



LA MEDICINA PSICOSOMATICA : PANORAMICA E QUADRI CLINICI

Massimo Biondi

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università La Sapienza, Roma
Direttore di "*Medicina Psicosomatica*", Società Italiana di Medicina Psicosomatica, Roma

La medicina psicosomatica (MP) esiste come disciplina autonoma da circa 50 anni ed ha come oggetto lo studio dei fattori emozionali e psichici come possibile causa o concausa di malattie somatiche. La visione teorica su cui si basa è l'unità funzionale, di mente e corpo, concetto antico che le neuroscienze riaffermano sempre più. Importante secondo la MP è il considerare il malato e non solo la malattia, e riconciliare l'alta specialità dell'intervento sull'organo con il valore della rapporto tra medico e paziente. L'interazione tra mente (cervello) e modificazioni somatiche (neuromuscolari, neurovegetative, neuroendocrine, immunitarie) associate alle risposte emozionali sono il suo substrato scientifico. La realtà del lavoro clinico mostra come i quadri con cui il medico, sia generale che specialista, viene a contatto siano a questo riguardo molto vari. Dalle vere e proprie malattie *ex emotione*, si passa a più frequenti quadri dove esiste una componente psicosomatica e/o sintomi somatici su base psichico-emozionale. I confini tra questi diversi quadri, tra MP e aspetti psicologici delle malattie somatiche non sono in verità ben definiti. Spesso infatti sintomi somatici e psicologici coesistono e può essere compito arduo stabilire i loro rapporti. La MP ha sviluppato quindi un'area di psichiatria di consulenza e collegamento (*consultation-liaison*) tra internista e psichiatra a questo fine. Un aspetto importante della MP è infine il riconoscimento del significato che lo stato di malattia ha per il soggetto. E' stato detto che un infarto cardiaco è anche un infarto dell'Io e la guarigione psicologica da una malattia come il cancro non segue sempre di pari passo la guarigione fisica. In queste ed altre malattie, la condizione di malattia, la perdita della salute, la regressione al ruolo dipendente di malato, la perdita di ruolo e di autonomia, l'attesa con angoscia di esami o diagnosi sono tutti aspetti con impatto squisitamente psicologico. La MP sottolinea questi aspetti nell'intervento diagnostico e terapeutico.

Non esistono "specialisti" di MP ma che ogni medico può seguire questo orientamento ed atteggiamento all'interno della sua specialità.

Scopo di quest' articolo è presentare lo stato attuale della MP, partendo da un punto di vista pratico (il tipo di problemi che il medico più spesso incontra), suggerendo un possibile inquadramento, e accennando ad alcuni interventi possibili.

IL PAZIENTE CON SINTOMI PSICHICI E SOMATICI : INQUADRAMENTI POSSIBILI

Il medico ha spesso il problema di pazienti che manifestano sintomi sia psichici che somatici. Tenterò di dare una sintesi dei vari quadri possibili che il medico può incontrare, suggerendo come distinguerli. I casi "psicosomatici" in senso stretto, dove fattori psicologici hanno presumibilmente un ruolo nella patogenesi della malattia somatica sono solo alcuni, il quarto, quinto e settimo gruppo.

1. Disturbi psichiatrici con possibile presentazione fisica. Due esempi più comuni, uno riguarda la depressione, il secondo l' ansia. Riduzione d' appetito, del desiderio sessuale, senso di fatica, astenia, dolorabilità, possono essere sintomi di un sottostante Disturbo depressivo. Van ricercati con tatto sintomi "mentali" di depressione, che il paziente può non riportare o non riconoscere. Altri sintomi come pollachiuria, palpitazioni, tremori, tensione muscolare, nodo alla gola, sensazioni di svenimento, senso di vertigine e sbandamento sono tipici sintomi fisici di stati per lo più acuti d' ansia. Non necessariamente però il paziente "sa" di avere anche l' ansia (o sa di essere depresso)e consulta il medico per questi sintomi. Il Disturbo da attacchi di panico, ad esempio, colpisce in genere tra i 20 e 40 anni, ed è caratterizzato da crisi acute d' ansia, improvvise, di alcuni minuti, con tachicardia, senso di svenire, paura di morire, che fan pensare a crisi cardiache, ma con risoluzione spesso spontanea o durante un Pronto soccorso. E' tipica la paura di andare in giro da solo o in luoghi affollati, evitamento di mezzi di trasporto. E' un esempio di disturbo che si presenta al medico per lo più per il quadro fisico, per l' allarme che ha creato nel paziente e nei familiari. Saranno storia, insieme e contesto dei sintomi a guidare facilmente il medico sulla diagnosi. Esiste poi una classe di disturbi (da quelli più comuni come l' anemia a quelli più rari come la porfiria) in cui il malato presenta un sintomo in apparenza psichiatrico, ma in realtà mascherante una sottostante patologia somatica. Non verranno descritti qui, ma si rimanda ad altri lavori a riguardo (Biondi e Procacci).

2. Disturbi somatoformi. Una seconda possibilità è che vi siano sintomi somatici che suggeriscono una qualche malattia medica, senza però che corrispondere ad una precisa

diagnosi. Sono definiti Disturbi somatoformi (o meglio disturbi psichiatrici in forma somatica). E' il caso di Disturbi di conversione, con deficit di sensibilità o motori che sembrano patologie neurologiche. Sono le "vecchie" manifestazioni isterico-conversive. Oppure del Disturbo di somatizzazione, dove il paziente presenta una lunga storia polisintomatica, con una combinazione di sintomi multipli, dolorosi, gastrointestinali, respiratori (la vecchia "Sindrome di Briquet") senza che vi sia diagnosi di malattie specifiche dei sistemi e organi interessati. I sintomi non sono ovviamente sotto controllo volontario. Altri esempi sono l' Ipocondria, dove l' attenzione e la preoccupazione sono persistentemente centrati su sintomi fisici nonostante ripetuti controlli negativi, e il Disturbo da dolore senza base organica.

3. Una malattia medica coesiste con un disturbo psichiatrico (comorbidità). Una terza possibilità è che ci si trovi di fronte ad una coesistenza di patologia medica e patologia psichiatrica. Due i sottotipi principali :

a) il disturbo mentale preesiste e si accompagna alla malattia somatica. Questo caso sarà evidente dall' anamnesi. E' il caso di un soggetto con diabete, ipertensione, cardiopatia, che ad esempio in passato ha sofferto di episodi depressivi, o psicotici. Della coesistenza con disturbi della personalità, per definizione disturbi che coprono tutta la vita, si dirà successivamente in un paragrafo a sè.

b) il disturbo mentale è secondario e reattivo alla malattia medica (ad esempio una reazione depressiva o ansiosa). Questi sono i casi più frequenti.

I casi più comuni riguardano disturbi d' ansia o depressivi, o misti ansioso-depressivi. Un paziente con infarto miocardico, con ictus, con un tumore può essere affetto da un Disturbo depressivo reattivo alla malattia (Disturbo d' adattamento). I sintomi psichici possono interferire con il quadro medico. Angoscia, ridotto appetito, insonnia, ad esempio, contribuiscono alla sofferenza del paziente e rendere più difficile la ripresa fisica. I fattori emozionali partecipano sovrapponendosi ad una definita malattia somatica. Vari studi in ambiente di ricovero hanno accertato nell' ambito di patologie somatiche dal 10 al 50% di sintomi psicologici-psichiatrici non riconosciuti o trattati, come ansia, depressione, disturbi del sonno, preoccupazioni ipocondriache, ecc.. Questi fattori psichici possono richiedere attenzione terapeutica poichè influenzano o compromettono decorso e risposta ai trattamenti. Per fare un esempio, studi prospettivi hanno rilevato che la sopravvivenza dopo un infarto miocardico è significativamente ridotta nei pazienti con depressione maggiore rispetto ai controlli infartuati non depressi. Riconoscere e trattare la depressione ha quindi una precisa importanza. Altri studi hanno documentato che il livello di ansia a breve termine è associato ad un aumento di complicanze e rischio per la sopravvivenza. Esistono poi casi con sintomi psichici di sofferenza secondaria a malattia medica (neurologica, gastroenterologica, reumatologica, infettiva cronica, ecc.) che non

necessariamente raggiungono l' entità o la durata di un vero disturbo mentale ma che possono richiedere attenzione.

4. Caratteristiche di personalità e malattia medica. Una quarta possibilità è l' esistenza di tratti o stili di personalità che possono influenzare insorgenza o decorso della malattia. Per definizione, dato che si tratta di temperamento o personalità, preesistono alla malattia medica. Possiamo distinguere due casi diversi, il possibile ruolo di personalità nella etiopatogenesi della malattia, e la semplice presenza di certe caratteristiche di personalità che influenzano il modo di porsi del malato verso il medico o la malattia ma senza rapporti patogenetici con la malattia.

a) Personalità come possibile cofattore patogenetico nella malattia somatica.

Il possibile rapporto tra tipo di personalità e determinate malattie somatiche è uno dei cardini storici della MP. Le ricerche effettuate con metodi obiettivi, di tipo controllato, hanno portato a ridimensionare ipotesi e modelli talvolta un po' semplicistici del passato, secondo cui ad ogni malattia corrisponderebbe una certa personalità. E' provato che alcuni stati emozionali cronici, che possono essere tipici di certe personalità, si accompagnano più frequentemente a certe malattie somatiche. Poichè è provato che la personalità può influenzare un diverso tipo di reazione fisiologica (vegetativa, endocrina e forse anche immunitaria) in risposta a stimoli stressanti, è possibile che l' attivazione ripetuta di pattern psicofisiologici di risposta nello stress agisca come cofattore almeno in alcune malattie. Esiste una buona evidenza clinico-sperimentale che certi tratti di personalità sono più frequenti in alcune patologie : ad esempio, impazienza, iperattività, atteggiamento competitivo, ostilità, incapacità a rilassarsi, sono più frequenti in pazienti con coronaropatie (cosiddetta personalità di tipo A), che mostrano una significativa iperreattività adrenergica in risposta a stimoli stressanti (come ad esempio la caterizzazione cardiaca o essere contrariati in un colloquio sperimentale). Un sottogruppo di ipertesi essenziali è caratterizzato da ridotta capacità di esprimere sentimenti di aggressività e mentre soffoca le proprie reazioni emozionali tende ad avere un' inappropriata attivazione adrenergica (pazienti con elevata renina plasmatica hanno più elevati punteggi di inibizione comportamentale e aggressività soppressa). Un accumulo di situazioni di stress esistenziale favorirebbe il rischio di ammalarsi di raffreddore e influenza. Vari altri studi hanno sottolineato come molti pazienti psicosomatici non reagiscano apertamente ma tendano a sopprimere le loro reazioni emozionali, a volte vivendo "buttando giù" (brositimia secondo Antonelli), altre volte come difettando di un vocabolario espressivo emozionale (alexitimia secondo Sifneos), altre volte ancora "trasferendo" a livello fisico tensioni prodotte da conflitti psichici (secondo Alexander).

b) Caratteristiche di personalità con influenza sul comportamento del malato verso il medico e la malattia.

Un paziente con personalità ansiosa o ossessiva può sviluppare una malattia medica senza che vi siano presunti rapporti (come nel caso precedente) tra certe caratteristiche di personalità e tale malattia somatica. E' importante sottolineare che personalità e caratteristiche psicologiche del malato influenzeranno la presentazione della malattia fisica e il rapporto con il medico, con le prescrizioni, con la compliance rispetto alle cure. Dal paziente diffidente, sospettoso, critico e fastidioso, al paziente dubbioso, incerto, preso da mille scrupoli, a quello preoccupato dalle malattie e pauroso ma che non tollera gli effetti collaterali di nessun medicinale e mette alla prova la pazienza, a quello teatrale, che si presenta spesso con presunte urgenze, in apparenza simpatico ma che poi non si cura, è tutta una varietà che va dai tratti e caratteristiche di personalità ai veri e propri Disturbi di personalità di ambito psichiatrico. I sintomi psichici in questi casi si presenteranno al medico insieme e potranno rappresentare un problema nell' interazione col paziente o la necessità di un trattamento congiunto con lo psichiatra delle due diverse condizioni.

In altri casi personalità e fattori psichici influenzano la reazione alla malattia. Si parla di stili di coping (da to cope= affrontare), per indicare le modalità psicologiche e comportamentali individuali di affrontare la condizione di malattia. E' il caso di pazienti infartuati che negano la malattia, giovani con diabete insulino-dipendente che hanno reazioni impulsive di rigetto o seguono la terapia irregolarmente, pazienti che reagiscono aggressivamente verso i medici, rifiutano o ritardano in modo non razionale trattamenti. Le caratteristiche di personalità sono importanti mediatori di un adeguato adattamento allo stato di malattia.

5. Correlati ed effetti fisiologici dello stress emozionale. Una quinta possibilità è la presenza di effetti fisiologici dovuti a reazioni di stress. E' documentato che situazioni acute di stress attraverso la mediazione limbico-ipotalamica influenzano molti neuropeptidi e ormoni, il sistema orto- e parasimpatico, il sistema immunitario (attraverso fenomeni di neuroimmunomodulazione). La morte di una persona cara può essere seguita da immunodepressione protratta per molte settimane. Stati estremi di angoscia e conflitto producono condizioni di instabilità elettrica cardiaca, con aumento del rischio di fibrillazione ventricolare o aritmie fatali. Eventi che colpiscono la vita affettiva (incidenti, traumi, morte o separazione di persone care, improvvisi dissesti finanziari, ecc.) inducono modificazioni fisiologiche (reazione acuta di stress) che può dare sintomi fisici a carico di vari apparati o influenzare il decorso o la risposta alla terapia in varie malattie, come nell' ipertensione arteriosa, nel diabete, nella malattia coronarica, nel morbo di Crohn e nella colite ulcerosa. Nella pratica clinica del medico generale e in alcuni ambiti specialistici vari pazienti presentano

sintomi o disturbi che vengono definiti genericamente "psicosomatici" di questo tipo. Essi possono interessare vari organi e apparati, più comunemente quelli gastroenterico, cardiocircolatorio, muscolare e osteoarticolare, cutaneo, respiratorio. Alcuni quadri sono veri e propri disturbi somatici su base emozionale (malattie ex emotione), come alcune forme di ipertensione arteriosa, tachicardie, cefalee, alcuni disturbi cutanei, talune gastriti e coliti. Il medico riscontra un' influenza importante di fattori emozionali come preparanti o scatenanti. Più complesso è il problema dell' azione di situazioni di conflitto psichico e stress di lunga durata che possono alterare la funzionalità di organi e sistemi e aumentare la suscettibilità a varie malattie somatiche. Studi sperimentali su animali hanno documentato questo, ad esempio per l' ulcera peptica, l' ipertensione essenziale e le neoplasie. Il rapporto tra stress e malattia fisica fu riportato nell' animale da Selye nel 1936 e sviluppato nei decenni di ricerca successivi da parte di molte equipe in diversi paesi.

6. Comportamenti a rischio per la salute fisica. Un' ultima possibilità riguarda i comportamenti dell' individuo che, motivati in parte da fattori psicologici sottostanti, portano a un maggior rischio per la salute fisica. E' un campo ai margini del tema che stiamo trattando, ma che ha una sua rilevanza per il medico. Comportamenti alimentari inadeguati (ad esempio obesità da iperalimentazione o incapacità a correggere diete che elevano la colesterolemia), assunzione di alcolici con scarso controllo, abitudine ad un fumo accanito, possono avere tra i determinanti un concomitante disturbo della personalità o un disturbo psichiatrico (l' alcol come auto-cura per la depressione ne è un esempio).

7. Non vengono qui trattati i quadri con sintomi psichiatrici secondari a malattie mediche o a trattamenti farmacologici dove alterazioni biologiche producono tali sintomi, come ad esempio nella ipo- ed ipertiroidismo, ipo- e ipersurrenalismo, patologie ipofisarie, ecc., nei trattamenti con corticosteroidi, interferoni.

Infine, ci sono casi che non rientrano in pieno in nessuno di quelli soprariportati. In molti casi si tratta di pazienti che presentano disturbi o sintomi un tempo definiti "funzionali". Non hanno malattie o sindromi definite, e nemmeno un tipo o una una quantità di sintomi sufficiente a rientrare in una delle categorie psicologico-psichiatriche soprariportate (ad esempio nel Disturbo di somatizzazione o nei Disturbi somatoformi). Secondo alcuni studi negli ambulatori generali e nei reparti di degenza medica dal 10 a oltre il 30% di pazienti vengono lamentati sintomi di tipo somatico senza che indagini accertino poi una base organica. Questi pazienti rappresentano spesso un problema di rilievo poichè, sebbene "negativi" dal punto di vista somatico, o comunque adeguatamente trattati per sintomi o malattie somatiche, continuano a

manifestare sintomi di sofferenza e richiedere cure. Il medico può temere che dietro alcuni sintomi si nasconda qualche malattia effettivamente non diagnosticata o al suo esordio. Il numero delle visite, di ricoveri inutili, di colleghi specialisti chiamati a consulto, può via via salire senza che i risultati siano proporzionati agli sforzi, all' impegno e ai costi.

I casi più difficili vanno condivisi con uno specialista (psicologo clinico, psichiatra) esperti in questo tipo di patologie. E' fondamentale tener presente che questo tipo di collaborazione non significa che il paziente debba fare una psicoanalisi o seguire lunghe psicoterapie, ma che riceva un aiuto specialistico per il problema presentato : innanzitutto un primo aiuto è un inquadramento diagnostico corretto del problema, poi possono essere utilizzati alcuni colloqui centrati sul problema, terapie di rilassamento, biofeedback o altri interventi brevi, psicoterapie cognitive o comportamentali, psicoterapie dinamiche brevi, per citare alcuni esempi. I casi indirizzati a psicoterapie più a lungo termine (psicoanalisi o altre) andranno selezionati e sono in genere meno comuni.

Prendiamo adesso in esame alcune malattie specifiche.

ASPETTI PSICOSOMATICI IN MEDICINA : ALLCUNI QUADRI

La documentazione riguardante il rapporto tra stimoli emozionali, modificazioni biologiche indotte da stress e meccanismi patogenetici di varie malattie è assai ricca. E' difficile provare che fattori psicologico-emozionali o conflitti inconsci sono la causa di alcune malattie. E' possibile però provare che alterazioni biologiche stress-indotte, in condizioni acute e in certi casi croniche, facilitano o producono condizioni di malattia che, negli studi sperimentali, a parità di condizioni negli animali di controllo non si verificano. Perno di una visione moderna della medicina psicosomatica è la prova che stress e fattori emozionali ad esso collegati possono agire come co-fattori patogenetici in varie patologie, a fianco di altri fattori di rischio.

Malattia coronarica e ipertensione arteriosa

I fattori psicologici possono influenzare disturbi ischemici miocardici in tre modalità :

- a) attraverso comportamenti appresi e a rischio per coronaropatia,
- b) come co-determinanti o scatenanti esisodi acuti,
- c) come fattori complicanti o associati al decorso della malattia. Tali fattori sono spesso sovrapposti tra di loro e con i comuni fattori di rischio sia genetico-familiare che di stile di vita. Va peraltro notato come tipo di alimentazione, livello di attività fisica, conseguente obesità, trattamento di condizioni di rischio quali diabete e ipertensione arteriosa, abitudine al

fumo abbiano importanti componenti psicologiche. L' intervento su questi comportamenti a rischio è stato uno dei perni della medicina comportamentale, con progetti anche di comunità. Tra i fattori psicologici di rischio psicologico per la malattia coronarica più studiati vi è il comportamento di tipo A, proposto nel 1969 da un cardiologo, Friedman, come fattore di rischio indipendente rispetto ad altri già noti. Il comportamento di tipo A è costituito da un complesso di fattori, cognitivi, comportamentali, emozionali (competitività, ostilità, urgenza del tempo, impazienza, voce alta, insofferenza ad essere interrotti, ambizione, ecc), correlati biologici principalmente di iperattivazione adrenergica in condizione sia di base che soprattutto in risposta a sollecitazioni ambientali. E' dimostrato che soggetti di tipo A, contrapposti a soggetti non A, mostrano sotto stress risposte cardiovascolari, neurovegetative e neuroendocrine più marcate e si ritiene che tale pattern di reattività biologica ripetuto costantemente nel tempo in risposta a sollecitazioni ambientali continue e diverse possa costituire un vero e proprio fattore di rischio. Esistono vari studi sia retrospettivi che prospettivi di tipo epidemiologico che hanno dato un certo sostegno al ruolo di questo fattore, sebbene non siano mancate le critiche e studi negativi.

Un altro aspetto cui è stata dedicata un' attenzione particolare, maggiore che in altri campi della MP, è quello degli eventi stressanti. Vari studi epidemiologici su larghi campioni in condizioni naturali hanno dimostrato che un grave evento di perdita come la morte del coniuge è seguito da un rischio di aumentata mortalità cardiovascolare (cosidette "morti di crepacuore") per circa 6 mesi, con tassi fino a 6 volte superiori a soggetti della stessa fascia di età, sesso e zona di residenza che non hanno perduto il coniuge. Altri studi epidemiologici condotti su comunità han rilevato una mortalità coronarica più alta in soggetti divorziati o soli rispetto a soggetti sposati o che vivono in famiglia. Il supporto sociale, inteso come numero di contatti disponibili o rete affettiva di persone su cui contare, ha effetto protettivo sulla morbilità e mortalità cardiovascolare (compresa quella per ictus). Soggetti colpiti da infarto miocardico riportano un maggior numero di eventi stressanti nei mesi precedenti rispetto a controlli della stessa età. In particolare, si è osservato che non è tanto la quantità oggettiva di stress, ad esempio il numero di ore o giorni lavorati, ad essere un fattore di rischio, quanto le condizioni affettivo-emozionali, di contesto e il "carico" di stress connesso al lavoro. Molte ore o giorni di un lavoro vissuto con soddisfazione sono faticose ma di rado sembrano risultare potenzialmente dannosi a livello fisico.

Per quanto riguarda i meccanismi di mediazione, va ricordato come una regolazione cardiovascolare mediata a livello neurale centrale sia ormai ampiamente riconosciuta, con particolare riguardo a sistema limbico, ipotalamo, aree centrali del sistema neurovegetativo, compresi i nuclei pontobulbari, e così i meccanismi di mediazione neuroendocrina e peptidergica. L' attivazione massiccia adrenergica, appropriata per tempi brevi ed entità

autolimitata, se eccessiva o protratta può comportare danni come nel caso della esposizione ad agenti stressanti incontrollabili. Sono inoltre documentate nello stress acuto vasocostrizione coronarica, aumento dell' aggregazione piastrinica, facilitazione a meccanismi trombotici, consistenti elevazioni pressorie, alterazione dell' equilibrio neurovegetativo con dominanza ortosimpatica, elevazioni di vasopressina, CRF, ACTH, cortisolo, e di colesterolo, trigliceridi e acidi grassi liberi. Sono state ripetutamente documentate alterazioni dell' ECG sotto stress emozionale, sottoslivellamento ST e episodi di aritmia, fino a scatenamento di fibrillazione e aritmia ventricolare letale in studi sperimentali su animali. Poco nota è invece la potente azione protettiva dell' attivazione del sistema degli oppiati endogeni indotta da stress acuto. In alcuni casi come in condizioni di basso supporto sociale, depressione, solitudine essa potrebbe peraltro mancare. La increzione di endorfine tipicamente indotta da stress emozionali ha importante azione cardioprotettiva antiaritmica, oltre ad ' azione comportamentale centrale antidolorifica (analgesia da stress mediata da oppioidi endogeni) e anti ansia.

E' noto poi il fenomeno della cosiddetta "ipertensione da camice bianco", transitoria e da prima misurazione in corsia o in ambulatorio. Sebbene sia riconosciuta l' influenza dei fattori emozionali e stress sulla PA, discusso è che essi possano favorire l' insorgenza della malattia ipertensiva vera e propria. Il fattore neurogeno od emozionale è in effetti solo uno tra i complessi meccanismi di regolazione della PA. In particolare difficoltà ad esprimere rabbia, ostilità, con scarsa assertività, sembrano associarsi a più elevati livelli di PA sistolica e diastolica, secondo alcuni autori fin dall' infanzia. Bambini giudicati dagli insegnanti come più calmi, tranquilli, "buoni" in classe avevano in genere valori di PA ai percentili più alti, mentre i soggetti più irrequieti, agitati, "discoli" hanno valori più bassi. Non è chiarito se tali comportamenti siano semplicemente fattori associati ad un terzo fattore (ad esempio su base genetica) o esista una relazione di causa-effetto tra di essi. Un altro fattore con influenza sulla PA è lo stress, come hanno mostrato vari studi sperimentali e su in lavori quali controllori del traffico aereo, guidatori di automezzi nel traffico urbano, lavoratori esposti ad alta rumorosità, ambienti di lavoro ad alta conflittualità, e più in generale accumulo di eventi stressanti negativi.

I meccanismi di mediazione tra cervello e PA vedono coinvolti nuclei troncali, sistema limbico e amigdala, corteccia associativa, ipotalamo, catecolamine, vasopressina e sistema renina-angiotensina, asse ipofisi-corticosurrene.

Sindromi dolorose senza base organica

Le cefalee di tipo tensivo (CTT) sono comuni. La distinzione rispetto alle forme emicraniche non sempre è semplice, e la recente classificazione dell' Headache Classification Committee

riconosce infatti come frequenti forme di tipo misto. Uno stato di protratta e non consapevole contrazione della muscolatura cranica (soprattutto nucale, frontale) e di muscoli accessori, con coinvolgimento di trapezii, spinali, sternocleidomastoidei, oltre che masseteri sarebbe uno dei meccanismi patogenetici stress-indotti alla base della CTT. Il riposo, stimoli distraenti, sono condizioni che sovente aiutano la regressione del dolore. Indagini in gruppi con CTT hanno rilevato moderati gradi di depressione e ansia. E' stato riscontrato da vari studi psicofisiologici che i soggetti con tendenza a CTT sottoposti a stimoli stressanti in laboratorio mostrano più elevati livelli di tensione elettromiografica a carico di vari distretti muscolari cefalici, tipicamente dei muscoli frontali e dei masseteri, come se accompagnassero automaticamente la concentrazione e la tensione emotiva per uno sforzo prestazionale con un aumento inadeguato della tensione muscolare. Controverso è il ruolo della personalità. Secondo alcuni studi i soggetti con CTT sarebbero più frequentemente responsabili, perfezionisti, tendenti ad attribuirsi la colpa, con tratti ossessivi, più inibiti nella espressione emozionale, introversi, con umore orientato in senso depressivo.

La *sindrome dolorosa temporo-mandibolare (SDTM)* è un quadro per certi aspetti affine al precedente, diverso per sede, strettamente associato al bruxismo e molto frequentemente indotto o peggiorato da stress emozionale, che il soggetto affronta "stringendo i denti" ma in senso letterale e per lo più come meccanismo involontario e automatico. La gravità è data in genere dall' intensità e durata del bruxismo nel tempo, con conseguente danno a carico delle superfici masticatorie dentali e della stessa articolazione temporo-mandibolare.

Il *dolore lombare cronico (low back pain)* senza base organica riscontrabile si ritiene comunemente associato a stress emozionale. I casi più complessi sono quelli dove preesiste un' alterazione organica (un trauma, un' ernia discale trattata con successo) che a parere concorde degli specialisti è risolta, ma il paziente mantiene molti segni della patologia dolorosa soggettiva lamentata e inappropriati rispetto alla sintomatologia (anche psichica) riportata. E' possibile coesista un quadro depressivo, sia sottostante che reattivo. Sebbene non abbia base organica, può essere invalidante, compromettendo per settimane la funzionalità psicosociale e lavorativa, e dando discreta sofferenza soggettiva. Utili in questi casi gli antidepressivi proserotonergici, con la doppia azione sulle vie del dolore, 5HT-mediate, sia a livello centrale sull' umore. Possono essere combinati a seconda dei casi con psicoterapie brevi di tipo cognitivo, biofeedback e tecniche di rilassamento.

Malattie dell' apparato gastrointestinale (GI)

Varie malattie dell' apparato GI sono influenzate o esacerbate da stress emozionali e vari studi suggerirebbero componenti di personalità in alcune di tali malattie (come la rettocolite

ulcerosa). E' dubbio tuttavia se fattori psicologici possano in realtà produrre malattie come il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa. Anni addietro veniva suggerito che tratti di personalità dipendente con conflitti inconsci si associassero a ipertono parasimpatico e maggiore suscettibilità all' ulcera peptica e più in generale a disturbi e malattie GI da stress. Tale ipotesi è stata confermata solo in parte. A parte le ulcere acute da stress, i fattori emozionali e lo stress nella maggior parte dei casi sono co-fattori patogenetici e concorrono nel decorso più che causare la patologia. Esistono poi casi di nausea e vomito su base psicogena (a parte quello autoindotto della bulimia), più frequenti nei bambini, in condizioni di tensione elevata, ansia, minaccia. Si ritiene che i meccanismi siano ipomotilità gastrica, seguita da un' aumentata attività parasimpatica, con contrazione involontaria dei muscoli addominali a sfintere esofageo inferiore rilassato. E' una risposta viscerale, non volontaria, iniziata da uno stimolo emozionale, che se rinforzata (il bambino ottiene di non andare a scuola, blocca gli adulti, ecc.) può portare ad un quadro di disturbo "appreso", che potrà ripresentarsi in condizione analoga. I rimproveri sono dannosi, poichè aumentano tensione, paura e confusione. Non drammatizzazione e attenzione limitata, rassicurazione, riconoscimento dello stato d' animo che ha portato alla risposta, premio di comportamenti alternativi e solutori del conflitto sono le soluzioni migliori.

La sindrome del colon irritabile (definita anche colite spastica), caratterizzata da un disturbo della motilità del tratto gastrointestinale inferiore, con grado diverso di dolore addominale, senso di distensione post-prandiale, alterazioni dell' alvo con diarrea o stipsi, frequente peggioramento in condizioni di stress, presenta spesso sovrapposti sintomi psicologici e altri sintomi extra-intestinali dell' area dei disturbi somatoformi. Alcune volte fattori psicologici e stress hanno ruolo patogenetico (ad esempio situazioni di stress e tensione familiare), altre volte sono evidenti componenti di personalità dal ruolo incerto sulla malattia (ad esempio tratti ossessivi, inibizione di comportamenti), mentre comuni sono le componenti psicologiche concomitanti o reattive al disturbo (sintomi ansiosi o depressivi reattivi, aumentata sensibilità enterocettiva a stimoli locali). E' discusso se esista una personalità tipica. Eventi stressanti la peggiorano. E' presente spesso anche una maggiore reattività ad alcuni cibi o un' ipersensibilità o alterata sensibilità a stimoli meccanici e chimici locali. Si ritiene che questa sindrome abbia una predisposizione biologica, con anormalità nei ritmi contrattili della muscolatura liscia rettale e rettosigmoidea, iperattività motoria colica e rettale in risposta a stimoli locali. E' documentato un effetto di stimoli psicologici e stressanti su tale motilità. E' probabile quindi che stimoli emozionali intervengano e concorrano al disturbo (più che "crearlo"), a volte con un ruolo importante, altre volte con ruolo minore. Sul piano clinico la difficoltà è legata al fatto che i tre piani, predisposizione biologica, meccanismi e alterazioni biologiche in atto, risposta psicologica al disturbo, all' osservazione trasversale appaiono sovrapposti e non facilmente

distinguibili. All' osservazione longitudinale del singolo caso questo è in genere più accessibile. Il tutto rende un' esatto inquadramento spesso non semplice e necessita in alcuni casi di una collaborazione stretta tra gastroenterologo e psichiatra.

Per quanto riguarda il morbo di Crohn è stata spesso segnalata un' influenza di fattori psicologici. La letteratura "psicosomatica" sull' argomento mostra in realtà una notevole confusione tra meccanismi eziologici e patogenetici, scarse distinzioni tra fattori psichici preesistenti e successivi o concomitanti allo stato attuale di malattia. Nel morbo di Crohn non esistono pattern di personalità particolari, sebbene un frequente riscontro sia un comportamento con ridotta assertività. Eventi esistenziali stressanti possono precedere l' esordio e almeno apparentemente precedere ricadute in episodi attivi. E' probabile che più che una malattia "psicosomatica", il morbo di Crohn sia una patologia a eziologia sconosciuta, dove rivestono un fattore di rilievo meccanismi immunitari, e dove fattori psicosociali possono in alcuni casi concorrere nella manifestazione e influenzare l' andamento. Sintomi d' ansia e depressione sono comuni ma non vanno scambiati per fattori etiopatogenetici, semmai associati o reattivi alla malattia.

Per quanto riguarda la *colite ulcerosa*, spesso ritenuta malattia a importante genesi emozionale, è stato suggerito il ruolo di una personalità con tratti ossessivi, perfezionisti, ordinati, conformisti, ostinati (con tratti del carattere di tipo "anale" secondo Freud) e conflitti inconsci su temi di dipendenza. In altri casi è stata sottolineata una personalità dipendente ed infantile, con ridotta capacità di esprimere aggressività. In alcuni casi la malattia è stata vista come l' espressione somatizzata sul colon di contenuti autoaggressivi non altrimenti espressi sul piano del comportamento. Molti di questi studi sono non controllati, aneddotici, trasversali o retrospettivi (soggetti già malati da anni) senza adeguata valutazione psicometrica. L' effettivo contributo di una personalità premorbosa rimane dunque incerto. L' eziologia della colite ulcerosa non è nota, sebbene l' ipotesi di alterazione autoimmune sia da molti seguita. Studi controllati non sembrano confermare il ruolo che in passato veniva attribuito a una possibile personalità premorbosa, nè sembra che esista un quadro psicopatologico tipico del paziente con colite ulcerosa. La maggior parte dei disturbi sembra piuttosto correlata o reattiva allo stato di malattia. Eventi stressanti di perdita affettiva possono precedere l' esordio dei sintomi. Resta aperto il problema di un' alterazione del funzionamento emozionale, descritto dal costrutto della "alexitimia" (povertà di vita fantasmatica, pensiero concreto e ridotto grado di capacità di simbolizzazione). La componente di reazione psicologica alla malattia e il suo possibile effetto sul decorso è importante, specie nelle forme gravi e date le conseguenze della malattia sulla vita interpersonale.

I meccanismi patogenetici che legano stress, reazioni emozionali e sistema GI sono numerosi. Il riconoscimento dell' asse (brain-gut) cervello-sistema GI ha mostrato la condivisione di

numerosi peptidi, la loro sensibilità a stimoli emozionali (tra questi ricordiamo il TRH con il suo ruolo ulcerogeno, la colecistochinina, la gastrina, la bombesina, la motilina, la neurotensina, il NPY). Il ruolo dei fattori emozionali va inoltre valutato nell' ambito delle conoscenze generali sulla etiopatogenesi. Il ruolo dell' *Helicobacter pylorii* nella eziopatogenesi dell' ulcera peptica non esclude che fattori emozionali e stress influenzino meccanismi patogenetici locali come l' osservazione clinica in effetti da decenni suggerisce.

Unitamente alla terapia specialistica, la terapia ansiolitica con benzodiazepine è indicata dove è opportuno ridurre la reattività emozionale a stimoli o situazioni che producono iperreattività GI, come nella sindrome del colon irritabile e in casi selezionati di pazienti con ulcera peptica. Nei casi con più evidente sintomatologia ansiosa e/o depressiva, se tollerati, sono spesso utili gli antidepressivi, sia triciclici, principalmente di tipo proserotonergico, sia gli inibitori selettivi della serotonina. Entrambi questi tipi di farmaci possono però dare effetti collaterali di tipo GI, per cui in alcuni casi è utile il ricorso ad IMAO. La psicoterapia classica di tipo psicodinamico dà in genere risultati molto modesti ed è indicazione opportuna solo in casi molto selezionati. Le psicoterapie comportamentali e cognitive, a breve termine, centrate sul disturbo e sulle modalità di risposta del paziente a situazioni della vita possono essere utili, come e tecniche di rilassamento e il counseling.

Patologie dermatologiche

Vanno distinti tre possibili quadri : 1. patologie dermatologiche dove le manifestazioni o il decorso appaiono influenzati da fattori emozionali e psichici; 2. patologie dermatologiche semplicemente associate a disturbi psichiatrici, come ad esempio disturbi di personalità e patologie dermatologiche; 3. a parte si possono considerare "temi dermatologici" al centro di disturbi ossessivi (patologie cutanee secondarie a lavaggi eccessivi) o deliranti (deliri dermatozootici) e dermatosi autoindotte, fenomeni come la psoriasi indotta da sali di litio e altri disturbi dermatologici in pazienti in trattamento con farmaci psicotropi (neurolettici, antidepressivi) da questi indotti.

Le patologie dermatologiche precipitate o influenzate da stress e reazioni emozionali sono varie e vanno da transitorie reazioni cutanee di tipo orticarioide a malattie classiche come la psoriasi. Il prurito può intensificarsi in periodi di stress emozionale ed esistono casi psicogeni. E' bene evitare diagnosi di disturbo psicosomatico per esclusione ma basarsi sulla presenza di riscontri psicologici (personalità, contesto di manifestazione dei sintomi, fattori che alleviano o peggiorano, umore, ecc). Lo stress emozionale è uno dei fattori che possono esacerbare la *dermatite atopica*, un disturbo in genere ad andamento cronico. *Dermatiti* seborroiche, comunemente localizzate al viso (ai margini nasolabiali, dietro le orecchie, ai margini del naso,

alle sopracciglia) o all' attaccatura dei capelli presso i margini dello scalpo, vengono spesso favorite da periodi di stress. L' alopecia totale e areata hanno varie cause riconosciute. Alcuni studi controllati hanno rilevato che tra le forme primitive o "essenziali" vi sono casi dove esiste un' associazione tra eventi stressanti e comparsa della manifestazione. La perdita di capelli per aumento dell' effluvium è uno dei sintomi di stati depressivi, suggerendo una connessione tra umore e capillizio.

L' evidenza sembra suggerire che la psoriasi non sia una malattia *ex emotione*, ma solo una malattia il cui decorso può essere influenzato, tra gli altri, da fattori emozionali e stress. Valutando infine se una psoriasi ha componenti psicogene è opportuno differenziare sintomi d' ansia, depressivi, alterazioni del comportamento o difficoltà interpersonali secondari alle alterazioni estetiche della malattia, più comuni nelle donne e nelle forme più estese, da effettivi moventi psicogeni preesistenti. I meccanismi di mediazione tra cervello e cute variano a seconda dei disturbi, ma sono documentati il ruolo del sistema neurovegetativo e dei meccanismi istaminergici, delle prostaglandine, di serotonina e catecolamine (responsabili di fenomeni vasoattivi locali e di modificazioni della cascata di fenomeni infiammatori). Non sono noti i meccanismi del contributo psicologico e dell' umore all' alopecia.

A seconda del paziente e del tipo di problema possono essere utili, oltre alle terapie specialistiche, un intervento psicoterapico o psicofarmacologico. Nella maggioranza dei pazienti psicoterapie a lungo termine sono inutili. Psicoterapie dinamiche brevi o di tipo cognitivo possono essere indicate in casi selezionati. E' interessante ricordare che psicofarmaci come alcuni antidepressivi triciclici risultano efficaci nel trattamento di varie di queste affezioni, anche a dosi ridotte, non antidepressive. Molecole come la amitriptilina, la clomipramina, la doxepina sembrano esercitare parte della loro azione terapeutica attraverso meccanismi collaterali quali l' azione antistaminica e quella, anticolinergica. Non è escluso peraltro il ruolo di un' azione sull' umore, specie per dosaggi più elevati.

Patologie infettive

Lo stress psicologico aumenta la suscettibilità a malattie infettive. A parità di esposizione ad agenti patogeni e a carica infettante, animali stressati ammalano e talvolta muoiono in misura significativamente superiore rispetto ad animali geneticamente identici non stressati. Questo è stato documentato per diversi agenti patogeni e per malattie sia acute che croniche. E' evidente che lo stress non è la causa della malattia infettiva, ma una condizione che in determinate situazioni incrementa anche grandemente il rischio di morbilità. Gli studi nell' uomo sono per ora molto pochi e limitati ad alcune malattie, come la mononucleosi infettiva, il raffreddore, le infezioni virali delle vie aeree superiori, infezioni da herpes a livello genitale e labiale. Nel caso

dell' infezione da HIV, un concorso dello stress emozionale è possibile in alcuni casi ma l' evidenza di studi prospettivi almeno finora non ne suggerisce un ruolo di primo piano. I meccanismi di mediazione tra stress e aumentata suscettibilità a malattie infettive sono sia una possibile compromissione, anche temporanea, delle difese immunitarie stress-indotta, sia un' alterazione delle barriere anatomofunzionali dell' ospite. E' stato provato che lo stress riduce la capacità di risposta del sistema immunitario di fronte ad antigeni conosciuti, ad esempio riducendo la risposta anticorpale. In caso di infezioni virali come nel raffreddore è stata riscontrata sia una diminuzione delle risposte anticorpali contro il virus, sia un' alterazione stress-indotta della mucosa nasale.

Tumori

La MP si occupa del rapporto tra fattori psicologici e tumori su 4 piani principali :

1. possibile contributo di fattori psicologici e stressanti all' insorgenza
2. ruolo di comportamenti, in parte sostenuti da fattori psicologici, che portano ad aumentato rischio per cancro (abitudini alimentari, abitudine al fumo, alcol)
3. reazioni psicologiche secondarie alla malattia, e al suo decorso, ad interventi diagnostici e terapeutici
4. possibile ruolo di fattori psicologici nella prognosi e sopravvivenza.

Questi temi sono stati trattati di recente in specifici volumi, sia esteri (Lewis, O' Sullivan e Barraclough, 1995) che italiani (Biondi, Costantini e Grassi, 1995) cui si rimanda per ulteriore approfondimento. Qui si ricorderà che sebbene sembri arduo sostenere che i fattori psichici abbiano a che fare con il cancro, esistono evidenze sperimentali sull' animale che suggeriscono come stati di stress psicologico riducono la resistenza a cancri trapiantati, aboliscono la resistenza genetica di alcuni ceppi di animali, accelerano la comparsa di tumori virus-indotti, peggiorano la metastatizzazione. Lo stress può interferire a carico di vari meccanismi delle difese antitumorali, come ridurre l' attività e il numero delle cellule natural killer e modulare fattori di trascrizione genica. Naturalmente non si sostiene che il cancro sia una malattia psicosomatica ma può essere argomentato sulla base di dati che in alcuni casi il sistema nervoso e lo stress emozionale possono anche agire come significativi cofattori nella sua patogenesi. Nell' uomo alcuni studi hanno suggerito che situazioni di grave stress esistenziale possano precedere la manifestazione della malattia almeno in un sottogruppo di pazienti.

I fattori psichici possono esercitare un ruolo importante di tipo indiretto sul rischio di sviluppo di neoplasie, attraverso comportamenti e abitudini come fumo, dieta, alcol, abitudini sessuali, in parte sostenuti da fattori psicologici.

L' impatto e la reazione psicologica alla malattia sono invece un problema molto sottovalutato. Circa la metà dei pazienti oncologici risponde ad una diagnosi di disturbo mentale secondo i criteri del DSM, soprattutto con Disturbi d' adattamento. Tale diagnosi va al di là del ovvio grado di sofferenza psichica associata alla diagnosi, alle procedure di accertamento, all' incertezza della prognosi, agli effetti associati o secondari dei trattamenti (chirurgici, raadioterapici, chemioterapici). Sintomi psicopatologici singoli, come ansia, disturbi del sonno, riduzione dell' umore, dell' appetito dell' interesse sessuale, sono comuni per periodi di tempo variabili in una proporzione anche maggiore di pazienti. In molti ospedali oncologici l' impiego di preparati ansiolitici e ipnoinduttori, in alcuni studi fino a 3 pazienti su 4 è elevato e indica indirettamente la dimensione del problema. La gravità della malattia pesa anche nei casi ad evoluzione favorevole, come ad esempio tipi di tumore oggi trattabili con maggior successo : nei pazienti con linfoma di Hodgkin a distanza di 5 anni dalla remissione, ed avviati al traguardo dei 10 anni verso un' alta probabilità di guarigione, metà dei pazienti presenta un disturbo psichiatrico secondo il DSM. L' assistenza psicologica al malato di cancro non richiede solo uno psichiatra o uno psicologo ma psichiatra e psicologo esperti in tale ambito. Sono utili psicoterapie brevi, orientate sui problemi del paziente, a seconda dei casi partecipazione a gruppi, supporto ai familiari. In vari casi è necessario proteggere il sonno con ipnoinducanti e prevedere il trattamento di stati depressivi con IMAO, triciclici o Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

I fattori psicologici possono in parte avere un ruolo nella sopravvivenza, almeno in alcuni tipi di cancro. Qualche oncologo ricorda quei casi di pazienti con una sopravvivenza prolungata a dispetto di prognosi infausta a breve termine, forse aiutate da particolari caratteristiche di personalità o modi di ragire alla malattia e viceversa, casi dove una reazione psicologica di abbandono e chiusura o eventi stressanti negativi intercorrenti abbreviavano il decorso. Quale sia l' effettivo contributo di fattori psichici al decorso dei tumori è tuttora poco noto. Esistono circa una ventina di studi interessanti nella letteratura internazionale (Biondi e coll, 1995), ma occorre tenere sempre presente che il peso maggiore è posseduto dal tipo e dal grado di malignità della neoplasia, dallo stadio evolutivo e dalla compromissione somatica generale raggiunta.

Tab I Inquadramento pratico per quadri psicosomatici e malattie mediche con sintomi psichici

1. Disturbi psichiatrici con apparente presentazione fisica (es. affaticabilità, apatia, dolori nella depressione, tachicardia, palpitazioni, vertigini, senso di svenimento nel Disturbo da attacchi di panico)
2. Disturbi somatoformi (disturbi mentali in forma somatica, es. l' isteria di conversione): alterazioni della sensibilità o della motilità che ricordano una malattia neurologica; quadri di dolore persistente senza base organica
3. Una malattia medica coesiste con sintomi psicologico-emozionali o disturbo mentale
 - a) il disturbo mentale preesiste alla malattia medica o viceversa e sono relativamente indipendenti (es. un paziente con Disturbo maniaco-depressivo soffre, durante uno dei cicli di crisi mentali anche di diabete o ipertensione)
 - b) il disturbo mentale è secondario (ad esempio reattivo) alla malattia medica : es. un paziente operato per cancro può avere una depressione reattiva alla malattia;
4. Caratteristiche di personalità e malattia medica
 - a) possibile ruolo della personalità nella patogenesi della malattia (es. un soggetto iperattivo, competitivo, irritabile, aggressivo sviluppa una coronaropatia)
 - b) caratteristiche di personalità con influenza sul comportamento di malattia (del paziente verso il medico e le cure)(es. un soggetto con personalità ossessiva interagisce con il medico in maniera puntigliosa, con eccessivo scrupolo per i dettagli, ossessionante per le domande sulla salute)
5. Correlati ed effetti fisiologici dello stress emozionale (es. un transitorio stato ipertensivo secondario ad un litigio in casa o a un periodo di difficoltà sul lavoro)
6. Fattori psichici con influenza su comportamenti a rischio per la salute fisica (es. nonostante sia a conoscenza dei danni potenziali, il paziente non riesce ad avere rapporti disinvolti con gli altri senza bere alcolici)
7. sintomi psicologici e psichiatrici secondari a modificazioni biologiche di malattie mediche (es. modificazioni dell' umore e dell' energia nell' ipo- e ipertiroidismo, ipo- e ipercorticosurrenalismo; effetti collaterali psichici di terapie sostitutive ormonali, ecc.)

Tab II Personalità e malattia somatica : possibili interazioni

- a) personalità come possibile cofattore patogenetico (es il comportamento o tipo A a rischio per la cardiopatia ischemica)
- b) personalità (o tratti) con influenza sul comportamento verso la malattia da malato (cosidetto comportamento di malattia), verso il medico, le cure, ecc. (es paziente diffidente, aggressivo, rifiuta le cure, isterico-seduttivo, lamentoso, dipendente, ossessivo, e così via)

Tab III Fattori psicologici con documentata influenza su malattia coronarica, morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari

Depressione

Reazioni situazionali acute (es spaventi improvvisi, litigi violenti, ecc)

Comportamento di tipo A (impazienza, ostilità, fretta)

Ostilità

Iperreattività cardiovascolare a stimoli emozionali e ambientali, mediata principalmente dal sistema adrenergico

Eventi esistenziali stressanti (lutti, "morte di crepacuore")

Sovraccarico protratto di lavoro

Frustrazione nel lavoro con bassa soddisfazione

Scarso supporto sociale

Solitudine

Condizioni di disperazione acuta (*hopelessness, helplessness*)

Bibliografia

Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds) Psychoneuroimmunology. Academic Press, New York, 1991.

Alexander F Medicina psicosomatica. Giunti, Firenze, 1951 (tr it).

American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. American Psychiatric Press, Washington, 1994.

Biondi M. (a cura di) Aggiornamenti in medicina psicosomatica. Società Editrice Universo, 1988.

Biondi M. (a cura di) La psicosomatica nella pratica clinica. Il Pensiero Scientifico, Roma 1991.

Biondi M., Costantini A., Grassi L La mente e il cancro. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1994.

Biondi M, Procacci M Patologie somatiche non riconosciute come causa di disturbi psichiatrici (ansia e depressione) Medicina Psicosomatica 1988, 33, 159-176.

Biondi M, Zannino LG Psychological stress, neuroimmunomodulation and susceptibility to infectious disease in animals and men : a review. Psychotherapy and Psychosomatics, 1997, 66, 3-26.

Fava GA, Wise T (eds) Research paradigms in psychosomatic medicine. Karger, Basel, 1987.

Ganten D, Pfaff D (eds) Central cardiovascular control. Springer, Berlin, 1983.

Lewis CE, O'Sullivan C, Barraclough J The psychoimmunology of cancer. Mind and body in the fight for survival. Oxford University Press, London, 1995.

Pancheri P. (a cura di). Trattato di medicina psicosomatica. USES, Firenze, 1984.

Pancheri P (a cura di) Stress, emozioni e malattia coronarica. Angeli, Milano, 1988

Pilowski I Abnormal illness behaviour. Wiley, London, 1997.

Società Italiana di Medicina Psicosomatica. Consensus Statement. *Medicina Psicosomatica*, 1997.

Stoudemire A (Ed) *Psychological factors affecting medical conditions*. American Psychiatric Press, Washington, 1995.

Weiner H *Psychobiology and human diseases*. Elsevier, New York, 1983.