cortisolo ma non riesce più a spegnere la risposta perché i suoi recettori si regolano in modo da risultare meno sensibili all'ormone. Di conseguenza, un sistema immunitario cronicamente attivato, non solo spende una quantità enorme di energia ma produce anche infiammazione e inizia a scambiare parti dell'organismo sane e funzionali per qualcosa di esterno e invasivo aumentando il rischio di autoimmunità (Sapolsky, 2004).

CAPITOLO TERZO: TRAUMA, MENTE, CORPO

«Quando le chiesi del suo passato, Marilyn disse che “doveva aver avuto” un’infanzia felice, ma, di fatto, ricordava molto poco di sé prima dei dodici anni. Mi disse di essere stata un’adolescente timida, almeno fino a uno scontro violento con il padre alcolizzato, in seguito al quale, all’età di sedici anni, era scappata di casa. Aveva continuato a vivere la sua vita (...) senza alcun aiuto da parte dei genitori. Come spesso facevo con i nuovi pazienti, le chiesi di disegnare un ritratto di famiglia, e, vedendo il suo disegno, decisi di procedere con cautela (...). Decisi di iniziare il trattamento invitandola a entrare in un gruppo terapeutico (...). Tre mesi dopo, Marilyn disse al gruppo di essere, talvolta, inciampata e caduta (...) e di essere preoccupata per la sua vista, che sembrava iniziare a “perdere colpi” (...). Pensai di nuovo al suo disegno e, in particolare, alla bambina sconvolta dai grandi occhi terrorizzati...come medico non mi sentivo di concludere, senza ulteriori valutazioni, che tutto ciò fosse “tutto nella tua testa”. Inviai Marilyn ai colleghi del Massachusetts Eye and Ear Infirmary (...). Marilyn soffriva di un lupus erimatoso alla retina, una malattia autoimmune che stava consumando la sua vista (...). Fui colto da un certo sgomento: Marilyn era la terza persona, quell’anno, alla quale, dopo i miei sospetti su una possibile storia di incesto, veniva diagnosticata una malattia autoimmune, una malattia, cioè, in cui il corpo inizia ad attaccare sé stesso (...).» (Van der Kolk, 2020 pp.144-146).

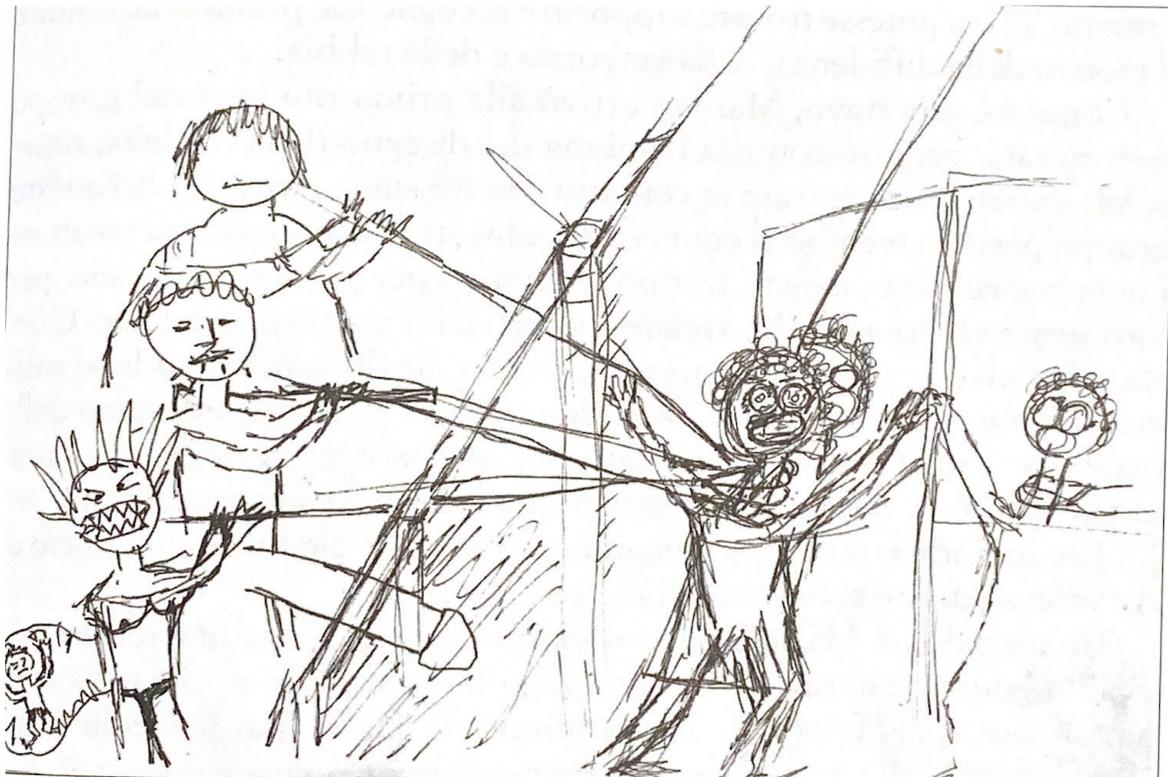


Figura 3.1 Disegno di Marilyn (Van der Kolk, 2015, p.145).

3.1. Le malattie autoimmuni

Come si è potuto capire nel secondo capitolo si può affermare quindi che il sistema immunitario è il custode della nostra salute poiché da una parte si occupa di eliminare i patogeni dannosi per il nostro organismo e dall'altra protegge lo stesso dall'autoaggressione. Per far sì che non reagisca in modo inappropriato verso antigeni *self*, cioè verso quegli antigeni che fanno parte del suo organismo, il sistema immunitario si protegge grazie ai meccanismi di *tolleranza immunologica*. La tolleranza immunologica è una sorta di protezione che aiuta i linfociti a riconoscere gli antigeni del proprio organismo e quindi a non attivare la risposta immunitaria nei loro confronti. Le malattie autoimmuni rappresentano uno stato patologico dovuto proprio ad un errore di riconoscimento del sistema immunitario, il quale dirige il proprio attacco verso tessuti del suo stesso organismo e sono caratterizzate da una forte infiammazione cronica che porta a gravi danni tissutali. Le malattie autoimmuni sono molto complesse da capire poiché la loro eziologia è multifattoriale (Anya, 2014) e per il loro sviluppo è necessaria la concomitanza di fattori genetici, epigenetici, esogeni come fumo, esposizione a tossine, farmaci, *stress*, infezioni, alimentazione o endogeni come sesso, età, razza, dosaggi ormonali, peso alla nascita e decorso della gravidanza. Fino a poco tempo fa proprio una fallimentare tolleranza immunologica e la conseguente malattia autoimmune trovavano correlazione e spiegazione in fattori esogeni soprattutto di tipo virale e in fattori genetici.

Il patrimonio genetico ha un ruolo fondamentale nello sviluppo o meno dell'autoimmunità ma non è il solo, infatti, molte malattie autoimmuni sono determinate anche dall'esposizione ad un determinato patogeno, dall'assunzione di un determinato farmaco, dall'esposizione ad una sostanza chimica o una tossina oppure dalla modificazione dello stato ormonale.

Ciò che comunque lega le varie ricerche condotte sull'autoimmunità è lo studio dell'infiammazione dell'organismo che vede appunto le malattie autoimmuni come patologie infiammatorie originate proprio da quest'ultima.

I principali fattori infiammatori studiati negli anni sono stati il cibo, l'inquinamento e i composti chimici. Batteri, funghi e tossine che talvolta contaminano i cibi provocano infiammazione; allo stesso modo un eccesso di cibo stressa il cervello e infiamma il corpo portando ad un'alterazione immunitaria. Un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'autoimmunità legato al cibo viene svolto dall'intestino, infatti, una flora batterica equilibrata tutela le mucose che fungono da barriera nei confronti dei patogeni e stimola una risposta immunitaria adeguata. Tale situazione di equilibrio può subire delle modificazioni a causa di terapie antimicrobiche, interventi chirurgici, malnutrizione e *stress* fisici o

psichici di vario tipo. L'infiammazione delle mucose intestinali è considerata la fonte principale dello squilibrio del sistema immunitario (Bottaccioli, 2009).

Attualmente, tra i fattori infiammatori, molto indagato è il ruolo dello *stress* che concorre all'insorgenza delle malattie autoimmuni (Hermann, Sholmerich, Straub, 2000; Wolfe, 1999). Si presume infatti che durante un periodo di *stress*, l'attivazione degli ormoni neuroendocrini portino a disregolazione immunitaria e ad una produzione alterata o eccessiva di citochine da cui deriverebbe poi una malattia autoimmune. Durante la risposta allo *stress*, catecolamine e glucocorticoidi rilasciati da locus coeruleus e ghiandola surrenale esercitano il loro controllo su varie cellule sia dell'immunità innata sia di quella adattiva alterando così il profilo delle citochine (Bottaccioli & Bottaccioli, 2016). È stato rilevato come lo *stress* e la depressione portano ad un incremento del fattore di trascrizione NF- κ B (Nuclear Factor Kappa- Light- Chain- Enhancer of activated B Cells)⁷ all'interno delle cellule immunitarie. Tale fattore ha la funzione di attivare più di 400 geni che regolano la produzione di citochine e altre proteine di tipo infiammatorio. Da questo momento in poi entra in gioco l'epigenetica, infatti, fattori ambientali come alimentazione, inquinamento e *stress* producono cambiamenti importanti nell'espressione genica.

3.2. Studi recenti e risultati

Dai vari studi è emerso come lo *stress* sia associato alla comparsa ed evoluzione di malattie come l'artrite reumatoide, il lupus erimatoso sistemico, la malattia infiammatoria intestinale, la sclerosi multipla, la malattia di Graves e altre condizioni autoimmuni (Sharif et al., 2018). L'esposizione a *stress* di tipo traumatico e il PTSD sono stati collegati a malattie cardiovascolari, diabete, malattie gastrointestinali, sindrome da stanchezza cronica e disturbi muscoloscheletrici (Black, 2003). Recenti studi suggeriscono che chi soffre di PTSD cronico può essere a rischio di sviluppare una malattia autoimmune (Stojanovich, Marisavljevich, 2008). Ulteriori studi retrospettivi hanno rilevato che un'alta percentuale, circa l'80% di pazienti con una o più malattie autoimmuni hanno sperimentato un forte *stress* emotivo prima dell'insorgenza della malattia.

⁷ Complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione. Si può trovare in tutti i tipi di cellule ed è coinvolto in tutte le reazioni delle cellule agli stimoli, quali *stress*, citochine, radicali liberi, irradiazione con ultravioletti e attacco proveniente dagli antigeni dei batteri o virus.

Nel caso dell'artrite reumatoide attualmente lo *stress* viene riconosciuto come un importante fattore di rischio nell'insorgenza della malattia (Cutolo, Straub, 2006), infatti, gli studi hanno dimostrato come due o più eventi stressanti nell'infanzia come abuso fisico, abuso sessuale, abbandono, morte dei genitori, divorzio dei genitori, altre perdite parentali, disturbo mentale dei genitori, uso di sostanze da parte dei genitori, comportamento criminale dei genitori, violenza familiare e avversità economiche della famiglia aumentino il rischio di sviluppare un'artrite reumatoide (Von Korff et al., 2009). Per quanto riguarda la sclerosi multipla, gli studi recenti hanno evidenziato come i pazienti che sviluppano questa malattia hanno sperimentato una quantità non comune di *stress* nei due anni precedenti all'insorgere della malattia. A tal proposito uno studio danese ha rivelato che la morte di un figlio è associata ad un rischio maggiore di sviluppare la malattia negli otto anni successivi all'evento (Li et al., 2004). Nel caso della fibromialgia la correlazione tra esposizione dei pazienti a traumi psicologici e successiva insorgenza della malattia è stata dimostrata con numerosi studi. Uno di questi ha previsto un campione di 127 pazienti affetti da fibromialgia. Di questi 127 il 23% è stato classificato come affetto da "fibromialgia reattiva" cioè casi in cui è stato individuato un evento specifico traumatico prima dell'insorgenza della malattia (Yavne et al., 2018). Recentemente, nel 2018, è stato pubblicato uno studio su *Jama*, rivista edita dalla American Medical Association nel quale viene analizzata la relazione tra i vari disturbi legati allo *stress* e le malattie autoimmuni (Song et al., 2018). Si tratta di uno studio che ha analizzato oltre 100.000 pazienti con diagnosi di disturbi legati allo *stress* per un periodo di 30 anni. I ricercatori hanno indagato sia pazienti con Disturbo Post Traumatico da *Stress* sia pazienti con altri più comuni disturbi legati allo *stress* mettendo in relazione tali disturbi con il rischio di sviluppare una malattia autoimmune. I risultati ottenuti sembrano convergere nella direzione della forte correlazione tra *stress* e rischio aumentato di sviluppo di malattie autoimmuni, in particolare sindromi multiple autoimmuni, con un'associazione maggiore nei pazienti più giovani.

3.3. Eventi stressanti e sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa autoimmune, caratterizzata dalla perdita di mielina e dal danno a carico degli assoni (Coles, 2009). L'eziologia di tale malattia risulta ancora molto difficile da capire nonostante gli enormi progressi negli studi sul genoma umano che vedono implicata la componente genetica nel suo sviluppo (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019) e nonostante gli altrettanti studi sui fattori di rischio ambientale (O'Gorman, Lucas, Taylor, 2012).

Ogni individuo nel corso della vita in genere sperimenta traumi o eventi stressanti che in alcuni casi possono portare allo sviluppo di disturbi sia sul piano psicologico, che sui diversi sistemi biologici, incluso quello immunitario predisponendo così l'organismo ad una maggiore suscettibilità alle malattie (Glaser, Kiecolt-Glaser, 2005). Per quanto riguarda la sclerosi multipla i risultati ottenuti risultano inconcludenti nonostante evidenze epidemiologiche colleghino significativamente i disturbi legati allo *stress* ad un aumentato rischio di sviluppare una o più malattie autoimmuni in generale (Song et al., 2018). Alcuni studi hanno riportato una significativa correlazione tra *stress* emotivo, traumi, disturbi mentali e aumento del rischio di sviluppare la sclerosi multipla (Grant, Brown, Harris, McDonald, Patterson, Trimble, 1989; Warren, Greenhill, Warren, 1982) mentre altri studi hanno al contrario riportato risultati trascurabili (Mei-tal, Meyerowitz, Engel, 1970; Pratt, 1951). Nell'agosto del 2020 è stato pubblicato per la prima volta sull'*European Journal of Neurology* un articolo dal titolo "*Stressful life events are associated with the risk of multiple sclerosis*" nel quale i ricercatori Jiang, Olsson, Hillert, Kockum e Alfredsson (2020) riportano i risultati ottenuti nella loro ricerca. Lo scopo di tale indagine era quello di condurre il più grande studio fatto fino a quel momento sulla popolazione. Per lo svolgimento della ricerca sono stati usati i dati a disposizione che erano stati raccolti già nel 2005 in Svezia su un campione molto ampio per una ricerca epidemiologica che investigava su fattori genetici ed eventi stressanti di vita come possibili fattori di rischio nello sviluppo della sclerosi multipla. I risultati ottenuti hanno evidenziato come i pazienti con sclerosi multipla abbiano un asse HPA (ipotalamo- ipofisi- surrene) iperreattivo (Huitinga, Erkut, van Beurden, Swaab, 2004; Melief, de Wit, van Eden, Teunissen, Hamann, Uitdehaag, Huitinga, 2013). Poiché è noto che lo *stress* inneschi il rilascio di una vasta varietà di sostanze attraverso il Sistema Nervoso Simpatico che potrebbero influenzare la risposta immunitaria e disregolare proprio questo asse, si può intuire che vi sia una qualche correlazione tra i due fattori. Non si può non prendere in considerazione anche che eventi stressanti possono influenzare la suscettibilità alle malattie in modo indiretto attraverso modificazioni di tipo ambientale e comportamentale come un maggior consumo di tabacco, una ridotta o assente attività fisica, un eccessivo uso di alcol o altri comportamenti rischiosi. Gli individui che durante lo studio hanno riferito di uno o più eventi stressanti nel corso della loro vita hanno riportato un aumento del rischio di malattia del 15%-30% rispetto a chi invece non aveva dichiarato nessun evento stressante. Inoltre, è emerso che le donne sono più vulnerabili a seguito di scenari stressanti sperimentati a causa di conflitti in famiglia o sul lavoro o in caso di malattia o infortunio di familiari e che solitamente sono

Le recenti evidenze che l'epigenetica ha fornito e continua incessantemente a fornire stanno via via chiarendo ancora più dettagliatamente la spiegazione dei meccanismi che mediano l'influenza degli aspetti ambientali sull'espressione genica. Ad oggi ciò che si sa è che condizioni avverse, soprattutto quelle vissute durante l'infanzia, alterano epigeneticamente alcune aree cerebrali sia corticali che sottocorticali. È noto, inoltre, che tali condizioni avverse spingono il Sistema Immunitario a rispondere in modo disfunzionale attivando un'aumentata espressione dei geni pro- infiammatori. Per merito dei risultati ottenuti nel campo dell'epigenetica si sta affinando la comprensione delle modalità attraverso le quali il genoma umano e i sistemi biologici vengono modellati dagli eventi sia fisici che sociali che si verificano durante l'arco di tutta la vita. Partendo da queste basi, ulteriori e numerosi studi hanno evidenziato come grazie alle diverse tecniche di gestione dello *stress* come psicoterapia, meditazione e altre terapie basate sulla mentalizzazione, si possa invertire il “comportamento” dell'insieme dei nostri geni ovvero le cosiddette segnature epigenetiche (Bower, Irwin, 2016; Buric, I., Farias, Jong, Mee, Brazil, 2017).

3.5. La rivoluzione del modello PNEI

La complessità del *network* umano porta in modo sempre più pressante a considerare l'individuo nel suo insieme, come unico e intero e, in situazioni specifiche, particolarmente vulnerabile agli effetti dello *stress* cronico. È quindi necessario, superare il riduzionismo biomedico agendo in modo da “rimettere insieme il paziente” nell'ottica di una visione integrata della salute e della malattia umane (Greene, Loscalzo, 2017).

Il paradigma PNEI, a tal proposito, si propone come nuovo paradigma, capace di leggere in modo nuovo vecchie e nuove malattie, integrando quelle che sono le conoscenze scientifiche derivanti dalle scienze psicologiche e biologiche (Bottaccioli, 2005). Anche le patologie che tradizionalmente venivano indagate e trattate in un'ottica rigidamente biologica possono, secondo questo nascente paradigma, essere lette in una chiave completamente nuova, senza però trascurare quelle che sono state le chiavi di lettura fino ad ora utilizzate (Bottaccioli, 2005). Dal 1995 in poi il paradigma PNEI è passato da “ricerca di nicchia”, limitata agli ambiti della psicosomatica e della psichiatria biologica, ad un'area “di ricerca *mainstream* a livello traslazionale” (Danese, Pariante, Caspi, Taylor, Poulton, 2007). Adottando il modello PNEI i ricercatori possono spiegare un maggior numero di fatti e, parallelamente, medici e operatori sanitari possono riorientare la loro pratica secondo un approccio di tipo olistico (Bottaccioli, 2005). Infatti, adottando l'approccio olistico il medico non vede più l'individuo “a pezzi” o ancora peggio, come mero contenitore di

malattie o di sintomi, ma lo vede come un network in momentaneo disequilibrio e ne conosce i fattori sia di squilibrio che di riequilibrio (Bottaccioli, 2005). Il medico che abbraccia tale approccio «[...] sa che la rete umana può essere influenzata non solo dai farmaci ma anche dall'alimentazione, dalle piante, dall'attività fisica, dalle tecniche psicologiche, dalle tecniche di controllo dello *stress*, da strumenti terapeutici antichi ed eterodossi, che hanno una crescente documentazione scientifica.» (Bottaccioli, 2005 p. 23). Questo nuovo approccio terapeutico prende il nome di “medicina integrata”, una medicina quindi che si occupa della persona nella sua totalità e che propone modelli di prevenzione e terapia integrando e combinando il meglio della biomedicina con il meglio delle medicine antiche e non convenzionali (Bottaccioli, 2005).

3.6. Terapie integrate in ottica PNEI

Come riportato precedentemente con la PNEI si propone quindi un modello di ricerca e di comprensione della salute e della malattia che non vede più l'organismo umano composto da parti sconnesse tra di loro ma piuttosto da sistemi psichici e biologici in costante interconnessione e scambio. Se si accetta questa idea di individuo i cui i vari sistemi sono integrati tra di loro non si può non accettare anche un modello terapeutico che non sia parimenti integrato. Si possono allora prospettare nuovi approcci sia nella prevenzione che nella terapia delle più comuni malattie, soprattutto quelle di tipo cronico e, abbracciare la possibilità di superare la storica contrapposizione tra mente e corpo e tra medicina e psicologia, andando oltre i rispettivi riduzionismi. È proprio nell'ottica del concetto di integrazione che terapie diverse concorrono al ripristino di quel già citato disequilibrio che talvolta si viene a generare nell'organismo umano.

L'efficacia delle terapie mentali sugli esiti clinici di disturbi psichiatrici come depressione o ansia è ormai dimostrata in modo indiscutibile ma, parallelamente, una crescente mole di evidenze sta dimostrando i benefici della psicoterapia e delle tecniche corpo-mente anche sui sistemi biologici, in particolare sulla capacità di influenzare l'espressione epigenetica, i circuiti cerebrali e i profili neuroendocrini. Come precedentemente descritto lo *stress* cronico può attivare il Sistema Nervoso Autonomo e l'asse HPA che, producendo catecolamine e glucocorticoidi, influenzano la produzione di citochine pro- infiammatorie. L'infiammazione sistemica cronica che ne deriva può a sua volta influenzare sia l'attività cerebrale che i sistemi periferici di regolazione fisiologica, giocando così un ruolo importante nei sintomi di depressione, affaticamento e dolore che si verificano in molte malattie croniche di tipo oncologico, cardiovascolare, psichiatrico e neurodegenerativo.

Facendo riferimento nello specifico a quelli che sono gli aspetti del trauma affrontato nel primo capitolo, è opportuno citare alcuni degli approcci integrati che vengono sempre più utilizzati nella gestione dei pazienti affetti da Disturbo da *Stress* Post Traumatico e che hanno dimostrato nel tempo una forte efficacia scientificamente provata. È noto, infatti, che un approccio psicoterapico in questi pazienti può mitigare i sintomi come pensieri e sentimenti disturbanti, sogni ricorrenti e *distress* psicologico legato al trauma e ridurre, parallelamente, l'incidenza di deterioramento cognitivo, abuso di sostanze e comportamenti suicidari. Come gli studi già menzionati di Bower e colleghi hanno evidenziato, il ruolo degli stimoli ambientali è fondamentale nell'imprimere importanti segnature epigenetiche. Si è appurato, per esempio, che le avversità in fasi precoci della vita possono "spegnere" geni chiave implicati nella neurogenesi e nella plasticità neuronale, nella risposta di *stress*, nella regolazione dell'umore e nei processi adattivi, contribuendo in questo modo a determinare alterazioni dei circuiti neurali coinvolti nelle emozioni e disfunzioni cognitive presenti in molte malattie psichiatriche.

Recenti studi sperimentali hanno tuttavia evidenziato come in pazienti trattati in psicoterapia si verificasse un'inversione di tali segnature epigenetiche nelle cellule immunitarie (Miller, 2017). Nonostante gli studi a disposizione dei ricercatori del gruppo Cochrane, principale risorsa sulle revisioni sistematiche in campo sanitario, non risultassero tutti di ottima qualità, poiché eseguiti su un campione di dimensioni ridotte, le metanalisi eseguite hanno evidenziato come tutte le tipologie di psicoterapia risultino efficaci nel trattamento anche di bambini e adolescenti (Gillies, Taylor, Gray; O'Brien, & D'Abrew, 2013). Negli adulti con PTSD, uno degli approcci che ha mostrato la massima efficacia è la desensibilizzazione e rielaborazione attraverso i movimenti oculari (Eye Movement Desensibilization and Reprocessing, EMDR). Una recente ricerca (Bone et al., 2018), ha dimostrato che per riattivare le immagini visive di ricordi passati, il cervello utilizza i movimenti oculari, cioè, nel momento in cui il soggetto ricrea mentalmente un'immagine dettagliata vista in precedenza, produce gli stessi movimenti oculari e i pattern di attività cerebrali simili a quelli della prima volta in cui si è osservata l'immagine. Quello che oggi si sa è che i movimenti oculari hanno la capacità di regolare e ridurre l'iper-*arousal* fisiologico, probabilmente riequilibrando lo squilibrio tra Sistema Nervoso Simpatico e Ortosimpatico generato dagli eventi traumatici. Gli studi condotti con EEG (elettroencefalogramma) stanno dando un notevole contributo alla comprensione dei meccanismi dell'EMDR e mostrano un aumento della coerenza interemisferica (Farina et al., 2015). Uno studio condotto dal professor Pagani (Pagani et al., 2012) ha mostrato tramite

le immagini dell'EEG le attivazioni corticali durante le fasi di desensibilizzazione oculare bilaterale della terapia con EMDR, registrando un'attivazione prevalente nelle aree limbiche corrispondenti alla corteccia prefrontale e orbito frontale. Queste aree cerebrali sono rilevanti per quanto riguarda l'integrazione sensoriale, la modulazione delle reazioni, l'apprendimento, la predizione, la decisione e per alcune funzioni di carattere neuropsicologico. L'attivazione di queste regioni nella fase sintomatica può essere dovuta all'*arousal* emozionale durante la rivisitazione del trauma mentre la significativa riduzione, se non il completo annullamento di queste attivazioni durante la fase asintomatica viene invece interpretata come il risultato neurobiologico correlato alla guarigione clinica. Una significativa attivazione corticale nelle regioni parieto-temporo-occipitali durante l'ultima seduta spinge inoltre ad ipotizzare che si verifichi uno spostamento del segnale elettrico dominante verso aree della corteccia che svolgono un ruolo prettamente di carattere cognitivo. Quest'ultimo fenomeno è anche probabilmente correlato agli effetti dell'EMDR sulla memoria a breve termine nell'elaborazione della quale sono attivate aree prevalentemente associative. Ulteriori studi hanno evidenziato come la stimolazione bilaterale del cervello genera onde simili a quelle del sonno in fase REM con temporanea inibizione delle aree adrenergiche, diminuzione della reattività dell'amigdala, diminuzione della reattività ippocampale e incremento della connettività con le aree frontali centro mediali (Harper, Rasolkhani-Kalhorn, & Drozd, 2009). Secondo Shapiro (Shapiro, Maxfield, 2002) l'EMDR può aiutare nell'integrazione di quei ricordi traumatici non adeguatamente elaborati grazie alle diverse forme di stimolazione bilaterale che i movimenti oculari faciliterebbero. Nonostante le iniziali controversie, grazie alle evidenze scientifiche che hanno dimostrato gli effetti della tecnica EMDR sul Sistema Nervoso Centrale, ora si può affermare con certezza l'efficacia di tale tecnica nella gestione del PTSD (Novo Navarro, 2017). Proprio partendo da queste evidenze scientifiche, anche la PNEI ha avviato una riflessione sull'EMDR dal punto di vista dell'integrazione mente-corpo. Tale tipologia di intervento si mostra infatti in linea con i principi della PNEI in quanto prende in considerazione la totalità dell'esperienza dell'individuo includendo sia gli aspetti fisiologici e relazionali che quelli emotivi e cognitivi.

Oltre la psicoterapia, un'altra tecnica che sta suscitando un crescente interesse nel mondo medico scientifico è l'ipnosi che, sempre più frequentemente viene utilizzata nel trattamento di un vasto campo di patologie umane non di stretto interesse psichiatrico come mostrato in tabella 3.1.

Le applicazioni cliniche dell'ipnosi	
<p>È dimostrato che con l'ipnosi è possibile indurre modificazioni sui grandi sistemi di regolazione generale dell'organismo (neuroendocrino e immunitario).</p> <p>Da questo punto di vista, l'ipnosi è in grado di agire sui grandi apparati (cardiocircolatorio, respiratorio, digerente, eccetera): di qui la sua possibile applicazione nel trattamento di svariate patologie.</p> <p>Terapia del dolore Risalgono all'inizio del XIX secolo i primi interventi chirurgici sotto anestesia ipnotica. Oggi, anche in Italia, molti centri ospedalieri di controllo del dolore utilizzano l'ipnosi per la loro attività terapeutica.</p> <p>Psichiatria Essendo l'ipnosi una forma di psicoterapia, essa viene utilmente usata per 'sbloccare vissuti' che inceppano il proseguimento della psicoterapia. L'ipnosi è certamente utile come 'pronto intervento' negli attacchi di ansia e di panico. Molto efficace nel trattamento dell'obesità, controversi sono i risultati nel trattamento dell'anorexia. Controverso è anche il suo uso nei disturbi deliranti, mentre buoni ri-</p>	<p>sultati si ottengono nel trattamento di depressioni reattive.</p> <p>Dermatologia Sono stati ottenuti ottimi risultati nel trattamento delle verruche piane, eczema, orticaria, pruriti, pigmentazioni (vitiligine). Risultati più incerti, invece, nel trattamento della psoriasi e della calvizie.</p> <p>Cardiologia Buoni risultati nel controllo delle tachicardie, delle aritmie extrasistoliche e nel controllo dell'ipertensione.</p> <p>Apparato respiratorio L'ipnosi aumenta la ventilazione polmonare e riduce lo spasmo dei bronchi che è all'origine dell'asma bronchiale.</p> <p>Gravidanza e sessualità Molto diffuso, soprattutto in Francia, l'uso ospedaliero dell'ipnosi nel travaglio e nel parto, essendo dimostrata la sua capacità di intervenire sulle condizioni dell'utero. Viene altresì applicata nella terapia dell'impotenza, nel vaginismo e in altri disordini sessuali.</p>
<p>Fonte: J. Hoareau <i>Ipnosi clinica</i>, Masson, Milano, 1994; B. Fontana <i>Ipnosi: indicazioni e limiti nella pratica clinica</i>, in P. Pancheri, G.B. Cassano (a cura di) <i>Trattato italiano di psichiatria</i>, 2ª ed., Masson, Milano, 1999.</p>	

Tabella 3.1. Le applicazioni dell'ipnosi (Bottaccioli, 2005, p. 263).

Un ulteriore beneficio, in un'ottica terapeutica integrata che segue il modello PNEI, è offerto dalla meditazione. Bottaccioli nel suo libro "Meditazione, Psiche e Cervello" del 2003 chiarisce come un uso regolare delle tecniche meditative determini una regolazione della produzione di cortisolo, fondamentale ormone dello *stress*; un aumento notturno della melatonina, fondamentale ormone del sonno e regolatore dei ritmi biologici dell'organismo; la riduzione della noradrenalina, neurotrasmettitore prodotto in situazioni di *stress*; un aumento della serotonina, neurotrasmettitore che regola umore, la fame e la sazietà; un aumento del DHEA (deidroepiandrosterone), ormone con ruoli molteplici sia sull'umore che sul sistema immunitario; l'aumento del testosterone, ormone maschile per eccellenza ma che svolge un ruolo importante anche nelle donne. Il contributo della PNEI nell'ambito delle terapie basate sulla meditazione è rappresentato, almeno in Italia, dalla pratica della meditazione basata sulla PNEI (PNEI-based meditation, PNEIMED), un metodo che combina la visione scientifica e sistemica dell'interazione mente-corpo con i principi filosofici e le pratiche meditative tipici della tradizione buddista, integrandoli con elementi provenienti dalle tradizioni occidentali (psicosintesi). In un primo studio prospettico di coorte, controllato non-randomizzato, condotto su una popolazione di operatori sanitari di mezza età, si è osservato che un breve training di PNEIMED è stato in grado di ridurre nei partecipanti sia il livello di distress psicologico, che la secrezione di cortisolo salivare (Bottaccioli et al., 2014). Il cervello inoltre, in seguito a tali pratiche, appare dotato di

maggiori livelli di coerenza e risulta in grado di ridurre il sovraccarico di input, semplificando la complessità (Bottaccioli, 2005). C'è tuttavia ancora molto da scoprire sugli effetti che la meditazione può apportare sulla fisiologia del cervello, ma gli studi attualmente disponibili rappresentano una buona base scientifica di partenza per concentrarsi su ulteriori e interessanti approfondimenti (Bottaccioli, 2005).

CONCLUSIONI

La relazione tra *stress* e immunità sembra ormai essere un dato certo come ci suggeriscono i risultati ottenuti dai diversi studi citati in questo elaborato. È necessario però sottolineare che, per sviluppare una malattia autoimmune, occorre la combinazione di diversi fattori. In base ai dati analizzati si evidenzia come la componente genetica sia un fattore predisponente importante verso tali malattie, ma, oltre a questa, non si possono non prendere in considerazione anche altri fattori come quelli ambientali, emotivi e relazionali che, alla pari della componente genetica, svolgono un ruolo decisivo nello sviluppo della malattia.

Già dalla gestazione nel grembo materno, l'asse HPA del bambino si assesta in base allo stato psicofisico della madre determinandone il futuro livello di reattività allo *stress*. Successivamente, se nei primi mesi di vita dello sviluppo il bambino non incontrerà una buona relazione con la madre o il *caregiver* di riferimento, si ritroverà nella condizione di sviluppare un attaccamento di tipo insicuro. Oltre a quanto affermato finora, se il bambino verrà esposto ulteriormente ad una crescita costellata da traumi ripetuti, l'individuo che ne emergerà si troverà molto presto in una condizione di *stress* cronico. A complicare una situazione di questo genere è il fatto che condizioni di *stress* cronico sono spesso associate a strategie disfunzionali di gestione dello stesso come, per esempio, un'alimentazione scorretta, l'utilizzo di sostanze e un'alterazione del ritmo sonno veglia. Tutti questi fattori epigenetici potrebbero attivare i geni dell'infiammazione; è in una condizione di questo tipo che l'individuo sviluppa un alto rischio di ammalarsi se non si interviene preventivamente. In una tale condizione di vulnerabilità, un evento traumatico, sia fisico che psicologico, potrebbe rappresentare il *trigger* decisivo per l'insorgenza di una malattia di tipo autoimmune. Lo *stress* cronico produce alti livelli di infiammazione e causa un sovraccarico allostatico dell'organismo che renderà l'individuo esposto a maggiori rischi per la sua salute generale. La componente genetica, però, come già detto precedentemente, non rappresenta un fattore sufficiente per lo sviluppo di malattie autoimmuni anche se offre, grazie all'individuazione precoce dei fattori di rischio, l'indicazione su quali ambiti rivolgere le diverse azioni di prevenzione. Seguendo tale ragionamento si può pensare alla prevenzione e alla cura delle malattie autoimmuni avanzando l'idea di una visione integrata delle stesse e un approccio terapeutico che ne segua il modello. Attualmente l'approccio terapeutico più utilizzato è essenzialmente quello di tipo farmacologico anche se talvolta risulta insoddisfacente o non sufficiente. Potrebbe essere dunque interessante integrare nella cura di tali malattie ulteriori approcci come tecniche per la mente (psicoterapia, ipnosi,

meditazione, tecniche del respiro) e terapie naturali (agopuntura, omeopatia, fitoterapia). Il modello PNEI non propone di sostituire una terapia farmacologica convenzionale con una di carattere alternativo/non convenzionale, ma piuttosto di integrare i due approcci con il fine ultimo di curare la persona nella sua interezza. Partendo da tali presupposti sembra importante non solo individuare la malattia per cercare di curarla quanto prima possibile, ma anche conoscere la storia della persona che si presenta dinnanzi al medico, per cercare di capire come quella persona è arrivata a sviluppare quella determinata malattia, quali sono stati i fattori determinanti che ne hanno favorito l'insorgenza e quali invece quelli su cui concentrarsi per favorirne la guarigione, compliance compresa. Anche lo stesso rapporto medico-paziente, in un'ottica integrata, entra a far parte della terapia perché è lo stesso medico che sostiene il paziente attivandolo nel migliorare il suo stile di vita dopo averne conosciuto ed esaminato la storia personale. Sembrerebbe riduttivo, applicando un modello del genere, somministrare al paziente esclusivamente una terapia di tipo farmacologico senza integrare la stessa con ulteriori approcci terapeutici che possono, in ogni caso, apportare benefici allo stato di salute generale del paziente.

Le prove e i dati scientifici accumulati fino ad ora sembrerebbero suggerire l'adozione del nuovo paradigma medico scientifico integrato proposto dalla PNEI anche se non sono state poche le diffidenze e i dubbi che la comunità scientifica medica tradizionale ha dimostrato negli ultimi anni nei suoi confronti. Come riportato nel titolo dell'elaborato l'imposizione di tale paradigma è solo agli albori. Sono numerose le ricerche, gli studi e i dati che devono essere intrapresi e confermati affinché si arrivi ad un'approvazione condivisa da parte di tutta la comunità scientifica. Come afferma Thomas Kuhn: "La scoperta comincia con la presa di coscienza di una anomalia, ossia col riconoscimento che la natura ha in un certo modo violato le aspettative suscitate dal paradigma che regola la scienza normale; continua poi con una esplorazione, più o meno estesa, dell'area dell'anomalia, e termina solo quando la teoria paradigmatica è stata riadattata, in modo che ciò che appariva anomalo diventi ciò che ci si aspetta" (Kuhn, 1999 p.76). Tuttavia, è necessario sottolineare che, in questo elaborato di tesi, l'intento non è quello di promuovere la nascita di un nuovo paradigma, ma piuttosto quello di descriverne gli aspetti peculiari che lo caratterizzano nel suo emergere e di volgere uno sguardo attento verso quelli che saranno i risultati delle ricerche che verranno condotte in futuro, alla luce delle nuove conoscenze in campo scientifico.

Bibliografia

Ader, R. (1981). *A historical account of conditioned immunobiologic responses* (Vol. 321). Academic Press, New York.

Ader, R., Felten, D., & Cohen, N. (1990). Interactions between the brain and the immune system. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 30(1), 561-602.

Ader, R., Felten, D., & Cohen, N. (1990). Interactions between the brain and the immune system. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 30(1), 561-602.

Anaya, J. M. (2014). The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 423-426.

Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(3), 292-301

Arnsten, A. F. (2011). Prefrontal cortical network connections: key site of vulnerability in stress and schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 215-223

Atmaca, M., Sirlier, B., Yildirim, H., & Kayali, A. (2011). Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), 1699-1703.

Bion, W. R. (1962). The psycho-analytic study of thinking. *International journal of psychoanalysis*, 43, 306-310

Black, P. H. (2003). The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain, behavior, and immunity*, 17(5), 350-364.

Bone, M. B., St-Laurent, M., Dang, C., McQuiggan, D. A., Ryan, J. D., & Buchsbaum, B. R. (2019). Eye movement reinstatement and neural reactivation during mental imagery. *Cerebral Cortex*, 29(3), 1075-1089.

Bottaccioli, F., & Bottaccioli, A. G. (2005). Psiconeuroendocrinoimmunologia. *Red, Milano*.

Bottaccioli, F., & Carosella, A. (2009). *Immunità, cibo e cervello*. Tecniche nuove.

Bottaccioli, F., & Bottaccioli, A. G. (2016, December). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata*. Il manuale. Edra.

Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., & Minelli, A. (2019). Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrinoimmunology: a concise review. *Annals of the New York academy of sciences*, 1437(1), 31-42.

- Bower, J. E., & Irwin, M. R. (2016). Mind–body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain, behavior, and immunity*, *51*, 1-11.
- Briere, J., & Spinazzola, J. (2005). Phenomenology and psychological assessment of complex posttraumatic states. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, *18*(5), 401-412.
- Bromberg, P. M. (2012). *The shadow of the tsunami: And the growth of the relational mind*. Routledge.
- Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2005). Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: part I—neurophysiologic model. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, *11*(1), 189-201.
- Buric, I., Farias, M., Jong, J., Mee, C., & Brazil, I. A. (2017). What is the molecular signature of mind–body interventions? A systematic review of gene expression changes induced by meditation and related practices. *Frontiers in immunology*, *670*.
- Caretti, V., & Craparo, G. (Eds.). (2008). *Trauma e psicopatologia: un approccio evolutivo-relazionale*. Astrolabio.
- Carosella, A., & Bottaccioli, F. (2012). *Meditazione, psiche e cervello*. Tecniche nuove.
- Carter, J. R., & Goldstein, D. S. (2015). Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress. *Comprehensive Physiology*, *5*(1), 119.
- Cloitre, M., Stolbach, B. C., Herman, J. L., Kolk, B. V. D., Pynoos, R., Wang, J., & Petkova, E. (2009). A developmental approach to complex PTSD: Childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. *Journal of traumatic stress*, *22*(5), 399-408.
- Cohen, H. A., Varsano, I., Kahan, E., Sarrell, E. M., & Uziel, Y. (2004). Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *158*(3), 217-221.
- Coles, A. (2009). Multiple sclerosis: the bare essentials. *Practical neurology*, *9*(2), 118-126.
- Compare, A., & Grossi, E. (Eds.). (2012). *Stress e disturbi da somatizzazione: Evidence-Based Practice in psicologia clinica*. Springer Science & Business Media.
- Cook, A., Spinazzola, J., Ford, J., Lanktree, C., Blaustein, M., Cloitre, M., & Van der Kolk, B. (2005). Complex trauma. *Psychiatric annals*, *35*(5), 390-398.
- Copeland, W. E., Keeler, G., Angold, A., & Costello, E. J. (2007). Traumatic events and posttraumatic stress in childhood. *Archives of general psychiatry*, *64*(5), 577-584.
- Craparo, G., Schimmenti, A., & Caretti, V. (2013). Traumatic experiences in childhood and psychopathy: a study on a sample of violent offenders from Italy. *European journal of psychotraumatology*, *4*(1), 21471.

- Crocq, L. (1999). *Traumatismes psychiques de guerre (Les)*. Odile Jacob.
- Cutolo, M., & Straub, R. H. (2006). Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*, 13(5-6), 277-282.
- D'Andrea, W., Ford, J., Stolbach, B., Spinazzola, J., & Van der Kolk, B. A. (2012). Understanding interpersonal trauma in children: why we need a developmentally appropriate trauma diagnosis. *American Journal of Orthopsychiatry*, 82(2), 187.
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(4), 1319-1324.
- Dong, M., Anda, R. F., Felitti, V. J., Dube, S. R., Williamson, D. F., Thompson, T. J., Loo, C. M., & Giles, W. H. (2004). The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child abuse & neglect*, 28(7), 771-784
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564-572.
- Ellenberger, H. F. (1970). *The discovery of the unconscious: The history and evolution of dynamic psychiatry* (Vol. 1, pp. 280-281). New York: Basic books.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.
- Farina, B., Imperatori, C., Quintiliani, M. I., Castelli Gattinara, P., Onofri, A., Lepore, M., ... & Della Marca, G. (2015). Neurophysiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing sessions: preliminary evidence for traumatic memories integration. *Clinical physiology and functional imaging*, 35(6), 460-468.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine*, 14(4), 245-258.
- Ferenczi, S. (1932). Confusione delle lingue tra adulti e bambini. *Fondamenti di psicoanalisi*, 3, 1908-1933.
- Ferenczi, S., Dupont, J., Carloni, G., & Tournon, S. S. (1988). *Diario clinico: gennaio-ottobre 1932*. R. Cortina.
- Finkelhor, D., Ormrod, R. K., & Turner, H. A. (2007). Polyvictimization and trauma in a national longitudinal cohort. *Development and psychopathology*, 19(1), 149-166.
- Freedman, A. M., Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (1975). Comprehensive textbook of psychiatry. In *Comprehensive textbook of psychiatry* (pp. 1350-1350).
- Freud, S. (1897). *Die infantile cerebrallähmung* (Vol. 9). A. Hölder.

Freud, S. (2011). *Tre saggi sulla teoria sessuale*. Bur.

García-Campayo, J., Fayed, N., Serrano-Blanco, A., & Roca, M. (2009). Brain dysfunction behind functional symptoms: neuroimaging and somatoform, conversive, and dissociative disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 224-231.

Gillies, D., Taylor, F., Gray, C., O'Brien, L., & d'Abrew, N. (2013). Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Evidence-based child health: a Cochrane review journal*, 8(3), 1004-1116.

Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.

Grant, I., Brown, G. W., Harris, T., McDonald, W. I., Patterson, T., & Trimble, M. R. (1989). Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(1), 8-13.

Greene, J. A., & Loscalzo, J. (2017). Putting the patient back together-social medicine, network medicine, and the limits of reductionism. *The New England journal of medicine*, 377(25), 2493-2499.

Haque, N., Salma, U., & Ahmed, A. (2011). Immune modulation in response to stress and relaxation. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 14(6), 363-374.

Harper, M. L., Rasolkhane-Kalhorn, T., & Drozd, J. F. (2009). On the neural basis of EMDR therapy: Insights from qEEG studies. *Traumatology*, 15(2), 81-95.

Hecht, D. (2014). Cerebral lateralization of pro-and anti-social tendencies. *Experimental neurobiology*, 23(1), 1.

Heim, C., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1997). The Role of Early Adverse Life Events in the Etiology of Depression and Posttraumatic Stress Disorder: Focus on Corticotropin-Releasing Factor α . *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821(1), 194-207.

Heim, C., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1997). Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology bulletin*, 33(2), 185

Heimann, P. (1975). From 'Cumulative Trauma' to the Privacy of the Self—A Critical Review of M. Masud R. Khan's Book. *International Journal of Psychoanalysis*, 56, 465-476.

Herman, J. L. (1992). Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma. *Journal of traumatic stress*, 5(3), 377-391.

- Herman, J. L. (2015). *Trauma and recovery: The aftermath of violence--from domestic abuse to political terror*. Hachette uK.
- Herrmann, M., Schölmerich, J., & Straub, R. H. (2000). Stress and rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26(4), 737-763.
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian journal of medical and biological research*, 45, 292-298.
- Huitinga, I., Erkut, Z. A., van Beurden, D., & Swaab, D. F. (2004). Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55(1), 37-45.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium*†, ANZgene, IIBDGC, & WTCCC2. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, 365(6460), eaav7188.
- Jiang, X., Olsson, T., Hillert, J., Kockum, I., & Alfredsson, L. (2020). Stressful life events are associated with the risk of multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 27(12), 2539-2548.
- Khan, M. M. R. (1964). Ego distortion, cumulative trauma, and the role of reconstruction in the analytic situation. *International Journal of Psychoanalysis*, 45, 272-279.
- Kohut, H. (1971). Introspektion, Empathie und Psychoanalyse. *Psyche*, 25(11), 831-855.
- Kuhn, T. S. (1999). *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, trad. it. Torino, Einaudi.
- Lanius, R. A., Brand, B., Vermetten, E., Frewen, P. A., & Spiegel, D. (2012). The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: Rationale, clinical and neurobiological evidence, and implications. *Depression and anxiety*, 29(8), 701-708.
- Li, J., Johansen, C., Brønnum-Hansen, H., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., & Olsen, J. (2004). The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology*, 62(5), 726-729.
- Lingiardi, V. (2001). *La personalità ei suoi disturbi: un'introduzione*. il Saggiatore.
- Lingiardi, V., & Mucci, C. (2014). Da Janet a Bromberg, passando per Ferenczi. *Psichiatria e psicoterapia*, 33(1).
- Liotti, G., & Farina, B. (2011). *Sviluppi traumatici: eziopatogenesi, clinica e terapia della dimensione dissociativa*. R. Cortina.
- McBurnett, K., Lahey, B. B., Rathouz, P. J., & Loeber, R. (2000). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 38-43.

- Mei-tal, V., Meyerowitz, S., & Engel, G. L. (1970). The role of psychological process in a somatic disorder: multiple sclerosis 1. The emotional setting of illness onset and exacerbation. *Psychosomatic Medicine*, 32(1), 67-86.
- Melief, J., de Wit, S. J., van Eden, C. G., Teunissen, C., Hamann, J., Uitdehaag, B. M., ... & Huitinga, I. (2013). HPA axis activity in multiple sclerosis correlates with disease severity, lesion type and gene expression in normal-appearing white matter. *Acta neuropathologica*, 126(2), 237-249.
- Miller, C. W. (2017). Epigenetic and neural circuitry landscape of psychotherapeutic interventions. *Psychiatry journal*, 2017.
- Nakata, K., Inagawa, H., & Soma, G. I. (2011). Lipopolysaccharide IP-PA1 from *Pantoea agglomerans* prevents suppression of macrophage function in stress-induced diseases. *Anticancer research*, 31(7), 2437-2440.
- Nicolaidis, N. C., Charmandari, E., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2014). Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and its actions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1318(1), 71-80.
- Novo Navarro, M. P. (2017). *Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular; ensayo piloto en pacientes bipolares, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática*.
- O’Gorman, C., Lucas, R., & Taylor, B. (2012). Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 13(9), 11718-11752.
- Padro, C. J., & Sanders, V. M. (2014, October). Neuroendocrine regulation of inflammation. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 5, pp. 357-368). Academic Press.
- Pagani, M., Gd, L., Verardo, A., Nicolais, G., Monaco, L., Niolu, C., ... & Siracusano, A. (2012). Neurobiological correlates of EMDR therapy. *Rivista di psichiatria*, 47(2 Suppl), 16-18.
- Perry, B. D., Pollard, R. A., Blakley, T. L., Baker, W. L., & Vigilante, D. (1995). Childhood trauma, the neurobiology of adaptation, and “use-dependent” development of the brain: How “states” become “traits”. *Infant mental health journal*, 16(4), 271-291.
- Peters, T. E., & Fritz, G. K. (2011). Psychological considerations of the child with asthma. *Pediatric Clinics*, 58(4), 921-935.
- Pinel, J., & Barnes, S. J. (2018, April). *Psicobiologia*. Edra.
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International journal of psychophysiology*, 42(2), 123-146.
- Pratt, R. T. C. (1951). An investigation of the psychiatric aspects of disseminated sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 14(4), 326.

Sapolsky, R. M. (2004). *Why zebras don't get ulcers: The acclaimed guide to stress, stress-related diseases, and coping*. Holt paperbacks.

Shapiro, F., & Maxfield, L. (2002). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma. *Journal of clinical psychology*, 58(8), 933-946.

Shapiro, E. (2012). EMDR and early psychological intervention following trauma. *European Review of Applied Psychology*, 62(4), 241-251.

Sharif, K., Watad, A., Coplan, L., Lichtbroun, B., Krosser, A., Lichtbroun, M., ... & Shoenfeld, Y. (2018). The role of stress in the mosaic of autoimmunity: an overlooked association. *Autoimmunity reviews*, 17(10), 967-983.

Shirazi, S. N., Friedman, A. R., Kaufer, D., & Sakhai, S. A. (2015). Glucocorticoids and the brain: neural mechanisms regulating the stress response. *Glucocorticoid Signaling*, 235-252.

Schore, A. N. (1996). The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology. *Development and psychopathology*, 8(1), 59-87.

Schore, A. N. (2001). *The right brain as the neurobiological substratum of Freud's dynamic unconscious*. na.

Schore, A. N. (2002). Dysregulation of the right brain: a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(1), 9-30.

Schore, A. N. (2013). Traumi relazionali e sviluppo dell'emisfero destro. Un dialogo tra psicologia psicoanalitica del Sé e neuroscienze. CARETTI, V., CRAPARO, G., SCHIMMENTI, A. (a cura di), *Memorie traumatiche e mentalizzazione. Teoria, ricerca e clinica*, Astrolabio, Roma, 37-52.

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32-32.

Selye, H. (1956). *The stress of life*.

Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, 62(2), 628-637.

Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., de la Cruz, L. F., ... & Valdimarsdóttir, U. A. (2018). Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *Jama*, 319(23), 2388-2400.

Sonino, N., Fallo, F., & Fava, G. A. (2010). Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 11(2), 95-104.

- Spiga, S., Mulas, G., Piras, F., & Diana, M. (2014). The “addicted” spine. *Frontiers in neuroanatomy*, 8, 110.
- Stojanovich, L., & Marisavljevich, D. (2008). Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*, 7(3), 209-213.
- Terr, L. C. (1995). Childhood traumas. *Psychotraumatology*, 301-320.
- Van der Hart, O., & Nijenhuis, E. R. (2009). *Dissociative disorders*. Oxford University Press.
- Van der Hart, O., Nijenhuis, E. R., Steele, K., & Liotti, G. (2011). *Fantasmî nel sé: Trauma e trattamento della dissociazione strutturale*. Raffaello Cortina Editore.
- Van der Kolk, B. A. (1987). The drug treatment of post-traumatic stress disorder. *Journal of affective disorders*, 13(2), 203-213.
- Van der Kolk, B. A. (1996). *Trauma and memory*. The Guilford Press.
- Van der Kolk, B. A. (2005). Editorial introduction: Child abuse & victimization. *Psychiatric Annals*, 35(5), 401-408.
- Van Der Kolk, B. (2020). *Corpo accusa il colpo: Mente, corpo e cervello nell'elaborazione delle memorie traumatiche*. Raffaello Cortina Editore.
- Van der Kolk, B. A., McFarlane, A. C., & Weisaeth, L. (1996). *Traumatic stress*. New York: Guilford.
- Van der Kolk, B. A., Pynoos, R. S., Cicchetti, D., Cloitre, M., D'Andrea, W., Ford, J. D., & Teicher, M. (2009). Proposal to include a developmental trauma disorder diagnosis for children and adolescents in DSM-V. *Unpublished manuscript*. Verfügbar unter: http://www.cathymalchiodi.com/dtd_nctsn.pdf (Zugriff: 20.5. 2011).
- Von Korff, M., Alonso, J., Ormel, J., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., Fleiz, C., ... & Uda, H. (2009). Childhood psychosocial stressors and adult-onset arthritis: broad spectrum risk factors and allostatic load. *Pain*, 143(1-2), 76-83.
- Warren, S., Greenhill, S., & Warren, K. G. (1982). Emotional stress and the development of multiple sclerosis: case-control evidence of a relationship. *Journal of chronic diseases*, 35(11), 821-831.
- Wei, W., Sambamoorthi, U., Olfson, M., Walkup, J. T., & Crystal, S. (2005). Use of psychotherapy for depression in older adults. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 711-717.
- Winnicott, D. W. (1956). Primary maternal preoccupation. *The maternal lineage: Identification, desire, and transgenerational issues*, 59-66.
- Wolfe, F. (1999). Psychological distress and rheumatic disease: editorial review. *Scandinavian journal of rheumatology*, 28(3), 131-136.

Yavne, Y., Amital, D., Watad, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018, August). A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 48, No. 1, pp. 121-133). WB Saunders.

Zennaro, A. (2011), *Lo Sviluppo Della Psicopatologia. Fattori Biologici, Ambientali E Relazionali*. Il Mulino