



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CLINICHE

CICLO XXXV

COORDINATORE Prof. Lorenzo Cosmi

Studio randomizzato controllato per la valutazione dell'efficacia
della Well-Being Therapy nei pazienti affetti da sclerosi sistemica

Settore Scientifico Disciplinare M-PSI/08

Dottorando

Dott.ssa Romanazzo Sara

Sara Romanazzo

Tutore

Prof. Cosci Fiammetta

Fiammetta Cosci

Coordinatore

Prof. Lorenzo Cosmi

Lorenzo Cosmi
Prof. COSMI LORENZO
Matr. 996314

Anni 2019/2022

INDICE

Capitolo 1: Introduzione	8
1.1 La psicologia “negativa”	8
1.1.1 Origini della psicologia “negativa”	8
1.1.2 Benefici e costi della psicologia “negativa”	8
1.2 Benessere.....	9
1.2.1 Dalla felicità autentica al benessere.....	9
1.2.2 Origini del concetto di benessere	11
1.2.2.1 Prospettiva Edonica: il benessere soggettivo.....	12
1.2.2.2 Prospettiva Eudaimonica: il benessere psicologico.....	13
1.2.2.3 Il benessere psicologico e il distress.....	16
1.3 Eutimia.....	18
1.3.1 Origini del concetto di eutimia.....	18
1.3.2 L’eutimia in epoca recente.....	19
1.4 Salute	21
1.4.1 Dall’olismo all’approccio patogenico	21
1.4.2 L’approccio salutogenico	23
1.4.3 Il Modello Biopsicosociale.....	24
1.5 La Medicina Psicosomatica	26
1.5.1 Dalle origini alla definizione attuale.....	26
1.5.2 L’approccio clinimetrico.....	29
1.5.3 La nosografia tradizionale e attuale: DSM-5	31
1.5.4 I Criteri Diagnostici per la Ricerca in Psicosomatica	34
1.5.4.1 Stress.....	36
1.5.4.2 Personalità	37
1.5.4.3 Comportamento di malattia.....	38
1.5.4.4 Manifestazioni psicologiche	42
Capitolo 2: Sclerosi Sistemica.....	46
2.1 Etimologia, definizione, criteri di classificazione	46
2.2 Epidemiologia	49
2.3 Eziopatogenesi: fattori ambientali e genetici.....	50
2.4 Fisiopatologia e autoanticorpi.....	51
2.5 Manifestazioni cliniche	52
2.6 Prognosi	57
2.7 Manifestazioni psicologiche	58
2.7.1 Benessere e Qualità della vita.....	58

2.7.2 Affaticamento	59
2.7.3 Immagine corporea.....	60
2.7.4 Disturbi del sonno	61
2.7.5 Disfunzioni sessuali	61
2.7.6 Attività quotidiane e attività lavorative.....	62
2.7.7 Ansia e Depressione.....	63
2.8 Interventi non farmacologici.....	66
2.9 Razionale e obiettivi dello studio	68
Capitolo 3: Metodi	70
3.1 Studio 1: Studio Osservazionale Cross-Sectional.....	70
3.1.1 Descrizione del campione	70
3.1.2 Procedura.....	70
3.1.3 Assessment	71
3.1.4 Strumenti	71
3.1.4.1 MINI- International Neuropsychiatric Interview	71
3.1.4.2 Semi-Structured Interview for the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research – Revised version	73
3.1.4.3 Health Assessment Questionnaire	74
3.1.4.4 Mental Pain Questionnaire	75
3.1.4.5 5-item World Health Organization Well-Being Index.....	75
3.1.4.6 Euthymia Scale	76
3.1.4.7 Psychological Well-Being scales	77
3.1.4.8 Symptom Questionnaire	78
3.1.4.9 Symptom Checklist-90-Revised.....	79
3.1.4.10 Pictorial Representation of Illness and Self-Measure.....	80
3.1.5 Analisi Statistiche	81
3.2 Studio 2: Trial Randomizzato Controllato.....	82
3.2.1 Descrizione del campione	82
3.2.2 Procedura.....	83
3.2.3 Assessment	83
3.2.4 Strumenti	84
3.2.4.1 Kellner Scale	84
3.2.4.2 Client Satisfaction Questionnaire-8.....	84
3.2.4.3 Credibility Expectancy Questionnaire	85
3.2.5 Well-Being Therapy.....	85
3.2.5.1 Struttura e obiettivi della Well-Being Therapy	85
3.2.5.2 Principali caratteristiche della Well-Being Therapy.....	86

3.2.5.3 Applicazioni cliniche della Well-Being Therapy	87
3.2.5.4 Applicazione della Well-Being Therapy nel presente trial clinico.....	89
3.2.6 Treatment as Usual.....	94
3.2.7 Analisi statistiche	95
Capitolo 4: Risultati	97
4.1 Studio 1.....	97
4.1.1 Soggetti con sclerosi sistemica.....	97
4.1.1.1 Variabili socio-demografiche ed anamnestiche	97
4.1.1.2 Disturbi mentali.....	98
4.1.1.3 Sindromi psicosomatiche	99
4.1.1.4 Variabili cliniche misurate con strumenti self-report.....	100
4.1.2 Soggetti sani.....	101
4.1.2.1 Variabili socio-demografiche ed anamnestiche	101
4.1.2.2 Disturbi mentali.....	103
4.1.2.3 Sindromi psicosomatiche	103
4.1.2.4 Variabili cliniche misurate con strumenti self-report.....	104
4.1.3 Confronti tra pazienti con SSc e soggetti sani	106
4.1.3.1 Confronti rispetto alle diagnosi psichiatriche (DSM-5).....	106
4.1.3.2 Confronti rispetto alle diagnosi DCPR-R di sindromi psicosomatiche	107
4.1.3.3 Confronti rispetto alle variabili misurate con strumenti auto-somministrati.....	108
4.1.3.4 Fattori predittivi della condizione SSc rispetto allo status di soggetto sano	110
4.1.4 Confronti tra pazienti con sclerosi sistemica e benessere basso e pazienti con sclerosi sistemica e benessere alto	112
4.1.4.1 Fattori predittivi della condizione SSc-basso benessere rispetto alla condizione SSc-alto benessere.....	114
4.2 Studio 2.....	117
4.2.1 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T0-T1	117
4.2.2 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T0-T2	118
4.2.3 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T2-T3	119
4.2.4 Modelli di Equazioni di Stima Generalizzate	120
Capitolo 5: Discussione	132
5.1 Discussione studio 1.....	132
5.1.1 Conclusioni studio 1.....	147
5.2 Discussione studio 2.....	147
5.2.1 Conclusioni studio 2	153
Bibliografia.....	154

Indice Figure

Figura 1. I fondamenti teorici del benessere psicologico (Ryff, 1989)	14
Figura 2. Il concetto di eutimia (Fava & Bech, 2016).....	21
Figura 3. Il modello biopsicosociale (Engel, 1980)	25
Figura 4. Domini clinici e sindromi psicosomatiche secondo i DCPR-R (Fava, Cosci, & Sonino, 2017)	36
Figura 5. PRISM (Büchi, Sensky, Sharpe, & Timberlake, 1998).....	81
Figura 6. Kellner Scale (1972).....	84

Indice Tabelle

Tabella 1. Criteri ACR/EULAR 2013 (van den Hoogen et al., 2013)	48
Tabella 2. Diario WBT-sessione 1	89
Tabella 3. Diario WBT-sessione 2	90
Tabella 4. Diario WBT-sessione 3	91
Tabella 5. Variabili socio-demografiche nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)	97
Tabella 6. Frequenze e percentuali dei disturbi mentali nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)	98
Tabella 7. Frequenze e percentuali delle sindromi psicosomatiche nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)	99
Tabella 8. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale PWB nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200).....	100
Tabella 9. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale SQ nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)	100
Tabella 10. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle sotto-scale SCL-90-R nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200).....	101
Tabella 11. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle dimensioni PRISM nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200).....	101
Tabella 12. Variabili socio-demografiche nei soggetti sani (n=100)	102
Tabella 13. Frequenze e percentuali dei disturbi mentali nei soggetti sani (n=100).....	103
Tabella 14. Frequenze e percentuali delle sindromi psicosomatiche nei soggetti sani (n=100)	104
Tabella 15. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale PWB nei soggetti sani (n=100)	104
Tabella 16. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale SQ nei soggetti sani (n=100).....	105
Tabella 17. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle sotto-scale SCL-90-R nei soggetti sani (n=100)	105
Tabella 18. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle dimensioni PRISM nei soggetti sani (n=100)	106
Tabella 19. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto alle diagnosi psichiatriche	106
Tabella 20. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto alle diagnosi DCPR-R....	107
Tabella 21. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto a disabilità, dolore mentale, benessere soggettivo, eutimia, benessere psicologico, sintomatologia e dimensioni PRISM.....	109
Tabella 22. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere psicologico misurato con PWB. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)	110
Tabella 23. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia e al distress psicologico misurati con la SCL-90-R. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)	111
Tabella 24. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia misurata con SQ. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)	111
Tabella 25. Regressione logistica multivariata relativamente alla disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), PRISM-dolore fisico. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)	112

Tabella 26. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere soggettivo (WHO-5), PRISM-sentirsi in pace, PRISM-tempo libero. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)	112
Tabella 27. Confronti tra il gruppo SSc-basso benessere (n=67) e il gruppo SSc-alto benessere (n=133) rispetto alla diagnosi secondo DSM-5 e alla diagnosi secondo DCPR-R	113
Tabella 28. Confronti tra il gruppo SSc-basso benessere (n=67) e il gruppo SSc-alto benessere (n=133) rispetto alla disabilità fisica, dolore mentale, benessere psicologico, sintomatologia e dimensioni PRISM ..	113
Tabella 29. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere psicologico misurato con PWB. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133).....	114
Tabella 30. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia e al distress psicologico misurati con la SCL-90-R. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)	115
Tabella 31. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia misurata con SQ. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133).....	115
Tabella 32. Regressione logistica multivariata relativamente alla disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), PRISM-malattia, PRISM-dolore fisico. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133).....	116
Tabella 33. Regressione logistica multivariata relativamente a PRISM-sentirsi in pace, PRISM-tempo libero. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133).....	116
Tabella 34. Delta T1-T0 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=16) Vs. gruppo TAU (n=16). Test U di Mann-Whitney.	117
Tabella 35. Delta T2-T0 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=16) Vs. gruppo TAU (n=16). Test U di Mann-Whitney.	118
Tabella 36. Delta T3-T2 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=13) Vs. gruppo TAU (n=12). Test U di Mann-Whitney.	120
Tabella 37. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di dolore mentale (MPQ)	121
Tabella 38. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di dolore mentale (MPQ).....	121
Tabella 39. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di benessere soggettivo (WHO-5).....	121
Tabella 40. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di benessere soggettivo (WHO-5)	121
Tabella 41. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di autonomia (PWB).....	122
Tabella 42. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di autonomia (PWB)	122
Tabella 43. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di padronanza ambientale (PWB)	123
Tabella 44. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di padronanza ambientale (PWB).....	123
Tabella 45. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di scopo nella vita (PWB)	123
Tabella 46. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di scopo nella vita (PWB).....	123
Tabella 47. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di auto-accettazione (PWB)	124
Tabella 48. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di auto-accettazione (PWB).....	124
Tabella 49. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di benessere psicologico totale (PWB)	124
Tabella 50. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di benessere psicologico totale (PWB)	125
Tabella 51. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di somatizzazione (SCL-90-R).....	125
Tabella 52. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di somatizzazione (SCL-90-R).....	125
Tabella 53. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di ossessioni-compulsioni (SCL-90-R).....	126
Tabella 54. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di ossessioni-compulsioni (SCL-90-R)	126
Tabella 55. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di distress psicopatologico (SCL-90-R)	126
Tabella 56. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di distress psicopatologico (SCL-90-R).....	126
Tabella 57. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di depressione (SQ).....	127
Tabella 58. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di depressione (SQ)	127

Tabella 59. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di ansia (SQ).....	127
Tabella 60. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di ansia (SQ).....	128
Tabella 61. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering legato alla malattia (PRISM).....	128
Tabella 62. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering legato alla malattia (PRISM)	128
Tabella 63. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace (PRISM).....	129
Tabella 64. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace (PRISM)	129
Tabella 65. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto a dolore fisico (PRISM).....	129
Tabella 66. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto a dolore fisico (PRISM)	130
Tabella 67. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero (PRISM)	130
Tabella 68. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero (PRISM)	130
Tabella 69. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di cambiamento (scala di Kellner).....	131
Tabella 70. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di cambiamento (scala di Kellner)	131

Capitolo 1: Introduzione

1.1 La psicologia “negativa”

1.1.1 Origini della psicologia “negativa”

A partire dal secondo dopoguerra, la psicologia si è caratterizzata per essere una scienza legata soprattutto alla sofferenza e ampiamente rivolta ad un processo di guarigione, concentrandosi quasi esclusivamente sulla “riparazione” dei danni tramite l’utilizzo di un modello di malattia del funzionamento umano (Seligman & Csikszentmihalyi, 2000), ignorando le risorse psicologiche e gli aspetti positivi del comportamento (Kobau et al., 2011). In particolare modo, sono stati due eventi, entrambi economici, a cambiare il volto della psicologia (Seligman, 2002a): (a) nel 1946 venne fondata la Veterans Administration, occasione in cui migliaia di psicologi scoprirono che avrebbero potuto esercitare il loro operato, guadagnandosi da vivere, curando la malattia mentale, affermandosi da quel momento la professione di psicologo clinico; (b) nel 1947 venne fondato il National Institute of Mental Health, basato sul modello di malattia dell’American Psychiatric Association, meglio descritto come National Institute of Mental Illness, portando gli accademici alla scoperta della possibilità di ottenere borse di studio se la loro ricerca si fosse concentrata sulla patologia (Seligman, 2002a).

Tale focus negativo della psicologia ha avuto un senso e un’origine sia evolutiva sia storica, portando anche ad evidenziare alcuni benefici tra cui lo sviluppo di importanti tecniche volte alla riduzione della sofferenza umana e l’aumento della consapevolezza sui fattori di stress ambientale che potrebbero ostacolare il pieno sviluppo umano (Gillham & Seligman, 1999). Da un punto di vista evolutivo, le emozioni negative spesso indicano problemi o pericoli immediati che dovrebbero essere abbastanza forti da costringere l’uomo a fermarsi, aumentare la vigilanza, riflettere sul suo comportamento e cambiare le sue azioni, se necessario. Dunque, l’attenzione della psicologia sul negativo può rimandare alla necessità di agire con urgenza sulle emozioni negative rispetto a quelle positive, le quali sembrano, invece, non richiedere alcuno sforzo né la necessità di prestare loro un’immediata attenzione (Csikszentmihalyi & Csikszentmihalyi, 1988; Gillham & Seligman, 1999). Da un punto di vista storico, quando le diverse culture sono costrette ad affrontare la minaccia militare, la carenza di beni, la povertà o l’instabilità, tendono soprattutto a preoccuparsi di attuare la miglior difesa possibile e di riparare gli eventuali danni, mentre la creatività, le virtù e le qualità più elevate della vita, vengono solitamente relegate in secondo piano (Gillham & Seligman, 1999).

1.1.2 Benefici e costi della psicologia “negativa”

Durante la prima metà del ‘900, tre erano gli obiettivi principali che la psicologia avrebbe dovuto raggiungere: curare le malattie mentali, aiutare tutte le persone a condurre una vita più produttiva e soddisfacente, identificare e coltivare grandiosi talenti. Nonostante questo, l’attenzione della psicologia si è però focalizzata soprattutto sulla valutazione, cura e prevenzione della sofferenza individuale. Inoltre, c’è stata

una vera e propria esplosione nella ricerca dei disturbi psicologici e degli effetti negativi dei fattori di stress ambientali, come il divorzio, la morte, l'abuso fisico e sessuale (Gillham & Seligman, 1999; Seligman, 2002a).

Questa attenzione rivolta quasi esclusivamente alla patologia ha portato, di conseguenza, sia a vantaggi che a svantaggi (Gillham & Seligman, 1999; Seligman & Csikszentmihalyi, 2000). Tra i vantaggi possiamo riscontrare il lavoro svolto dalla psicologia clinica, che ha compiuto eccellenti progressi nella diagnosi e nel trattamento dei disturbi mentali e dei disturbi della personalità (Seligman, 2002a; Gable & Haidt, 2005). Ciò ha portato anche a revisionare varie volte, nel corso degli anni, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM). In secondo luogo, numerose ricerche hanno messo in evidenza che alcuni disturbi potrebbero essere causati anche da fattori biologici, genetici o da deficit neuroanatomici. In terzo luogo, tale focus sulla patologia ha permesso di mettere a punto trattamenti, sia psicologici che farmacologici, che per alcuni disturbi risultano essere efficaci (Gillham & Seligman, 1999). Inoltre, la psicologia sociale ha condotto numerosi studi sull'esistenza di pregiudizi e sui risultati negativi associati ad una bassa autostima individuale (Wittenbrink, Judd, & Park, 1997; Josephs, Bosson, & Jacobs, 2003); la psicologia della salute ha incrementato la consapevolezza degli effetti dannosi che gli stressor ambientali possono provocare a carico della persona (Dickerson & Kemeny, 2004); la psicologia cognitiva ha rilevato la presenza di bias ed errori che possono essere coinvolti nei giudizi formulati dall'individuo (Gilovich, Vallone, & Tversky, 1985).

Nonostante tali benefici, l'attenzione sul "negativo" ha però trascurato l'individuo nella sua totalità e nel suo funzionamento (Seligman & Csikszentmihalyi, 2000), limitando e distorcendo le teorie psicologiche, come dimostrato sia dall'esistenza di numerose teorie focalizzate sullo sviluppo della patologia sia dalla carenza di quelle orientate alla costruzione di punti di forza dell'individuo (Gillham & Seligman, 1999).

1.2 Benessere

1.2.1 Dalla felicità autentica al benessere

Il benessere è dunque diventato argomento di indagine scientifica a partire dalla metà del secolo scorso, quando l'interesse per la promozione di una vita migliore venne facilitato dal clima culturale, ideale e spirituale emerso in seguito alla fine della seconda guerra mondiale (Keyes, 2006).

Secondo la Teoria della Felicità Autentica (Seligman, 2002b), la felicità può essere analizzata scomponendola in tre diversi elementi: emozione positiva, coinvolgimento e significato. *L'emozione positiva* fa riferimento a ciò che di positivo la persona prova (piacere, eccitazione, estasi e conforto); *il coinvolgimento* si riferisce a una completa perdita del sé, concentrazione e assorbimento durante lo svolgimento di un'attività considerata piacevole; *il significato* riguarda la ricerca di un senso e di uno scopo nella vita (Seligman, 2002b). Una vita significativa consiste nell'appartenere e nel servire qualcosa che si ritiene essere più grande del proprio sé. L'umanità crea tutte le istituzioni positive che possono aiutare in questa ricerca, come la religione, i partiti politici, la famiglia e i diversi gruppi sociali (Seligman, 2002b). Successivamente, però, Seligman si rese conto

dell'incompletezza di questa teoria (Seligman, 2011). In primo luogo, gli elementi che descrivevano la felicità autentica non erano esaustivi di tutte quelle variabili in grado di descrivere ciò che le persone scelgono per il proprio valore intrinseco, come, ad esempio, il successo e il senso di controllo che non erano inclusi in questo modello. In secondo luogo, sembrava essere riduttiva l'idea legata al significato del termine "felicità", in quanto legato allo stato d'animo della persona, quindi soprattutto alla *componente emotiva* ("l'essere di buon umore" o "il sentirsi allegro"), mentre gli altri due elementi (*coinvolgimento* e *significato*) sembravano essere non inglobati in questo costrutto (Scorsolini-Comin, Fontaine, Koller, & Santos, 2013). In terzo luogo, la critica era rivolta al "livello di soddisfazione della vita", ovvero la principale misura della felicità autentica; questo livello risultava essere estremamente variabile e quindi una mera misura situazionale della felicità, poiché Seligman (2011) aveva scoperto che il principale predittore della felicità fosse l'umore della persona, e non il giudizio sulla vita, e di conseguenza la felicità veniva considerata come qualcosa di transitorio. Le argomentazioni sopra esposte portarono Seligman a formulare, nel 2011, la Teoria del Benessere (Seligman, 2011). Questo cambiamento nella nomenclatura nasce dal fatto che la felicità fosse un concetto complesso da rendere operativo in termini di costrutto psicologico. Il termine benessere, al contrario, ha una maggiore accettazione negli ambienti scientifici e riassume, in modo più appropriato, ciò che si propone di trasmettere. Sebbene il termine benessere sia più appetibile rispetto al concetto di felicità, la sua discussione non è meno complessa, data l'esistenza di diverse dimensioni del benessere, come quella psicologica, emotiva, soggettiva e sociale (Snyder & Lopez, 2009). Nel definire il concetto di benessere, Seligman (2011) parte dalla definizione di salute proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1946. All'assenza di malattia, Seligman aggiunge la presenza di emozioni positive che conducono ad una situazione di benessere; la Teoria del Benessere si articola intorno a cinque elementi, riassunti con l'acronimo PERMA (Seligman, 2011):

- **P-Positive Emotion** (emozione positiva): come per la precedente Teoria della felicità autentica, questo fattore continua ad essere l'elemento chiave nella determinazione del benessere; tra questi sentimenti edonistici troviamo la felicità, il piacere, il comfort.
- **E-Engagement** (coinvolgimento): questo fattore continua a far riferimento a una profonda connessione psicologica (interesse, coinvolgimento, assorbimento) con una particolare attività, organizzazione o causa. Completi stati di coinvolgimento sono stati definiti come uno stato di flow.
- **R-Relationship** (relazioni positive): le relazioni includono sentimenti di integrazione con la società o una comunità, come sentimenti di essere accuditi dai propri cari ed essere soddisfatti della propria rete sociale.
- **M-Meaning** (significato): questo fattore continua a far riferimento sia alla ricerca di un senso, uno scopo e una direzione nella vita sia alla sensazione di essere connessi a qualcosa di più grande del proprio sé.
- **A-Accomplishment** (realizzazione): la riuscita, il raggiungimento di obiettivi, l'ottenimento di buoni risultati possono portare sia al riconoscimento esterno che a un senso personale di realizzazione.

Questi cinque elementi contribuiscono al benessere; con l'aggiunta delle *relazioni positive* e della *realizzazione* è possibile descrivere pienamente ciò che le persone possono fare per raggiungere il benessere (Seligman, 2011).

1.2.2 Origini del concetto di benessere

Il concetto di benessere rimanda ad un'esperienza e ad un funzionamento psicologico ottimali (Ryan & Deci, 2001), con origini nell'antichità (Ryan & Deci, 2001; Ryff, Boylan, & Kirsch, 2021). Nell'antica Grecia, ad esempio, era molto forte l'interesse scaturito dalle domande su come vivere e su cosa costituissero effettivamente una "buona" vita. Secondo Aristippo (435–356 a.C.) l'obiettivo della vita era la sperimentazione della massima quantità di piacere, e di conseguenza la felicità consisteva nella totalità dei propri momenti edonici (Laertius, 1925). Epicuro (341–270 a.C.), a sua volta, fondò la scuola di filosofia nota come *epicureismo*, con lo scopo di ottenere una vita felice e tranquilla, caratterizzata da pace e libertà dalla paura e dal dolore. Anche vivere una vita autosufficiente circondata da amici faceva parte del suo punto di vista (Barnes, 1986). In notevole contrasto, l'Etica Nicomachea di Aristotele (384–322 a.C.), scritta nel 350 a.C., affermava che il più alto di tutti i beni umani ottenibili dall'azione umana fosse l'*eudaimonia*, definita come l'attività dell'anima in accordo con la virtù. La virtù più alta per Aristotele era dunque un tipo di eccellenza personale, ovvero l'ottenimento del meglio che è dentro di noi (Ryff, Boylan, & Kirsch, 2021). Aristotele rifiutò le attività edoniche, identificandole con il comportamento degli animali, e sostenendo che una *buona vita* dovesse essere definita come eudaimonia, un'azione conforme alla virtù e alla ragione (Huta, 2017).

Come osservato da Deci e Ryan (2008), la ricerca sul benessere è storicamente ricaduta all'interno di due principali tradizioni filosofiche: la *tradizione edonistica* (benessere soggettivo), in cui il focus è centrato sul concetto di felicità, generalmente definita come presenza di affetti positivi e assenza di affetti negativi; la *tradizione eudaimonica* (benessere psicologico), in cui il focus è centrato sul concetto di vivere la propria vita pienamente, profondamente e in modo soddisfacente. Nello specifico, la tradizione eudaimonica ritiene che il benessere non coincida semplicemente con la felicità, ma sia un concetto che vada oltre la felicità stessa, suggerendo la possibilità che se una persona riporta di sentirsi felice, non necessariamente vorrà dire che si senta anche psicologicamente bene. Il benessere non viene concettualizzato tanto come risultato o stato finale, ma piuttosto come processo di raggiungimento del *daimon* (o vero sé; Deci & Ryan, 2008). Inoltre, il benessere non consiste nel massimizzare le esperienze positive e nel minimizzare quelle negative, ma nel vivere pienamente la propria vita e nel raggiungere le proprie potenzialità e la propria autorealizzazione (Ryan, Huta, & Deci, 2008).

Nell'ambito della ricerca psicologica, alcuni ricercatori sposano solo una prospettiva edonica (Kahneman, 1999), che comprende studi volti soprattutto ad analizzare la dimensione del piacere, inteso come benessere prettamente personale e legato a sensazioni ed emozioni positive (Kahneman, Diener, & Schwarz, 1999), altri sposano solo una prospettiva eudaimonica (Ryff, 1989), che privilegia l'analisi dei fattori che

favoriscono lo sviluppo e la realizzazione delle potenzialità individuali e dell'autentica natura umana, secondo il concetto aristotelico di eudaimonia (Ryan & Deci, 2001). Tuttavia, la maggior parte dei ricercatori del benessere ritiene che sia necessaria una combinazione di edonismo ed eudaimonia per un'esistenza ottimale, una combinazione che Keyes (2002) ha definito "flourishing" e Seligman (2002b) ha definito "full life."

1.2.2.1 Prospettiva Edonica: il benessere soggettivo

Kahneman, Diener e Schwarz (1999) hanno definito la psicologia edonica come lo studio di ciò che rende le esperienze della vita piacevoli e spiacevoli, allineandosi così con alcune concezioni degli antichi Greci. Tuttavia, è importante sottolineare che termini quali "benessere soggettivo", "soddisfazione di vita", "felicità", "affetti positivi e negativi" sono tipici dell'approccio edonico.

I filosofi che adottano la prospettiva edonica generalmente identificavano il benessere con gli stati emotivi positivi che accompagnano la soddisfazione del desiderio; pertanto le esperienze di piacere, spensieratezza e godimento sono state considerate riflettenti del benessere (Diener, 2009). Inoltre, credevano che gli esseri umani desiderassero essenzialmente massimizzare la loro esperienza di piacere e ridurre al minimo il dolore: piacere e dolore erano visti come potenti indicatori di bene e male e quindi massimizzare il piacere era visto come un modo per massimizzare il bene nella propria vita. I filosofi edonistici tradizionalmente assumevano una posizione "soggettivista", in quanto l'individuo veniva considerato il migliore per determinare quanto stesse bene (Henderson & Knight, 2012). All'epoca (Andrews & Withey, 1976; Campbell, Converse, & Rodgers, 1976), l'argomento era che, anche se le persone vivono in contesti oggettivamente definiti (ad esempio, avere un reddito), è la loro esperienza soggettiva che offre informazioni unicamente rilevanti sulla qualità della vita. Altri autori di quell'epoca (Gurin, Veroff, & Feld, 1960; Cantril, 1965; Bradburn, 1969) consideravano la soddisfazione e la felicità della vita come componenti chiave del benessere. Secondo Bradburn (1969), la felicità derivava da un equilibrio tra affetti positivi e negativi. Questa distinzione tra aspetti piacevoli e spiacevoli dell'esperienza personale ha continuato ad essere fondamentale nelle successive concezioni del benessere edonico (Diener, Smith, & Fujita, 1995), insieme alla soddisfazione di vita, che è stata considerata come la valutazione principale della vita, come emerso, ad esempio, in numerosi studi nel campo della gerontologia (Neugarten, Havighurst, & Tobin, 1961; Larson, 1978). La triplice struttura di *soddisfazione di vita*, *affetto positivo* e *affetto negativo* è rimasta fondamentale nella definizione di ciò che costituisce il benessere soggettivo (Lucas, Diener, & Suh, 1996). Queste tre componenti comprendono quindi la formulazione contemporanea dell'edonismo (Ryan & Deci, 2001).

In linea con i filosofi edonistici, anche gli approcci psicologici edonistici hanno generalmente considerato il benessere uno stato interno che rappresenta una varietà di valutazioni soggettive sulla qualità della propria vita (Delle Fave, Massimini, & Bassi, 2011). Questa concezione si traduce generalmente nel costrutto di *benessere soggettivo*, che include una componente affettiva, costituita da una preponderanza di esperienze emotive positive rispetto a quelle negative, e una componente cognitiva, che si riferisce a un

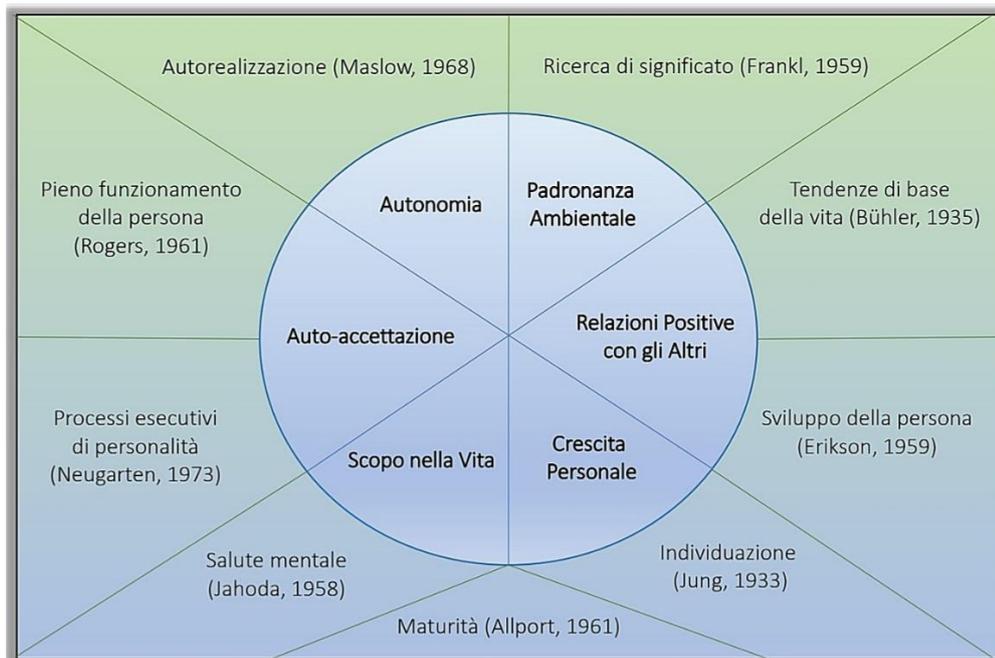
giudizio personale sulla soddisfazione che si ha con la vita nel suo insieme, o con domini specifici della vita (come il lavoro, la salute o le relazioni) (Diener, 2009).

1.2.2.2 Prospettiva Eudaimonica: il benessere psicologico

Secondo alcuni autori (Ryff, Boylan, & Kirsch, 2021), le definizioni di benessere edonico non sono fondate su una specifica teoria di ciò che costituisce il funzionamento positivo dell'individuo, ma piuttosto esemplificano alcune domande finalizzate a sondare le valutazioni delle persone sul loro benessere, come il grado in cui sono soddisfatte della loro vita. Allo stesso modo, le domande sull'affetto positivo e negativo utilizzano diversi periodi temporali (ad esempio, il momento presente o passato) per indagare la frequenza con cui le persone hanno sperimentato una serie di emozioni positive o negative (Ryff, Boylan, & Kirsch, 2021). Dunque, la tradizione edonica, nella scienza contemporanea, ha avuto scarsi fondamenti concettuali e teorici; d'altra parte, la tradizione eudaimonica è, invece, emersa da numerose formulazioni della psicologia clinica, dello sviluppo, esistenziale e umanistica, insieme ai lontani scritti di Aristotele (Ryff, Boylan, & Kirsch, 2021). Aristotele affermava che il più alto di tutti i beni umani non fosse la felicità o il sentirsi bene o il soddisfacimento di tutti i desideri, ma l'eudaimonia che esprime, invece, l'essenza di due grandi imperativi greci: conoscere se stessi e diventare ciò che si è. Quest'ultimo postulato richiede di discernere i propri talenti unici (il *daimon* che risiede in tutti noi), e poi impegnarsi affinché vengano portati alla realtà. Due secoli dopo, queste idee confluirono naturalmente nelle concezioni umanistiche ed evolutive dell'autorealizzazione (Ryff, 2014).

Un contributo importante negli studi sul benessere psicologico riguarda il lavoro svolto dalla psicologa americana Carol Ryff (1989). La cornice teorica di riferimento da lei proposta nasce da un'integrazione e da una sistematizzazione delle principali teorie che descrivevano tutti gli aspetti del funzionamento psicologico positivo (Figura 1). In particolare, le teorie da cui ha sviluppato il modello di benessere psicologico erano le seguenti: i sei criteri di funzionamento mentale positivo che caratterizzano una condizione di buona salute mentale, proposti da Marie Jahoda (1958); alcuni concetti della psicologia clinica, quali l'autorealizzazione (Maslow, 1968), il processo di individuazione (Jung, 1933), il funzionamento completo della persona (Rogers, 1961) e quello di maturità (Allport, 1961); due modelli della psicologia dello sviluppo, ovvero il "modello di sviluppo psicosociale" (Erikson, 1959) e la "teoria sui cambiamenti della personalità durante l'età adulta e l'invecchiamento" (Neugarten, 1973). L'individuazione delle "tendenze di base della vita" (Bühler, 1935) e "la ricerca del significato dell'uomo" (Frankl, 1959) hanno offerto, rispettivamente, ulteriori informazioni sulla realizzazione della vita stessa e sull'importanza di trovare uno scopo in una sfida vitale significativa.

Figura 1. I fondamenti teorici del benessere psicologico (Ryff, 1989)



Considerando questi diversi contributi teorici, Ryff (1989) ha proposto un modello multidimensionale volto alla valutazione del *benessere psicologico*, costruito che rimanda allo sviluppo e all'autorealizzazione dell'individuo. Sei sono le dimensioni che compongono il benessere: autonomia, padronanza ambientale, crescita personale, relazioni positive con gli altri, scopo nella vita e auto-accettazione.

La dimensione dell'*autonomia* rimanda al possedere la forza di seguire convinzioni personali, anche se contrarie all'opinione diffusa (Ryff, 1989). Tra le caratteristiche chiave del funzionamento umano positivo vi sono le qualità indipendenti, autodeterminanti e autoregolanti della persona. Gli individui con autorealizzazione (Maslow, 1968), vengono descritte come aventi un funzionamento autonomo e una resistenza all'inculturazione; l'individuazione (Jung, 1933) implica una liberazione dalle convenzioni, in cui la persona non si aggrappa più alle paure, alle credenze e alle leggi collettive delle masse; la persona pienamente funzionante (Rogers, 1961) viene anche descritta come dotata di un locus interno di valutazione, per cui non cerca l'approvazione degli altri, ma valuta se stessa in base ai propri standard personali. Inoltre, nell'autonomia, è significativo anche il processo di ripiegamento verso l'interno (Erikson, 1959), che viene considerato funzionale nel dare alla persona un senso di libertà dalle norme che regolano la vita quotidiana (Neugarten, 1973).

La dimensione della *padronanza ambientale* si riferisce alla capacità di saper gestire le esigenze della vita quotidiana (Ryff, 1989). La capacità dell'individuo di scegliere o creare ambienti adeguati alle proprie condizioni psichiche è definita come caratteristica della salute mentale (Jahoda, 1958). Le teorie sullo sviluppo della durata della vita sottolineano anche l'importanza di essere in grado di manipolare e controllare ambienti complessi, nonché la capacità di agire e cambiare il mondo circostante attraverso attività mentali e fisiche (Ryff, 1989; Ryff & Singer, 2008). I criteri di maturità suggeriti da Allport (1961) includevano la capacità di

"estendere il sé", ovvero partecipare ad attività che richiedevano un impegno significativo che andava oltre il proprio sé. Insieme, queste prospettive suggeriscono che la partecipazione attiva e la padronanza dell'ambiente sono ingredienti importanti di un framework integrato sul funzionamento psicologico positivo (Ryff, 1989). Sebbene quest'area del benessere sembri avere parallelismi con altri costrutti psicologici, come il senso di controllo e l'autoefficacia, l'enfasi sulla ricerca o la creazione di un contesto circostante adatto ai propri bisogni e capacità personali è esclusiva della padronanza ambientale (Ryff & Singer, 2008).

La dimensione della *crescita personale* implica il sentire che i propri talenti e il potenziale personale si stiano realizzando nel tempo (Ryff, 1989). Di tutti gli aspetti del benessere, è la crescita personale che si avvicina di più al significato di eudaimonia di Aristotele, in quanto riguarda esplicitamente l'autorealizzazione dell'individuo (Maslow, 1968; Ryff, 1989; Ryff & Singer, 2008). Questa parte del funzionamento psicologico ottimale è quindi dinamica e implica un processo continuo di sviluppo del proprio potenziale, di crescita e di espansione della persona. La necessità di attualizzarsi e realizzare le proprie potenzialità è centrale nelle prospettive cliniche sulla crescita personale (Ryff, 1989; Ryff & Singer, 2008). L'apertura all'esperienza, ad esempio, è una caratteristica chiave della persona pienamente funzionante (Rogers, 1961; Ryff, 1989). Anche le teorie sulla durata della vita (Bühler, Erikson, Neugarten, Jung) danno un'enfasi esplicita alla crescita continua e all'affrontare nuove sfide in diversi periodi della vita (Ryff, 1989).

La dimensione delle *relazioni positive con gli altri* fa riferimento all'avere legami stretti e di valore con altre persone (Ryff, 1989). Molte teorie precedenti sottolineavano l'importanza di avere relazioni interpersonali calde e fiduciose: L'Etica di Aristotele, ad esempio, comprendeva lunghe sezioni sull'amicizia e sull'amore (Ryff, 1989); Jahoda (1958), a sua volta, considerava la capacità di amare una componente centrale della salute mentale; Maslow (1968) descriveva che gli *autori del sé* erano dotati sia di forti sentimenti di empatia e affetto per tutti gli esseri umani sia della capacità di un grande amore, di una profonda amicizia e di una stretta identificazione con gli altri; anche il caloroso rapporto con gli altri è stato posto come criterio di maturità (Allport, 1961); le teorie sullo stadio dello sviluppo dell'adulto (Erikson, 1959) hanno enfatizzato il raggiungimento di strette unioni con gli altri (intimità), così come la preoccupazione di creare e dirigere una nuova generazione (generatività). Pertanto, in queste concezioni di benessere psicologico viene ripetutamente sottolineata l'importanza di instaurare relazioni positive con gli altri, caratteristica chiave del vivere (Ryff, 1989; Ryff & Singer, 2008).

La dimensione dello *scopo della vita* rimanda alla concezione di avere scopi e obiettivi che diano senso e direzione alla vita (Ryff, 1989). Questa dimensione del benessere attinge fortemente dalle prospettive esistenziali, in particolare dalla ricerca di significato di Frankl (1959) di fronte alle avversità; la sua logoterapia si occupava direttamente di aiutare le persone a trovare un significato e uno scopo nei travagli e nelle sofferenze della loro vita. Creare un senso e avere una direzione nella vita è anche la sfida fondamentale del vivere autenticamente secondo Sartre (Ryff & Singer, 2008). Anche la definizione di salute mentale di Jahoda (1958) ha dato enfasi esplicita all'importanza delle credenze che diano un senso e un significato alla vita. La definizione di maturità di Allport (1961) sottolineava una chiara comprensione dello scopo della vita, che

includeva un senso di direzionalità e intenzionalità. Infine, le teorie sullo sviluppo della durata della vita si riferiscono ad una varietà di scopi od obiettivi mutevoli che caratterizzano le diverse fasi della vita, come essere creativi o produttivi nella mezza età o raggiungere l'integrazione emotiva nella vita successiva (Ryff & Singer, 2008). Pertanto, chi possiede un funzionamento positivo ha anche obiettivi, intenzioni e un senso dell'orientamento, che contribuiscono tutti alla sensazione che la vita sia significativa (Ryff, 1989).

La dimensione dell'*auto-accettazione* fa riferimento alla conoscenza e all'accettazione di se stessi, con la consapevolezza dei limiti personali (accettazione di sé) (Ryff, 1989). Viene definita come una caratteristica centrale della salute mentale (Jahoda, 1958), nonché una caratteristica dell'autorealizzazione (Maslow, 1968), del funzionamento ottimale (Rogers, 1961) e della maturità (Allport, 1961). Le teorie sulla durata della vita hanno enfatizzato anche l'importanza dell'accettazione di sé e della propria vita passata (Erikson, 1959; Neugarten, 1973). Il processo di individuazione (Jung, 1933) ha ulteriormente sottolineato la necessità di venire a patti con il lato oscuro di se stessi (l'ombra). Pertanto, sia la formulazione di Erikson dell'integrità dell'io che l'individuazione junghiana hanno evidenziato un tipo di accettazione di sé che è notevolmente più ricco delle concezioni standard dell'autostima. Questa dimensione è una sorta di autovalutazione a lungo termine che implica consapevolezza e accettazione dei punti di forza e di debolezza personali (Ryff & Singer, 2008).

1.2.2.3 Il benessere psicologico e il distress

Il concetto di benessere psicologico ha ricevuto una crescente attenzione in psicologia clinica. Alcuni studi hanno documentato la complessa relazione tra benessere, distress, tratti di personalità, sia in popolazioni cliniche (Fava et al., 2001) che non cliniche (Ruini et al., 2003). I risultati mostrano che il benessere psicologico non può essere equiparato all'assenza di sintomatologia, né ai tratti di personalità. È quindi particolarmente importante analizzare il concetto di benessere nei contesti clinici, ponendo particolare enfasi sui cambiamenti nel benessere che si verificano, ad esempio, durante un intervento psicoterapeutico (Ruini & Fava, 2015).

Il movimento noto come Psicologia Positiva, che ha trasmesso l'importante messaggio secondo il quale la psicologia dovesse considerare sia il positivo che il negativo (Jeste & Palmer, 2015), si è sviluppato, però, al di fuori del campo clinico (Fava & Tomba, 2009; Wood & Tarrrier, 2010). Livelli eccessivamente elevati di emozioni positive possono diventare dannosi e hanno la tendenza ad essere maggiormente collegati a disturbi mentali e funzionamento compromesso (Fredrickson & Losada, 2005). I temi di positività e di benessere dovrebbero, quindi, essere affrontati considerando sia la complessità dei fenomeni in ambito clinico sia l'equilibrio tra positività e distress (Rafanelli et al., 2000; Ruini & Fava, 2012). Il ruolo specifico del benessere psicologico nel processo clinico ha suscitato opinioni contrastanti, soprattutto perché il framework concettuale abbracciato dai ricercatori di quell'epoca era fortemente influenzato dal clima di interesse e di successo che caratterizzava le scienze comportamentali, con particolare riferimento alla Psicologia Positiva (Wood & Tarrrier, 2010). Le concettualizzazioni di quel periodo sono nate da aree della psicologia, come quella generale, sociale e dello

sviluppo, che erano abbastanza distanti dalla psicologia clinica; non solo vi era una visione riduzionista del benessere psicologico, ma la sua interazione con il distress psicologico era stata in gran parte ignorata (Fava & Guidi, 2020). Un esempio paradigmatico è rappresentato dalla dicotomia artificiale tra il punto di vista edonico e il punto di vista eudaimonico, i quali sono invece indissolubilmente legati nelle situazioni cliniche, dove interagiscono anche con le fluttuazioni dell'umore (Fava & Guidi, 2020; Guidi & Fava, 2020); questi due approcci si compensano e si completano a vicenda nella definizione del costrutto di benessere (Ryan & Deci, 2001). La prospettiva eudaimonica ignora il complesso equilibrio tra affetti positivi e negativi nei disturbi psicologici (Garamoni et al., 1991) e il decorso longitudinale dei disturbi psichiatrici (Fava & Kellner, 1993; Cosci & Fava, 2013). Il significato clinico legato alla presenza delle dimensioni del benessere psicologico varia a seconda dello stadio di sviluppo di un disturbo, sia esso prodromico, acuto, residuo o cronico. Ad esempio, la compromissione della padronanza ambientale può verificarsi nella fase prodromica di un disturbo d'ansia, persistere nella sua fase acuta e regredire nella fase residua. Viceversa, la compromissione delle relazioni positive con gli altri può manifestarsi solo nella fase acuta di un disturbo depressivo e continuare nella sua fase residua. Esistono, quindi, traiettorie individuali di interazione tra dimensioni del benessere e sintomatologia (Guidi & Fava, 2022). Le compromissioni del benessere psicologico rappresentano un fattore di rischio sostanziale per l'insorgenza e il ripetersi di disturbi mentali, come la depressione (Wood & Joseph, 2010; Risch, Taeger, Brüdern, & Stangier, 2013). Il benessere psicologico dovrebbe quindi essere incorporato nella definizione di *recovery* (recupero; Fava, Ruini, & Belaise, 2007). Inoltre, si è verificato un crescente riconoscimento del fatto che gli interventi che portano la persona fuori dal funzionamento negativo potrebbero non comportare un pieno *recovery*, ma il raggiungimento di una posizione neutrale (Fava, Ruini, & Belaise, 2007). Jahoda (1958) aveva postulato che un pieno recupero potesse essere raggiunto solo attraverso interventi che facilitino il progresso verso il ripristino o il miglioramento del benessere psicologico. Quest'ultimo dovrebbe quindi essere incorporato nella definizione di *recovery* (Fava, Ruini, & Belaise, 2007). Nella concettualizzazione avallata dal DSM, il benessere e il distress sono visti come mutuamente esclusivi (il benessere è mancanza di distress); secondo questo modello, il benessere dovrebbe derivare dalla rimozione del distress (Ruini & Fava, 2015). Tuttavia, ci sono prove sia nella ricerca psichiatrica (Rafanelli et al., 2000) che in quella psicosomatica (Fava, Mangelli, & Ruini, 2001) che mettono in discussione questo punto di vista. Per la valutazione delle dimensioni che compongono il benessere psicologico, Carol Ryff (1989) ha anche messo a punto uno strumento auto-somministrato denominato "Psychological Well-Being scales", questionario che ha il merito di aver rilevato che il malessere (ad esempio, la presenza di un disturbo depressivo maggiore) e il benessere fossero dimensioni indipendenti sebbene interconnesse (Singer, Ryff, Carr, & Magee, 1998; Keyes, 2002). Ciò significa che alcuni individui potrebbero avere alti livelli di malessere e benessere, mentre altri potrebbero avere gravi disturbi mentali e scarso benessere psicologico, e altri individui potrebbero non avere gravi disturbi mentali e alti livelli di benessere psicologico (Fava & Guidi, 2020).

1.3 Eutimia

1.3.1 Origini del concetto di eutimia

Come osservato da Fava e Bech (2016), nel modello proposto da Ryff (1989) è assente il concetto di *eutimia*, presente, invece, fra i criteri di salute mentale proposti da Marie Jahoda (1958) che nel suo volume “Current Concepts of Positive Mental Health”, rivolgeva una critica agli psicologi che ponevano un’eccessiva attenzione agli aspetti psicopatologici, suggerendo che la salute mentale e il benessere meritassero maggiori considerazioni. Inoltre, contestava qualsiasi tentativo di definire la “salute mentale” come “assenza di disturbi mentali”, e di conseguenza riteneva più proficuo affrontare tale concetto concentrandosi sulla sua connotazione più positiva. Riteneva che “l’assenza di disturbi mentali” potesse essere considerato un criterio necessario, ma non sufficiente per definire la “salute mentale”. Sei sono i criteri di funzionamento mentale positivo che caratterizzano uno stato di buona salute mentale:

- gli atteggiamenti dell’individuo verso se stesso (percezione di sé, accettazione di sé);
- il grado di crescita, di sviluppo e di autorealizzazione dell’individuo;
- il grado di integrazione della personalità;
- il livello di autonomia individuale;
- la percezione della realtà;
- l’abilità dell’individuo di adattarsi all’ambiente.

Facendo particolare riferimento al terzo criterio, con il termine “integrazione” Jahoda (1958) rimanda ad una funzione psicologica centrale, che è costituita dai seguenti tre aspetti: l’equilibrio delle forze psichiche dell’individuo (flessibilità); una visione unitaria della vita, con particolare enfasi sugli aspetti cognitivi dell’integrazione; la resistenza allo stress.

Nel 1991, Garamoni e collaboratori hanno suggerito che il funzionamento sano fosse caratterizzato da un equilibrio ottimale di cognizioni e affetti positivi e negativi e che la psicopatologia fosse caratterizzata da deviazioni da questo equilibrio. Il trattamento dei sintomi psichiatrici può indurre un miglioramento del benessere e, a loro volta, i cambiamenti nel benessere possono influenzare l’intensità della sintomatologia (Kellner, 1987; Fava, Rafanelli, Cazzaro, Conti, & Grandi, 1998; Fava et al., 2005). Anche livelli eccessivamente elevati di emozioni positive possono diventare dannosi, alterando di conseguenza il funzionamento dell’individuo (Wood & Tarrier, 2010). Le dimensioni psicologiche concettualizzate da Jahoda (1958), come l’autonomia e la padronanza ambientale, hanno una natura bipolare, che va da livelli subottimali a livelli eccessivamente elevati (Fava & Guidi, 2020), e interagiscono tra loro nel produrre effetti clinici. Ad esempio, livelli eccessivamente elevati in una dimensione (es. autonomia) possono causare una diminuzione in un’altra dimensione (es. relazioni interpersonali positive). In effetti, le sei dimensioni che compongono il benessere psicologico sono risultate strettamente correlate tra di loro (Ryff, 1989). Il benessere equilibrato ottimale può variare da persona a persona, in accordo con diversi fattori quali: tratti della personalità, ruoli sociali, contesto culturale e sociale (Fava & Guidi, 2020; Guidi & Fava, 2020). L’impatto delle dimensioni del benessere

psicologico dipenderà dalle caratteristiche dell'individuo e dall'integrazione con il distress concomitante e altri attributi psicologici (Wood & Tarrier, 2010; Fava & Guidi, 2020). La valutazione delle cognizioni e degli affetti positivi deve quindi avvenire nell'ambito di un quadro integrativo, che può essere fornito dal concetto di *eutimia* (Fava & Guidi, 2020)

Il termine *eutimia*, di origine greca, deriva dalla combinazione di due elementi: *eu*, che rimanda al concetto di buono, e *thymos*, che si riferisce ad anima, emozione. Quest'ultimo elemento, tuttavia, racchiude quattro diversi significati: energia vitale; sentimenti e passioni; volontà, desiderio e inclinazione; pensiero e intelligenza. Il verbo *euthymeo* viene utilizzato per esprimere sia lo stato di felicità e di buon umore esperito da un individuo sia la sua capacità di rendere felici, rassicurare e incoraggiare gli altri (Fava & Bech, 2016).

La definizione e l'origine del termine "eutimia" viene generalmente attribuita al filosofo greco presocratico Democrito (Abdera, 460 a.C. – 370 a.C. circa), che fu il primo a parlare di uno dei concetti chiave dell'etica antica, ovvero di *eudaimonia* inteso come stato di felicità (Mindoljevic Drakulic, 2012). Democrito aveva affermato che una "vita felice" non corrispondesse tanto al prodotto di un destino favorevole o di circostanze esterne all'individuo, quanto piuttosto a un particolare modo di pensare dell'individuo (Kesebir & Diener, 2008). La concettualizzazione di Democrito perciò rimanda ad una concezione "interiore" di felicità, ovvero di un qualcosa che è situato nell'anima piuttosto che nel prestigio, nel potere o nel possesso di beni materiali (Kesebir & Diener, 2008). Con eutimia ci riferiamo quindi ad uno stato di tranquilla soddisfazione, un equilibrio di emozioni che sconfigge le paure (Fava & Guidi, 2020). Successivamente, il filosofo latino Seneca tradusse il termine greco eutimia con l'espressione *tranquillitas animi* (uno stato di calma interiore e appagamento) e lo collegò al benessere psicologico come processo di apprendimento; la felicità non è tutto, ma ciò che occorre è la presenza della *felicitatis intellectus*, ovvero la consapevolezza del benessere (Fava & Bech, 2016). In seguito, Plutarco che ha tentato di effettuare una sintesi tra la cultura Greca e Latina, ha criticato il concetto di eutimia che implica il distacco dagli eventi di vita attuali, come interpretato da Epicuro, sottolineando il potenziale di apprendimento dalle alterazioni dell'umore e dalle situazioni di vita avverse (Fava & Bech, 2016).

1.3.2 L'eutimia in epoca recente

Solitamente non viene assegnata all'eutimia una definizione in termini positivi, ma viene descritta in termini negativi equiparandola all'assenza di manifestazioni acute di un disturbo, come nel caso del disturbo bipolare (Fava & Bech, 2016). Quando un paziente, nel decorso longitudinale dei disturbi dell'umore, non soddisfa più la soglia di un disturbo (ad esempio depressione o mania), come valutato dai metodi categoriali impostati su criteri diagnostici o dai cut-off nella misurazione dimensionale di scale di valutazione, egli viene spesso etichettato come eutimico (Judd et al., 2002). Nel disturbo bipolare, i pazienti trascorrono circa la metà del loro tempo in fasi depressive, in fasi maniacali o in stati misti (Judd et al., 2002). I restanti periodi di tempo vengono infatti definiti eutimici (Blumberg, 2012). Inoltre, nei pazienti con disturbo bipolare, a livello di sintomatologia residua, è stata riscontrata la presenza di distress psicologico, ostilità, umore irritabile e bassi

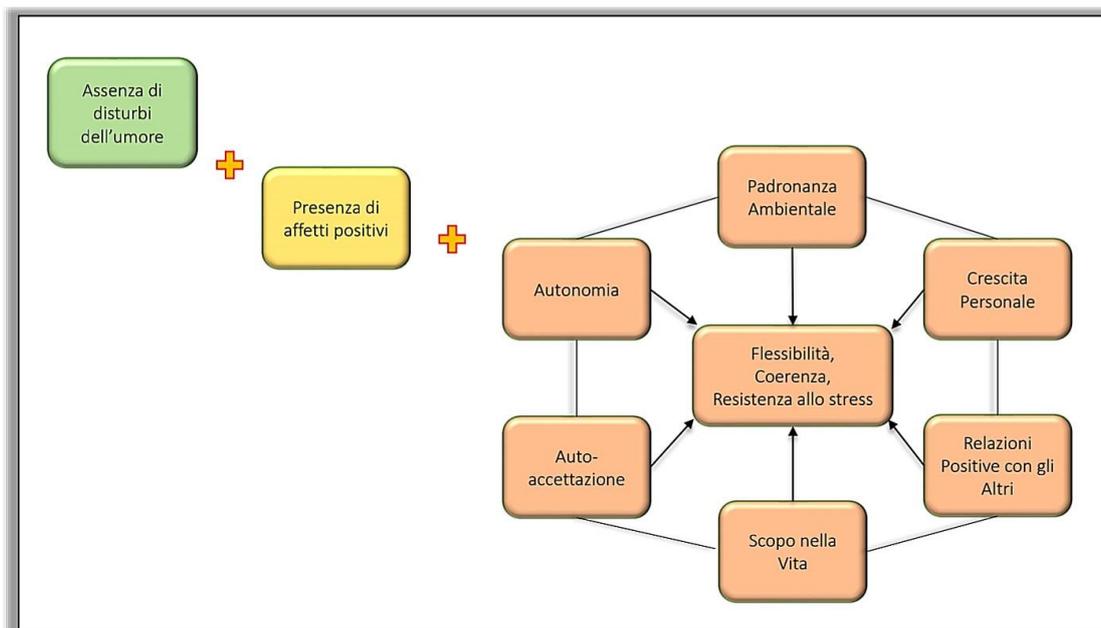
livelli di benessere (rispetto a quelli dei soggetti di controllo) e la presenza di notevoli fluttuazioni subcliniche, suggerendo che il disturbo, in questa fase, sia sempre attivo, anche se la sua intensità può variare (Fava, 1999a). Fava e Bech (2016) si sono quindi domandati se questi periodi sintomatici sotto-soglia, possano realmente rappresentare uno stato di eutimia o se sia semplicemente una parte della manifestazione del disturbo bipolare. Considerazioni simili valgono per l'uso del termine eutimia nella depressione unipolare e nella distimia. Anche in questo caso, l'eutimia è spesso definita essenzialmente in termini negativi ovvero come mancanza di una certa intensità dei sintomi dell'umore (Dunner, 1999), e non come presenza di specifici aspetti positivi che caratterizzano la ripresa (recovery) (Fava, Ruini, & Belaise, 2007).

Recentemente, è stata dunque sottolineata la necessità di riconcettualizzare in modo più adeguato il termine "eutimia", al fine di assegnargli una definizione in termini positivi e che sia, al tempo stesso, anche più completa (Fava & Bech, 2016). Il criterio denominato "integrazione" da Jahoda (1958) risulta essere una caratteristica strettamente correlata alla definizione di "eutimia" proposta recentemente da Fava e Bech (2016). Nello specifico, Fava e Bech (2016) hanno definito l'eutimia come uno stato caratterizzato dai seguenti tre aspetti (Figura 2):

- *L'assenza di disturbi dell'umore* che possono essere racchiusi in categorie diagnostiche. Nel caso in cui il soggetto abbia avuto una precedente storia di disturbi dell'umore, al momento presente dovrebbe essere in completa remissione. Se si verificano tristezza, ansia o umore irritabile, essi tenderanno a essere di breve durata, ad associarsi a situazioni specifiche e a non influenzare in modo significativo la vita quotidiana dell'individuo;
- *La presenza di affetti positivi*: il soggetto si sente allegro, calmo, attivo, interessato alle cose e con il sonno ristoratore.
- *La presenza di benessere (integrazione)*: l'equilibrio individuale delle forze psichiche (*flessibilità*), una visione unitaria della vita la quale guida le azioni e le sensazioni per modellare il futuro (*coerenza*) e la resistenza allo stress (*resilienza* e tolleranza alla frustrazione o all'ansia) (Jahoda, 1958).

L'eutimia, dunque, non è semplicemente un generico sforzo volto a evitare gli eccessi e gli estremi, ma è il modo in cui l'individuo adatta le dimensioni psicologiche del benessere alle necessità che si presentano (Fava & Bech, 2016).

Figura 2. Il concetto di eutimia (Fava & Bech, 2016)



1.4 Salute

Analogamente alla definizione di eutimia, è possibile evidenziare una simile difficoltà nel definire il concetto di salute: storicamente, la salute è stata definita in termini di assenza di malattia piuttosto che di presenza di benessere. Inoltre, la ricerca sulla salute mentale si era incentrata soprattutto sul versante della disfunzione psicologica (Ryff & Singer, 1996). Come suggerito da Ryff e Singer (1996), la mancanza di benessere può rendere l'individuo vulnerabile ad eventuali avversità e per promuovere una ripresa duratura non è sufficiente alleviare il negativo, ma occorre generare anche il positivo. Nel corso della storia dell'umanità, sono emerse tre principali concezioni di salute: l'approccio patogenico, l'approccio salutogenico e l'approccio biopsicosociale (Keyes, 2006).

1.4.1 Dall'olismo all'approccio patogenico

Le prime testimonianze scritte sulla conoscenza del rapporto tra anima e corpo, tra fisiologico, o organico, e psicologico, risalgono al periodo che va dal 500 al 300 a.C. negli scritti degli antichi filosofi greci. Già Ippocrate, definito "il padre della medicina", intorno all'anno 500 a.C., parlava di un certo tipo di approccio olistico alla salute e alla malattia, affermando che la salute dipendesse dalle corrette proporzioni dei fluidi corporei, che assicurano la buona salute quando si è in armonia e la malattia quando si è in disarmonia; l'armonia è influenzata da fattori esterni e naturali, e di conseguenza la sua mancanza provoca quindi la malattia (Serafino, 2005). Ippocrate non si soffermava solamente sulla malattia del paziente, ma esaminava anche i diversi aspetti della sua vita in generale, quali la struttura corporea, l'alimentazione, gli elementi

psicologici, le relazionali interpersonali (Szadejko, 2020). Fin dall'antichità, possiamo quindi scorgere i primi segni di un modello multifattoriale della malattia insieme all'importanza dei fattori naturali ed extraorganici che influenzano la salute e lo sviluppo della malattia. Sebbene anche a quel tempo prevasse l'approccio dualistico nella comprensione dell'anima e del corpo, il comportamento umano era ancora considerato un fattore importante nella salute e nel trattamento delle malattie. Il ruolo del medico era quello di aiutare a stabilire una condizione di guarigione, fungendo da mediatore tra il paziente e la natura (Stone, Cohen, Adler, & Faye, 1979). La subordinazione della medicina alla natura era una delle cose più importanti di tutta la medicina ippocratica: il medico deve combattere la malattia insieme al paziente e deve quindi conoscere il paziente come individuo, tutte le circostanze rilevanti della sua vita e le circostanze particolari della malattia. La pratica medica sembra, quindi, richiedere qualcosa di più della sola conoscenza scientifica della salute e della malattia. Richiede le conoscenze e le abilità per persuadere il paziente a collaborare. L'uomo, non la malattia, deve essere curato, e per trattarlo in modo adeguato, il medico deve esaminare l'uomo nel suo *insieme*, non solo l'organo o la parte del corpo in cui sembra essere localizzato il disturbo. Il rapporto del medico con il suo paziente è esso stesso un fattore terapeutico che sta alla base dell'efficacia della sua abilità (Havelka, Despot Lučanin, & Lučanin, 2009).

L'olismo di quel tempo, quando la personalità di un paziente era più importante della malattia, scomparve gradualmente negli anni successivi. Galeno (129-201 ca. d.C.), medico filosofo, ha spostato il concetto olistico elaborato da Ippocrate verso la ricerca della "patologia locale", ovvero verso la ricerca del danno organico a carico di organi e tessuti e del suo effetto sulla salute (Stone, Cohen, Adler, & Faye, 1979). Galeno giunse alla conclusione che tutte le malattie fossero causate da lesioni organiche e che diverse lesioni causavano diverse malattie. Era del parere che non vi fosse alcuna malattia che potesse svilupparsi senza evidenti disturbi in alcune parti del corpo. Il trattamento iniziò a basarsi esclusivamente sul modello unidimensionale di malattia, cioè quello risultante da cambiamenti fisiologici nel funzionamento degli organi, che non fece che approfondire l'antica dicotomia tra anima e corpo (Sutton, Baum, & Johnston, 2004). Solo con la nascita del dualismo cartesiano nel XVII secolo, determinata dal filosofo francese René Descartes (1596-1650), si è giunti ad una chiara distinzione tra il corpo (*res extesa*) e l'anima (*res cogitans*). È stato dunque tale dualismo a porre le basi per lo sviluppo delle scienze mediche e, successivamente, a determinare la comparsa del cosiddetto modello biomedico della salute (Szadejko, 2020). Tuttavia, nonostante l'evidente efficacia, numerose critiche vengono rivolte al concetto biomedico, tra cui quella di ridurre la malattia al livello più basso, cioè a cellule e tessuti, non tenendo conto di altri fattori, come l'ambiente naturale circostante, l'ambiente sociale, gli stati mentali. Inoltre, si tratta di un modello fattoriale unico che descrive la malattia solo come un disturbo del funzionamento biologico del corpo; si basa sul duplice concetto di corpo e mente; considera il corpo e la mente come due entità separate nonostante l'ampia evidenza scientifica di complesse interazioni tra corpo e mente; enfatizza eccessivamente la malattia, ignorando la salute e l'importante ruolo della medicina nel preservare la salute stessa (Havelka, Despot Lučanin, & Lučanin, 2009). Il modello biomedico è caratterizzato dal paradigma causa-effetto. Viene infatti definito bio-medico, perché segue il processo

organico della malattia, cercando di individuarne la causa per poter poi intervenire con una terapia efficace. Il punto di forza del modello biomedico è quello di riuscire a dare una diagnosi clinica ben precisa; il punto debole, invece, è legato alla difficoltà di formulare una diagnosi clinica nel caso in cui la malattia non sia legata a un danno anatomico-strutturale o funzionale, ma alla presenza di problematiche di carattere psico-sociale (Szadejko, 2020).

1.4.2 L'approccio salutogenico

Aaron Antonovsky (1979), professore di Sociologia della Salute presso l'Università Ben-Gurion del Negev, ha introdotto il concetto di "salutogenesi", dal latino *salus* (salute) e dal greco *genesis* (origini). Tale approccio si occupa, dunque, dell'origine della salute e quindi dello studio delle sue "fonti", con l'obiettivo di andare oltre il modello patogenico, che considerava la salute come assenza di malattia, e concentrarsi sulle risorse della salute e sui processi di promozione della salute, piuttosto che sulla malattia. La salute viene considerata come la presenza di stati positivi delle capacità umane e del funzionamento del pensiero, del sentimento e del comportamento. Il modello salutogenico prevede l'esistenza di un continuum tra salute e malattia, in cui ciascuna persona si può collocare in un determinato momento e in qualsiasi punto. Questo paradigma presuppone che tutte le persone siano più o meno sane e più o meno malate; lo scopo è cercare di capire in che modo un individuo può diventare più sano o meno malato (Antonovsky, 1979).

L'obiettivo di Antonovsky (1996) fu quello di scoprire quale fosse il motivo per cui alcune persone in presenza delle medesime gravi condizioni avverse rimanessero in buona salute, mentre altre si ammalassero; inoltre, cercò di capire quale fosse il meccanismo che spiegasse il movimento dell'individuo verso il polo del continuum rappresentato dalla salute. Egli riteneva che la salute non fosse una questione di fortuna, ma il risultato di due fattori: le *risorse generali di resistenza* e il *senso di coerenza*. Le "risorse generali di resistenza" costituiscono un costrutto che rimanda alle caratteristiche di una persona, di un gruppo o di una comunità che facilitano il successo nel far fronte ai fattori di stress dell'esistenza umana e contribuiscono allo sviluppo del senso di coerenza. Esempi di risorse sono: conoscenze, abilità, strategie di coping, relazioni sociali e supporto, stabilità culturale e fattori genetici e costituzionali. Il "senso di coerenza" è un costrutto decisivo nel facilitare il movimento verso la salute, riferendosi sia all'orientamento generale verso il mondo e verso il proprio futuro sia alla capacità di comprendere la realtà circostante (dimensione cognitiva), di elaborare il proprio orizzonte di vita (dimensione motivazionale), di affrontare ogni difficoltà e ogni fattore di stress attraverso molteplici e varie strategie di resistenza (dimensione comportamentale) (Antonovsky, 1996).

Dunque, Antonovsky scoprì che a causare la malattia non è l'agente patogeno in sé, ma è il suo confronto con le risorse generali di resistenza (attuazione di un coping positivo rispetto ai fattori di stress), a loro volta legate al senso di coerenza. Un forte senso di coerenza facilita l'uso adattivo delle risorse per affrontare i fattori di stress onnipresenti della vita (Eriksson & Lindström, 2008). La metafora del *fiume* viene spesso utilizzata per rivolgersi allo sviluppo della salute: secondo Antonovsky (1987), per promuovere la salute non è sufficiente

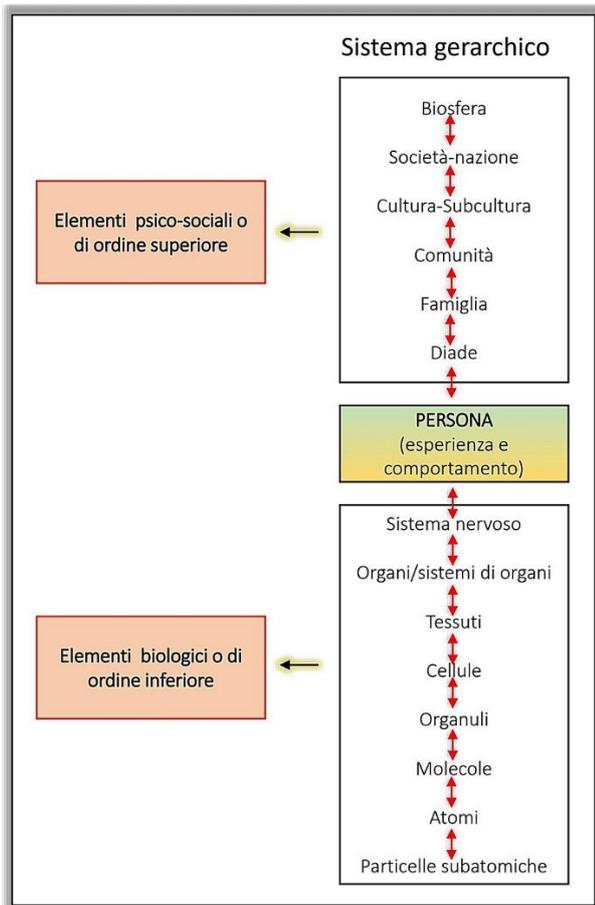
cercare di evitare lo stress o cercare di costruire ponti per evitare che le persone cadano nel fiume, ma è necessario aiutare le persone a imparare a nuotare.

1.4.3 Il Modello Biopsicosociale

L'introduzione del modello "biopsicosociale", risale al 1946, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) adottò una nuova definizione del termine "salute", secondo la quale essa: "è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solamente un'assenza di malattia" (WHO, 1946). Fu, però, nel 1954 Roy Grinker, neurologo e psichiatra americano formato e analizzato personalmente da Freud, a coniare ufficialmente il termine *biopsicosociale*, applicandolo alla psichiatria per enfatizzare gli aspetti biologici della salute mentale e della malattia in un respingimento contro il dogma psicoanalitico e sottolineando l'importanza di essere prima di tutto un medico e poi uno psichiatra e psicoanalista (Grinker, 1964). Successivamente, George Libman Engel, professore di psichiatria e medicina per oltre 50 anni presso l'Università di Rochester, applicò, invece, questo termine alla medicina per enfatizzare l'importanza della dimensione psicosociale, accettandolo definitivamente come un paradigma di riferimento nell'approccio alla persona (Ghaemi, 2009; Szadejko, 2020). Nel 1977, Engel iniziò ad evidenziare le inadeguatezze e i limiti del tradizionale modello biomedico, parlando di una vera e propria "crisi nel paradigma biomedico" e proponendo l'utilizzo di un nuovo approccio: il modello biopsicosociale, descritto nel suo articolo intitolato "The need for a new medical model: a challenge for biomedicine", pubblicato su *Science* nel 1977 (Engel, 1977a). Tale modello consente di considerare la malattia come il risultato dell'interazione di meccanismi a livello cellulare, tissutale, organismico, interpersonale e ambientale.

Il modello biopsicosociale è basato sulla Teoria Generale dei Sistemi (o Teoria Sistemica), formulata dai biologi austriaci Ludwig von Bertalanffy (1968) and Paul Alfred Weiss (1977), in cui le scienze sono organizzate seguendo una gerarchia di sistemi (Engel, 1980; Engel, 1982). Ciascun sistema è interdipendente dagli altri e non ha priorità sugli altri. Applicando la prospettiva di questa teoria alla medicina e alla psichiatria, emerge l'idea secondo la quale i tre livelli, biologico, psicologico e sociale, devono essere presi in considerazione in ogni compito sanitario (Engel, 1977a). Secondo questa prospettiva, i processi biologici, psicologici e sociali sono coinvolti integralmente e interattivamente sia nella salute fisica che nella malattia (Engel, 1982; Suls & Rothman, 2004). Di conseguenza, lo studio di ogni malattia deve includere l'individuo, il suo corpo e il suo ambiente circostante come componenti essenziali del sistema nella sua totalità (Engel, 1977a; Engel, 1982). In questo contesto, sia i problemi di salute mentale sia quelli organici, si riscontrano nell'individuo che fa parte di un sistema più ampio, il quale comprende diversi livelli di organizzazione: la metà inferiore è rappresentata dagli elementi fisici e biologici o di ordine inferiore (sistema nervoso, organi, tessuti, cellule, organuli, molecole, atomi e particelle subatomiche); il centro del modello è costituito dalla persona (con la sua storia e i suoi comportamenti); la metà superiore del modello è invece rappresentata dagli elementi psicosociali o di ordine superiore (diade, famiglia, comunità, cultura-subcultura, società-nazione, biosfera (Figura 3) (Engel, 1980).

Figura 3. Il modello biopsicosociale (Engel, 1980)



I vari fattori sociali coinvolti possono variare dallo stato socioeconomico (povertà, deprivazione nutrizionale, perdita di supporto sociale) all'esposizione ambientale tossica (Landrigan, 1992; Anderson & Armstead, 1995), in quello che costituisce un vero punto di vista ecologico. In questo contesto, i fattori psicosociali possono operare per facilitare, sostenere o modificare il decorso della malattia, anche se il loro peso relativo può variare da malattia a malattia, da individuo a individuo e anche tra due diversi episodi della stessa malattia nello stesso individuo (Fava & Sonino, 2000).

Nel portare avanti il modello biopsicosociale, Engel rispondeva a tre principali filoni del pensiero medico che riteneva responsabili delle cure disumanizzanti (Borrell-Carrió, Suchman, & Epstein, 2004). In primo luogo, Engel criticò la natura dualista dell'approccio biomedico, che separava la mente dal corpo (i fenomeni mentali sono separati dai disturbi delle funzioni corporee). Engel ha respinto questo punto di vista che aveva incoraggiato i medici a mantenere una rigida separazione tra il corpo-macchina e la biografia narrativa e le emozioni della persona (focalizzandosi solo sulla malattia ed escludendo la sofferenza della persona stessa), senza costruire un ponte tra queste due dimensioni. La sua ricerca in psicosomatica ha puntato verso una visione più integrativa, mostrando che la paura, la rabbia, l'abbandono e l'attaccamento avevano effetti fisiologici sull'intero organismo (Borrell-Carrió, Suchman, & Epstein, 2004). In secondo luogo, Engel ha criticato

l'orientamento eccessivamente materialistico e riduzionistico del modello biomedico. Secondo questo approccio, tutto ciò che non può essere oggettivamente verificato e spiegato a livello di processi cellulari e molecolari viene ignorato o svalutato. Inoltre, Engel riteneva che tale modello fosse anche internalista, in quanto implicava che i fattori rilevanti per la malattia mentale fossero situati esclusivamente all'interno del soggetto in esame (Engel, 1960; Engel, 1977b; Engel, 1978; Engel, 1980). Sebbene Engel non neghi che questo approccio riduzionista avesse portato a grandi progressi nella diagnosi e nel trattamento di alcune malattie mortali e debilitanti, era consapevole che il modello fosse incompleto, in quanto non era in grado, nemmeno nel XIX secolo, di spiegare malattie ben riconosciute, come "isteria" e "nevrastenia", per le quali non c'erano prove di malattia organica (Wade & Halligan, 2017). In terzo luogo, un elemento altrettanto importante era l'influenza dell'osservatore sull'osservato. Engel aveva capito che non è possibile comprendere un sistema dall'interno senza "disturbare" in qualche modo il sistema stesso; in altre parole, nella dimensione umana, come nel mondo della fisica, non si può assumere una posizione di completa oggettività. Riteneva che il focus biomedico fosse eccessivamente limitato e circoscritto per i medici, i quali arrivavano a considerare i loro pazienti come oggetti, ignorando la possibilità che l'esperienza soggettiva del paziente fosse suscettibile di studio scientifico (Borrell-Carrió, Suchman, & Epstein, 2004). Engel supportava le sue idee non solo da un punto di vista di proposta scientifica, ma anche come ideologia fondamentale al fine di annullare la disumanizzazione della medicina e l'impotenza dei pazienti; in tal modo, il lavoro di Engel fornì una motivazione per includere la dimensione umana del medico e del paziente come legittimo focus della ricerca scientifica (Borrell-Carrió, Suchman, & Epstein, 2004).

1.5 La Medicina Psicosomatica

1.5.1 Dalle origini alla definizione attuale

Il modello biopsicosociale rappresenta la base teorica della medicina psicosomatica (Fritzsche, Goli, & Dobos, 2020). Frequentemente ed erroneamente, si pensa che il concetto di "psicosomatica" abbia origine dalla psicoanalisi (Steinberg, Herrmann-Lingen, & Himmerich, 2013); tuttavia, questo termine è stato introdotto nella letteratura medica circa 80 anni prima di Sigmund Freud (1856-1939), da parte di Johan Christian August Heinroth (1773-1843), professore e psichiatra tedesco. Nel discutere le cause dell'insonnia, Heinroth utilizzò nel 1818 il termine "psicosomatica". Con le sue riflessioni sulle interazioni tra corpo e anima nella salute e nella malattia, Heinroth ha dato un notevole contributo allo sviluppo della medicina psicosomatica (Steinberg, Herrmann-Lingen, & Himmerich, 2013). Infatti, Heinroth (1823) non solo riconosceva la reciproca interrelazione tra anima e corpo, ma andava ben oltre. Secondo il suo concetto di personalità (Heinroth, 1818), riteneva che la persona fosse qualcosa di più del semplice corpo e della semplice anima, ovvero parlava di "intero essere umano" (Heinroth, 1825). Nella sua concezione, la salute comprende sempre la salute fisica e mentale (Heinroth, 1818); sia la storia spirituale che corporea dell'individuo hanno un

forte impatto sulla predisposizione di una persona a soffrire di malattie mentali e nel determinare in quale misura. Ne consegue che l'attenzione non debba essere posta solamente sui dettagli, ma la vita umana debba essere contemplata nella sua interezza e in tutti i suoi aspetti (Heinroth, 1818).

Nonostante la psicosomatica sia stata introdotta agli inizi dell'800, la moderna medicina psicosomatica si è sviluppata nella prima metà del secolo scorso. L'espressione "medicina psicosomatica" fu coniata per la prima volta da Felix Deutsch nel 1922 (Lipsitt et al., 2001). Contrariamente alla credenza popolare, non è lo studio della mente rispetto alla materia ("mind over matter"), al contrario, la medicina psicosomatica abbraccia l'intersezione tra mente e corpo, in contrasto con il modello medico dei processi patologici che sostiene un unico meccanismo fisiologico responsabile di una specifica malattia (Bauer et al., 2011). La medicina psicosomatica è il risultato della confluenza di due concetti dell'antica tradizione nel pensiero e nella medicina occidentale: la psicogenesi della malattia e l'olismo (Lipowski, 1986). L'idea della psicogenesi ha caratterizzato la prima fase di sviluppo della medicina psicosomatica (1930-1960), portando al concetto di "malattia psicosomatica", malattia fisica ritenuta essere causata da fattori psicologici. Engel, Lipowski e Kissen hanno posto, negli anni Sessanta, il terreno per l'attuale visione psicosomatica della malattia (Fava & Sonino, 2010). Kissen (1963) aveva già sottolineato come il peso relativo dei fattori psicosociali potesse variare da un individuo all'altro con la stessa malattia. Pertanto, non è legittimo considerare una malattia come un'entità omogenea. Kissen ha il merito di aver spostato la domanda da "quali sono i fattori psicosociali nello sviluppo di una malattia?" a "chi sono i pazienti, all'interno di una data popolazione con determinati disturbi, per i quali le variabili psicosociali sono di primaria importanza?" (Fava & Sonino, 2000). Sia Engel (1967) che successivamente Lipowski (1986) hanno criticato la nozione obsoleta di psicogenesi, in quanto incompatibile con una visione multifattoriale della malattia, che costituisce un postulato centrale dell'attuale medicina psicosomatica. Lipowski ha dato un contributo inestimabile nella definizione dell'ambito, della missione e dei metodi della medicina psicosomatica (Fava & Sonino, 2000). Lipowski (1977) ha identificato tre componenti correlate tra di loro che definiscono la medicina psicosomatica: (1) è una disciplina scientifica interessata allo studio delle relazioni tra determinanti biologici, psicologici e sociali della salute e della malattia; (2) incarna un approccio olistico alla pratica medica; (3) comprende la psichiatria di consultazione e collegamento.

Negli Stati Uniti, la medicina psicosomatica è recentemente diventata una sotto-specialità psichiatrica riconosciuta dall'American Board of Medical Specialties. Ciò può portare a identificare la medicina psicosomatica con la psichiatria di consultazione e collegamento (Gitlin, Levenson, & Lyketsos, 2004). Quest'ultima rientra chiaramente nel campo della psichiatria; il suo ambiente è la clinica o il reparto medico o chirurgico e si concentra sugli stati di comorbidità dei pazienti con disturbi medici (Wise, 2000). La medicina psicosomatica è, per definizione, multidisciplinare (Wise, 2000; Fava & Sonino, 2005) e non si limita alla psichiatria, ma può interessare qualsiasi campo della medicina. L'approccio psicosomatico, in generale, ha fornito aree per il pensiero innovativo e integrativo che superano i confini artificiali creati dal sistema medico (Fava & Sonino, 2009). Di conseguenza, la medicina psicosomatica ha prodotto diversi campi di applicazione

interdisciplinari tra cui la psico-oncologia, psico-nefrologia, psiconeuroendocrinologia, psicoimmunologia, psico-dermatologia (Fava, Belaise, & Sonino, 2010).

Attualmente, la medicina psicosomatica viene definita come un ampio campo interdisciplinare che si occupa dell'interazione di fattori biologici, psicologici e sociali nella regolazione dell'equilibrio tra salute e malattia (Fava & Sonino, 2000; Fava & Sonino, 2005; Fava, Cosci, & Sonino, 2017). Quattro sono i punti chiave utilizzati per descrivere il framework concettuale della medicina psicosomatica (Fava, Cosci, & Sonino, 2017):

- o indagini scientifiche sul ruolo dei fattori psicosociali che influenzano la vulnerabilità individuale, il decorso e l'esito di qualsiasi tipo di malattia medica;
- o l'approccio personalizzato e olistico al paziente, aggiungendo alla visita medica standard anche una valutazione psicosociale;
- o l'integrazione delle terapie psicologiche e psichiatriche nella prevenzione, cura e riabilitazione delle malattie mediche;
- o organizzazione multidisciplinare dell'assistenza sanitaria che supera i confini della medicina tradizionale.

La valutazione dei fattori psicosociali che possono influenzare la vulnerabilità individuale alla malattia è spesso omessa dal medico di base o dal medico specialista (Fava & Sonino, 2010). Questo è il risultato di un approccio riduzionista che ha profondamente influenzato la medicina (Engel, 1977a; Novack et al., 2007; Fava & Sonino, 2010). Numerose ricerche hanno documentato il ruolo dei fattori psicosociali, quali eventi di vita stressanti (recenti o passati) e delle sfide ambientali ripetute o croniche, nella modulazione della vulnerabilità individuale alle malattie (Christodoulou & Dragonas, 1992; McCauley et al., 1997; McEwen, 1998; Schmidt-Ott et al., 1998; Sonino & Fava, 1998; Wright, Rodriguez, & Cohen, 1998; McEwen, 2017).

La tendenza a vivere e comunicare il distress psicologico sotto forma di sintomi fisici e a cercare assistenza medica per essi è un fenomeno clinico molto diffuso, che può interessare fino al 30% o al 40% dei pazienti medici, aumentando l'utilizzo e i costi dell'assistenza sanitaria (Barsky, Orav, & Bates, 2005; Fava & Sonino, 2005). Inoltre, i sintomi inspiegabili dal punto di vista medico caratterizzano l'ambito del primary care (Barsky, Orav, & Bates, 2005; Fava & Sonino, 2005), portando i tradizionali confini tra le specializzazioni mediche, basati principalmente su differenti sistemi di organi (ad es. cardiologia, gastroenterologia), ad essere sempre più inadeguati nell'affrontare sintomi e problemi che incontrano tale suddivisione, richiedendo quindi un approccio olistico e integrato (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

Anche i disturbi psicologici (ad. es., depressione, ansia) e il comportamento della malattia (il modo in cui l'individuo sperimenta, percepisce, valuta e risponde al proprio stato di salute) possono influenzare il decorso, la risposta terapeutica e l'esito di un determinato episodio di malattia (Fava & Sonino, 2005). La potenziale relazione tra disturbi medici e sintomi psichiatrici varia da un evento puramente casuale a un ruolo causale diretto di fattori organici, siano essi malattie mediche o trattamenti farmacologici, nello sviluppo del disturbo psichiatrico. Quest'ultimo è spesso incluso nella rubrica dei disturbi mentali organici la cui caratteristica fondamentale è la risoluzione dei disturbi psichiatrici dopo un trattamento specifico della condizione organica

(Lishman, 1998). La medicina psicosomatica ha aperto la strada allo studio di quest'area clinica, che, fino agli anni Ottanta, era stata profondamente trascurata in psichiatria (Lipowski, 1980).

Inoltre, è emerso (Southwick & Charney, 2012; Fava, 2016a; Hasler, 2016) che il benessere psicologico e la resilienza svolgevano un ruolo protettivo nell'equilibrio dinamico, delineato da Engel (1977a), tra salute e malattia. Come osservato da Ryff e Singer (1996), storicamente, la ricerca sulla salute mentale era stata drammaticamente ponderata dal lato della disfunzione psicologica e la salute corrispondeva all'assenza di malattia piuttosto che alla presenza di benessere. Vi sono prove sostanziali (Fava, 1992; Fava, 1996; Ryff & Singer, 1998) che il benessere psicologico svolga un ruolo protettivo nel far fronte allo stress e che abbia un impatto favorevole sul decorso della malattia, avendo importanti connotazioni immunologiche ed endocrine. Ad esempio, alcune ricerche hanno mostrato che il mantenimento del benessere psicologico dopo l'insorgenza del cancro al seno implicava un tempo di sopravvivenza più lungo (Spiegel, Bloom, Kraemen, & Gottheil, 1989), mentre un basso livello di benessere tendeva ad accorciare il tempo di sopravvivenza (Ramirez et al., 1989). Altri esempi possono riguardare il ruolo dell'ottimismo e dello stile di coping nell'esito del trapianto (Stilley, Miller, Manzetti, Marino, & Keenan, 1999), l'ansia e la speranza nel corso di disturbi medici (Heszen-Niejodek, Gottschalk, & Januszek, 1999) e la relazione tra soddisfazione di vita e variabili cardiologiche (Majani et al., 1999). La necessità di includere considerazioni rispetto al funzionamento individuale nella vita quotidiana, produttività, svolgimento dei ruoli sociali, capacità intellettuale, stabilità emotiva e benessere è emersa come una parte cruciale dell'indagine clinica e della cura del paziente (Fava & Sonino, 2005). Questi aspetti sono diventati particolarmente importanti nelle malattie croniche, per le quali una remissione completa non può avere luogo, estendendosi anche agli operatori sanitari e ai caregiver familiari, il cui carico emotivo è diventato sempre più evidente. Anche i pazienti sono diventati sempre più consapevoli di questi problemi (Fava, Belaise, & Sonino, 2010). La medicina psicosomatica ha, dunque, fornito contributi duraturi al miglioramento dell'acquisizione dell'anamnesi in ambito medico (Keifenheim et al., 2015). Da alcune indagini, è stato dimostrato che per diversi disturbi medici, le strategie psicoterapeutiche hanno prodotto un sostanziale miglioramento della qualità della vita, del coping e del decorso della malattia (Fava & Sonino, 2005; Layard, 2006).

1.5.2 L'approccio clinimetrico

Ci sono voluti molti anni per tradurre in prospettive cliniche il concetto unificato di salute e malattia concepito da Engel (Fava, Belaise, & Sonino, 2010). Engel (1977a) aveva criticato il concetto tradizionale di malattia, che tendeva a limitarsi a tutto ciò che poteva essere compreso o riconosciuto dal medico. Oggi, lo spettro mutevole delle condizioni di salute (ad esempio, multimorbilità, cronicità) indica l'inadeguatezza di un'assistenza medica incentrata principalmente sulla diagnosi e sul trattamento di ciascuna malattia separatamente (Tinetti, Fried, & Boyd, 2012). Nel 2004, Tinetti e Fried hanno suggerito che fosse giunto il momento di abbandonare la malattia come obiettivo primario delle cure mediche. Quando la malattia divenne

il focus della medicina negli ultimi due secoli, l'aspettativa di vita media era di circa 47 anni e la maggior parte dei colloqui clinici avveniva per malattie in fase acuta; oggi, l'aspettativa di vita nei Paesi occidentali è aumentata e la maggior parte delle attività cliniche si concentra sulla gestione delle malattie croniche o su disturbi non specifici della malattia (Tinetti & Fried, 2004). Le linee guida specifiche per le malattie forniscono indicatori molto limitati per i pazienti affetti da patologie multiple (Tinetti, Bogardus, & Agostini, 2004). Tinetti e Fried (2004) hanno suggerito che lo scopo del trattamento dovrebbe essere il raggiungimento di obiettivi individuali e l'identificazione di tutti i fattori biologici e non biologici modificabili secondo il modello biopsicosociale costruito da Engel (1977a).

Nello stesso anno in cui avveniva la pubblicazione dell'articolo di Tinetti e Fried (2004), la teoria psicometrica, base per lo sviluppo di strumenti di valutazione in ambito psicosociale, venne vista come un ostacolo al progresso della ricerca clinica (Fava, Ruini, & Rafanelli, 2004). La valutazione psicosomatica, invece, include importanti variabili psicosociali secondo principi clinimetrici (Feinstein, 1982; Fava, Tomba, & Sonino, 2012; Tomba & Bech, 2012; Piolanti et al., 2016). L'approccio psicosomatico richiede una valutazione completa, una soddisfacente interazione paziente-medico e l'applicazione di cure individualizzate (Fava, Sonino, & Wise, 2012; Evers, Gieler, Hasenbring, & van Middendorp, 2014; Wise, 2014).

La *clinimetria* è stata considerata il fondamento concettuale per una revisione sostanziale degli strumenti di valutazione e per stabilire un collegamento tra le sindromi che si verificano nello stesso momento (comorbidità) (Bech, 2004; Fava, Ruini, & Rafanelli, 2004). Nel 1982, fu Alvan Feinstein ad introdurre il termine "clinimetria" (Feinstein, 1982) per indicare un ambito che si occupa della misurazione dei problemi clinici che non trovano spazio nella consueta tassonomia clinica. Tali problemi includono il tipo, la gravità e la sequenza dei sintomi, il tasso di progressione della malattia (stadiazione), la gravità della comorbidità, i problemi della capacità funzionale, le ragioni alla base delle decisioni mediche (es. scelte terapeutiche) e molti altri aspetti della vita quotidiana, come il benessere e il distress (Feinstein, 1982; Feinstein, 1987).

Quando Feinstein (1970) introdusse il concetto di comorbidità, voleva indicare qualsiasi "disturbo coesistente aggiuntivo" separato dalla malattia primaria, anche nel caso in cui questo fenomeno secondario non si qualificasse come una malattia di per sé; concetto che si discosta e differenzia dall'uso psichiatrico dello stesso termine, in quanto limitato alle diagnosi psichiatriche. Come ha osservato Cloninger (2002), i disturbi mentali possono essere considerati come manifestazioni di complessi sistemi adattativi, multidimensionali nella loro descrizione, multifattoriali nelle loro origini, che coinvolgono interazioni non lineari nel loro sviluppo. Fava, Rafanelli e Tomba (2012) hanno osservato che tale concettualizzazione può prestarsi a un'organizzazione gerarchica delle aree problematiche e a focalizzare l'attenzione sullo sviluppo longitudinale dei disturbi (ad esempio, la distinzione tra primario e secondario). È stato sviluppato un nuovo metodo, che segue i principi clinimetrici, al fine di organizzare i dati psicologici come variabili nel ragionamento clinico (Cosci & Fava, 2019). L'organizzazione gerarchica delle aree problematiche è stata rivalutata in un'analisi funzionale clinimetrica che prende il nome di macroanalisi (Emmelkamp, 2004; Fava, Rafanelli, & Tomba, 2012). Fu Emmelkamp (2004) ad introdurre i due livelli di analisi funzionale nell'ambito della valutazione psicologica: la macroanalisi (stabilire

collegamenti tra sindromi o sintomi concomitanti per determinare quale problema debba essere trattato per primo, tenendo conto delle priorità del paziente) e la microanalisi (un'attenta analisi dei sintomi, con tutti i dettagli). L'organizzazione gerarchica scelta può dipendere da vari fattori contingenti (es. urgenza, disponibilità di trattamento) che includono anche le preferenze e le priorità del paziente. Infatti, la macroanalisi non è solo uno strumento per il terapeuta, ma può essere utilizzata per informare il paziente sulla relazione tra le diverse aree problematiche e motivare il paziente verso il cambiamento (Emmelkamp, 2004). La macroanalisi richiede anche il riferimento al metodo di stadiazione, per cui un disturbo è caratterizzato in base alla gravità, all'estensione e allo sviluppo longitudinale (Cosci & Fava, 2013). La macroanalisi dovrebbe essere integrata dalla microanalisi, un'analisi dettagliata dei sintomi specifici (ad esempio, insorgenza e decorso dei disturbi, circostanze che peggiorano i sintomi e conseguenze) (Emmelkamp, 2004). Poiché la comorbilità può variare da una malattia all'altra e da un paziente all'altro, gli strumenti clinimetrici possono consentire ai medici di trattare le sindromi come costrutti eterogenei che possono avere un peso diverso (Fava, Ruini, & Rafanelli, 2004).

Feinstein (1973) ha anche osservato che, quando viene formulata una diagnosi, i clinici premurosi raramente saltano da una manifestazione clinica a un endpoint diagnostico. Il ragionamento clinico passa attraverso una serie di "stazioni di trasferimento", dove vengono tracciate le potenziali connessioni tra la presentazione dei sintomi e il processo fisiopatologico. Queste stazioni rappresentano una pausa per la verifica o per il cambiamento di direzione. La macroanalisi può consentire di identificare i fattori modificabili e le loro interazioni. Ad esempio, in settori clinici come la neurologia e la geriatria, la sfida più difficile è rappresentata dal classificare la disabilità piuttosto che la malattia; sono stati infatti messi a punto strumenti clinimetrici funzionali alla misurazione di dolore, funzionamento muscolare, andatura ed equilibrio, discinesia e delirio (Cosci & Fava, 2019). Al contrario, la valutazione psichiatrica (Fava, Rafanelli, & Tomba, 2012) si focalizza sulle diagnosi categoriali (DSM) (APA, 2013) e non tiene conto dei concetti clinimetrici come il benessere e l'eutimia (Fava & Bech, 2016) o misure di resilienza come le strategie di coping (Fava, 2016a). Feinstein (1987) riteneva, infatti, che in medicina clinica vi fosse la tendenza a fare affidamento esclusivamente sui "dati concreti", preferibilmente espressi nei numeri dimensionali delle misurazioni di laboratorio, escludendo le "informazioni soft" come compromissione, angoscia e benessere. Queste informazioni soft, tuttavia, possono ora essere valutate in modo affidabile con metodi clinimetrici (Cosci & Fava, 2019).

1.5.3 La nosografia tradizionale e attuale: DSM-5

In qualsiasi campo della medicina e della psicologia clinica, compresa la medicina psicosomatica, l'efficacia del processo diagnostico aumenta nella misura in cui raggiunge tre scopi interconnessi, vale a dire il miglioramento della conoscenza (fornire ai medici un framework significativo che riconosca la condizione clinica sottostante oltre la presentazione di sintomi e l'identificazione di problemi potenziali o non riconosciuti), il miglioramento della comunicazione (facilitazione della comunicazione tra i medici) e utilità

clinica (miglioramento del processo decisionale per incrementare lo stato di salute del paziente) (Barron, 1998). In particolare, l'utilità clinica si riferisce al grado e alla quantità di influenza che uno strumento possiede su molteplici decisioni e risultati nella pratica clinica (Haynes, Leisen, & Blaine, 1997; Murphy & Davidshofer, 1991). I concetti inclusi nel costrutto di utilità clinica sono quindi correlati non solo alla classificazione, ma anche al monitoraggio e alla previsione del cambiamento dei sintomi e dell'esito del trattamento (Foster & Cone, 1995). Il DSM-5 sembra catturare solo una piccola parte delle informazioni necessarie per il processo clinico e sembra trascurare aspetti importanti riguardanti i fattori psicologici che influenzano le condizioni mediche e il comportamento anormale della malattia (Cosci & Fava, 2016). Sebbene la nuova classificazione del DSM-5 rispetto ai sintomi somatici e ai disturbi correlati abbia introdotto modifiche sostanziali nei criteri diagnostici, non sembra soddisfare i requisiti di base di utilità clinica nel campo della medicina psicosomatica e nell'identificazione dei fattori psicologici che influenzano il decorso dei disturbi organici (Schröder & Fink, 2010; Van der Feltz-Cornelis & van Balkom, 2010; Sirri, Fava, & Wise, 2011; Sirri & Fava, 2013).

Cosci e Fava (2016) hanno criticamente esaminato e identificato gravi limiti della nuova sezione del DSM-5, denominata "Disturbo da Sintomi Somatici e Disturbi Correlati", la sezione più specifica del DSM-5 nel contesto della malattia medica (APA, 2013). Questa categoria include le diagnosi di disturbo da sintomi somatici, disturbo da ansia di malattia, disturbo di conversione, fattori psicologici che influenzano altre condizioni mediche, disturbo fittizio, disturbo da sintomi somatici correlati con altra specificazione e disturbo da sintomi somatici correlati senza specificazione (APA, 2013). Secondo il DSM-5, questi disturbi condividono come caratteristica comune l'importanza dei sintomi somatici associati ad un significativo distress e compromissione (Cosci & Fava, 2016). Tuttavia, il DSM fornisce una valutazione molto parziale di questi disturbi (Cosci & Fava, 2019).

La diagnosi principale di *disturbo da sintomi somatici* richiede la presenza di uno o più sintomi somatici che procurano disagio o alterazioni della vita quotidiana (criterio A) e pensieri, sentimenti o comportamenti eccessivi correlati a questi sintomi o associati a preoccupazioni relative alla salute, con almeno uno dei seguenti criteri: pensieri sproporzionati e persistenti sulla gravità dei propri sintomi; ansia per la salute; tempo ed energie eccessivi dedicati a questi sintomi (criterio B) (APA, 2013). Si presume (criterio A) che questi pazienti abbiano eccessive preoccupazioni di salute riguardo a tali sintomi. Il DSM-5 ha giustificato questa scelta con la necessità di togliere importanza al ruolo dei sintomi inspiegabili dal punto di vista medico. Il criterio B è stato anche giustificato dalla necessità di includere caratteristiche psicologiche positive che sono un requisito per la diagnosi di un disturbo mentale. Tuttavia, i sintomi psicologici correlati a sintomi inspiegabili dal punto di vista medico non implicano necessariamente un'ansia eccessiva e pensieri sulla gravità dei sintomi. Al contrario, questi sintomi possono indurre altre manifestazioni cliniche come *demoralizzazione* e *irritabilità* piuttosto che ansia (Cosci & Fava, 2016; Cosci & Fava, 2019). Inoltre, la valutazione della sproporzione dei pensieri sulla gravità dei sintomi, nonché del tempo e delle energie spese per essi (criterio B), comporta un'ampia variabilità nel giudizio del clinico (Sirri & Fava, 2013).

La diagnosi di *disturbo d'ansia da malattia* riguarda la preoccupazione di avere o acquisire una malattia grave. È caratterizzato da assenza o lieve intensità dei sintomi somatici e da eccessivi comportamenti correlati alla salute o da evitamento disadattivo (APA, 2013). Tuttavia, la definizione non include l'ipervigilanza ai sintomi corporei, sono assenti specificatori di insight ed è presente una sovrapposizione di alcuni criteri con la diagnosi del disturbo da sintomi somatici (Cosci & Fava, 2019). Il disturbo d'ansia da malattia non dipende dalla presenza di sintomi somatici e condivide chiaramente le caratteristiche cliniche con i disturbi di altri gruppi (van den Heuvel, Veale, & Stein, 2014). Inoltre, il criterio F del DSM-5 prevede che la preoccupazione correlata alla malattia non è meglio spiegata da un altro disturbo mentale (ad esempio, disturbo da sintomi somatici, disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzata) (APA, 2013). Per cui, un potenziale problema, in questo caso può essere legato alla diagnosi differenziale che non risulta essere chiara in quanto l'evitamento e i comportamenti ripetitivi di ricerca della sicurezza sono comuni in altri disturbi (ad esempio, disturbo ossessivo-compulsivo o disturbo di dismorfismo corporeo) e fobia della malattia, ansia per la salute o paura della malattia sono sintomi prodromici comuni del panico (Cosci & Fava, 2013; Cosci & Fava, 2019). Pertanto, l'applicazione del criterio F può ridurre significativamente la possibilità di formulare questa diagnosi e potrebbe far dimenticare al clinico che l'ansia da malattia è un costrutto dimensionale piuttosto che categoriale (Cosci & Fava, 2016).

Nel *disturbo di conversione*, la caratteristica essenziale è l'incompatibilità tra i sintomi neurologici con le condizioni mediche conosciute (APA, 2013). Il criterio B presente nel DSM-IV relativo alla presenza di fattori psicologici che precedono l'inizio o l'esacerbazione dei sintomi sono stati rimossi nel DSM-5. Questa scelta sembra incoerente con la proposta di togliere importanza al ruolo dei sintomi inspiegabili dal punto di vista medico e di includere nelle diagnosi caratteristiche psicologiche positive. Secondo i criteri suggeriti, ogni paziente con sintomi clinicamente inspiegabili o deficit della funzione motoria volontaria o sensoriale può soddisfare la diagnosi di disturbo di conversione. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti ambulatoriali che frequentano strutture neurologiche presenta sintomi non spiegati da reperti medici (Cosci & Fava, 2016).

Inoltre, il DSM-5 ha rimosso la diagnosi di ipocondria (APA, 2013). La maggior parte dei pazienti che avrebbe ricevuto una diagnosi di ipocondria, secondo il DSM-IV, verrebbe ora inclusa nella diagnosi del disturbo da sintomi somatici e la parte restante nella diagnosi di disturbo d'ansia da malattia (Cosci & Fava, 2016). I pazienti con disturbo da sintomi somatici sono caratterizzati dalla presenza di sintomi somatici angoscianti, mentre nei pazienti con disturbo d'ansia da malattia i sintomi somatici sono assenti o, se presenti, sono lievi. La presenza di sintomi somatici è la caratteristica differenziale tra le due diagnosi. Pertanto, le caratteristiche distintive dell'ipocondria, che includono preoccupazione, ansia, ipervigilanza corporea e comportamenti di evitamento, sono state perdute nel DSM-5 (Sirri & Fava, 2013; Cosci & Fava, 2016). Inoltre, né il disturbo d'ansia da malattia né il disturbo da sintomi somatici includono la convinzione di malattia come criterio diagnostico, rendendo i criteri diagnostici più rappresentativi dell'ansia per la salute rispetto alla fobia della malattia (Cosci & Fava, 2016).

Cosci e Fava (2016) hanno rilevato altre due grandi ambiguità che caratterizzano il sistema del DSM. In primo luogo, anche se il DSM-5 tenta di evitare la centralità dei sintomi inspiegabili dal punto di vista medico, che si sono verificati nel DSM-IV, e riconosce il potenziale verificarsi di questi fenomeni clinici nei disturbi medici stabiliti, l'uso del termine "sintomi somatici" riflette un mal definito concetto di somatizzazione, come tendenza a sperimentare e comunicare il distress psicologico sotto forma di sintomi fisici e cercare aiuto medico per loro (Lipowski, 1987). Quindi, tutto ciò che non può essere spiegato da fattori organici rischia di ricadere nel dominio della somatizzazione. Pertanto, il DSM-5 mantiene la fuorviante dicotomia organico/funzionale che si basa sul presupposto che se i fattori organici non possono essere identificati, dovrebbero esserci aspetti psicologici in grado di spiegare completamente la sintomatologia somatica in questione (Cosci & Fava, 2016). Anche Engel (1975a) era stato molto critico sul concetto di malattia del disturbo medico funzionale o sintomi inspiegabili dal punto di vista medico. Ad esempio, Engel riteneva che l'idea secondo la quale la sindrome dell'intestino irritabile fosse causata da influenze psicologiche, fosse una semplificazione eccessiva (Engel, 1975a). Si scontra con la natura della stessa medicina psicosomatica, che è un framework completo e interdisciplinare per la valutazione dei fattori psicosociali che influenzano la vulnerabilità individuale, il decorso e l'esito di qualsiasi tipo di malattia; la considerazione olistica della cura del paziente nella pratica clinica; e gli interventi specialistici per integrare le terapie psicologiche nella prevenzione, nel trattamento e nella riabilitazione delle malattie mediche (Fava & Sonino, 2005). In secondo luogo, il DSM fa riferimento al comportamento anormale di malattia in tutte le rubriche diagnostiche, ma non ne fornisce mai una definizione concettuale. Il comportamento di malattia è uno dei fattori che delimita le principali differenze prognostiche e terapeutiche tra i pazienti che altrimenti sembrano essere ingannevolmente simili poiché condividono la stessa diagnosi (Sirri, Fava, & Sonino, 2013). È dunque un aspetto centrale nella medicina psicosomatica e fornisce un modello esplicativo per i fenomeni clinici che non trovano spazio nella tassonomia consueta (Cosci & Fava, 2016). Al contrario del DSM, la medicina psicosomatica provvede quindi ad una chiara definizione di questo concetto (Cosci & Fava, 2019).

1.5.4 I Criteri Diagnostici per la Ricerca in Psicosomatica

In psichiatria, l'attuale enfasi è ancora posta sulla valutazione dei sintomi risultanti in sindromi identificate dai criteri diagnostici del DSM. Tuttavia, la crescente consapevolezza ha mostrato che anche i sintomi che non raggiungono la soglia di un disturbo psichiatrico possono influenzare la qualità della vita e comportare implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche (Cosci & Fava, 2019).

In accordo con i principi clinimetrici, i Criteri Diagnostici per la Ricerca in Psicosomatica (DCPR) sono stati proposti nel 1995 da un gruppo internazionale di ricercatori (Fava et al., 1995), sulla base del riconoscimento di un ampio corpus di risultati, accumulatosi nel campo della medicina psicosomatica, relativi ai concetti di qualità della vita, eventi di vita stressanti, somatizzazione e disturbi della personalità. Il rationale dei DCPR era quello di espandere i domini tradizionali del modello di malattia traducendo le variabili

psicosociali, che derivano dalla ricerca psicosomatica, in strumenti operativi (Sirri, Fabbri, Fava, & Sonino, 2007; Fava, Sonino, & Wise, 2012). Questa proposta è stata il risultato di diversi sviluppi convergenti in quegli anni (Sirri & Fava, 2013):

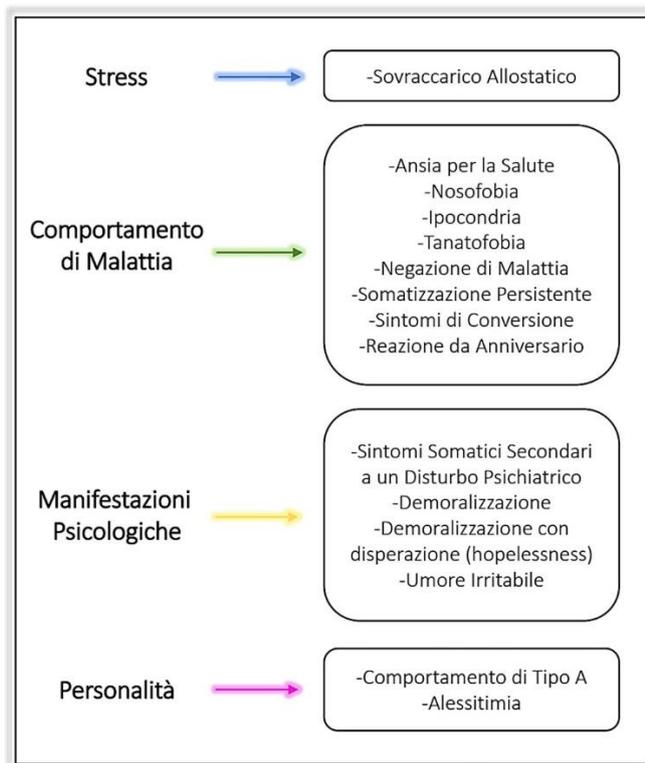
- la necessità di identificare tutti i fattori biologici e non biologici modificabili nella pianificazione del trattamento, secondo il modello biopsicosociale di Engel (Fava, Ruini, Tomba, & Wise, 2012).
- L'introduzione della "clinimetria" di Feinstein (1987).
- Il concetto clinimetrico di comorbilità (Feinstein, 1970).
- Il concetto di Pilowsky (1998) di comportamento anormale di malattia, caratterizzato dalla persistenza di un modo disadattivo di sperimentare, percepire, valutare e rispondere al proprio stato di salute, nonostante il medico abbia fornito una lucida e precisa valutazione della situazione e della gestione da seguire, con opportunità di discussione, negoziazione e chiarimento, sulla base di un'adeguata valutazione di tutti i fattori biologici, psicologici, sociali e culturali rilevanti.
- La consapevolezza dell'importanza della sintomatologia subclinica o sottosoglia (es. irritabilità, demoralizzazione), con particolare riferimento ai disturbi dell'umore e d'ansia (Fava & Kellner, 1991).

Questi problemi sono diventati sempre più attuali negli anni successivi e hanno fornito le attuali prospettive cliniche di utilizzo dei DCPR (Sirri & Fava, 2013).

I DCPR includono un set di 12 criteri diagnostici, finalizzati alla valutazione di 12 rispettive sindromi psicosomatiche: quattro sindromi sono state concepite per fornire una migliore specificazione della rubrica del DSM-IV rispetto ai fattori psicologici che influenzano le condizioni mediche: Alessitimia, comportamento di tipo A, demoralizzazione e umore irritabile; le altre otto riguardano i fenomeni clinici legati al processo di somatizzazione e sono stati sviluppati come sostitutivi o complementari alle categorie dei disturbi somatoformi del DSM: somatizzazione persistente, sintomi somatici funzionali secondari a un disturbo psichiatrico, sintomi di conversione, reazione da anniversario, fobia della malattia, tanatofobia, ansia per la salute, negazione di malattia (Fava et al., 1995).

Nel 2017, è stata proposta una versione rivisitata dei DCPR (DCPR-R) (Fava, Cosci, & Sonino, 2017), che include anche i criteri diagnostici per due nuove sindromi che si aggiungono a quelle del set precedente: il sovraccarico allostatico e l'ipocondria. La diagnosi di sovraccarico allostatico è stata introdotta in quanto riflette gli effetti del carico di stress proveniente dalla vita quotidiana, mentre la diagnosi di ipocondria è stata aggiunta in quanto omessa dalla classificazione del DSM-5 (Cosci & Fava, 2016). Attualmente, i DCPR-R consistono in 14 diagnosi, valutate attraverso un'intervista semi-strutturata, clusterizzate in 4 domini clinici (Figura 4): stress, comportamento di malattia, manifestazioni psicologiche, personalità (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

Figura 4. Domini clinici e sindromi psicosomatiche secondo i DCPR-R (Fava, Cosci, & Sonino, 2017)



1.5.4.1 Stress

Nel 1993, McEwen e Stellar (McEwen & Stellar, 1993) hanno proposto una formulazione della relazione tra lo stress e i processi che portano alla malattia basata sull'*allostasi*, la capacità dell'organismo di raggiungere la stabilità attraverso il cambiamento. Il concetto di allostasi sottolinea che un funzionamento sano richiede continui aggiustamenti dell'ambiente fisiologico interno. In risposta alle richieste ambientali, diversi sistemi fisiologici interagiscono con diversi livelli di attività. Il carico allostatico è il costo dell'esposizione cronica a risposte neurali o neuroendocrine fluttuanti o accentuate derivanti da sfide ambientali ripetute o croniche (McEwen & Stellar, 1993); si riferisce "all'usura" che risulta da un eccessivo stress o da una gestione inefficiente dell'allostasi (McEwen, 1998; 2007). La definizione di carico allostatico riflette gli effetti cumulativi delle esperienze nella vita quotidiana che coinvolgono eventi ordinari e grandi sfide e include anche le conseguenze fisiologiche dei conseguenti comportamenti dannosi per la salute, compreso il sonno scarso e altri aspetti dell'interruzione circadiana, isolamento sociale, mancanza di esercizio fisico e dieta scorretta. Gli stressor cronici della vita quotidiana possono essere vissuti dall'individuo come una sfida o un superamento delle sue capacità di coping (Wagner, 1990). Questi aspetti sono stati spesso trascurati nel pensiero convenzionale sullo "stress". La totalità delle esposizioni ambientali a cui un individuo è esposto, inclusi i nostri ambienti fisici e sociali, chiamati "esposoma" (Miller & Jones, 2014), determina le nostre scelte e influenza i nostri comportamenti che promuovono o danneggiano la salute.

La diagnosi di *sovraccarico allostatico*, secondo i DCPR-R, si riferisce all'usura che deriva da un eccessivo stress o da un'insufficiente capacità di reazione, come quella di non disattivare la risposta allo stress quando non è più necessaria. I parametri biologici del carico allostatico sono stati collegati al funzionamento cognitivo e fisico e alla mortalità (McEwen, 2007); il sistema di ricompensa umano è stato concettualizzato come il principale antagonista del sistema di stress, consentendo così di comprendere la salute e lo stress correlato alla malattia da una prospettiva di benessere (Basch, 2017).

In accordo con i DCPR-R, la diagnosi di sovraccarico allostatico è emersa nell'ambito delle cure primarie nel 15.5% dei casi (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020). Inoltre, è stata formulata nei pazienti affetti da emicrania (29%) (Cosci et al., 2020), fibromialgia (25%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), sindrome dell'intestino irritabile (19.7%) (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2020).

1.5.4.2 Personalità

L'idea che le variabili di personalità possano influenzare la vulnerabilità a malattie specifiche era prevalente nella prima fase dello sviluppo della medicina psicosomatica (1930-1960) ed è stata particolarmente influenzata da ricercatori psicoanalitici che credevano che i profili di personalità sarebbero alla base di specifiche "malattie psicosomatiche"; questa ipotesi non è stata, però, supportata da ricerche successive (Lipowski, 1986). Nel corso del tempo, alcuni modelli di personalità sono stati ritenuti strettamente legati alla malattia somatica e sono stati ampiamente studiati (Cosci, 2012; Fava, Cosci, & Sonino, 2017). In particolar modo, sono stati individuati due costrutti di personalità che possono potenzialmente influenzare la vulnerabilità generale alle malattie: il comportamento di tipo A e l'alessitimia (Cosci, 2012).

Il *comportamento di tipo A* indica uno "specifico complesso emozione-azione" che possiamo riscontrare in individui, impegnati in modo aggressivo, in una lotta relativamente cronica per cercare di ottenere sempre di più in sempre meno tempo possibile, e se necessario, contro gli sforzi opposti di altre cose o persone che si trovano in quello stesso ambiente (Friedman & Rosenman, 1974). Le caratteristiche più rilevanti del comportamento di tipo A comprendono l'eccessivo coinvolgimento nel lavoro e nelle attività soggette a scadenze, urgenza del tempo, rapidità nel parlare e nei movimenti, ostilità, competitività e desiderio di realizzazione (Cosci, 2012). Sono stati raccolti molti dati, soprattutto in ambito cardiologico, secondo i quali i soggetti con una diagnosi DCPR di comportamento di tipo A potrebbero avere una maggior predisposizione a sviluppare una malattia coronarica rispetto ai soggetti senza tali caratteristiche di personalità (Friedman & Rosenman, 1974; Littman, 1993; Sirri et al., 2012). La diagnosi di comportamento di tipo A è stata riscontrata nel 36.1% dei soggetti a rischio di malattia coronarica, rispetto al 10.8% dei pazienti senza tale rischio (Sirri et al., 2012), nel 12% dei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2006), nel 10.5% dei pazienti affetti da emicrania (Cosci et al., 2020), nel 9.5% dei pazienti oncologici (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nel 7.8% dei pazienti affetti da fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), nel 27.1% dei pazienti affetti da psoriasi (Offidani, Del Basso, Prignano, & Tomba, 2016).

Il termine *alessitimia* significa letteralmente “mancanza di parole per i sentimenti” ed è stato coniato per descrivere alcune caratteristiche cliniche osservate tra i pazienti con disturbi psicosomatici che hanno avuto difficoltà a impegnarsi nella psicoterapia orientata all'insight (Sifneos, 1967). I pazienti alessitimici dimostrano carenze nella consapevolezza emotiva e nella comunicazione e mostrano poca comprensione dei loro sentimenti, sintomi e motivazione (Cosci, 2012). Il costrutto di alessitimia è stato originariamente concettualizzato da Nemiah, Freyberger e Sifneos (1976) come comprendente un gruppo di tratti cognitivi tra cui la difficoltà a identificare i sentimenti e descrivere i sentimenti agli altri, il pensiero orientato verso l'esterno e una capacità immaginativa limitata. In accordo con i DCPR-R, la diagnosi di alessitimia è emersa nell'ambito delle cure primarie nel 13.5% dei casi (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020). È stata riscontrata anche in persone affette dalla sindrome dell'intestino irritabile (46.8%) (Porcelli, De Carne, Leandro, 2020), cancro (26%) (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), fibromialgia (21.9%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), in ambito dermatologico (5.9%) (Picardi et al., 2006), nell'emicrania (5%) (Cosci et al., 2020).

1.5.4.3 Comportamento di malattia

Mechanic e Volkart (1960) hanno definito il comportamento di malattia come “i modi in cui determinati sintomi possono essere percepiti, valutati e agiti (o non agiti) in modo differenziato da diversi tipi di persone”. Successivamente, Mechanic (1995) ha specificato che il comportamento di malattia si riferisce ai diversi modi in cui gli individui rispondono alle indicazioni corporee, al modo in cui monitorano gli stati interni, definiscono e interpretano i sintomi, fanno attribuzioni, intraprendono azioni correttive e utilizzano varie fonti di assistenza informale e formale. Il semplice fatto che, in presenza di determinati sintomi fisici, alcune persone si rivolgono immediatamente a un medico mentre altre aspettano molto tempo prima di consultare un medico determina la probabilità di un riconoscimento precoce di una malattia pericolosa per la vita e il suo tempestivo trattamento e prognosi. Pertanto, il comportamento di malattia è un aspetto centrale nella medicina psicosomatica e fornisce un modello esplicativo per i fenomeni clinici che non trovano spazio nella tassonomia consueta (Cosci & Fava, 2016). Il modulo “comportamento di malattia” nell'ambito dei DCPR-R include le diagnosi di: ipocondria, nosofobia, tanatofobia, ansia per la salute, somatizzazione persistente, sintomi di conversione, reazione da anniversario, negazione di malattia (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

La caratteristica essenziale dell'*ipocondria* è la preoccupazione per la convinzione o la paura di avere una malattia grave. Ciò si verifica in assenza di un'adeguata patologia organica, che giustifichi la reazione, e nonostante le rassicurazioni mediche ricevute. Tali paure sono associate alla percezione di segni e sensazioni corporee che vengono erroneamente interpretati come prova di una grave malattia (Warwick & Salkovskis, 1990). In passato, l'ipocondria era classificata tra i disturbi somatoformi, sebbene la sua validità come entità psichiatrica separata fosse stata messa in dubbio (Mayou, Levenson, Sharpe, & 2003; Creed & Barsky, 2004). Poiché l'eccessiva ansia per la salute era al centro del disturbo, fu suggerito che l'ipocondria dovesse essere

meglio classificata come disturbo d'ansia (Noyes, 1999), mentre altri affermarono che condividesse importanti somiglianze con i disturbi di personalità (Tyrer, Fowler-Dixon, Ferguson, & Kelemen, 1990). Attualmente, i DCPR-R includono la diagnosi di ipocondria, che è stata invece rimossa dal DSM-5 (Cosci & Fava, 2016), definendola come la persistente paura di avere, o l'idea di avere, una grave malattia basata su un'errata interpretazione dei sintomi corporei (Fava, Cosci, & Sonino, 2017). In accordo con i DCPR-R, la diagnosi di alessitimia è stata riscontrata nell'emicrania (2.5%) (Cosci et al., 2020).

La nosofobia e la tanatofobia possono essere considerate due componenti dell'ipocondria, tuttavia possono verificarsi anche indipendentemente l'una dall'altra (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

Bianchi (1971) ha definito la *fobia della malattia (nosofobia)* come la paura persistente e infondata di soffrire di una malattia, con qualche dubbio che rimane nonostante gli esami effettuati e le rassicurazioni ricevute. La fobia della malattia differisce dall'ipocondria per tre caratteristiche: (1) le paure riguardano una malattia specifica ed è improbabile che si spostino a un'altra malattia o a un sistema di organi, mentre nell'ipocondria è probabile che nel tempo si verifichi un cambiamento nell'oggetto della paura (Fava & Grandi, 1991; Cosci & Fava, 2016); (2) le paure tendono a manifestarsi in attacchi piuttosto che in continue preoccupazioni croniche come nell'ipocondria (Fava & Grandi, 1991); (3) la fobia della malattia spesso si traduce nell'evitamento degli stimoli interni ed esterni correlati alla malattia, mentre l'ipocondria di solito comporta la ricerca di rassicurazione o il controllo dei comportamenti (Noyes, Carney, & Langbehn, 2004). Nell'ambito dei DCPR, questa sindrome è stata identificata in una percentuale di soggetti variabile dal 2,2% nei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2006) al 19% nei pazienti in psichiatria di collegamento e di consultazione (Galeazzi, Ferrari, Mackinnon, & Rigatelli, 2004).

Il termine *tanatofobia* è stato introdotto da Ryle (1950) per indicare "il senso del morire" (angor animi) (Ryle, 1950), caratterizzato da un'improvvisa e irrazionale convinzione (cioè senza alcuna ragione medica) di essere sul punto di morire, da non confondere con la paura di una morte eventuale e inevitabile (Sirri & Fava, 2014). È una paura caratterizzata da attacchi in cui l'individuo sente che la morte sta per accadere; tali attacchi tanatofobici possono essere osservati nel contesto di diversi disturbi psichiatrici, in particolare nel disturbo di panico (Sirri & Fava, 2014). La tanatofobia può verificarsi come disturbo primario, oppure come disturbo secondario ad un'altra condizione (Fava & Grandi, 1991). Nella tanatofobia primaria, gli attacchi non derivano da sintomi tipici di un altro disturbo mentale e sono accompagnati dall'evitamento di stimoli specificamente legati all'idea di morte (Sirri & Fava, 2014). Tuttavia, la tanatofobia primaria è meno comune di quella secondaria (Kellner, 1986). Kellner (1986) ha associato la convinzione di morire presto con la paura delle notizie che ricordano, in qualche modo, la morte, come funerali e necrologi.

Studi recenti che hanno studiato la prevalenza della tanatofobia in ambito medico hanno scoperto che i criteri DCPR per la tanatofobia erano soddisfatti dall'8,2% dei pazienti oncologici (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), dal 6,9% dei pazienti cardiaci (Grandi et al., 2001), dal 4,9% dei soggetti in riabilitazione cardiaca (Rafanelli et al., 2003), dall'1,6% dei pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000).

Alcuni autori concettualizzano *l'ansia per la salute* come un continuum di preoccupazioni in merito alla salute, comprese in un range che va da medie a gravi, includendo l'ipocondria come la forma più grave; secondo questo approccio l'ansia per la salute e l'ipocondria non sono fenomeni distinti (Warwick & Salkovskis, 1990). Altri autori considerano invece questi due costrutti come differenti, con la resistenza alla rassicurazione medica come la caratteristica principale che li distingue (Pilowsky, 1967; Kellner, 1986; Fava et al., 1995). Nell'ambito dei DCPR-R, l'ansia per la salute è caratterizzata da preoccupazioni e atteggiamenti nei confronti della malattia e del dolore che sono meno specifici rispetto a quelli dell'ipocondria e della nosofobia e rispondono prontamente ad un'appropriata rassicurazione medica (Cosci & Fava, 2019). Inoltre, queste forme di ansia per la salute possono essere di breve durata a differenza di quelle riscontrate nell'ipocondria, nella nosofobia, nella tanatofobia (Bartolucci et al., 1989). La diagnosi di ansia per la salute è stata osservata nei pazienti oncologici (37.7%) (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nei pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali (11.6%) (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000), nei pazienti dermatologici (10.6%) (Picardi et al., 2006), nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore (7.7%) (Grandi et al., 2001), con fibromialgia (4.7%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), con emicrania (4%) (Cosci et al., 2020).

Sia il disturbo di somatizzazione che il disturbo somatoforme indifferenziato, inclusi nella classificazione del DSM-IV, vengono sostituiti dalla diagnosi denominata *somatizzazione persistente* nell'ambito dei DCPR e DCPR-R, concettualizzata come un raggruppamento di sintomi somatici che coinvolgono diversi sistemi di organi (Kellner, 1994). La somatizzazione è stata definita da Lipowski (1988) come la tendenza a sperimentare e comunicare il distress psicologico sotto forma di sintomi fisici e a cercare assistenza medica per essi. È un fenomeno clinico ampiamente diffuso che attraversa le categorie diagnostiche, sia psichiatriche che mediche (Sirri, Fabbri, Fava, & Sonino, 2007). Kellner (1994) ha riassunto alcune caratteristiche dei pazienti affetti da vari disturbi medici funzionali, come la dispepsia non ulcerosa, la sindrome uretrale e la sindrome dell'intestino irritabile. Ha anche suggerito che potrebbe essere vantaggioso concettualizzare un paziente "somatizzante" come qualcuno in cui i sintomi psicofisiologici si sono "raggruppati". La categoria DCPR della somatizzazione persistente tenta di superare alcuni difetti concettuali della diagnosi del disturbo di somatizzazione del DSM-IV, che sembra essere usata raramente e di utilità limitata in ambito clinico, principalmente a causa dei suoi criteri molto restrittivi (Creed & Barsky, 2004). Alcuni studi condotti in diversi contesti medici hanno utilizzato la diagnosi di somatizzazione persistente, basata sui DCPR, per valutarne la frequenza e le caratteristiche. La prevalenza di questa sindrome variava dall'1,5% nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore (Grandi et al., 2001), al 8% nell'emicrania (Cosci et al., 2020), al 29% nei pazienti endocrini (Sonino et al., 2007), al 34% nei pazienti affetti dalla sindrome dell'intestino irritabile (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2020), al 38% nei pazienti affetti da disturbi gastrointestinali funzionali (Porcelli, De Carne, & Fava, 2000), fino ad arrivare al 51.6% nei pazienti con fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019). Inoltre, in più di 2 casi su 3, la somatizzazione persistente non era associata a disturbi somatoformi diagnosticati col DSM e quindi ciò ha permesso di rilevare fenomeni di somatizzazione che altrimenti sarebbero stati ignorati (Porcelli, De Carne, & Fava, 2000).

I sintomi o i deficit riguardanti le funzioni motorie volontarie o sensoriali che non possono essere spiegati da cause organiche sono spesso etichettati come *sintomi di conversione*. Secondo la classificazione del DSM-IV, la diagnosi di disturbo di conversione veniva spesso formulata escludendo un altro disturbo somatoforme o una condizione medica; la differenziazione tra disturbo di somatizzazione e di conversione secondo il DSM-IV si basava principalmente sul numero dei sintomi anziché su caratteristiche cliniche più precise (Sirri, Fabbri, Fava, & Sonino, 2007). Engel (1970), invece, ha fornito una serie di criteri più specifici, che portano ad un'attuale definizione dei sintomi di conversione, i quali coinvolgono caratteristiche come l'ambivalenza nella segnalazione dei sintomi, la personalità istrionica, la precipitazione dei sintomi da stress psicologico di cui il paziente non è a conoscenza, la storia di sintomi fisici simili sperimentati dal paziente, o osservati in qualcun altro, o desiderati su qualcun altro. La diagnosi di somatizzazione persistente, basata sui DCPR e DCPR-R, è stata riscontrata nel 5% dei pazienti affetti da disturbi gastrointestinali funzionali (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000), nel 7% dei pazienti che avevano avuto un infarto miocardico (Ottolini, Modena, & Rigatelli, 2005), e nel 9.4% dei pazienti con fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019).

In accordo con i DCPR-R, la diagnosi di *reazione da anniversario* fa riferimento ad una forma di somatizzazione o conversione specificamente legata a un anniversario (Cosci & Fava, 2019). La relazione tra gli anniversari e l'insorgenza o l'esacerbazione della malattia è stata di interesse clinico per molto tempo, in particolare per quanto riguarda il modo in cui gli anniversari riattivino vecchi conflitti repressi e irrisolti (Engel, 1975b). Hilgard (1953) aveva osservato che i sintomi possono presentarsi in un individuo quando suo figlio raggiunge la stessa età in cui lui stesso ha vissuto un episodio traumatico durante la propria infanzia (ad esempio, descrisse il caso di una madre che aveva sviluppato polmonite, pleurite e psicosi quando sua figlia aveva sei anni; il padre della paziente era morto di polmonite, pleurite e meningite quando lei, la paziente stessa, era una bambina di sei anni). Gli anniversari non devono necessariamente essere legati all'età, ma possono essere correlati ad altre periodicità. Il concetto di nemesi (Chapman, 1959) è strettamente correlato alle reazioni da anniversario; il paziente crede di essere destinato a ripetere nella sua vita lo schema della vita di un'altra persona, significativa per lui, che si è conclusa con una tragedia o una catastrofe.

Sulla base dei DCPR, la diagnosi di reazione da anniversario è stata riscontrata nello 0.7% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore (Grandi et al., 2001) e nello 0.5% dei pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000).

La *negazione di malattia* corrisponde alla persistente negazione di avere un disturbo medico e di avere bisogno di cure, che si verifica frequentemente in ambito medico (Goldbeck, 1997). Il concetto di negazione deriva dalla teoria psicoanalitica e rimanda ad un meccanismo di difesa dell'io contro i sentimenti spiacevoli (Freud, 1961). Successivamente, la negazione è stata inclusa tra le strategie di coping focalizzate sulle emozioni messe in atto dalle persone quando una situazione stressante deve essere affrontata (Lazarus, 1983). Nel quadro concettuale del comportamento anormale della malattia (Pilowsky, 1997), la negazione di malattia rappresenta una risposta psicologica alla propria malattia e copre diversi aspetti fenomenologici che vanno da un ottimismo irrealistico alla completa negazione della malattia. Nell'ampio spettro di caratteristiche relative

alla malattia che possono essere negate, distorte o minimizzate, sono state identificate l'urgenza, la gravità, la rilevanza personale, la responsabilità, la prognosi a lungo termine (inclusa la possibilità di morte), le implicazioni della diagnosi, la necessità di una terapia (Breznitz, 1983; Goldbeck, 1997). Questa sindrome è stata descritta in molti contesti clinici, specialmente nei pazienti affetti da cancro, diabete, disturbi renali, cardiovascolari e neurologici (Young et al., 1991; Goldbeck, 1997; Garay-Sevilla, Malacara, Gutiérrez-Roa, & Gonzalez, 1999; Kreitler, 1999; Galeazzi et al., 2004). La negazione è definita disadattiva quando impedisce l'adozione di comportamenti sani e provoca un ritardo nella ricerca di cure mediche e la non adesione a terapie o programmi di modifica dello stile di vita (Lazarus, 1983). In questi casi, la negazione può peggiorare il decorso della malattia, come è stato riscontrato nei pazienti diabetici dove era associata a marcatori ematici di scarso controllo metabolico (Garay-Sevilla, Malacara, Gutiérrez-Roa, & Gonzalez, 1999).

Nonostante la sua rilevanza clinica, la negazione di malattia è stata trascurata dalle tradizionali classificazioni psichiatriche (WHO, 1992; APA, 1994), ma è stata inclusa fra i DCPR e DCPR-R (Fava, Cosci, & Sonino, 2017). La diagnosi di questa sindrome è emersa nel 2% dei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2005), nel 7.5% dei pazienti emicranici (Cosci et al., 2020), nel 8.2% dei pazienti oncologici (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nel 29% nei pazienti psichiatrici di collegamento e di consulto (Galeazzi, Ferrari, Mackinnon, & Rigatelli, 2004).

1.5.4.4 Manifestazioni psicologiche

I sintomi psicologici che non raggiungono la soglia di un disturbo psichiatrico possono influenzare la qualità della vita e comportare implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche (Fava, Cosci, & Sonino, 2017). Il vantaggio della classificazione secondo i DCPR è il suo discostamento dalla dicotomia tra organico e funzionale e dal presupposto fuorviante e pericoloso che se i fattori organici non possono essere identificati ci devono essere sicuramente ragioni psicologiche che spieghino pienamente la sintomatologia somatica. I fattori psicologici potrebbero spiegare solo in parte il disturbo medico inspiegabile (Cosci & Fava, 2016), così come la presenza di una causa organica consolidata per un disturbo medico non esclude, ma anzi aumenta la probabilità di distress psicologico (Fava & Sonino, 2010). Il modulo "manifestazioni psicologiche" nell'ambito dei DCPR-R include le diagnosi di demoralizzazione, umore irritabile e sintomi somatici secondari ad un disturbo psichiatrico (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

La definizione originale di *demoralizzazione*, nell'ambito dei DCPR, integrava la sindrome da demoralizzazione di Frank (Frank, 1974) e il complesso "giving-up given-up" di Schmale ed Engel (1967). Secondo Frank (1974), la demoralizzazione rappresenta il motivo comune per cui le persone ricercano un trattamento psicoterapeutico e deriva dalla consapevolezza di non essere in grado di far fronte a un problema urgente, o di aver deluso le proprie aspettative o quelle degli altri (Frank & Frank, 1993). Sono state proposte diverse definizioni di demoralizzazione, che vanno da "una normale risposta alle avversità" (Slavney, 1999) a "un distress psicologico non specifico" (Dohrenwend, Shrout, Egri, & Mendelsohn, 1980) a una sindrome

specifica risultante dalla convergenza di distress e incompetenza soggettiva (de Figueiredo, 1993). Schmale ed Engel (1967) hanno identificato uno stato psicologico, la cosiddetta “sindrome dell'abbandono” che descrive chiaramente i tratti distintivi della demoralizzazione ed è caratterizzata da sentimenti di impotenza, disperazione, incompetenza soggettiva e perdita di padronanza e controllo. È stato riscontrato che questa sindrome si verifica frequentemente prima dell'insorgenza di disturbi medici e può essere esacerbata o innescata da una malattia fisica, soprattutto se pericolosa per la vita o invalidante, o da trattamenti dolorosi e prolungati, come la chemioterapia e la mastectomia (Schmale & Engel, 1967; Slavney, 1999). I DCPR-R per la demoralizzazione includono due suoi principali aspetti: il senso di impotenza (helplessness), ovvero l'individuo mantiene la capacità di reagire ma non ha un supporto adeguato e il sentimento di disperazione (hopelessness), ovvero l'individuo si sente l'unico responsabile della situazione e non c'è nulla che lui o chiunque altro possa fare per superare il problema (Sweeney, Tinling, & Schmale, 1970). La disperazione/rinuncia sarebbe più probabilmente collegata alla malattia depressiva e potrebbe fornire una connotazione di gravità alla diagnosi di disturbo depressivo maggiore (Cosci & Fava, 2019). Demoralizzazione e depressione maggiore possono essere differenziate su basi cliniche; possono verificarsi insieme o indipendentemente e la depressione maggiore non implica necessariamente la demoralizzazione (Tecuta, Tomba, Grandi, & Fava, 2015).

La demoralizzazione è risultata essere una delle sindromi psicosomatiche più frequenti nei pazienti con malattie organiche, con una prevalenza di quasi il 30% (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000; Grandi et al., 2001; Galeazzi, Ferrari, Mackinnon, & Rigatelli, 2004; Sonino et al., 2004; Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005; Mangelli et al., 2005; Picardi et al., 2005), nello specifico nella sindrome dell'intestino irritabile ha una prevalenza del 46.8% (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2020), in ambito endocrinologo del 36% (Sonino et al., 2007), nel cancro del 28.8% (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nella fibromialgia del 10.9% (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), nella psoriasi del 25.7% (Offidani, Del Basso, Prignano, & Tomba, 2016), in ambito dermatologico del 14.1% (Picardi et al., 2006). In cardiologia è stata identificata come sintomo prodromico di eventi cardiaci (Ottolini, Modena, & Rigatelli, 2005; Rafanelli et al., 2005). Nell'ambito delle cure primarie è emersa nel 13% dei casi (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020).

Snaith e Taylor (1985) hanno descritto le caratteristiche clinicamente più rilevanti dell'*umore irritabile*, definendolo come uno stato emotivo caratterizzato da un ridotto controllo sull'umore che di solito si traduce in scoppi verbali o comportamentali irascibili; può essere vissuto in termini di episodi brevi, in circostanze particolari, oppure può essere prolungato e generalizzato. L'esperienza dell'irritabilità è sempre spiacevole per l'individuo e la manifestazione esterna è priva dell'effetto catartico degli scoppi d'ira giustificati. Sono stati identificati diversi fenomeni legati all'umore irritabile: irritabilità interna ed esterna, ostilità, aggressività e rabbia, che sono fenomeni simili ma distinti. L'umore irritabile può essere indipendente da disturbi ansiosi o depressivi (Snaith & Taylor, 1985), ma l'irritabilità può essere secondaria a tutti i principali disturbi psichiatrici e al comportamento di tipo A (Fava, 1987; Fava et al., 1993; Fava, 1998; Winkler, Pjrek, & Kasper, 2005). L'irritabilità può essere indotta da malattie fisiche, come frequentemente osservato nei disturbi endocrini

(Fava, 1994; Sonino et al., 2004) e può rappresentare una risposta psicologica al ricovero, disabilità, dolore, trattamenti e procedure diagnostiche (Fava, 1987). Tuttavia, l'irritabilità e altri stati di umore esaltato sembravano essere coinvolti nello sviluppo di malattie mediche (Miller, Smith, Turner, Guijarro, & Hallet, 1996). Vi è una relazione tra ostilità e aumento del rischio di malattie cardiovascolari, come nel caso di ipertensione, aterosclerosi, fibrillazione atriale, malattia coronarica e infarto del miocardio, soprattutto nei soggetti più giovani (Grossarth-Maticek, Bastiaans, & Kanazir, 1985; Miller, Smith, Turner, Guijarro, & Hallet, 1996; Ketterer, Mahr, & Goldberg, 2000; Eaker, Sullivan, Kelly-Hayes, D'Agostino, & Benjamin, 2004). La rabbia inespresa è stata considerata un fattore predisponente al cancro (Grossarth-Maticek, Bastiaans, & Kanazir, 1985), al dolore cronico e ai sintomi somatici funzionali (Kellner, 1986). Livelli aumentati di irritabilità sono stati osservati sia nei disturbi gastrointestinali organici (Fukunishi, Hosaka, & Rahe, 1996; Bennet et al., 1998; Welgan, Meshkinpour, & Ma, 2000) che nei disturbi gastrointestinali funzionali (Bennet et al., 1998); in particolare, la rabbia sembrava influenzare l'attività del colon (Welgan, Meshkinpour, & Ma, 2000). Inoltre, l'ostilità e l'irritabilità sembrano essere fattori predittivi significativi di comportamenti malsani come il fumo e il consumo eccessivo di alcol (Miller, Markides, Chiriboga, & Ray, 1995; Miller, Smith, Turner, Guijarro, & Hallet, 1996). In uno studio condotto con pazienti ambulatoriali, la sindrome dell'umore irritabile, secondo i DCPR, è stata identificata nel 27% dei pazienti, mentre la depressione maggiore era presente nel 19% dei pazienti; anche se c'era una notevole sovrapposizione tra le due diagnosi, il 67% dei pazienti con depressione maggiore non era classificato come irritabile e il 77% dei pazienti con umore irritabile non soddisfaceva i criteri per la depressione maggiore (Mangelli et al., 2006). Inoltre, tale sindrome è stata riscontrata nel 51% dei pazienti endocrini (Sonino et al., 2007), nel 13.7% dei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2006), nell'11% dei pazienti oncologici (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nel 7.5% dei pazienti affetti da emicrania (Cosci et al., 2020), nel 3.1% dei pazienti con fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019). Nell'ambito delle cure primarie è emersa nel 11.5% dei casi (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020).

La diagnosi DCPR-R dei *sintomi somatici secondari ad un disturbo psichiatrico* riconosce la relazione gerarchica dei sintomi somatici con i disturbi psichiatrici, in particolare con i disturbi dell'umore e dell'ansia (Cosci & Fava, 2019), permettendo al clinico di formulare l'ipotesi secondo la quale la sintomatologia somatica possa regredire con la remissione del disturbo psichiatrico (Niles et al., 2015). I sintomi dell'eccitazione autonoma possono essere frequentemente una conseguenza di disturbi psichiatrici e sono stati, infatti, documentati alti tassi di comorbidità tra disturbi somatoformi del DSM-IV e disturbi d'ansia e dell'umore (Lieb, Meinlschmidt, & Araya, 2007; Leiknes, Finset, Moum, & Sandanger, 2008; Hanel et al., 2009). La ricerca psicosomatica nel campo dei sintomi funzionali aveva suggerito un'alta percentuale di comorbidità psichiatrica (Fava, 1992), con una distinzione tra diagnosi primaria e secondaria (Fava et al., 1994). Questa diagnosi, basata sui DCPR-R, permette di stabilire una relazione gerarchica tra morbilità psichiatrica e insorgenza di disturbi medici funzionali, che altrimenti sarebbero sussunti nella rubrica non particolarmente significativa, dal punto di vista clinico, della comorbidità (Kellner, 1991).

Questa diagnosi è stata formulata nel 29.9% dei pazienti affetti da disturbi gastrointestinali funzionali (Porcelli, de Carne, & Fava, 2000), nel 23.3% dei pazienti con fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), nel 14.1% dei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2006).

Capitolo 2: Sclerosi Sistemica

2.1 Etimologia, definizione, criteri di classificazione

Il termine *sclerodermia* (“pelle dura”, dal greco *skleros*: duro e *derma*: pelle) è stato utilizzato per la prima volta nel 1836 da Giovanni Battista Fantonetti, medico italiano, e successivamente introdotto nel lessico medico, nel 1847, da Elie Gintrac, medico francese, per descrivere una condizione patologica caratterizzata da un aumento di consistenza della cute (Pasero & Marson, 2004). Nel 1945, Robert Hans Goetz propose, invece, di utilizzare l’espressione da lui stesso coniata di “sclerosi sistemica progressiva”, con lo scopo di enfatizzare maggiormente l’importanza di un coinvolgimento viscerale e di una natura sistemica della malattia (Goetz & Berne, 1945). Attualmente, il termine sclerodermia è spesso usato come sinonimo di sclerosi sistemica, ma è più corretto considerarlo come un termine collettivo che ricopre una vasta gamma di condizioni infiammatorie autoimmuni in cui l’ispessimento della pelle o la sclerosi sono una caratteristica distintiva (Orteu, Ong, & Denton, 2020).

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una rara malattia infiammatoria cronica, autoimmune, del tessuto connettivo caratterizzata da ispessimento (sclerodermia) e fibrosi a carico della cute e degli organi interni, preceduta da disfunzioni vascolari e immunitarie (Gabrielli, Avvedimento, & Krieg, 2009; Denton & Khanna, 2017). Trattandosi di una patologia multi-sistemica progressiva, può coinvolgere i vasi sanguigni, i polmoni, il cuore, i reni, l’esofago, il tratto gastrointestinale, il tratto urinario e il sistema muscolo-scheletrico (Medsger, 2004; D’Silva & Bolster, 2021). Attualmente, la diagnosi si basa solitamente sull’individuazione di caratteristiche cliniche manifestate dal soggetto, ma è fortemente supportata anche da un approfondimento diagnostico con indagini laboratoristiche e strumentali (ad esempio, analisi di anticorpi correlati alla SSc e capillaroscopia) (Hughes & Herrick, 2019). Nel corso degli anni, sono stati proposti anche diversi criteri di classificazione per la sclerosi sistemica al fine di aiutare il clinico nel processo diagnostico (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018; Hughes & Herrick, 2019).

Nel 1980, il primo obiettivo dei criteri di classificazione per la SSc proposti dall’American Rheumatism Association (ARA) (Masi et al., 1980) era di distinguere i casi di SSc da quelli non-SSc. Nell’analisi condotta, vennero inclusi 797 soggetti, di questi 264 erano casi definiti di SSc, 35 erano probabili o in fase iniziale, 85 presentavano una sindrome overlap, 172 erano affetti da lupus eritematoso sistemico, 120 presentavano polimiosite/dermatomiosite e 121 mostravano il fenomeno di Raynaud non causato dai disturbi precedenti. Tra i 264 casi definiti di SSc e 35 casi probabili di SSc, il 91% e il 51%, rispettivamente, mostravano un coinvolgimento della pelle prossimale. Per questo motivo, la sclerodermia prossimale è stata definita come un criterio principale con un’elevata sensibilità e specificità per la diagnosi (rispettivamente 91% e 99%) (Masi et al., 1980). È importante sottolineare che questa classificazione è stata sviluppata utilizzando i dati di pazienti affetti da una malattia del tessuto connettivo, e quindi consente di discriminare tra pazienti con SSc e pazienti con un’altra malattia del tessuto connettivo, ma non è destinata alla diagnosi della sclerosi sistemica al di fuori di questo contesto (Hachulla & Launay, 2011). Inoltre, i criteri ARA del 1980 non tentano di affrontare

l'eterogeneità della malattia. Questa prima classificazione ha suggerito due sottoinsiemi principali di SSc, il primo caratterizzato da sclerosi cutanea prossimale (una forma diffusa) e il secondo senza sclerosi cutanea prossimale (cioè una forma più limitata) (Hachulla & Launay, 2011).

Nel 1988 è stato raggiunto un consenso internazionale che ha portato alla proposta di una nuova e più pratica classificazione basata sul giudizio e sulla pratica clinica di un panel di esperti (LeRoy et al., 1988). Ciò che ha destato maggior interesse in questo tipo di classificazione è stata l'introduzione sia di anomalie all'esame della capillaroscopia della piega ungueale sia dell'indagine di anticorpi anti-nucleo specifici. Dalle discussioni sono emersi due principali sottogruppi clinici di SSc: SSc cutaneo diffuso (dcSSc) e SSc cutaneo limitato (lcSSc) (LeRoy et al., 1988). Quando l'ispessimento della cute è distale rispetto alle articolazioni metacarpo-falangee, si parla di sclerodattilia. I pazienti con dcSSc sono più inclini dei pazienti con lcSSc a sviluppare un grave coinvolgimento polmonare, renale o miocardico, in particolare durante i primi 3-5 anni di evoluzione di SSc. Di conseguenza, la prognosi e la sopravvivenza dall'esordio della malattia sono peggiori in dcSSc che in lcSSc (Medsger, 2003). La classificazione lcSSc/dcSSc è stata ampiamente accettata e utilizzata in numerosi studi clinici e sperimentazioni terapeutiche (Hachulla & Launay, 2011).

Le calcificazioni, il fenomeno di Raynaud, l'ipomotilità esofagea, la sclerodattilia e la sindrome della teleangectasia (CREST) possono essere considerate come una forma di lcSSc. Questo sottoinsieme è stato inizialmente descritto come una forma benigna di SSc (Winterbauer, 1964). Le caratteristiche di CREST si verificano con il tempo indipendentemente dalle altre caratteristiche della malattia. Inoltre, calcificazioni, fenomeno di Raynaud, ipomotilità esofagea e teleangectasie sono comuni anche nella dcSSc (Barnett, Miller, & Littlejohn, 1988). Pertanto, l'uso di CREST per definire un sottoinsieme di pazienti con SSc non è utile e può in effetti creare confusione anche se alcuni pazienti con lcSSc a volte hanno una presentazione particolare con molte calcificazioni e molte teleangectasie (Hachulla & Launay, 2011).

Nel 2001, LeRoy e Medsger, rendendosi conto delle carenze manifestate dai sottotipi clinici di SSc del 1988, hanno proposto nuovi criteri per un ulteriore sottogruppo di SSc precoce o limitato (ISSc), che si aggiunge alle forme lcSSc e dcSSc precedentemente riconosciute (LeRoy & Medsger, 2001). I pazienti con ISSc devono presentare il fenomeno di Raynaud, alterazioni capillari della piega ungueale specifiche per SSc e/o autoanticorpi specifici per SSc. Secondo questa prospettiva, ISSc può quindi corrispondere a uno stadio iniziale della SSc che può evolvere o meno in un sottogruppo lcSSc o dcSSc. Inoltre, alcuni pazienti, all'inizio della malattia, possono presentarsi dal clinico senza coinvolgimento cutaneo, e la diagnosi di SSc verrebbe formulata sulla base di risultati clinici e sierologici (LeRoy & Medsger, 2001). Quando i pazienti con ISSc che non hanno un coinvolgimento cutaneo, ma presentano anomalie all'esame capillaroscopico della piega ungueale, anticorpi antinucleari specifici e coinvolgimento viscerale vengono denominati soggetti con SSc sine sclerodermia. Quest'ultima, dunque, corrisponde a un sottogruppo di pazienti che inizialmente hanno una ISSc e poi sviluppano progressivamente un coinvolgimento d'organo, ma non presenteranno mai un ispessimento cutaneo (Poormoghim, Lucas, Fertig, & Medsger, 2000). Tuttavia, la proposta per ISSc non ha ottenuto ampia accettazione, forse perché ISSc e lcSSc venivano facilmente confuse (Hachulla & Launay, 2011).

Nel 2013, l'American College of Rheumatology (ACR) e la European League Against Rheumatism (EULAR) hanno proposto nuovi criteri di classificazione per l'identificazione della SSc, a ciascuno dei quali viene attribuito un punteggio; dalla somma dei singoli punteggi si ottiene un punteggio totale che se uguale o maggiore a 9 consente di classificare il soggetto come affetto da sclerosi sistemica (Tabella 1) (van den Hoogen et al., 2013). Tuttavia questi criteri non sono diagnostici, ma possono supportare il clinico aiutandolo nel porre diagnosi di SSc (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018; Hughes & Herrick, 2019). Rispetto ai criteri ARA, l'aggiunta di autoanticorpi selettivi per la SSc, anomalie dei capillari ungueali, teleangectasia, dita gonfie e Fenomeno di Raynaud come indicatori, ha assicurato che i nuovi criteri ACR/EULAR incorporassero le caratteristiche distintive della sclerosi sistemica, ovvero vasculopatia e produzione di autoanticorpi oltre alla fibrosi. Questi cambiamenti hanno contribuito a un'elevata sensibilità e specificità dei criteri come emerso durante il processo di validazione (91% e 92%, rispettivamente) (van den Hoogen et al., 2013).

Tabella 1. Criteri ACR/EULAR 2013 (van den Hoogen et al., 2013)

Item	Sub-items	Punteggio
Ipessimento cutaneo delle dita di entrambe le mani che si estende prossimalmente alle articolazioni metacarpo-falangee (criterio sufficiente)		9
Ipessimento cutaneo delle dita (considerare solo il punteggio più alto)	Dita gonfie	2
	Sclerodattilia delle dita	4
Lesioni digitali (considerare solo il punteggio più alto)	Ulcere ischemiche digitali	2
	Cicatrici digitali esito di ischemia	3
Teleangectasie		2
Anormalità capillaroscopiche dei capillari del letto ungueale		2
Ipertensione arteriosa polmonare e/o malattia interstiziale polmonare (punteggio massimo 2)	Ipertensione arteriosa polmonare	2
	Malattia interstiziale polmonare	2
Fenomeno di Raynaud		3
Autoanticorpi SSc-correlati (punteggio massimo 3)	Anticentromero	3
	Anti Scl-70	3
	Anti RNA polimerasi III	3
Un punteggio totale ≥ 9 è richiesto per classificare un paziente come avente SSc		

Nonostante ci sia stato, nel corso degli anni, un incremento nella sensibilità di questi criteri, può accadere che si verifichino dei problemi nel momento della formulazione della diagnosi, come un'errata interpretazione, da parte dei clinici, degli indicatori che costituiscono i criteri. Inoltre, i pazienti con segni e sintomi precoci e suggestivi della SSc (ad esempio, la presenza di autoanticorpi specifici, il Fenomeno di Raynaud e/o pattern ungueali tipici della sclerosi sistemica), attualmente non vengono classificati come affetti da questa malattia, indipendentemente dal fatto che alcuni clinici considerino questi pazienti come pre-SSc. Tuttavia, anche l'errata classificazione dei pazienti che non hanno la SSc (falsi positivi) è un rischio reale e può avere un forte impatto sugli individui in termini di screening, (sovra)trattamento e carico emotivo correlato alla prognosi (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018; Hughes & Herrick, 2019).

L'eterogeneità che caratterizza le manifestazioni della sclerosi sistemica costituisce un'importante tematica, in quanto la classificazione dei pazienti in categorie viene, in qualche modo, comunemente

perseguita, dato che i sottotipi clinici di SSc hanno dimostrato avere eziopatogenesi, risposte alla terapia e prognosi differenti (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018). Di conseguenza, la classificazione della malattia è molto importante perché fornisce al medico una visione inestimabile del probabile decorso e prognosi della malattia (Hughes & Herrick, 2019). È importante osservare da vicino e rivalutare regolarmente soprattutto i pazienti in fase precoce di malattia; ad esempio, la distribuzione cutanea in una malattia molto precoce può sembrare coerente con una forma limitata, ma può peggiorare con il progredire della malattia (Hughes & Herrick, 2019). Esiste, dunque, un consenso sul razionale e sull'utilità della classificazione fatta rispetto all'entità del coinvolgimento cutaneo della SSc (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018). In base alla grandezza dell'estensione della fibrosi cutanea, la SSc può essere classificata, in termini di gravità, nei due principali sottotipi clinici menzionati precedentemente: sclerosi sistemica limitata cutanea e sclerosi sistemica diffusa cutanea. Nella forma limitata, l'ispessimento cutaneo è limitato alle aree distali dei gomiti e/o delle ginocchia, così come al viso, alle mani e alle dita (sclerodattilia). Nella forma diffusa, invece, la presenza di lesioni cutanee è più estesa, con un interessamento anche del tronco, e il coinvolgimento degli organi interni è relativamente più grave (LeRoy et al., 1988). Nei pazienti affetti da lcSSc, il fenomeno di Raynaud tipicamente precede, di mesi o anni, il coinvolgimento cutaneo e altre manifestazioni della malattia, mentre i pazienti con dcSSc presentano una progressione più rapida della malattia con alterazioni cutanee più estese e con uno sviluppo più precoce di complicanze a carico degli organi interni (Affandi, Radstake, & Marut, 2015; Allanore et al., 2015). Questa classificazione viene anche supportata dall'associazione con autoanticorpi specifici che definiscono più dettagliatamente i due fenotipi clinici: la forma limitata cutanea è più comunemente associata ad anticorpi anticentromero (ACA), mentre la forma diffusa cutanea è più frequentemente associata ad anticorpi anti-topoisomerasi I (anti-topo I) o anti-RNA-polimerasi (RNAP) III (Steen, 2005; Gabrielli, Avvedimento, & Krieg, 2009; Affandi, Radstake, & Marut, 2015; Allanore et al., 2015). Tuttavia, non tutti i pazienti con SSc vengono assegnati chiaramente a questi due sottogruppi e alcuni assegnamenti possono anche cambiare con il passare del tempo. Tra questi troviamo pazienti affetti da sclerosi sistemica senza ispessimento cutaneo (*SSc senza sclerodermia*); altri possono manifestare, invece, sintomi di altre patologie del tessuto connettivo (i.e. sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico o polimiosite) o artrite reumatoide in sovrapposizione con la SSc (*sindrome overlap*) (Allanore et al., 2015; Hughes & Herrick, 2019).

2.2 Epidemiologia

In letteratura, gli studi epidemiologici sulla sclerosi sistemica risultano essere pochi e caratterizzati da un'ampia variabilità nelle stime di prevalenza e incidenza, in parte a causa della rarità della malattia e in parte a causa dell'evoluzione nel tempo dei criteri di classificazione della SSc (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018).

Di recente è emerso che il tasso di prevalenza della SSc risulta essere compreso tra i 38 e 341 casi totali su un milione di individui (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018). In Nord America e in Europa la prevalenza della SSc è stata stimata essere di 13.5–44.3 per 100.000 individui e di 7.2–33.9 per 100.000 individui, rispettivamente

(Bergamasco, Hartmann, Wallace, & Verpillat, 2019). In linea con tale review, in Toscana è stata rilevata una prevalenza della SSc di 22.2 per 100.000 individui (Coi et al., 2021).

I tassi di incidenza complessivi variano globalmente da 8 a 56 nuovi casi su un milione di individui ogni anno (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018). L'incidenza annuale stimata di SSc è inferiore a 10 per 100.000 individui sia in Europa (0,6–2,3 per 100.000 individui) che in Nord America (1,4–5,6 per 100.000 individui) (Bergamasco, Hartmann, Wallace, & Verpillat, 2019).

La SSc colpisce più frequentemente le donne (rapporto F/M di circa 4:1), con un'insorgenza, solitamente, tra i 30 e i 50 anni di vita (Attanasio et al., 2020; Rutka, Garkowski, Karaszewska, & Łebkowska, 2021). La malattia presenta una maggiore incidenza sugli individui neri rispetto ad altri gruppi etnici, con un'età di esordio più precoce (Rutka, Garkowski, Karaszewska, & Łebkowska, 2021). Uno studio statunitense (Gelber et al., 2013) ha mostrato che i pazienti afroamericani affetti da SSc avevano un'età media inferiore rispetto a quella dei pazienti bianchi (47 anni Vs. 53 anni; $p < 0.001$). Inoltre, due terzi dei pazienti bianchi presentava la forma lcSSc, mentre la maggior parte dei pazienti neri presentava la forma dcSSc ($p < 0.001$), con un maggior rischio di mortalità per quest'ultimi.

2.3 Eziopatogenesi: fattori ambientali e genetici

L'eziopatogenesi della sclerosi sistemica è molto complessa (Bhattacharyya, Wei, & Varga, 2011) e nella maggior parte dei casi, tale malattia viene considerata idiopatica (Zimmermann & Pizzichini, 2013). Si ritiene che la sclerosi sistemica possa essere causata da eventi ambientali, in individui geneticamente suscettibili, che innescano un processo cronico e auto-amplificante caratterizzato da alterazioni vascolari, infiammazione, autoimmunità e fibrosi (Katsumoto, Whitfield, & Connolly, 2011).

Tra i fattori ambientali, l'esposizione chimica è stata frequentemente associata a malattie simili alla sclerodermia aventi alcune caratteristiche della sclerosi sistemica, ma fenotipi clinici distinti. Ad esempio, alcuni casi di patologie simili alla sclerodermia sono stati associati all'esposizione a solventi organici e al cloruro di vinile, dove in alcuni casi sono stati osservati anticorpi caratteristici della sclerosi sistemica (Kettaneh et al., 2007; Denton & Khanna, 2017). È importante quindi sottolineare che i fattori ambientali o chimici scatenanti malattie simili alla sclerodermia potrebbero causare anche la SSc (Marie & Gehanno, 2015; De Martinis, Ciccarelli, Sirufo, & Ginaldi, 2016). Anche l'esposizione alla silice viene considerata un fattore associato ad un incremento del rischio di sviluppare la SSc (Aryal, Khuder, & Schaub, 2001). I farmaci chemioterapici e la radioterapia possono scatenare la SSc o complicazioni specifiche, le quali meritano grande considerazione soprattutto nei pazienti che hanno altre patologie in comorbilità con la SSc (Ogawa, Okiyama, Koguchi-Yoshioka, & Fujimoto, 2017). Altre sostanze chimiche associate alla sclerodermia sono L-triptofano e alcune forme di gadolinio, un agente di contrasto per la risonanza magnetica (Denton & Khanna, 2017). Un altro fattore ambientale implicato nell'eziologia della SSc, è l'esposizione ad agenti infettivi, in particolar modo i virus. Tra gli ipotetici agenti virali coinvolti riscontriamo: il Parvovirus B19, infezione spesso prevalente nei

pazienti con SSc (Zakrzewska et al., 2009); il virus di Epstein-Barr, è stato dimostrato che l'immunità specifica o adattativa contro il virus risultava carente nei pazienti con sclerodermia (Kahan, Kahan, Menkes, & Amor, 1986; Farina et al., 2017); Il Citomegalovirus (CMV) infetta le cellule endoteliali e i monociti, portando alla produzione di citochine profibrotiche, provocando lesioni vascolari e attivando i fibroblasti, e può quindi innescare processi patogeni associati allo sviluppo di SSc (Radic, Martinovic Kaliterna, & Radic, 2010; Ferri et al., 2002); Herpesvirus umano 6 (HHV-6), appartenente alla sottofamiglia Betaherpesvirinae (Farina & Farina, 2015). Inoltre, vi sono prove a sostegno del ruolo dei retrovirus nella patogenesi della SSc. I dati includono la dimostrazione di sequenze omologhe tra specifiche proteine retrovirali e l'antigene topoisomerasi I, bersaglio degli autoanticorpi anti-Scl-70 nei pazienti con SSc, evocando così un meccanismo di mimetismo molecolare (Jimenez, Diaz, & Khalili, 1995; Radic, Martinovic Kaliterna, & Radic, 2010).

Altri fattori, come l'epigenetica, potrebbero essere importanti (Makino & Jinnin, 2016; Manetti & Matucci-Cerinic, 2015): sono stati condotti studi su gemelli per confermare il ruolo dei fattori genetici nella SSc (Feghali-Bostwick, Medsger, & Wright, 2003). I fattori genetici potrebbero avere infatti un ruolo rilevante nella diversità molecolare e clinica della SSc (Denton & Khanna, 2017). Nella SSc, come in quasi tutte le altre malattie reumatiche sistemiche, allo sviluppo della malattia sono stati associati polimorfismi del principale sistema di istocompatibilità (antigene leucocitario umano; HLA), principalmente con gli antigeni HLA di classe II (Zimmermann & Pizzichini, 2013). Molti altri geni sono implicati nella suscettibilità alla sclerosi sistemica, per lo più quelli che codificano per le proteine responsabili della regolazione e trasduzione dei segnali che comprendono i meccanismi di autoimmunità e infiammazione coinvolti nella patogenesi della SSc. Tra questi geni troviamo: il trasduttore e attivatore del segnale di trascrizione 4 (STAT4) che promuove la differenziazione dei linfociti T helper di tipo 1 (Th1) e regola negativamente i linfociti T helper di tipo 2 (Th2) (Dieudé et al., 2009b); la proteina scaffold dei linfociti B con ripetizioni di anchirine 1 (BANK1), che lega il recettore delle cellule B alle proteine di segnalazione intracellulare come le chinasi (Rueda et al., 2010); il fattore regolatore dell'interferone 5 (IRF-5), proteina che regola la trascrizione degli interferoni di tipo 1 (Dieudé et al., 2009a); il gene del recettore dell'interleuchina 23 (IL-23R), recettore delle citochine di tipo I (Agarwal et al., 2009).

Data la marcata predominanza della SSc nel sesso femminile, è stato anche ipotizzato un ruolo dei fattori ormonali nello sviluppo della patologia. Tuttavia, attualmente questo non è stato ancora dimostrato (Zimmermann & Pizzichini, 2013).

2.4 Fisiopatologia e autoanticorpi

Sebbene la fisiopatologia della sclerosi sistemica sia complessa e non completamente compresa, il meccanismo sottostante alla patologia è caratterizzato da tre manifestazioni: danno vascolare, anomalia immunitaria e fibrosi (Yang, Tang, Zhu, Ding, & Qiao, 2020; D'Silva & Bolster, 2021). Inizialmente, il danno microvascolare provoca l'attivazione delle cellule endoteliali e aggregazione piastrinica (Allanore et al., 2015), che si traduce in ipossia tissutale e attivazione di una risposta infiammatoria, portando al reclutamento di

linfociti e macrofagi, che secernono citochine tra cui il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), interleuchina-13, interleuchina-6, interferoni alfa (IFN- α) e fattore piastrinico 4 (PF4) (Allanore et al., 2015; Furue et al., 2017). Come risultato di questo contesto infiammatorio, i fibroblasti si differenziano in miofibroblasti, che secernono componenti della matrice extracellulare in eccesso con conseguente fibrosi (Allanore et al., 2015).

La presenza di autoanticorpi, indicatori dell'attivazione immunitaria, è un aspetto centrale che definisce le malattie autoimmuni, tra cui la SSc (Affandi, Radstake, & Wioleta Marut, 2015). La maggior parte (>95%) dei pazienti affetti da SSc presenta positività agli anticorpi diretti contro il nucleo delle cellule, denominati anticorpi anti-nucleo (ANA) (Steen, 2005). Esistono diversi autoanticorpi specifici per la SSc associati a varie manifestazioni cliniche con una notevole sovrapposizione tra profili autoanticorpali e manifestazioni della malattia (D'Silva & Bolster, 2021). Gli anticorpi anti-centromero (ACA), anti-Th/To e anti-U1-ribonucleoproteina (RNP) sono stati osservati soprattutto nei pazienti con la forma SSc cutanea limitata e sono associati anche all'ipertensione arteriosa polmonare; gli anticorpi anti-topoisomerasi I (ATA), anche denominati anti-Scl-70, sono associati soprattutto alla forma SSc cutanea diffusa e alla malattia interstiziale polmonare; meno comunemente ricercabili sono gli anticorpi anti-RNA polimerasi III associati a dcSSc, crisi renale sclerodermica, ulcere digitali, ectasia vascolare dell'antro gastrico; gli autoanticorpi anti-fibrillarina (anti-U3-RNP) sono associati ad un coinvolgimento cutaneo diffuso, crisi renale sclerodermica e coinvolgimento cardiaco (Kayser & Fritzler, 2015; Tall et al., 2017). Altri anticorpi, come gli anticorpi anti-polimiosite-sclerodermia (PM-Scl), sono associati a sindromi da sovrapposizione, con manifestazioni di SSc e altre malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la miosite (Allanore et al., 2015).

2.5 Manifestazioni cliniche

Tra le manifestazioni cliniche che caratterizzano la SSc, vengono riscontrati:

- **Fenomeno di Raynaud (FdR):** è un'alterazione della circolazione del sangue provocata da un vasospasmo dei capillari nelle dita delle mani e dei piedi (occasionalmente anche a carico del naso, dei padiglioni auricolari e della zona periorale), caratterizzata da variazioni del colorito cutaneo, scatenate dal freddo o da stress emotivo. È tipicamente il primo sintomo nei soggetti con SSc ed è presente in circa il 95% dei pazienti (Young, Namas, Dodge, & Khanna, 2013). È importante stabilire una diagnosi di FdR basata sulla storia clinica del paziente, determinare se è primaria o secondaria e valutare eventuali complicanze, quali le ulcere digitali. Il FdR primario non è associato a malattie reumatiche sistemiche e può essere osservato nel 3-5% della popolazione generale, associato a un ANA negativo e ad un normale esame capillare ungueale (Khouri et al., 2019). Il FdR secondario si verifica, invece, in malattie autoimmuni come SSc, dermatomiosite, LES, artrite reumatoide e sindrome di Sjögren; un grave FdR può portare a complicazioni tra cui ulcere digitali, che possono provocare cancrena secca, auto-amputazione e infezioni secondarie (D'Silva & Bolster, 2021).

- **Interessamento cutaneo:** la presenza di puffy hands (mani edematose e paffute) è spesso uno dei primi sintomi che si sviluppa nella SSc (Krieg & Takehara, 2006; Young, Namas, Dodge, & Khanna, 2016). La sclerodattilia, o ispessimento cutaneo delle dita, spesso segue la comparsa delle puffy hands, estendendosi prossimalmente anche alle articolazioni metacarpo-falangee. Successivamente, in genere circa due anni dopo l'insorgenza dell'ispessimento cutaneo, la pelle può diventare atrofica e ammorbidirsi (D'Silva & Bolster, 2021). La sclerosi cutanea può interessare gli arti, la schiena e il viso, con la fibrosi che limita l'apertura della bocca e rende il viso inespressivo con labbra sottili e causando anche difficoltà nel mangiare (Krieg & Takehara, 2006; Desbois & Cacoub, 2016). Circa il 5% dei pazienti con SSc non ha ispessimento cutaneo (es. SSc senza sclerodermia), ma soddisfa i criteri di classificazione per la SSc (D'Silva & Bolster, 2021). Le ulcere digitali e cicatrici da vaiolatura dei polpastrelli si riscontrano nel 42% dei casi di dcSSc e nel 33% dei casi di lcSSc e possono comportare dolore, infezione, compromissione funzionale, cancrena e amputazione (Walker et al., 2007; Almeida, Almeida, & Vasconcelos, 2015). Tra le lesioni cutanee che si riscontrano più frequentemente nella SSc vi sono: ulcere agli arti (40%), teleangectasie (75%), iperpigmentazione della pelle ispessita (30%) e calcificazioni cutanee che colpiscono i tessuti molli, le dita, gli avambracci, i gomiti e le ginocchia (25%) (Desbois & Cacoub, 2016).
- **Manifestazioni polmonari:** la malattia interstiziale polmonare (Interstitial Lung Disease; ILD) è più comune nella dcSSc (circa il 53% dei pazienti), ma può verificarsi anche nei pazienti con lcSSc (circa il 35% dei pazienti) (Wells, Margaritopoulos, Antoniou, & Denton, 2014). L'ILD associata alla SSc è la principale causa di mortalità correlata alla malattia, rappresentando così il 17% di tutti i decessi e il 22% dei decessi nei pazienti con dcSSc (Elhai et al., 2017). In un ampio studio (Walker et al., 2007) (n=3500 SSc), il 50% dei pazienti con dcSSc presentavano ILD rispetto al 34% dei pazienti con lcSSc. I pazienti con ILD possono presentare dispnea progressiva, tosse secca, affaticamento e perdita di peso inspiegabile (D'Silva & Bolster, 2021). La fibrosi polmonare è una delle principali cause di morte nella sclerosi sistemica (Tyndall et al., 2010). L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) colpisce circa il 15% dei pazienti con sclerosi sistemica (Nihtyanova et al., 2014). A differenza del coinvolgimento degli altri organi interni, che è generalmente più comune e grave nel sottogruppo dcSSc, l'IAP si verifica più comunemente nei pazienti con lcSSc, ma può essere osservata anche nella dcSSc (Denton & Khanna, 2017; D'Silva & Bolster, 2021). I pazienti con IAP presentano affaticamento e dispnea da sforzo e possono anche manifestare gonfiore agli arti inferiori, vertigini, sincope, dolore toracico o palpitazioni. (D'Silva & Bolster, 2021).
- **Manifestazioni gastrointestinali:** il più prevalente tra i coinvolgimenti degli organi interni è quello del tratto gastrointestinale, con una significativa compromissione della qualità di vita (Khanna et al., 2009). Fino al 90% dei pazienti con SSc presenta dismotilità del tratto gastrointestinale, probabilmente causata da insufficienza microvascolare che causa atrofia della muscolatura liscia, sebbene la patogenesi rimanga poco chiara (McMahan & Hummers, 2018). Qualsiasi parte del tratto

gastrointestinale, dalla bocca all'ano, può essere interessata; sintomi includono bruciore retrosternale, disfagia, dolore toracico atipico, nausea, vomito e rigurgito. Sono per lo più correlati al reflusso gastroesofageo o a contrazioni ritmiche dell'esofago (dette peristalsi) (Desbois & Cacoub, 2016; McMahan & Hummers, 2018). Fino al 50% dei pazienti può avere una gastroparesi caratterizzata da sintomi di gonfiore, nausea, vomito, sazietà precoce e perdita di peso involontaria (McMahan & Hummers, 2018). La dismotilità intestinale può causare distensione addominale, diarrea, crescita eccessiva dell'intestino tenue, costipazione, incontinenza fecale, e pseudo-ostruzione. La depressione e una bassa qualità di vita sono comuni nei pazienti con SSc ed è correlata a sintomi gastrointestinali più gravi (Nietert et al., 2005; Khanna et al., 2009). Inoltre, possiamo riscontrare una malformazione vascolare strutturale nello stomaco, denominata ectasia vascolare dell'antro gastrico (GAVE), caratterizzata da piccoli e diffusi vasi dilatati distribuiti sulla mucosa dell'antro gastrico che sanguinano spontaneamente (Denton & Khanna, 2017; McFarlane et al., 2018).

- **Manifestazioni cardiache:** il coinvolgimento cardiaco nella SSc è spesso sottostimato e non identificato correttamente (Avouac et al., 2015; Rangarajan, Matiasz, & Freed, 2017). Può includere infiammazione e/o fibrosi cardiaca; tra i sintomi vi sono dispnea, dolore toracico, sincope, palpitazioni e/o edema degli arti inferiori e può essere difficile una differenziazione di tale sintomatologia con le manifestazioni polmonari (Rangarajan, Matiasz, & Freed, 2017). La sua patogenesi può essere correlata a ischemia microvascolare e/o miocardite e i pazienti possono presentare insufficienza cardiaca, aritmie, pericardite e/o versamento pericardico (Rangarajan, Matiasz, & Freed, 2017). In un ampio studio (Walker et al., 2007) (n=3656 SSc), il 24%–27% dei pazienti presentava palpitazioni, l'11%–13% aveva un blocco di conduzione, il 15% aveva una disfunzione diastolica e il 5% aveva una funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta. In uno studio multicentrico francese (De Groote et al., 2008) (n=570 SSc), il 22% presentava ipertrofia ventricolare sinistra e il 17% una disfunzione diastolica. Un coinvolgimento cardiaco non adeguatamente rilevato può contribuire alla morte improvvisa nei pazienti con sclerosi sistemica, associandosi spesso a sepsi (Hachulla et al., 2015).
- **Manifestazioni renali:** il coinvolgimento renale è una manifestazione rara (4%–6%), ma grave nei pazienti con SSc ed è più frequente nella forma cutanea diffusa (4%) rispetto alla forma cutanea limitata (2%) (Minier et al., 2014). Una grave ipertensione (90%), talvolta associata a encefalopatia ipertensiva o insufficienza cardiaca, il rapido deterioramento della funzione renale e microangiopatia trombotica (40%), sono le principali manifestazioni della crisi renale sclerodermica (SRC) (Steen, 2003; Mouthon, Bussone, Berezne, Noël, & Guillevin, 2014). La SRC si verifica in circa il 10% dei pazienti con SSc, quasi esclusivamente nei pazienti con dcSSc (Bose, Chiesa-Vottero, & Chatterjee, 2015).
- **Manifestazioni muscolo-scheletriche:** il coinvolgimento articolare è molto frequente (45%–90%), inclusa l'artralgia e la mialgia; meno frequentemente l'artrite infiammatoria (15%), che colpisce le piccole articolazioni delle mani, polsi, ginocchia e caviglie, più comunemente nei pazienti con dcSSc (Desbois & Cacoub, 2016; Young, Namas, Dodge, & Khanna, 2016). La rigidità articolare può anche

essere correlata all'ispessimento cutaneo o alla periartrite calcifica. L'artrite è solitamente non erosiva (Avouac et al., 2014). La fibrosi e l'infiammazione della pelle e del tessuto sottocutaneo possono portare alla compressione dei nervi causando la sindrome del tunnel carpale o altre neuropatie da intrappolamento dei nervi. Inoltre, le contratture nella flessione articolare, causate da ispessimento cutaneo, sono presenti in circa un terzo dei pazienti con SSc e possono causare dolore significativo e compromissione funzionale (Young, Namas, Dodge, & Khanna, 2016). Secondo il database dell'EUSTAR, la prevalenza di sfregamenti tendinei, contratture articolari e debolezza muscolare è rispettivamente del 10%, 32% e 25% (Meier et al., 2012). L'osteolisi della falange distale delle dita è presente nel 20% dei pazienti (Desbois & Cacoub, 2016).

- **Manifestazioni neurologiche:** in una recente meta-analisi (Amaral, Peres, Lapa, Marques-Neto, & Appenzeller, 2013) condotta su 6028 pazienti con SSc, il 2.9% dei soggetti mostra un disturbo neurologico, in particolare mal di testa (23.7%), epilessia (13.6%) e disturbi cognitivi (8.5%). Inoltre, il 7.3% dei pazienti presenta un disturbo neuromuscolare periferico, ovvero miopatia, nevralgia del trigemino, neuropatia motoria e sensoriale e sindrome del tunnel carpale. Infine, il 54.9% dell'intero campione presenta almeno un disturbo psichiatrico: sintomi depressivi (73.2%) e ansia (23.9%).
- **Cancro:** esiste anche un'associazione ben documentata tra la SSc e il cancro (Bonifazi et al., 2013; Onishi, Sugiyama, Kumagai, & Morinobu, 2013; Shah et al., 2015). Dalla review condotta da Wooten (2008), è emerso che dal 3,6% al 10,7% dei pazienti con SSc aveva sviluppato almeno un cancro. Il cancro al polmone era il più comune, seguito dal cancro al seno. I fattori di rischio includevano il sesso femminile, l'età avanzata e la forma cutanea diffusa di SSc.
- **Prurito:** il prurito è comune in circa la metà (45%) dei pazienti con SSc e ha una significativa associazione con la riduzione della funzionalità mentale e fisica e con la presenza di sintomi gastrointestinali (El-Baalbaki et al., 2010). Il prurito è più comune nelle prime fasi della malattia e può diminuire con il progredire di essa (Steen, 1998). I pazienti con SSc che lamentano prurito hanno un coinvolgimento cutaneo più significativo, ulcere delle dita più gravi, sintomi respiratori peggiori e un numero maggiore di disturbi gastrointestinali (Razykov, Thombs, Hudson, Bassel, & Baron, 2009), influenzando negativamente anche la qualità della vita (Frech et al., 2011b). Inoltre, può disturbare il sonno e può portare ad innescare atroci cicli di prurito-graffio-prurito; alcuni pazienti riferiscono, ad esempio, di grattarsi fino a sanguinare (Mayes, 1999). Non essendoci linee guida per la gestione del prurito e data la sua relazione con la qualità della vita nella SSc, alcuni autori (El-Baalbaki et al., 2010) suggeriscono che sia necessaria una maggiore attenzione verso i metodi di intervento.
- **Dolore:** nella malattia reumatica, il dolore è associato a tassi più elevati di visite mediche, maggiore disabilità e ridotta qualità della vita correlata alla salute (Sokka, 2003). Nell'ambito della sclerosi sistemica, il dolore è stato sottovalutato e poco studiato, nonostante sia un segno distintivo e grave di questa malattia (Merz et al., 2017), così come la complessa eziologia del dolore nella SSc rimane poco chiara (Thombs et al., 2010). Il dolore è un problema significativo per la qualità della vita, che colpisce

dal 62% all'83% dei pazienti con sclerosi sistemica (Benrud-Larson et al., 2002; Richards et al., 2003; Schieir et al., 2010). Lo studio condotto da Merz e collaboratori (2017) rappresenta il primo esame longitudinale del dolore riportato dai pazienti nella SSc precoce; contrariamente alle ipotesi formulate dagli autori, il dolore è cambiato nel tempo, anche se minimamente, e il cambiamento che si è verificato ha suggerito un leggero miglioramento generale del dolore. Una possibile spiegazione per questo risultato può essere ricollegata a uno spostamento della risposta o a un cambiamento nella valutazione del proprio dolore dovuto a un adeguamento della propria misurazione interna del dolore (ricalibrazione), a un cambiamento nei valori e nelle priorità riguardanti il dolore (assegnazione delle priorità) o a una concettualizzazione modificata di cosa sia il dolore (riconcettualizzazione) (Schwartz, Andresen, Nosek, & Krahn, 2007). Ne consegue che questo miglioramento possa rappresentare un adeguamento dell'individuo nei confronti della malattia e dei suoi sintomi (Merz et al., 2017). Inoltre, la dcSSc era associata a un dolore iniziale peggiore; tuttavia, il dolore è migliorato approssimativamente allo stesso ritmo per entrambi i tipi di malattia. Delle due variabili cognitive testate, la preoccupazione per la salute non era un predittore significativo del dolore, ma c'erano effetti principali e moderati per la percezione della salute fisica: gli individui che avevano un'auto-percezione di salute fisica migliore riportavano meno dolore iniziale, che è rimasto coerente nel tempo, mentre gli individui che avevano un'auto-percezione di salute fisica peggiore riportavano un dolore iniziale peggiore che alla fine è migliorato, forse dovuto al fatto che questi soggetti avessero una maggiore probabilità di ricalibrare la propria autovalutazione del dolore mentre si adattavano alla SSc (Merz et al., 2017). In un altro studio (Malcarne et al., 2007), i risultati raccolti su un ampio campione di pazienti con SSc (n=242) mostrano la presenza di un dolore generalmente lieve e una correlazione tra dolore e distress, ma gli autori non hanno fornito alcuna indicazione sulla frequenza del dolore o sull'eventuale impatto di questi livelli di dolore sul funzionamento. All'interno di uno studio di focus group (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007), i pazienti hanno descritto molteplici fonti di dolore, inclusi dolore articolare e muscolo-scheletrico, dolore cutaneo, dolore associato al fenomeno di Raynaud, dolore gastrointestinale e digestivo e dolore alle estremità distali (sensibilità, calcinosi e ulcere). Un approccio alternativo per spiegare la genesi del dolore è il modello bio-psicosociale, che è stato ampiamente accettato per comprendere molte altre malattie, suggerendo che il dolore, anche nella SSc, non sia un fenomeno puramente fisico. Questo modello evidenzia la presenza di interconnessioni tra la malattia, i pazienti e l'ambiente, ma postula che nessuna di queste variabili possa spiegare in modo indipendente il dolore, in quanto i fattori biologici, psicologici e sociali interagiscono in modi complessi per modellare la percezione del dolore (Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007). In generale, la salute emotiva e il dolore sono strettamente correlati, spiegando così potenzialmente il motivo per cui la metà dei pazienti con dolore cronico soffre anche di depressione e/o ansia (Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007). Nei pazienti con SSc, i sintomi della depressione (Thombs, Taillefer, Hudson, & Baron, 2007) e dell'ansia (Legendre, Allanoire,

Ferrand, & Kahan, 2005) sono infatti comuni e strettamente correlati alla percezione del dolore (Benrud-Larson et al., 2002; Richards, Herrick, Griffin, Gwilliam, Fortune, & 2004; Hyphantis et al., 2007a; Schieir et al., 2010). Anche il modo in cui una persona pensa alla propria salute è collegato alla percezione del dolore nelle popolazioni cliniche (Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007) e reumatiche (Edwards, Bingham, Bathon, & Haythornthwaite, 2006; Edwards, Cahalan, Mensing, Smith, & Haythornthwaite, 2011). La consapevolezza della malattia può variare a seconda dei pazienti e per alcuni di essi può addirittura diventare una continua fonte di grande preoccupazione. Alcuni studi suggeriscono che il pensiero relativo alle gravi conseguenze della SSc (Richards et al., 2003), alla catastrofizzazione (Edwards, Bingham, Bathon, & Haythornthwaite, 2006) e alle cognizioni di malattia disadattive (van Lankveld, Teunissen, Näring, Vonk, & van den Hoogen, 2008) possa essere un fattore associato a un maggior dolore. Poiché non tutti i pazienti rispondono adeguatamente alle terapie farmacologiche del dolore, dovrebbero essere presi in considerazione altri metodi che prendano di mira fattori psicosociali modificabili (ad esempio salute emotiva, cognizione, supporto sociale) (Stisi et al., 2014).

2.6 Prognosi

La SSc è la più grave malattia del tessuto connettivo (Elhai, Avouac, Kahan, & Allanore, 2015), con la mortalità più alta (Elhai, Meune, Avouac, Kahan, & Allanore, 2012). Infatti, i pazienti con SSc sono a rischio di coinvolgimento degli organi interni con compromissioni potenzialmente letali come ILD, IAP, insufficienza cardiaca, coinvolgimento del tratto gastrointestinale e crisi renale sclerodermica (Ingegnoli, Ughi, & Mihai, 2018). Revisioni sistematiche di studi di coorte e meta-analisi (Elhai, Meune, Avouac, Kahan, & Allanore, 2012; Nikpour & Baron, 2014; Rubio-Rivas, Royo, Simeón, Corbella, & Fonollosa, 2014) hanno stimato un tasso di mortalità standardizzato compreso tra 2.3 e 3.5 nella SSc, con una probabilità cumulativa di sopravvivenza, dal momento della diagnosi, del 75% a 5 anni e del 62,5% a 10 anni. Il coinvolgimento polmonare rappresentava la principale causa di morte (Rubio-Rivas, Royo, Simeón, Corbella, & Fonollosa, 2014) e l'aspettativa di vita media dei pazienti con SSc era di 16-34 anni inferiore a quella di soggetti della popolazione di pari sesso ed età (Nikpour & Baron, 2014). Questi studi hanno anche dimostrato che, durante gli ultimi quarant'anni, la crisi renale sclerodermica ha cessato di essere la principale causa di morte correlata alla SSc (Nikpour & Baron, 2014; Rubio-Rivas, Royo, Simeon, Corbella, & Fonollosa, 2014).

Una recente analisi del database EUSTAR (Elhai et al., 2017), ha mostrato che il 9.6% (n=1072) del campione totale (n=11.193 pazienti con SSc) era deceduto. Al momento della morte, l'età media era di 64 ± 13 anni e la durata media della malattia era di 12 ± 12 anni. Nel 57,6% dei casi, la morte è stata attribuita alla SSc, mentre nel 25,2% dei casi non risultava essere correlata alla malattia. In media, i maschi morivano in giovane età e al momento della morte avevano una durata della malattia più breve rispetto a quella delle femmine. Le

principali cause di morte, analizzate nell'88% dei 1072 pazienti deceduti, sono state ILD (16,8%), IAP (14,7%), cancro (13,1%), cardiopatie primarie (12,0%) e infezioni (9,1%) (Elhai et al., 2017).

2.7 Manifestazioni psicologiche

La sclerosi sistemica causa una notevole compromissione dello stato funzionale, lavorativo e delle attività sociali, riducendo il benessere e la qualità della vita correlata alla salute (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007; Hudson, M., Steele, R., Lu, Y., Thombs, B. D., & Baron, 2009). Le rappresentazioni cognitive della malattia da parte del paziente rappresentano le più importanti determinanti della sua salute fisica e mentale (Almeida, Almeida, & Vasconcelos, 2015). Un recente studio (Arat et al., 2012) ha suggerito che la paura delle conseguenze cliniche e la tendenza ad attribuire ogni disturbo fisico alla SSc siano i principali fattori che contribuiscono alla salute fisica, mentre le risposte emotive alla rappresentazione personale della malattia contribuiscono alla salute mentale.

Il "Canadian Scleroderma Patient Survey of Health Concerns and Research Priorities" suggerisce che i pazienti con SSc sono più insoddisfatti dell'assistenza sanitaria rispetto ad altri pazienti affetti da malattie croniche (Leite & Maia, 2013), in quanto la SSc comporta una deformità fisica più visibile che tende a peggiorare nel tempo, contribuendo a un alto livello di morbidità psicologica (maggiori sintomi depressivi e ansia) (Van Lankveld, Vonk, Teunissen, & Van den Hoogen, 2007), uso regolare dell'assistenza sanitaria e relativo aumento dei costi (Almeida, Almeida, & Vasconcelos, 2015). I medici possono ignorare o utilizzare misurazioni inaffidabili per valutare il distress psicologico (Chularojanamontri, Sethabutra, Kulthanan, & Manapajon, 2011), dando priorità a indicatori oggettivi dello stato della malattia, mentre i pazienti possono percepire altri aspetti della loro esperienza di malattia come più debilitanti o angoscianti (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007; Bassel et al., 2011) come limitazioni nella mobilità e nella funzione della mano, dolore, affaticamento, disturbi del sonno e distress psicologico come ansia, depressione, disfunzioni sessuali e angoscia dell'immagine corporea dovuta a cambiamenti sfiguranti nell'aspetto (Kwakkenbos et al., 2013).

2.7.1 Benessere e Qualità della vita

Pochissimi sono gli studi che valutano il benessere nella sclerosi sistemica, con la tendenza a sovrapporlo alla qualità della vita e a valutarlo non direttamente, ma solo in associazione ad altre variabili che costituiscono i veri oggetti di ricerca (Sandqvist, Åkesson, & Eklund, 2005; Sandqvist, Scheja, & Eklund, 2008; Yang et al., 2019). Ad esempio, in un paio di studi, il benessere è stato riconcettualizzato in termini di soddisfazione generale per la vita e salute autovalutata, misurato mediante il test Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA), e valutato in relazione all'attività lavorativa, la reale variabile di interesse dei ricercatori (Sandqvist, Åkesson, & Eklund, 2005; Sandqvist, Scheja, & Eklund, 2008). Anche nello studio di Yang e collaboratori (2019), viene utilizzato uno strumento di qualità della vita, denominato The

Scleroderma Gastrointestinal Tract 1.0, per misurare il benessere emozionale e il funzionamento sociale del paziente associati ai disturbi gastrointestinali, oggetti di studio.

Dato che una cura definitiva per la SSc attualmente non esiste, il miglioramento della qualità della vita rappresenta una sfida clinica importante. Tuttavia, anche su questa tematica vi è poca ricerca e di conseguenza sono scarsi i risultati in merito alla misurazione della qualità della vita nella SSc e sugli interventi comportamentali, psicologici ed educativi (Thombs et al., 2010).

Negli ultimi decenni, i pochi studi che hanno indagato la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) nei pazienti affetti da SSc, suggeriscono che questi pazienti presentino livelli di HRQOL più compromessi quando confrontati con quelli di soggetti sani, ma simili a quelli di pazienti affetti da altre malattie reumatologiche (Del Rosso et al., 2004; Danieli et al., 2005; Georges et al., 2006; Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006; Hyphantis et al., 2007a). Alcuni studi hanno mostrato che nel confronto tra i sottotipi di SSc, l'HRQOL dei pazienti con dcSSc non differiva da quello dei pazienti con lcSSc (Danieli et al., 2005; Hyphantis et al., 2007a), altre ricerche hanno invece riportato che molti componenti della HRQOL presentavano livelli inferiori nella dcSSc rispetto alla lcSSc (Georges et al., 2006; Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006). È anche emersa un'elevata correlazione tra il dolore correlato, ad esempio con l'artrite, e diversi aspetti della HRQOL nei pazienti con SSc, suggerendo che un controllo efficace del dolore dovrebbe costituire uno degli obiettivi terapeutici primari in questa tipologia di pazienti (Georges et al., 2006; Hyphantis et al., 2007a).

Inoltre, è stato messo in evidenza che, nella SSc, la psicopatologia risulta essere fortemente e negativamente associata alla HRQOL, con la presenza di tratti distintivi della personalità come tassi di ostilità più elevati, adozione di meccanismi di difesa disadattivi e tassi più bassi nella capacità di resistere allo stress (Hyphantis et al., 2007a). Una ridotta HRQOL risulta essere associata anche a sintomi depressivi (Danieli et al., 2005) e alto è anche il rischio di suicidio (Altman, Medsger, Bloch, & Michel, 1991; Harris, & Barraclough, 1997).

2.7.2 Affaticamento

L'affaticamento, definito come una stanchezza corporea anormale, sproporzionato all'attività e non alleviato dal riposo, rappresenta una questione indefinita e controversa all'interno della SSc, spesso non adeguatamente affrontato e valutato nella pratica clinica quotidiana, sebbene grave e stabile nel tempo (Mouthon et al., 2017; Basta, Afeltra, & Margiotta, 2018). L'affaticamento è costantemente segnalato come uno dei sintomi più problematici nella SSc (Bassel et al., 2011), con effetti trasversali che limitano la capacità dei pazienti di partecipare ai ruoli sociali, alla genitorialità e al lavoro (Nakayama et al., 2016). Thombs e collaboratori (2008) hanno mostrato che i pazienti con SSc hanno una prevalenza di affaticamento significativamente più alta rispetto a quella riportata dalla popolazione generale e dai pazienti oncologici in remissione, simile a quella dei pazienti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, lupus eritematoso sistemico e cancro in trattamento attivo, ma significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti oncologici in cure palliative. van Lankveld e collaboratori (2007) hanno identificato l'affaticamento come il

principale fattore di stress della malattia, seguito solo dalla deformità cutanea. Anche in altri studi, la stanchezza si è mostrata come il sintomo più diffuso e debilitante sperimentato dai pazienti con SSc (Sandqvist, Åkesson, & Eklund, 2005; Sandusky, McGuire, Smith, Wigley, & Haythornthwaite, 2009; Bassel et al., 2011), mentre secondo Richards e collaboratori (2003) il sintomo più comune riportato è lo stato di rigidità articolare (79%), seguito da dolore (75%) e affaticamento (75%). Inoltre, l'affaticamento correla negativamente col benessere e con la soddisfazione per l'attività quotidiana (Sandqvist, Åkesson, & Eklund, 2005) ed è un predittore del funzionamento e della disabilità (Hudson et al., 2008). Un recente studio mostra che l'affaticamento sia fortemente associato alla ridotta capacità di partecipare a ruoli e attività sociali, soprattutto per i pazienti con dcSSc (Murphy, Kratz, Whibley, Poole, & Khanna, 2021). Inoltre, è stato riportato che il coinvolgimento polmonare, gastrointestinale e muscolare, più comune nella dcSSc, è predittivo dell'affaticamento (Basta, Afeltra, & Margiotta, 2018).

2.7.3 Immagine corporea

Il processo fibrotico colpisce spesso le mani e il viso dei pazienti, ovvero le parti del corpo più visibili e socialmente rilevanti di una persona, facendo sì che l'aspetto diventi una delle maggiori preoccupazioni (Benrud-Larson et al., 2003; Joachim & Acorn, 2003; Teunissen, van Lankveld, Vonk, van den Hoogen, 2005). Lesioni o malattie deturpanti spesso si traducono nella difficoltà a mantenere un'immagine corporea sana e nella diminuzione del comfort durante le interazioni sociali; entrambi questi fattori possono portare a sperimentare ansia e altre forme di angoscia (Malcarne, Hansdottir, Greensbergs, Clements, & Weisman, 1999). Vi è relativamente poca ricerca sul distress innescato dall'immagine corporea nella SSc (Jewett, 2012), tuttavia, gli studi esistenti hanno dimostrato che le manifestazioni patologiche più gravi, come cambiamenti significativi della pelle delle mani, sono associate a una maggiore insoddisfazione dell'immagine corporea, a un aumento dei sintomi depressivi e ad una riduzione del funzionamento psicosociale generale, inclusa l'ansia correlata all'aspetto e l'evitamento sociale (Thombs, Taillefer, Hudson, & Baron, 2007; Van Lankveld, Vonk, Teunissen, & Van den Hoogen, 2007; Sivakumar et al., 2009). In uno studio condotto su 171 pazienti con SSc, la deturpazione facciale è stata valutata come l'aspetto più preoccupante di questa malattia (Amin et al., 2011); da un altro studio (n=129 pazienti con SSc) è emerso che una maggiore deturpazione oggettiva era associata a un maggiore disagio e preoccupazione (Sivakumar et al., 2009). Deturpazioni e alterazioni dell'aspetto corporeo possono influenzare l'autostima di una persona, come ad esempio nelle situazioni sociali (Heatherton & Polivy, 1991). L'autostima relativa all'aspetto, indicata come autostima dell'apparenza (appearance self-esteem; ASE), riflette la valutazione soggettiva del proprio aspetto (Vamos, 1993); è stato osservato che le donne con SSc tendevano a riportare un livello di ASE inferiore rispetto a quello riportato dai pazienti ustionati (Haythornthwaite, Heinberg, & McGuire, 2003). Inoltre, nella SSc, l'ASE tende a correlare con un funzionamento psicologico compromesso, espresso in termini di sintomi depressivi e di distress psicologico (Malcarne, Hansdottir, Greenbergs, Clements, & Weisman, 1999; Benrud-Larson et al., 2003;

Haythornthwaite, Heinberg, & McGuire, 2003). In uno studio (van Lankveld, Vonk, Teunissen, & Van den Hoogen, 2007) condotto su 138 pazienti affetti da SSc è emerso che la maggior parte di questi pazienti percepiva la deformità cutanea come fastidiosa, identificandola come il secondo principale fattore di stress della malattia, preceduto solo dall'affaticamento; l'ASE risultava essere bassa, soprattutto nel sesso femminile. Inoltre, è stata evidenziata la possibilità che un'alterazione del funzionamento fisico in termini di difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane potesse intensificare l'attenzione del paziente sulla malattia stessa e sulle sue conseguenze negative, in particolare sull'aspetto fisico (van Lankveld, Vonk, Teunissen, & Van den Hoogen, 2007). In un'altra ricerca (Jewett, 2012), condotta su 489 pazienti affetti da SSc, è stato mostrato che il coinvolgimento della pelle del viso, le teleangectasie della parte superiore del corpo e le contratture delle mani (cambiamenti fisici salienti che si verificano in parti del corpo visibili e socialmente rilevanti) erano significativamente correlati con l'insoddisfazione per il proprio aspetto fisico e con un maggior disagio sociale; inoltre, la preoccupazione per l'apparenza fisica e l'importanza che essa ricopre durante l'incontro con persone nuove, sono più evidenti tra i pazienti più giovani rispetto ai pazienti più anziani.

2.7.4 Disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono stati riscontrati nel 76% dei pazienti affetti da SSc, alterando sostanzialmente l'attività quotidiana del 59% di questi pazienti (Bassel et al., 2011). Anche Prado, Allen, Trevisani, Toscano e Earley (2002) hanno mostrato che il 70% dei pazienti con SSc mostrava una ridotta efficienza del sonno rispetto alla popolazione generale; gli autori hanno ipotizzato che l'interruzione del sonno potesse essere dovuta a disfagia e discinesia esofagea, con conseguente reflusso gastroesofageo, disturbi molto comuni nei pazienti con SSc (Medsger, 1997). Più recentemente, anche Frech e collaboratori (2011a) hanno riscontrato un rischio maggiore di disturbi del sonno nei pazienti con SSc, con affaticamento, sintomi depressivi e coinvolgimento del tratto gastrointestinale correlati a questa scarsa qualità del sonno. Il dolore e il prurito sono altri due importanti fattori medici correlati ai disturbi del sonno nella SSc (Milette, Hudson, Körner, Baron, & Thombs, 2013). L'apnea ostruttiva del sonno, che influenza profondamente la qualità della vita, con coinvolgimento polmonare è stata rilevata con una prevalenza del 58% (Gundogdu, Borekci, Atahan, & Musellim, 2021). Il sonno è fondamentale per il benessere e i suoi disturbi possono portare ad un aumento della morbilità dei sintomi (Sangle, Tench, & D'Cruz, 2015). Data l'elevata prevalenza dei disturbi del sonno nella SSc e il potenziale effetto del sonno sul carico complessivo della malattia, alcuni autori (Frech et al., 2011a) sottolineano la necessità di studi futuri sui disturbi del sonno nella SSc e sullo sviluppo di interventi di successo per alleviare il reflusso gastroesofageo e per intervenire sull'umore depresso in questa popolazione di pazienti.

2.7.5 Disfunzioni sessuali

Una compromissione del funzionamento sessuale include problemi come: riduzione del desiderio e del divertimento, alterazione dell'eccitazione, difficoltà a raggiungere l'orgasmo, rapporti sessuali dolorosi,

con determinanti psicologici e biologici (Basson et al., 2000). La compromissione sessuale è significativamente maggiore tra le donne con SSc rispetto ai controlli sani (Schouffoer et al., 2009) e alla popolazione generale (Impens et al., 2009). Più della metà delle donne con SSc riporta un certo grado di compromissione sessuale (Saad et al., 1999). Una recente revisione sistematica della letteratura (Knafo et al., 2009) ha rilevato che le donne con dcSSc sperimentavano livelli di compromissione sessuale simili o superiori alle donne con cancro al seno, cancro ginecologico, HIV, mentre le donne con lcSSc riportavano livelli di compromissione maggiori rispetto alle donne con cancro al seno. Le conseguenze psicologiche e fisiche della SSc che possono avere un impatto negativo sul funzionamento sessuale, per le donne, includono: depressione, affaticamento, restringimento della bocca e altri cambiamenti evidenti e dolorosi nell'aspetto fisico, irrigidimento della cute, dolori articolari, Fenomeno di Raynaud, sintomi gastrointestinali (ad es. diarrea cronica), secchezza vaginale (Schover & Jensen, 1988; Saad & Behrendt, 1996; Saad et al., 1999). Saad e collaboratori (1999) hanno scoperto che il 45% delle donne con SSc, incluse nello studio, riportava secchezza vaginale; un altro studio (Sampaio-Barros, Samara, & Marques Neto, 2000) ha rilevato che quasi un terzo di 150 pazienti donne con SSc riportava dispareunia; un'altra ricerca (Bhadoria et al., 1995) ha evidenziato che quasi tre quarti delle 60 donne con SSc reclutate riportava secchezza vaginale e quasi la metà dispareunia con orgasmi minori o meno intensi, o entrambi, dopo l'esordio della malattia. Anche in un altro studio (Knafo, Haythornthwaite, Heinberg, Wigley, & Thombs, 2011) è emerso che il ridotto funzionamento sessuale fosse un problema comune tra le donne con SSc e che il dolore costituiva un importante indicatore del funzionamento sessuale.

Gli uomini con SSc possono sviluppare disfunzione erettile, ma a causa della predominanza del genere femminile nella SSc, gli studi su questa disfunzione sono più difficili da eseguire (Foocharoen et al., 2012). I pochi dati disponibili hanno suggerito che la disfunzione erettile è più comune nella SSc rispetto alla popolazione normale e in altre malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide (84% Vs. 59%) (Lally & Jimenez, 1981; Nowlin et al., 1986; Hong, Pope, Ouimet, Rullan, & Seibold, 2004). Dallo studio di Foocharoen e collaboratori (2012) emerge che la disfunzione erettile sia un problema comune, grave e precoce negli uomini con SSc; inoltre, correla con un'età più avanzata dei pazienti e con la presenza di malattie polmonari restrittive, nonché con vasculopatia renale e polmonare.

2.7.6 Attività quotidiane e attività lavorative

La sclerosi sistemica ha un impatto significativo sulla vita dei pazienti, limitando la capacità di svolgere attività quotidiane comuni, in particolare quelle legate al movimento, come la manipolazione di oggetti (61,1%), la corsa (73,6%), i piccoli lavori manuali (44%), il movimento delle braccia (42,6%), la scrittura (38,9%); la metà dei pazienti con SSc presenta anche alcune difficoltà nelle attività legate all'alimentazione, come tagliare la carne, aprire una bottiglia di latte o un barattolo, sollevare una tazza piena (Galetti, Nunzio, Brogelli, Mirisola, & Garbagnati, 2021). Una minore forza nella presa e una riduzione nella destrezza sembrano influenzare la funzionalità dell'individuo e lo stato occupazionale (Sandqvist, Scheja, & Eklund, 2008), così

come la disabilità della bocca, la ridotta apertura della bocca, la dentizione alterata, le difficoltà nel parlare e la sindrome secca potrebbero influenzare lo stato occupazionale nella SSc (Nguyen et al., 2010), specialmente in quei lavori che richiedono il contatto con il pubblico o il parlare. Le attività lavorative e sociali tendono a diminuire con il progredire della malattia, con un impatto sulla qualità della vita, sul benessere psicologico ed economico dei pazienti; alcuni pazienti devono cambiare mansione lavorativa, altri devono ridurre l'orario di lavoro, mentre alcuni rimangono disoccupati a causa dei danni causati dalla SSc, con importanti conseguenze economiche. Le terapie ospedaliere (prevalentemente trattamenti per via endovenosa della durata di alcune ore), i farmaci per le ulcere digitali e le visite di controllo comportano perdita di giornate lavorative, riduzioni nella produttività, diminuzione delle relazioni sociali per i pazienti e, in molti casi, per i caregiver. I caregiver, infatti, accompagnano frequentemente i pazienti alle visite mediche, segnalando così cambiamenti nella loro vita lavorativa, abitudini e relazioni. Sia la percezione della salute che il benessere psicologico influiscono anche sulla gestione familiare, sulla vita sociale, intima, sessuale, e sulle attività quotidiane (Galetti, 2021; Galetti, Nunzio, Brogelli, Mirisola, & Garbagnati, 2021).

Da uno studio di Nguyen e collaboratori (2011) è emerso che lo stato occupazionale era fortemente associato alla disabilità percepita e allo stato di salute, ma non al genere. Da un'altra ricerca (Sandqvist, Scheja, & Hesselstrand, 2010) è stato rilevato che più di un terzo dei pazienti era disoccupato e più del 40% percepiva la propria capacità lavorativa come insoddisfacente. Nguyen e collaboratori (2010) hanno anche suggerito che lo stato occupazionale e l'onere socio-economico nella SSc potrebbero essere correlati soprattutto allo stato di salute percepito e alla disabilità piuttosto che alla compromissione di uno specifico organo. Alcuni autori (Hudson, Steele, Lu, Thombs, & Baron, 2009) hanno trovato una correlazione significativa tra disabilità lavorativa e coinvolgimento cutaneo diffuso; altri autori (Sandqvist, Scheja, & Hesselstrand, 2010) non hanno trovato, invece, prove che il grado di coinvolgimento della cute e dei polmoni o la durata della malattia influenzassero la capacità lavorativa. Secondo Sandqvist, Scheja e Hesselstrand (2010), gli interventi dovrebbero includere il supporto nell'adattamento al lavoro e nelle strategie di autogestione per aiutare i pazienti con SSc ad affrontare il dolore e la fatica così come per aumentare la fiducia nello svolgimento del proprio lavoro; sono importanti gli adattamenti sul lavoro che tengano conto dell'intensità del lavoro stesso, delle modifiche ergonomiche sul posto di lavoro e la flessibilità dell'orario.

2.7.7 Ansia e Depressione

L'ansia e la depressione, frequenti nei pazienti con malattie reumatiche, sono associate nella SSc alla compromissione della qualità della vita e al funzionamento sessuale, alla non aderenza ai regimi terapeutici e a una maggiore richiesta di assistenza sanitaria (Mykletun et al., 2007; Thombs, Taillefer, Hudson, & Baron, 2007; Baubet et al., 2011; Hinz & Brähler, 2011). La SSc impone gravi limitazioni nello svolgimento di attività quotidiane di chi ne è affetto, portando a una scarsa qualità della vita e predisponendo anche allo sviluppo di sintomi di ansia e di depressione (Jewett et al., 2012). Del Rosso e collaboratori (2013) hanno riscontrato una

comorbilità dei sintomi di ansia e di depressione nel 23% dei pazienti con SSc, che correlavano anche con un alto indice di disabilità a carico delle mani, strategie di coping di evitamento, affaticamento, bassa autostima.

Alcuni studi hanno valutato l'ansia utilizzando scale dimensionali come la Hamilton Anxiety Rating Scale che ha rilevato un livello di ansia moderata nel 64% dei pazienti con SSc e un livello di ansia grave nel 19% (Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005), o la Personal Disturbance Scale che ha rilevato un grave livello di ansia nel 46.6% dei pazienti con sclerodermia (Angelopoulos, Drosos, & Moutsopoulos, 2001), o la Hospital Anxiety and Depression scale che ha riscontrato una prevalenza di sintomi d'ansia clinicamente significativa dal 36% (Del Rosso et al., 2013) al 58.8% (Nguyen et al., 2014) al 80% (Sierakowska et al., 2019), con una frequenza maggiore tra le femmine con SSc (Nguyen et al., 2011). Utilizzando la Zung Self-rating Anxiety Scale, sono stati ottenuti livelli d'ansia maggiori tra i pazienti con SSc rispetto a quelli di pazienti con nevi o melanoma (Mozzetta et al., 2008), mentre in un altro studio (Ostojic, Zivojinovic, Reza, & Damjanov, 2010) sintomi di ansia clinicamente significativi sono stati trovati nell'80% dei pazienti con SSc rispetto al 13% degli individui sani. Da uno studio recente (Faezi et al., 2017), il 23.6% dei pazienti con SSc presentava gravi livelli di ansia, valutati tramite la Cattell Anxiety Self-assessment Scale.

Sono ancora di meno gli studi che hanno indagato la prevalenza dei disturbi d'ansia nella popolazione affetta da SSc (Baubet et al., 2011). Nello studio condotto da Baubet e collaboratori (2011), i disturbi d'ansia sono stati valutati utilizzando la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), che ha permesso di diagnosticare prevalenze attuali e nel corso della vita dei seguenti disturbi d'ansia, secondo DSM-IV: 6% e 10% per il disturbo di panico, 9% e 11% per l'agorafobia, 13% e 15% per la fobia sociale, 13% e 19% per l'ansia generalizzata, 2% e 9% per il disturbo post-traumatico da stress e 2% ciascuno per il disturbo ossessivo-compulsivo. Complessivamente, il 49% e il 64% dei pazienti ha mostrato una prevalenza di almeno un disturbo d'ansia attuale e uno nel corso della vita, rispettivamente. Inoltre, pazienti con un disturbo d'ansia attuale hanno mostrato livelli di vitalità, funzionamento sociale, ruolo emotivo, salute mentale significativamente inferiori rispetto a quelli dei pazienti senza un disturbo d'ansia attuale.

La depressione è comune tra i pazienti affetti da condizioni mediche croniche ed è associata a sofferenza emotiva (Evans et al., 2005). Piuttosto che essere semplicemente una conseguenza di una malattia medica, i disturbi dell'umore sembrano avere un impatto sulla salute fisica dell'individuo attraverso percorsi biologici, come la disfunzione e l'infiammazione del sistema immunitario, e attraverso processi comportamentali (Evans et al., 2005), inclusa una scarsa aderenza ai regimi di trattamento medico (DiMatteo, Lepper, & Croghan, 2000), una ridotta probabilità di adattare comportamenti che promuovono la salute, come smettere di fumare (Glassman et al., 1990) e maggiore isolamento sociale (Ziegelstein et al., 2000).

Da una review sistematica della letteratura è emerso che i sintomi della depressione nei pazienti con SSc, avessero una prevalenza compresa tra il 36% e il 65% (Thombs, Taillefer, Hudson, & Baron, 2007). In due studi multicentrici, è stata utilizzata la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, che ha rivelato una prevalenza di sintomi depressivi, nei pazienti con SSc, dal 18% (Thombs, Hudson, Taillefer, Baron, & Canadian Scleroderma Research Group, 2008) al 40% dei casi (Bodukam et al., 2011). Sintomi clinicamente significativi

di depressione, nei pazienti affetti da SSc, sono stati riscontrati anche in altri studi: utilizzando la Beck Depression Inventory è emersa una prevalenza che va dal 33.4% (Beretta et al., 2006), al 46% (Matsuura et al., 2003), al 48% (Roca, Wigley, & White, 1996), al 50% (Benrud-Larson et al., 2002), fino ad arrivare al 68% (Ostojic, Zivojinovic, Reza, & Damjanov, 2010; Faezi et al., 2017); utilizzando la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale nel 48% dei casi (Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005); utilizzando la Hospital Anxiety and Depression Scale dal 36% (Del Rosso et al., 2013) al 40.4% dei casi (Nguyen et al., 2014); utilizzando la Zung Self-rating Depression Scale, sono stati ottenuti livelli di depressione maggiori tra i pazienti con SSc rispetto a quelli di pazienti con nevi o melanoma (Mozzetta et al., 2008); utilizzando il Patient Health Questionnaire depression scale nel 77.4% dei casi (Wafki et al., 2012). Inoltre, i sintomi della depressione risultano essere significativamente associati con manifestazioni polmonari e gastrointestinali, con una compromissione funzionale, valutata tramite l'Health Assessment Questionnaire (Faezi et al., 2017) e predicevano anche un livello di funzionamento fisico e di adattamento sociale peggiori (Benrud-Larson et al., 2002). Una correlazione significativa emerge anche con bassi livelli di senso di coerenza (resilienza allo stress e capacità di far fronte ad esso), funzionamento sociale, impotenza, dolore, ridotta capacità lavorativa (Matsuura et al., 2003). La dcSSc risulta essere associata a un maggior sviluppo di sintomi di depressione (Jewett et al., 2012; Faezi et al., 2017).

Come per l'ansia, sono pochissimi gli studi che hanno indagato i disturbi dell'umore nella popolazione affetta da SSc (Baubet et al., 2011; Jewett, Razykov, Hudson, Baron, & Thombs, 2013). Nello studio condotto da Baubet e collaboratori (2011), i disturbi dell'umore sono stati valutati utilizzando la MINI, che ha permesso di diagnosticare la prevalenza attuale e nel corso della vita dei disturbi dell'umore, secondo DSM-IV: 34% e 64%, rispettivamente. In totale, il 19% dei pazienti presentava un attuale episodio depressivo maggiore (EDM) e il 56% aveva una storia passata di EDM. L'attuale EDM era significativamente più prevalente tra i pazienti ospedalizzati (28%) rispetto ai pazienti reclutati durante un meeting sulla SSc (10%), mentre la prevalenza di EDM nel corso della vita era simile per i 2 gruppi (53% Vs. 59%). Inoltre, il 14% dei pazienti presentava una diagnosi di distimia attuale e nel corso della vita. Jewett e collaboratori (2013), hanno reclutato un campione di 345 pazienti con SSc e hanno calcolato la prevalenza del disturbo depressivo maggiore (DDM) a distanza di 30 giorni, 12 mesi e nel corso della vita. Lo strumento utilizzato è stata la Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (Kessler & Üstün, 2004) basata sull'International Classification of Diseases-10 (ICD-10) e sui criteri del DSM-IV. Nello specifico, è stato utilizzato soltanto il modulo della depressione che ha rivelato una prevalenza del DDM nel 3.8% (30 giorni), 10.7% (12 mesi) e 22.9% (nel corso della vita) dei casi. In particolare, i pazienti con DDM della durata di 12 mesi hanno avuto un coinvolgimento gastrointestinale più grave ed erano anche più propensi a riferire un precedente episodio di depressione (80%).

2.8 Interventi non farmacologici

L'assistenza completa nelle malattie croniche, inclusa la sclerosi sistemica, comporta una combinazione di interventi sia farmacologici che non farmacologici. Nonostante i progressi nel trattamento medico per i pazienti con SSc, attualmente non è ancora disponibile alcuna cura, quindi un obiettivo primario dell'assistenza rivolta ai pazienti con SSc è sia la riduzione dei sintomi e della disabilità sia il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (Kowal-Bielecka et al., 2009); un trattamento non farmacologico, inclusi interventi psicologici, educativi e riabilitativi, potrebbe e dovrebbe essere fornito in aggiunta al trattamento medico nella SSc (Willems et al., 2015). L'assistenza non farmacologica mira ad attenuare la disabilità e a supportare i pazienti nell'affrontare la malattia (Bremander & Bergman, 2008), trattando contemporaneamente un'ampia gamma di sintomi, a seconda delle esigenze espresse dai pazienti. Per aiutare a guidare l'assistenza medica per i pazienti con SSc, la European League Against Rheumatism (EULAR) e il gruppo EULAR Scleroderma Trials and Research hanno sviluppato raccomandazioni basate sull'evidenza e derivate dal consenso per il trattamento farmacologico della SSc (Kowal-Bielecka et al., 2009). Gli autori di queste linee guida hanno anche sottolineato la potenziale importanza degli interventi psicosociali e riabilitativi nella gestione della malattia. In una recente revisione sistematica della letteratura (Willems et al., 2015), sono stati identificati alcuni esempi di interventi non farmacologici applicati nella SSc, di cui è stata valutata anche l'efficacia, tra cui: riabilitazione completa delle mani e/o del viso, terapia orale e dentale, allenamento aerobico, stretching, biofeedback, ultrasuoni stimolazione nervosa elettrica transcutanea, linfodrenaggio manuale, terapia a onde d'urto extracorporee, interventi di educazione, programmi riabilitativi completi del funzionamento fisico e/o psicologico.

Per quanto riguarda gli interventi psicologici, lo studio condotto da Mozzetta e collaboratori (2008) ha suggerito che i problemi psicosociali sono rilevanti e di grande impatto nei pazienti con SSc, sottolineando la necessità di un approccio biopsicosociale alla gestione clinica di questi pazienti; l'individuazione tempestiva delle difficoltà psicosociali e un adeguato intervento psicologico o psichiatrico potrebbero rappresentare passi importanti verso una migliore aderenza al trattamento medico e una migliore qualità della vita. A tal fine, sarebbe della massima importanza sviluppare servizi di consultazione e collegamento efficienti che consentissero l'efficace collaborazione di dermatologi, reumatologi e professionisti della salute mentale. Inoltre, secondo questi autori (Mozzetta et al., 2008), gli interventi di supporto psicologici verrebbero maggiormente accettati dai pazienti se assumessero la forma di counseling piuttosto che di una formale psicoterapia, probabilmente perché questo avrebbe un effetto minore sull'*immagine di sé* di persona "sana". Una componente importante di qualsiasi intervento psicologico dovrebbe essere l'attenzione costante e il contenimento di eventuali affetti disforici che potrebbero emergere, in quanto tali affetti potrebbero essere particolarmente destabilizzanti per il paziente stesso. I pazienti che non migliorano con il trattamento psicologico o che soffrono di depressione o ansia grave dovrebbero essere indirizzati a uno psichiatra per ulteriori valutazioni e trattamenti.

Attualmente sono pochi gli interventi psicologici attuati con i pazienti affetti da SSc e si concentrano soprattutto sulla psicoeducazione (Samuelson & Ahlmén, 2000; Kwakkenbos et al., 2011).

Nello studio pilota di Samuelson e Ahlmén (2000), il programma educativo rivolto ai pazienti con SSc aveva i seguenti obiettivi: aumentare la conoscenza dei pazienti sulla malattia; diminuire i sentimenti di preoccupazione per la malattia; facilitare le attività quotidiane e influenzare i partecipanti ad adattare il loro comportamento alle loro capacità attuali; aiutare i partecipanti a formulare obiettivi realistici che potrebbero raggiungere durante il corso; rendere possibili i contatti e i confronti di esperienze con altri pazienti con SSc. Il programma prevedeva sette sessioni di gruppo di 3 ore per 5 settimane. La valutazione del corso da parte dei pazienti ha rivelato che gli obiettivi generali erano stati raggiunti e l'opportunità di entrare in contatto e confrontare le proprie esperienze con quelle di altri pazienti con SSc è stata considerata come stimolante e importante. La teoria dell'autoefficacia (Bandura, 1977), base teorica del programma educativo, e il suo approccio comportamentale erano ben correlati con i metodi di trattamento e gli obiettivi del team di reumatologia, tuttavia i pazienti hanno trovato la *definizione degli obiettivi* un compito sconosciuto e il dolore e la cura della pelle erano aree che avrebbero dovuto ricevere una maggiore attenzione. Inoltre, questo programma è stato testato su un gruppo di studio rappresentativo, ma piccolo (n=6 pazienti).

Kwakkenbos e collaboratori (2011) hanno sviluppato un breve programma psicoeducativo di gruppo volto a fornire istruzione, supporto e informazioni. Il programma si componeva dei seguenti argomenti: definizione e valutazione degli obiettivi, educazione sulla malattia, educazione alla protezione delle articolazioni e sul risparmio dell'energia fisica e mentale, discussione relativa agli aspetti psicosociali della malattia ed educazione sui benefici dell'esercizio fisico; è stata anche fornita una lezione introduttiva sul Tai Chi. I moduli avevano una durata di 90 minuti ciascuno e ricoprivano 13 diversi argomenti, programmati in tre fine settimana. I risultati di questo studio rivelano due piccoli cambiamenti apportati grazie a questo intervento psico-educativo: i pazienti hanno riferito una maggiore accettazione delle limitazioni correlate alla malattia e una minore impotenza (helplessness) dopo l'intervento; non sono stati riscontrati cambiamenti nei sintomi depressivi, nel funzionamento fisico e nel coping.

Kwakkenbos e collaboratori (2014) hanno sviluppato un protocollo basato su tecniche cognitivo-comportamentali con l'obiettivo di ridurre i livelli di distress emozionale e la paura relativa alla progressione della malattia. Questo intervento face-to-face, testato su un unico caso di SSc, comprendeva un totale di 11 sessioni con uno psicologo: un primo colloquio di reclutamento, seguito da 5 sessioni incentrate sui sintomi depressivi, 4 sessioni incentrate sulla paura della progressione della malattia e un'ultima seduta sulla prevenzione delle ricadute e sulla valutazione dell'intervento. A causa della complessità della SSc e delle numerose necessità sanitarie insoddisfatte nel dominio fisico, l'intervento psicologico è stato integrato in un programma di assistenza interdisciplinare. Oltre all'intervento psicologico, il trattamento consisteva in una terapia fisica, terapia occupazionale e assistenza infermieristica specializzata, adattata alle esigenze del paziente e agli obiettivi individuali del trattamento. I risultati hanno mostrato l'efficacia di questo intervento integrato, mostrando una diminuzione nei punteggi sia della depressione che della paura della progressione

della malattia, nonostante quelli relativi alla depressione, durante la seduta di follow-up, fossero ancora al di sopra del cut-off per una possibile depressione. I cambiamenti più notevoli sono stati registrati nella diminuzione dell'affaticamento e dell'impotenza (helplessness).

Più recentemente, El Aoufy e collaboratori (2018) hanno applicato ad un campione di 28 pazienti con SSc, un programma di riduzione dello stress basato sulla mindfulness (mindfulness-based stress reduction, MBSR), protocollo sviluppato originariamente da Kabat-Zinn (2003), con l'obiettivo di promuovere la consapevolezza concentrandosi sull'esperienza presente. I numerosi benefici dell'MBSR sui sintomi delle malattie sono stati ampiamente dimostrati (Grossman, Niemann, Schmidt, & Walach, 2004). I risultati di questo studio pilota mostrano un impatto positivo su determinati aspetti della vita quotidiana come la qualità del sonno, la percezione dello stress e le strategie di autogestione. Gli autori hanno suggerito che l'MBSR potrebbe costituire un approccio di supporto favorendo ai pazienti una strategia di autogestione contro lo stress e la percezione della malattia e che potrebbe essere integrato alla terapia farmacologica e alla riabilitazione clinica dei pazienti con SSc.

Fiori e collaboratori (2018), all'interno di una coorte di pazienti con SSc, hanno valutato l'effetto dell'intervento assistito degli animali (animal-assisted intervention, AAI), un supporto complementare alle terapie tradizionali, incentrato su animali ed essere umani al fine di incrementare il funzionamento fisico, emotivo, cognitivo e sociale (Morrison, 2007). L'obiettivo era quello di testare l'efficacia dell'AAI nel miglioramento degli aspetti psicologici, ansia e dolore nella SSc. I risultati di questo studio (Fiori et al., 2018) hanno mostrato che l'AAI riduce significativamente la percezione del dolore, l'ansia, il nevroticismo e migliora anche l'interazione sociale dei pazienti; dunque questo intervento, secondo gli autori, potrebbe essere utile per consentire una migliore compliance del paziente alle terapie tradizionali.

2.9 Razionale e obiettivi dello studio

La sclerosi sistemica è una patologia autoimmune, rara, cronica e altamente invalidante, con un forte impatto sulla salute, sul benessere e sulla qualità della vita, causando grande sofferenza e persino la morte in molti pazienti. La ricerca sulla salute psicologica e comportamentale possiede un grande potenziale per migliorare il benessere generale dei pazienti affetti da SSc; tuttavia, la bassa prevalenza di questa patologia ha storicamente reso difficile tale ricerca (Thombs et al., 2010).

Ad oggi, per la sclerosi sistemica, non è stato implementato alcun trattamento psicologico volto, in primo luogo, al potenziamento del livello di benessere psicologico e, solo in secondo luogo, alla diminuzione del distress psicologico, nonostante sia stato ampiamente dimostrato che questa tipologia di interventi non-farmacologici possa aumentare direttamente il livello di benessere psicologico e diminuire indirettamente il livello di distress (ad esempio, sintomi ansiosi e depressivi) in soggetti affetti da altre malattie croniche (Iversen, Hammond, & Betteridge, 2010; Casellas-Grau, Font, & Vives, 2014; Massey et al., 2019; Zhang et al., 2019; Di Cara et al., 2022). In particolare, la Well-Being Therapy (WBT) è una strategia psicoterapeutica a breve

termine, strutturata, direttiva, orientata ai problemi, volta a potenziare o costruire (quando non presente) il benessere psicologico. L'intervento non è orientato al distress, come ad esempio nel caso della terapia cognitivo-comportamentale, ma orientato al benessere (Fava, 2016b). In studi randomizzati e controllati, la WBT si è rivelata un'efficace strategia psicoterapeutica per ridurre significativamente i tassi di recidiva negli adulti affetti da depressione (Fava, Rafanelli, Cazzaro, Conti, & Grandi, 1998), nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzata (Fava et al., 2005) e della ciclotimia (Fava, Rafanelli, Tomba, Guidi, & Grandi, 2011). La WBT potrebbe rappresentare un'utile opzione terapeutica nei soggetti con sclerosi sistemica per fornire benefici in termini di aumento del benessere psicologico e diminuzione del distress psicologico.

Il presente studio si pone, dunque, i seguenti principali obiettivi:

- Studio 1: la valutazione dello status psicologico dei pazienti affetti da SSc; la valutazione dell'eventuale presenza di diagnosi psichiatriche e sindromi psicosomatiche; la misurazione dei livelli di benessere, eutimia, distress psicologico, sofferenza e dolore mentale, rispetto a soggetti sani.
- Studio 2: la valutazione dell'efficacia della WBT, che fino ad oggi non è mai stata testata nella sclerosi sistemica, confrontandola con un gruppo di controllo basato sul treatment as usual (TAU).

Capitolo 3: Metodi

3.1 Studio 1: Studio Osservazionale Cross-Sectional

3.1.1 Descrizione del campione

Per lo studio osservazionale cross-sectional, sono stati raccolti i dati su un campione di soggetti affetti da sclerosi sistemica. I 200 partecipanti con diagnosi di sclerosi sistemica, sono stati arruolati tra i pazienti ambulatoriali e/o sottoposti a terapia infusiva presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia - dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze, Italia).

Sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione:

- età pari o superiore a 18 anni;
- capacità di intendere e di volere e interesse nel partecipare alla ricerca, come comprovato da consenso informato firmato;
- diagnosi di sclerosi sistemica, secondo i criteri di classificazione ACR/EULAR del 2013 (van den Hoogen et al., 2013).

Il gruppo di pazienti con sclerosi sistemica è stato poi confrontato con un gruppo di soggetti (n=100) reclutato dalla popolazione generale, applicando i seguenti criteri di inclusione:

- età pari o superiore a 18 anni;
- capacità di intendere e di volere e interesse nel partecipare alla ricerca, come comprovato da consenso informato firmato;
- assenza di malattie organiche croniche.

I partecipanti dei due gruppi (ratio 2:1) sono stati appaiati per sesso e per età.

3.1.2 Procedura

I soggetti con sclerosi sistemica sono stati reclutati sia tra i pazienti ambulatoriali sia tra i pazienti sottoposti a terapia infusiva presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia - dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze, Italia). I soggetti non affetti da sclerosi sistemica sono stati reclutati dalla popolazione generale. I partecipanti di entrambi i gruppi sono stati informati da uno psicologo clinico in merito alle finalità e alle procedure dello studio, raccogliendo il consenso alla partecipazione allo studio. Successivamente, tutti i partecipanti sono stati valutati da uno psicologo clinico che ha raccolto informazioni socio-demografiche e cliniche (i.e., trattamenti farmacologici/non farmacologici, storia di malattie mediche). Sono stati poi proposti strumenti standardizzati descritti successivamente. La partecipazione allo studio è stata volontaria.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana in data 10 marzo 2020.

3.1.3 Assessment

I dati *anagrafici* raccolti sui soggetti sono stati i seguenti: nome e cognome; data di nascita; sesso; lingua madre; istruzione; lavoro; stato civile; regione di residenza; cittadinanza; area residenziale.

I dati *anamnestici* raccolti sui soggetti sono stati i seguenti: diagnosi di sclerosi sistemica (se sì), indicare la gravità della SSc); cambiamento della terapia farmacologica negli ultimi tre mesi; terapia farmacologica degli ultimi tre mesi; terapia ormonale sostitutiva; attualmente in gravidanza o allattamento; ricoveri in ospedale; elenco di eventuali malattie avute in passato e/o operazioni chirurgiche; elenco di disturbi fisici attuali; allergie a farmaci e/o sostanze e quali; assunzione giornaliera di farmaci e quali; assunzione di alcolici; fumo di sigarette e quante al giorno; uso di sostanze stupefacenti e quali; assunzione di caffè e quanti al giorno; percorso psicoterapeutico attuale; percorso psicoterapeutico passato; diagnosi e/o trattamento di disturbi psichiatrici e quali; disturbi psichiatrici in famiglia; condizione medica instabile.

Lo status psicologico dei soggetti è stato valutato mediante l'utilizzo di due interviste cliniche diagnostiche: a) la Mini-International Neuropsychiatric Interview, un'intervista strutturata che consente di formulare l'eventuale diagnosi di disturbi psichiatrici secondo DSM; b) la Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research-Revised Semi-Structured Interview, un'intervista semi-strutturata che consente di formulare la diagnosi di sindromi psicosomatiche. Inoltre, ai partecipanti sono stati proposti i seguenti questionari auto-somministrati: Health Assessment Questionnaire Disability Index (per valutare il livello di disabilità fisica), 5-item World Health Organization Well-Being Index (per valutare il livello di benessere soggettivo), Psychological Well-Being Questionnaire (per valutare il livello di benessere psicologico), Euthymia Scale (per valutare il livello di eutimia), Mental Pain Questionnaire (per valutare il livello di dolore mentale), Symptom Checklist-90-Revised e Symptom Questionnaire (per valutare il livello di distress psicologico). È stato poi chiesto ai soggetti di completare un breve e semplice compito visivo denominato Pictorial Representation of Illness and Self-Measure (PRISM) che misura il carico di sofferenza associato alla malattia.

L'intero protocollo è stato somministrato in un'unica volta (tempo 0).

3.1.4 Strumenti

3.1.4.1 MINI- International Neuropsychiatric Interview

La Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998) è stata originariamente sviluppata congiuntamente dai gruppi di Sheehan (USA) e di Lecrubier (Francia) al fine di fornire una breve intervista diagnostica strutturata, che fosse anche semplice, chiara e facile da somministrare, con alta sensibilità (in grado di identificare la massima percentuale possibile di soggetti con un determinato disturbo) e specificità (in grado di escludere i soggetti senza disturbi) e compatibile con i criteri diagnostici internazionali dell'International Classification of Diseases (ICD-10) (WHO, 1992), del DSM-III-R (APA, 1987) e successivamente del DSM-IV (APA, 1994). Inoltre, è stata progettata con l'obiettivo di cogliere le più importanti varianti subsindromiche e di essere utilizzabile nella pratica clinica routinaria (sia in psichiatria che

in medicina generale) e nell'ambito di ricerca (Sheehan et al., 1998). Per mantenere la brevità dello strumento, è stata data priorità all'identificazione dei disturbi attuali. Infatti, l'intervista si concentra principalmente sulle diagnosi attuali ed esplora le diagnosi dei disturbi nel corso della vita, solo quando sono clinicamente rilevanti per il momento presente (ad esempio, un precedente episodio maniacale per la diagnosi di disturbo bipolare) (Lecrubier et al., 1997). Per la maggior parte delle sezioni diagnostiche, vengono utilizzate una o due domande di screening per escludere la diagnosi in caso di risposta negativa. Utilizzando la logica dell'albero decisionale, le risposte positive alle domande di screening vengono esplorate mediante ulteriori indagini su altri criteri diagnostici. Un punto di forza della MINI è rappresentato dalla sua struttura modulare: il modulo per ogni disturbo può essere somministrato in pochi minuti in qualsiasi ambiente clinico. Inoltre, i moduli vengono esplorati in modo ordinato ed efficiente (ad esempio, il GAD viene posto alla fine dei disturbi d'ansia e non viene esplorato se è presente un altro disturbo d'ansia) (Lecrubier et al., 1997).

Lecrubier e colleghi (1997) hanno confrontato i risultati pervenuti dalle somministrazioni della MINI (DSM-III-R) e della Composite International Diagnostic Interview (CIDI), usata come strumento gold standard. Per la maggior parte delle diagnosi, la concordanza tra le due interviste diagnostiche era buona, sia che il confronto fosse basato su un approccio diagnostico, sindromico o sintomatico. La specificità e la sensibilità erano buone per la maggior parte delle diagnosi. L'affidabilità inter-rater è risultata molto alta, con coefficienti kappa compresi tra 0.88 e 1.0. Anche l'affidabilità test-retest ha mostrato risultati accettabili che mostrano coefficienti kappa compresi tra 0.76 e 0.93 (Lecrubier et al., 1997).

Nello studio di Rossi e collaboratori (2004) è stata valutata l'affidabilità inter-rater e test-retest della versione italiana della MINI. Sia per il confronto inter-rater che per il test-retest, è stato usato il coefficiente kappa (K) di Cohen. In accordo con Landis e Koch (1977), l'affidabilità dell'*inter-rater* nella versione italiana è risultata molto alta: tutti i valori di K erano superiori a 0.73 ("buon accordo") e la maggioranza erano pari a 0.80 o superiori ("ottimo accordo"). Nonostante questi risultati, nell'affidabilità *test-retest*, invece, solo 3 dei 28 valori K erano superiori a 0.80 (indicando un eccellente accordo). Per 7 diagnosi, i valori K indicavano un "buon accordo" e per 8 diagnosi un "accordo moderato"; per le altre 11 diagnosi, i valori K erano compresi tra 0.03 a 0.36 (da "nessun accordo" a "un accordo scarso"). Le principali ragioni di queste discrepanze tra i valori K del test-retest derivano, probabilmente, dall'elevata prevalenza di pazienti che non hanno ricevuto una diagnosi psichiatrica, producendo un abbassamento di K e a causa del tempo (15 giorni) che intercorre tra il test e il retest. Molto probabilmente la MINI risulta sensibile ai cambiamenti nel tempo e ciò consente l'identificazione di piccole modifiche cliniche dei pazienti (Rossi et al., 2004).

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana 7.0.0 per il DSM-5 (Sheehan et al., 2015). La MINI è dunque un'intervista diagnostica strutturata breve, per i disturbi psichiatrici più importanti, sia del DSM-5 che dell'ICD-10. È costituita da 17 moduli, identificati con lettere, ciascuno dei quali corrispondente ad una categoria diagnostica: A) episodio depressivo maggiore e disturbo depressivo maggiore (entrambi possono essere attuale, passato, ricorrente); B) ideazione suicidaria, autolesionismo, comportamento suicidario (attuali, tentativo nel corso della vita), disturbo da comportamento suicidario (attuale, in remissione precoce);

C) episodio maniacale, episodio ipomaniacale, disturbo bipolare I, disturbo bipolare II, disturbo bipolare non altrimenti specificato, disturbo bipolare I con caratteristiche psicotiche (tutti possono essere attuali e/o passati); D) disturbo di panico (attuale, nel corso della vita); E) agorafobia (attuale); F) disturbo d'ansia sociale o fobia sociale (attuale); G) disturbo ossessivo-compulsivo (attuale); H) disturbo da stress post-traumatico (attuale); I) disturbo da uso di alcol (ultimi 12 mesi); J) disturbo da uso di sostanze eccetto l'alcol (ultimi 12 mesi); K) disturbi psicotici, disturbo dell'umore con caratteristiche psicotiche (entrambi possono essere attuali e/o nel corso della vita); L) anoressia nervosa (attuale); M) bulimia nervosa (attuale); MB) disturbo da binge-eating (attuale); N) disturbo d'ansia generalizzata (attuale); O) esclusa causa medica, organica, da uso di sostanze/farmaci; P) disturbo antisociale di personalità (nel corso della vita).

All'inizio di ciascun modulo diagnostico (eccetto per quello riguardante i disturbi psicotici), vengono presentate, in un riquadro ombreggiato, domande di screening che corrispondono ai criteri fondamentali del disturbo indagato. Alla fine di ciascun modulo, il clinico può indicare nei riquadri diagnostici se i criteri diagnostici sono soddisfatti oppure no.

3.1.4.2 Semi-Structured Interview for the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research – Revised version

L'intervista semi-strutturata per i criteri diagnostici per la ricerca in psicosomatica – versione rivisitata (DCPR-R-ISS) si basa sui criteri diagnostici rivisitati per la ricerca in psicosomatica (DCPR-R) (Fava, Cosci, & Sonino, 2017). I DCPR-R consentono l'identificazione di condizioni psicopatologiche spesso trascurate dalla nosografia tradizionale; questi criteri sono stati sviluppati con l'intento di rendere operativo lo spettro delle manifestazioni del comportamento di malattia e del distress sotto soglia sia in ambito psichiatrico che medico e possono essere utilizzati in aggiunta ai criteri del DSM (Cosci & Fava, 2016).

La DCPR-R-ISS viene somministrata nel contesto del colloquio clinico; comprende 14 sindromi e segue una struttura modulare. I 4 moduli diagnostici che la compongono sono i seguenti: stress, comportamento di malattia, manifestazioni psicologiche, personalità. Ciascun modulo comprende specifiche sindromi:

- il modulo **Stress** include la diagnosi di sovraccarico allostatico;
- il modulo **Comportamento di Malattia** comprende le diagnosi di ansia per la salute, nosofobia, ipocondria, tanatofobia, negazione di malattia, somatizzazione persistente, sintomi di conversione, reazione da anniversario;
- il modulo **Manifestazioni Psicologiche** comprende le diagnosi di sintomi somatici secondari a un disturbo psichiatrico, demoralizzazione, demoralizzazione con disperazione, umore irritabile;
- il modulo **Personalità** comprende le diagnosi di comportamento di tipo A, alestitimia.

L'intervista fa riferimento agli ultimi 6-12 mesi ed è composta da 79 item. Ciascuna sindrome è definita da specifici criteri diagnostici (DCPR-R) riportati nella colonna "Criteri", le risposte sono siglate secondo il formato SI/NO per ciascuna domanda e vengono riportate nella colonna "Risposta".

L'intervista per i DCPR, sviluppata secondo i principi clinimetrici, è stata applicata in diversi ambiti clinici, come quello cardiologico (Rafanelli et al., 2003; Sirri et al., 2012), oncologico (Grassi, Rossi, Sabato, Cruciani, & Zambelli, 2004; Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), gastroenterologico (Porcelli, De Carne, & Fava, 2000; Porcelli & De Carne, 2001), dermatologico (Picardi et al., 2006), endocrinologico (Sonino et al., 2004) e nel trapianto renale (Battaglia et al., 2018). L'intervista per i DCPR mostra avere un'eccellente affidabilità inter-rater, validità di costrutto, validità predittiva per la valutazione del funzionamento psicosociale e dell'esito del trattamento (Galeazzi, Ferrari, Mackinnon, & Rigatelli, 2004) e una buona validità concorrente (Beresnevaité, Taylor, & Bagby, 2007). Attualmente, sono pochi gli studi condotti sulla versione rivisitata della DCPR-R-ISS, che comunque mostra avere una buona validità incrementale rispetto al DSM-5 nel predire il funzionamento psicologico sia in un campione di pazienti affetti da emicrania (Cosci et al., 2020), sia in un campione di pazienti in primary care (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020), sia in un campione di soggetti anziani della popolazione generale (Mansueto, Romanazzo, & Cosci, 2022). Nel presente studio è stata utilizzata la versione italiana della DCPR-R-ISS per identificare il tasso di prevalenza delle sindromi psicosomatiche in un campione di pazienti con SSc (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

3.1.4.3 Health Assessment Questionnaire

Lo strumento denominato Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Functional Disability Index (FDI), pubblicato nel 1980 dallo Stanford Arthritis Center (Fries, Spitz, Kraines, & Holman, 1980), è un questionario auto-somministrato composto da 20 item racchiusi in 8 categorie che rappresentano un insieme completo di attività funzionali: vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere, afferrare e attività abituali. L'indice di disabilità dell'HAQ, l'HAQ-DI, valuta il livello di capacità funzionale di un paziente e include domande sui movimenti fini degli arti superiori, le attività locomotorie degli arti inferiori e le attività che coinvolgono sia gli arti superiori che inferiori. Ogni categoria contiene almeno due domande di sottocategoria specifiche. Il periodo temporale a cui fare riferimento per rispondere agli item è relativo all'ultima settimana. Ciascun item viene valutato su scala Likert a 4 punti: 0 = senza alcuna difficoltà; 1 = con qualche difficoltà; 2 = con molta difficoltà; 3 = incapace di fare. Per calcolare l'HAQ-FDI, il punteggio di sottocategoria più alto determina il valore per ciascuna categoria; gli 8 punteggi delle 8 sezioni vengono sommati e divisi per 8. I punteggi da 0 a 1 rappresentano generalmente una difficoltà da lieve a moderata, da 1 a 2 rappresentano una disabilità da moderata a grave e da 2 a 3 indicano una disabilità da grave a molto grave (Bruce & Fries, 2005). Le valutazioni delle proprietà psicometriche dell'HAQ-DI hanno fornito dimostrazioni coerenti e sostanziali della sua affidabilità e validità in molte applicazioni e in diverse popolazioni di pazienti; anche la validità di costrutto/convergente, la validità predittiva e la sensibilità al cambiamento sono state stabilite in numerosi studi osservazionali e studi clinici (Poole & Steen, 1991; Ramey, Fries, & Singh, 1996; Bruce & Fries, 2003a; Matsuda et al., 2003; Küçükdeveci, Sahin, Ataman, Griffiths, & Tennant, 2004).

L'HAQ-DI è stato originariamente sviluppato e convalidato per le popolazioni di lingua inglese negli Stati Uniti e in Canada. Da allora è stato tradotto o adattato culturalmente in più di 60 lingue o dialetti diversi, spesso con solo lievi modifiche (Bruce & Fries, 2003b).

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana dell'HAQ-FDI (Ranza et al., 1993) che, nel loro studio, dimostrano la validità e l'affidabilità di questo strumento.

3.1.4.4 Mental Pain Questionnaire

Il Mental Pain Questionnaire (MPQ; Fava, 2016a; 2016b) è uno strumento clinimetrico auto-somministrato, costituito da 10 item che valutano il dolore mentale, con un periodo temporale di riferimento relativo all'ultima settimana. Tale questionario include affermazioni sul senso di vuoto, senso di impotenza (hopelessness) e disperazione (helplessness), perdita di significato della vita e sofferenza che il dolore mentale comporta, seguendo un formato di risposta dicotomico (es. sì/no, vero/falso) (MPQ; Fava, 2016a; 2016b). Lo scoring prevede l'assegnamento di un punto ad ogni risposta affermativa (sì/vero). Il range di risposta è, dunque, compreso tra 0 e 10 punti; punteggi più alti indicano un livello più alto di dolore mentale.

L'MPQ ha mostrato buone proprietà clinimetriche quando somministrato in una popolazione clinica di 200 pazienti con emicrania, in particolare possiede sensibilità nel discriminare tra pazienti con o senza distress psicologico e validità incrementale (Svicher et al., 2019). In un altro studio (Guidi, Piolanti, Gostoli, Schamong, & Brakemeier, 2019), condotto su 200 pazienti in primary care, l'MPQ ha discriminato in modo significativo tra i pazienti che presentavano almeno una diagnosi secondo il DSM-5 o i DCPR-R e quelli che non avevano diagnosi, mostrando buona sensibilità nel discriminare tra diversi sottogruppi di pazienti.

Inoltre, sono emerse correlazioni altamente significative tra l'MPQ e strumenti etero e auto-somministrati, come la Clinical Interview for Depression, intervista clinica per la depressione (Guidi, Fava, Bech, & Paykel, 2011) e lo Psychosocial Index, strumento di screening per lo stress e altre dimensioni psicosociali (Sonino & Fava, 1998). L'MPQ correla significativamente e negativamente con l'Euthymia Scale (Carrozzino, Svicher, Patierno, Berrocal, & Cosci, 2019).

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana dell'MPQ (Fava, 2016a; 2016b).

3.1.4.5 5-item World Health Organization Well-Being Index

Il 5-item World Health Organization Well-Being Index (WHO-5) è una breve scala auto-somministrata, costituita da 5 item che misurano il benessere soggettivo (WHO, 1998). Deriva dal WHO-10 (Bech, Gudex, & Johansen, 1996) che a sua volta deriva da una scala di valutazione formata da 28 item (Warr, Banks, & Ullah, 1985), i quali sono stati selezionati dalle Zung scales per la depressione, distress e ansia così come dal General Health Questionnaire e dalla Psychological General Well-Being Scale (Bech, 1993). Dunque, sia la scala con 28 item che il WHO-10 includono elementi formulati in modo negativo, per riflettere i sintomi di depressione e

angoscia, sia elementi formulati in modo positivo, che riflettono il benessere (Warr, Banks, & Ullah, 1985; Bech, Gudex, & Johansen, 1996). Poiché l'OMS considera il benessere come un altro termine per descrivere la salute mentale, il WHO-5 contiene unicamente item caratterizzati da espressioni positive (Bech, 1999). Il periodo temporale a cui fare riferimento per rispondere agli item è relativo agli ultimi 14 giorni. Ciascuno dei 5 item viene valutato su scala Likert a 6 punti, da 0 (mai) a 5 (sempre); il punteggio grezzo è compreso, quindi, in un range da 0 (assenza di benessere) a 25 (massimo benessere). Poiché le scale che misurano la qualità della vita correlata alla salute sono convenzionalmente tradotte su un punteggio percentuale compreso tra 0 e 100, viene suggerito di moltiplicare il punteggio grezzo per 4 per ottenere il punteggio totale di questa scala (Topp, Østergaard, Søndergaard, & Bech, 2015).

Dal momento della sua pubblicazione, il WHO-5 è stato tradotto in più di 30 lingue ed è stato utilizzato in studi di ricerca in tutto il mondo (Topp, Østergaard, Søndergaard, & Bech, 2015). Questo strumento ha validità e sensibilità adeguate sia come strumento di screening per la depressione (Löwe et al., 2004) che come misura di esito negli studi clinici (Hoffman et al., 2012) ed è stata applicata con successo come scala generica per il benessere in un'ampia gamma di campi di studio (Sisask, Värnik, Kolves, Konstabel, & Wasserman, 2008; Schneider et al., 2010; Elholm, Larsen, Hornnes, Zierau, & Becker, 2011; Gao et al., 2014; Nicolucci et al., 2014).

È stata anche eseguita una valutazione clinimetrica del WHO-5 da parte di un gruppo di esperti nel campo della qualità della vita correlata alla salute (Hall, Krahn, Horner-Johnson, & Lamb, 2011). Questo gruppo ha valutato 85 diversi questionari e ha riscontrato che 20 di questi erano "accettabili". In termini di validità clinimetrica, il WHO-5 è stato inserito al primo posto tra le 20 scale poiché su questa scala è assente qualsiasi sovrapposizione importante con aspetti specifici correlati alla malattia e effetti collaterali del trattamento farmacologico. In altre parole, WHO-5 è una scala "pura" per la misurazione del benessere generale (Hall, Krahn, Horner-Johnson, & Lamb, 2011). Nella loro review sistematica della letteratura, Topp, Østergaard, Søndergaard e Bech (2015) sottolineano la validità predittiva del WHO-5, ovvero la capacità di una scala nel predire la risposta al trattamento e gli esiti del paziente (Bech, 2016a): i pazienti con disturbi cardiovascolari che riportavano un punteggio WHO-5 inferiore a 50, avevano tassi di mortalità significativamente più alti rispetto a quelli con un punteggio ≥ 50 . Viene sottolineata anche la validità di costrutto del WHO-5, analizzata mediante la Teoria di Risposta agli item (Rasch, 2012) sia nei giovani (Blom, Bech, Hogberg, Larsson, & Serlachius, 2012) che negli anziani (Lucas-Carrasco, Allerup, & Bech, 2012), confermando che i 5 item costituiscono una scala unidimensionale, dove ciascun item aggiunge informazioni uniche contribuendo alla misurazione del livello di benessere.

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana del WHO-5 (WHO, 1998).

3.1.4.6 Euthymia Scale

L'Euthymia Scale (ES; Fava & Bech, 2016) è un breve questionario auto-somministrato, composto da 10 item che valutano l'eutimia. Cinque dei dieci item derivano dal WHO-5, mentre gli altri sono stati formulati

appositamente per questo strumento e incorporano la concettualizzazione di Jahoda (1958) dell'equilibrio individuale tra le forze psichiche (flessibilità psicologica, coerenza, resilienza).

Ciascun item della versione originale dell'ES prevede un format di risposta dicotomico (vero/falso), con un punteggio totale che varia da 0 a 10, assegnando un punteggio di 1 per ogni risposta vera e di 0 per ogni risposta falsa (Fava & Bech, 2016). Successivamente, è stata proposta una versione dell'ES su scala Likert a 6 punti, da 1 (fortemente in disaccordo) a 6 (fortemente in accordo) (Carrozzino et al., 2021a). Il punteggio totale (range 10-60) si ottiene sommando i punteggi assegnati a ciascun item; punteggi più alti indicano livelli più elevati di eutimia. È stato riscontrato che quest'ultima versione dell'ES possieda le proprietà clinimetriche di validità di costrutto e sensibilità (Carrozzino et al., 2021a), ed è stata utilizzata nel presente studio.

Un recentissimo e multicentrico studio cross-sectional (Carrozzino et al., 2022) conferma l'eccellente sensibilità di questa scala anche nella sua versione in lingua danese, polacca e giapponese suggerendone il suo utilizzo per discriminare tra soggetti con differenti livelli di eutimia, in linea con due precedenti ricerche che suggeriscono l'utilizzo dell'ES come strumento di screening anche per la depressione (Sasaki, Carrozzino, & Nishi, 2021; Zhang, Wang, Carrozzino, & Yuan, 2022).

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana dell'ES (Carrozzino et al., 2021a).

3.1.4.7 Psychological Well-Being scales

Le Psychological Well-Being scales (PWB) costituiscono un questionario auto-somministrato, composto da 84 item che valutano il benessere psicologico (Ryff, 1989). Nello specifico, il questionario valuta le sei dimensioni che compongono il benessere psicologico, individuate da Carol Ryff (1989): autonomia, padronanza ambientale, relazioni positive con gli altri, crescita personale, scopo nella vita, auto-accettazione. Le risposte agli item sono formulate su scala Likert a 6 punti, da 1 (fortemente in disaccordo) a 6 (fortemente in accordo); alcuni item sono formulati negativamente, per cui nel processo di scoring i punteggi di tali item *reverse* necessitano di essere invertiti prima di essere sommati al fine di ottenere il punteggio totale di questa scala (range 84-504). Inoltre, è possibile calcolare il punteggio delle singole 6 scale, che corrispondono alle 6 dimensioni precedentemente menzionate, sommando gli item che le compongono (il punteggio totale di ogni scala è compreso tra 14 e 84); punteggi più alti indicano punteggi più elevati per ciascuna dimensione.

Il presente questionario è stato utilizzato in molteplici ricerche. Alcuni studi mostrano che le sei dimensioni variano a seconda dell'età, del sesso e del livello culturale (Ryff, 1989; Ryff & Keyes, 1995). Altri studi hanno esplorato la relazione del benessere psicologico con i tratti di personalità (Schmutte & Ryff, 1997), con il processo di invecchiamento (Heidrich & Ryff, 1993), con i cambiamenti di vita (Kling, Ryff, & Essex, 1997; Kwan, Love, Ryff, & Essex, 2003), eventi di vita stressanti e resilienza (Ryff, Love, Essex, & Singer, 1998). In psichiatria clinica, alcune indagini hanno documentato livelli alterati di benessere psicologico nei pazienti con disturbi affettivi in remissione (Rafanelli et al., 2000; Fava et al., 2001; Ruini et al., 2002).

Nella presente ricerca, è stata utilizzata la versione in lingua italiana validata da Ruini, Ottolini, Rafanelli, Ryff e Fava (2003) che mostra buone proprietà psicometriche: per l'attendibilità al test-retest, i coefficienti di Pearson presentano valori buoni per tutte le scale, con un range compreso tra 0.21 e 0.82 ($p < 0.01$). Il questionario mostra anche una buona sensibilità clinica (Rafanelli et al., 2000).

3.1.4.8 Symptom Questionnaire

Il Symptom Questionnaire (SQ) è un questionario auto-somministrato, composto da 92 item la cui risposta segue un format dicotomico (sì/no o vero/falso); il focus temporale è relativo all'ultima settimana (Kellner, 1976). L'SQ è costituito da 4 scale denominate *ansia*, *depressione*, *sintomi somatici* e *ostilità*. Ciascuna scala può essere suddivisa in due sotto-scale (per un totale di 8 sotto-scale): una sotto-scala dei *sintomi*, costituita da elementi che indicano i sintomi ($n=17$ item per ciascuna sotto-scala, per un totale di 68 item) e una sotto-scala del *benessere*, costituita da elementi che indicano il benessere ($n=6$ item per ciascuna sottoscala, per un totale di 24 item) (Kellner, 1976). Quindi ciascuna delle principali scale include item sia della sotto-scala sintomi che della sotto-scala benessere. Le scale e le sotto-scale possono essere valutate separatamente e la somma dei 4 punteggi delle 4 scale principali produce un punteggio totale di distress (Fava et al., 1983; Benasi, Fava, & Rafanelli, 2020). Viene assegnato un punteggio pari a 1 a ciascun item *sintomo* a cui viene data risposta affermativa e a ciascun item *benessere* a cui viene data risposta negativa, mentre un punteggio pari a 0 viene assegnato a ciascun item *sintomo* a cui viene data risposta negativa e a ciascun item *benessere* a cui viene data risposta affermativa. Il punteggio massimo per ciascuna sotto-scala sintomo è pari a 17, mentre per ciascuna sotto-scala benessere è pari a 6. Punteggi più elevati indicando un punteggio di distress più alto (Kellner, 1976).

L'SQ è stato tradotto in diverse lingue e utilizzato per valutare livelli di distress e benessere in popolazioni cliniche e non cliniche e come variabile di esito per testare l'efficacia degli interventi farmacologici e psicologici. Negli studi longitudinali, la scala è stata utilizzata per rilevare cambiamenti significativi nella sintomatologia (Benasi, Fava, & Rafanelli, 2020).

L'SQ ha mostrato una validità discriminante particolarmente elevata, essendo in grado di differenziare sensibilmente, ad esempio, i pazienti in remissione con sintomi affettivi residui dai soggetti sani (Rafanelli et al., 2000; Fava et al., 2001; Grandi, Fabbri, Panattoni, Gonnella, & Marks, 2006). La validità concorrente dell'SQ è stata esaminata con altre scale di autovalutazione che misurano il distress psicologico; almeno una delle scale dei sintomi SQ correla significativamente e positivamente con scale che misurano costrutti simili sul Profile of Mood States (McNair, Lorr, & Droppleman, 1971), il Trauma Symptom Inventory (Briere, 1995), l'Hopkins Symptom Checklist (Derogatis, Lipman, Rickels, Uhlenhuth, & Covi, 1974) e il Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Radloff, 1977); in questi studi, i coefficienti di correlazione variavano da 0,39 a 0,93 (Benasi, Fava, & Rafanelli, 2020).

La validità predittiva dell'SQ è stata testata in numerosissimi studi (Benasi, Fava, & Rafanelli, 2020). Ad esempio, nei pazienti affetti da diverse condizioni mediche, punteggi più elevati di distress all'SQ predicavano significativamente esiti di salute peggiori, come maggiore disabilità, sintomatologia, ospedalizzazione e uso di farmaci (Clough, 1991; Kellner, Samet, & Pathak, 1992; Jette & Downing, 1996; Hollifield, Paine, Tuttle, & Kellner, 1999).

Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione in lingua italiana validata da Fava e collaboratori (1983) che nel loro studio confermano la validità e la sensibilità clinica di questo strumento.

3.1.4.9 Symptom Checklist-90-Revised

La Hopkins Symptom Checklist (HSCL), questionario auto-somministrato che valuta i sintomi del distress psicologico, è stata originariamente sviluppata da Parloff, Kelman e Frank (1954) per essere utilizzata come misura di esito negli studi di psicoterapia con pazienti depressi o ansiosi. Nel corso degli anni, l'HSCL è stata modificata e ampliata diverse volte (Strand, Dalgard, Tambs, & Rognerud, 2003; Olsen, Mortensen, & Bech, 2004). La versione SCL-90 (Bech, 1993; Derogatis & Cleary, 1977; Lipman, 1986) è stata successivamente rivista da Derogatis (1994; 2008) prendendo il nome di Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), composta da due item di *ansia* che, rispetto alla versione precedente, hanno subito alcune modifiche (Bech, 2012).

L'SCL-90-R è, dunque, una scala auto-somministrata, composta da 90 item che valutano la gravità auto-risportata dei sintomi psicopatologici (Derogatis, 1994; 2008). Ciascun item dell'SCL-90-R viene misurato in termini di quanto il sintomo abbia infastidito o angosciato l'individuo stesso e viene valutato su una scala Likert a 5 punti: 0 = per niente, 1 = poco, 2 = moderatamente, 3 = abbastanza, 4 = estremamente. Il periodo temporale a cui far riferimento per rispondere agli item riguarda l'ultima settimana. Le 9 sotto-scale dell'SCL-90-R che, tuttavia, coprono solo 83 dei 90 item inclusi riflettono le seguenti dimensioni: somatizzazione, ossessivo-compulsivo, sensibilità interpersonale, depressione, ansia, ostilità, ansia fobica, ideazione paranoide e psicoticismo. Oltre alle 9 sotto-scale convenzionali, un punteggio totale globale che copre tutte le 90 voci costituisce il Global Severity Index (GSI), indice del distress psicologico complessivo; alti punteggi riflettono alti livelli di distress psicopatologico nonché una maggiore gravità dei sintomi auto-riferiti (Derogatis, 2008).

Molti studi confermano la buona coerenza interna di questo strumento (Ransom, Ashton, Windover, & Heinberg, 2010), l'affidabilità (Schmitz et al., 2000; Martinez, Stillerman, & Waldo, 2005), la validità di costrutto (Urbán et al., 2014), la validità concorrente, sensibilità, specificità (Schmitz et al., 2000). Un altro studio sottolinea che l'SCL-90-R sia anche uno strumento di screening con una buona sensibilità clinimetrica (Carrozzino et al., 2021b). Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione italiana dell'SCL-90-R (Prunas, Sarno, Preti, Madeddu, & Perugini, 2012).

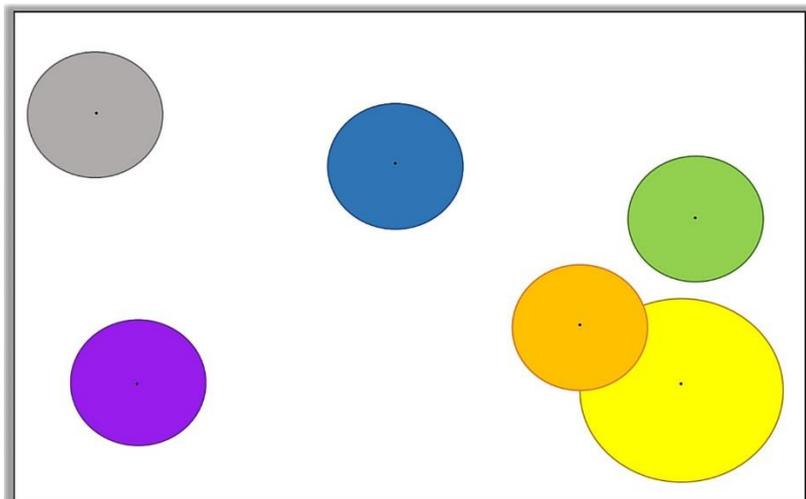
3.1.4.10 Pictorial Representation of Illness and Self-Measure

Il Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) è uno strumento visivo sviluppato al fine di valutare e quantificare il carico di sofferenza dovuta alla malattia o, in alternativa, l'invasività della malattia nella vita di un paziente (Büchi, Sensky, Sharpe, & Timberlake, 1998). Il PRISM è un breve e semplice compito in cui viene richiesto al paziente di posizionare dischi che rappresentano diversi aspetti della loro vita, inclusa la malattia, in relazione a un disco che rappresenta il "sé". Nella pratica, ai partecipanti viene mostrato una lavagna magnetica bianca, formato A4 (21×29,7 cm), con un disco giallo, di 7 cm di diametro, fissato nell'angolo in basso a destra. Al paziente viene chiesto di immaginare che la lavagna rappresenti la sua vita così com'è attualmente e il disco giallo rappresenti il suo "sé". Al paziente viene quindi consegnato un disco rosso, di 5 cm di diametro, e gli viene chiesto di immaginare che tale disco rappresenti la sua malattia e gli viene chiesto: "dove metteresti il disco della malattia nella tua vita in questo momento?". La principale misura di esito del PRISM viene chiamata "separazione sé-malattia" (self-illness separation; SIS), ovvero la distanza in centimetri tra i centri del disco del sé e del disco della malattia (range SIS: 0–27 cm); valori più piccoli rappresentano una maggiore sofferenza (Büchi, Sensky, Sharpe, & Timberlake, 1998). Per uso terapeutico possono essere utilizzati ulteriori dischi colorati che possono rappresentare altri aspetti importanti della vita del paziente (es. famiglia, lavoro, hobby, amici; Büchi & Sensky, 1999).

Il PRISM è stato applicato in vari contesti di malattie croniche; queste ricerche mostrano che il PRISM sia una misura di sofferenza valida e affidabile, ad esempio nei pazienti dermatologici ospedalizzati (Mühleisen et al., 2009), nei pazienti affetti da orticaria cronica (Töndury et al., 2011), oppure nei pazienti con dolore cronico non oncologico, in cui è stata misurata non solo l'influenza della malattia, ma anche di altri aspetti: lavoro, famiglia, rapporto col partner, momenti di svago (Kassardjian, Gardner-Nix, Dupak, Barbati, & Lam-McCulloch, 2008). In un altro studio (Büchi et al., 2002), la validazione del PRISM è stata effettuata in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, artrite reumatoide e LES ed è stato utilizzato solo il disco della malattia; gli autori hanno scoperto che il PRISM aveva una buona di validità di contenuto, affidabilità test-retest e correlava in modo significativo con diverse misure della gravità della malattia e della qualità della vita (tra cui lo Short-Form 36, l'HADS e la Sense of Coherence scale).

Nella presente ricerca è stata utilizzata una versione cartacea del PRISM. Oltre a misurare l'influenza della malattia (SSc) sulla vita del paziente, è stato misurato l'impatto delle seguenti variabili: dolore fisico, lavoro, sentirsi in pace, attività di tempo libero (Figura 5).

Figura 5. PRISM (Büchi, Sensky, Sharpe, & Timberlake, 1998)



3.1.5 Analisi Statistiche

Sia per i pazienti affetti da sclerosi sistemica sia per i soggetti sani, è stata condotta un'analisi descrittiva relativamente alle variabili socio-demografiche ed anamnestiche, ai disturbi mentali, alle sindromi psicosomatiche, alle variabili cliniche misurate con strumenti self-report; per le variabili categoriali sono state calcolate frequenze e percentuali, per le variabili continue è stata calcolata la media e la deviazione standard. In secondo luogo, il gruppo di pazienti con SSc (n=200) e il gruppo di soggetti sani (n=100) sono stati confrontati rispetto a variabili categoriali, utilizzando il test del chi-quadrato (χ^2), mentre per le variabili continue è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti, dopo aver verificato, mediante il test di Shapiro-Wilk, che la distribuzione non fosse normale. Successivamente, sono stati condotti modelli di regressione lineare semplice con la variabile condizione SSc Vs. *sani* come variabile dipendente, mentre come variabili indipendenti sono stati utilizzati i punteggi totali degli strumenti auto-somministrati come HAQ-DI, MPQ, WHO-5 e i punteggi di ciascuna delle scale che compongono il PWB, delle sotto-scale della SCL-90-R, delle scale del SQ, delle dimensioni del PRISM (sentirsi in pace, dolore fisico, tempo libero). Sono stati quindi identificati cinque differenti modelli di regressione logistica multivariata, al fine di individuare quali fossero i fattori predittivi della condizione SSc rispetto allo status di soggetto sano, relativamente a: a) benessere psicologico, misurato con le scale del PWB; b) sintomatologia e distress psicologico, misurati con le sotto-scale della SCL-90-R; c) sintomatologia, misurata con le scale del SQ; d) disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), dolore fisico (PRISM); e) benessere psicologico (WHO-5), sentirsi in pace (PRISM), tempo libero (PRISM). Questi modelli sono stati aggiustati per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. Successivamente, è stato preso in considerazione il gruppo costituito dai pazienti con SSc (n=200) ed è stato suddiviso in due gruppi in base alla variabile *benessere soggettivo*, misurata con il WHO-5 (cutoff < 13) (Topp,

Østergaard, Søndergaard, & Bech, 2015; Halliday et al., 2017), che consente di individuare sia i soggetti con basso benessere e a rischio di depressione sia i soggetti con alto benessere e non a rischio di depressione. I due gruppi (SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere) sono stati confrontati utilizzando il test del chi quadrato per le variabili categoriali e il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti per le variabili continue con distribuzione non normale. Successivamente, sono stati calcolati modelli di regressione lineare semplice con la variabile continua WHO-5 (punteggio totale 0-25) come variabile dipendente, mentre come variabili indipendenti sono stati utilizzati i punteggi totali degli strumenti auto-somministrati come HAQ-DI e MPQ, e i punteggi di ciascuna delle scale che compongono il PWB, delle sotto-scale della SCL-90-R, delle scale del SQ, delle dimensioni del PRISM (malattia, sentirsi in pace, dolore fisico, tempo libero). Sono stati quindi identificati cinque differenti modelli di regressione logistica multivariata, al fine di individuare quali fossero i fattori predittivi della condizione SSc e basso benessere rispetto alla condizione SSc e alto benessere, relativamente a: a) benessere psicologico, misurato con le scale del PWB; b) sintomatologia e distress psicologico, misurati con le sotto-scale della SCL-90-R; c) sintomatologia, misurata con le scale del SQ; d) disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), dolore fisico (PRISM); e) benessere psicologico (WHO-5), sentirsi in pace (PRISM), tempo libero (PRISM). Questi modelli di regressione sono stati aggiustati per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R.

Le analisi sono state eseguite tramite IBM SPSS, versione 26. Il livello di significatività è stato fissato per $p \leq 0.05$.

3.2 Studio 2: Trial Randomizzato Controllato

3.2.1 Descrizione del campione

I partecipanti (n=32) sono stati arruolati tra i pazienti ambulatoriali e/o sottoposti a terapia infusiva presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia - dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze, Italia). Sono stati applicati gli stessi criteri di inclusione dello Studio 1: età pari o superiore a 18 anni; capacità di intendere e di volere e interesse nel partecipare alla ricerca, come comprovato da consenso informato firmato; diagnosi di sclerosi sistemica, secondo i criteri di classificazione ACR/EULAR del 2013 (van den Hoogen et al., 2013). In questo studio, sono stati però applicati anche i seguenti criteri di esclusione:

- co-occorrenza di disturbo/i psichiatrico/i secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali, quinta edizione (DSM-5) (APA, 2013), come diagnosticato/i tramite la Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998);
- attualmente in psicoterapia;
- cambiamento del trattamento farmacologico (compresi i farmaci psicotropi) negli ultimi tre mesi;

- ogni altra condizione che, a giudizio degli Sperimentatori, potesse alterare la capacità del paziente di seguire le procedure dello studio.

I partecipanti idonei e che hanno aderito al trial sono stati assegnati in modo casuale a due condizioni:

- il gruppo sperimentale (n=16), che ha ricevuto il trattamento denominato Well-Being Therapy;
- il gruppo treatment-as-usual (TAU) (n=16), che non ha ricevuto nessun intervento psicoterapeutico.

I due gruppi sono stati appaiati per sesso, età e gravità di sclerosi sistemica (lcSSc e dcSSc).

3.2.2 Procedura

I soggetti con sclerosi sistemica sono stati reclutati sia tra i pazienti ambulatoriali sia tra i pazienti sottoposti a terapia infusiva presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia - dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze, Italia) da uno psicologo clinico che li ha informati in merito alle finalità e alle procedure dello studio, raccogliendo il consenso alla partecipazione. Successivamente, tutti i partecipanti sono stati valutati da uno psicologo clinico che ha raccolto informazioni socio-demografiche e cliniche (i.e., trattamenti farmacologici/non farmacologici, storia di malattie mediche), come specificato al paragrafo 3.1.3. Sono quindi stati proposti strumenti specifici descritti al paragrafo 3.1.4. La partecipazione allo studio è stata volontaria.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana in data 10 marzo 2020. La presente ricerca è stata registrata su ClinicalTrials.gov (NCT04212247).

3.2.3 Assessment

I dati *anagrafici e anamnestici*, raccolti sui soggetti, sono descritti al paragrafo 3.1.3.

Lo status psicologico dei soggetti è stato valutato mediante l'utilizzo di due interviste cliniche diagnostiche, descritte al paragrafo 3.1.4, così come i questionari auto-somministrati che sono stati loro proposti.

In seguito alla somministrazione del protocollo al tempo 0, i pazienti con SSc idonei e che avevano acconsentito a partecipare al trial clinico sono stati assegnati in modo casuale a una delle due condizioni (WBT Vs. TAU; ratio 1:1) attraverso randomizzazione a blocchi di dimensione due. I due gruppi sono stati appaiati per sesso, età, e gravità di SSc (limitata Vs. diffusa).

- Il protocollo di WBT è stato somministrato sulla base di una versione manualizzata (Fava, 2016b): 8 sessioni individuali, della durata di 45-60 minuti ciascuna, si sono svolte a settimane alterne.

I 16 soggetti appartenenti a questo gruppo, sono stati rivalutati alla fine della sessione 4 di trattamento (tempo 1), alla fine della sessione 8 di trattamento (tempo 2) e al follow-up a 3 mesi (tempo 3) e a 6 mesi (tempo 4). Nello specifico, al T1, sono stati somministrati i questionari auto-somministrati e il PRISM. Inoltre, per consentire al terapeuta di valutare il livello complessivo di cambiamento dopo

l'inizio della WBT, è stata somministrata la Kellner Scale (1972). Al T2, sono state somministrate le due interviste cliniche (MINI e DCPR-R-SSI), la scala di Kellner, i questionari auto-somministrati, il PRISM, e due questionari che valutano il livello di soddisfazione dell'individuo, la credibilità del trattamento e l'aspettativa di miglioramento. Nelle sessioni di follow-up (T3 e T4) sono stati somministrati la scala di Kellner, i questionari auto-somministrati, il PRISM.

- Il gruppo di confronto, TAU, include 16 pazienti affetti da sclerosi sistemica che proseguono con la terapia farmacologica e/o infusiva di routine senza ricevere alcun tipo di trattamento psicoterapeutico. In seguito alla valutazione effettuata al T0, questi soggetti sono stati rivalutati a distanza di 2 mesi (T1) e di 4 mesi (T2) dalla prima valutazione (T0). Per questioni temporali, non è stato possibile effettuare con alcuni di questi soggetti il follow-up a 3 e/o a 6 mesi. Al T1, sono stati somministrati i questionari auto-somministrati e il PRISM. Al T2, sono state somministrate le due interviste cliniche (MINI e DCPR-R-SSI), i questionari auto-somministrati, il PRISM. Al T3 sono stati somministrati i questionari auto-somministrati e il PRISM.

3.2.4 Strumenti

Come per lo studio 1, anche per il presente studio sono stati applicati gli stessi strumenti, descritti al paragrafo 3.1.4. Inoltre, ai partecipanti del gruppo WBT sono stati somministrati gli strumenti descritti di seguito.

3.2.4.1 Kellner Scale

Per consentire al terapeuta di valutare il livello complessivo di cambiamento dopo l'inizio della WBT, viene somministrata la Kellner Scale (1972). Questo strumento auto-somministrato utilizza una scala a 9 punti, dove 9 corrisponde a "molto peggio" fino ad arrivare a 1 "molto meglio" (Figura 6).

Figura 6. Kellner Scale (1972)

Molto Peggio		Peggio		Nessun cambiamento		Meglio		Molto meglio
9	8	7	6	5	4	3	2	1

3.2.4.2 Client Satisfaction Questionnaire-8

Il Client Satisfaction Questionnaire-8 (CSQ-8) (Larsen, Attkisson, Hargreaves, & Nguyen, 1979) è un questionario autosomministrato, composto da 8 item che indagano il livello di soddisfazione dei partecipanti alla ricerca. È una survey strutturata, i cui item vengono valutati su scala Likert a 4 punti, dove 1 corrisponde a

“bassa soddisfazione” fino ad arrivare a 4 che indica “alta soddisfazione”. Il punteggio totale è dato dalla somma dei punteggi assegnati a ciascuna risposta e quindi compreso tra 8 e 32, con punteggi alti che indicano maggiore soddisfazione. È stato riscontrato che il CSQ-8 ha un'elevata coerenza interna e validità concorrente in contesti ambulatoriali di salute mentale (Larsen, Attkisson, Hargreaves, & Nguyen, 1979; De Wilde & Hendriks, 2005).

3.2.4.3 Credibility Expectancy Questionnaire

Il Credibility Expectancy Questionnaire (CEQ) (Deville & Borkovec, 2000) è un questionario auto-somministrato, composto da 6 item che valutano la credibilità del trattamento e l'aspettativa di miglioramento. I primi 3 item appartengono al fattore di “credibilità” e gli altri 3 item al fattore “aspettativa”. Il CEQ utilizza 2 scale di valutazione, una su scala Likert a 9 punti da 1 (per niente) a 9 (molto) e un'altra da 0% (per niente) a 100% (molto), e quindi le valutazioni in percentuali sono soggette a una trasformazione con un minimo di 1 e un massimo di 9. Il punteggio totale di ciascuno dei due fattori è compreso tra 3 e 27. Il CEQ ha buone proprietà psicometriche (coerenza interna e affidabilità test-retest) (Deville & Borkovec, 2000) ed è stata confermata anche la sua struttura a 2 fattori di credibilità e aspettativa del costrutto (Smeets et al., 2008).

3.2.5 Well-Being Therapy

3.2.5.1 Struttura e obiettivi della Well-Being Therapy

La Well-Being Therapy (WBT) è una strategia psicoterapeutica a breve termine che si estende da 8 a 16-20 sessioni, che possono svolgersi con cadenza settimanale o bisettimanale; la durata di ciascuna sessione può variare da 45 a 60 minuti (Fava, 2016b). La WBT può essere utilizzata anche in combinazione sequenziale con altre strategie psicoterapeutiche, in particolare con la terapia cognitivo comportamentale (*cognitive behavior therapy*, CBT), e in questo caso il numero di sessioni può essere ridotto a 4-6 (Fava, 2016b).

La WBT si basa sul modello di benessere psicologico che era stato originariamente sviluppato da Marie Jahoda (1958) e poi rielaborato da Carol Ryff (1989), che è stato selezionato sulla base della sua facile applicabilità a popolazioni cliniche (Rafanelli et al., 2000; Fava et al., 2001). La WBT è strutturata, direttiva, orientata ai problemi e basata su un modello educativo (Ruini & Fava, 2015). Inizialmente la WBT mirava ad aumentare e potenziare il benessere psicologico dell'individuo, successivamente il suo obiettivo è stato affinato nel raggiungimento di uno stato di eutimia, il sesto criterio di salute mentale identificato da Jahoda (1958). La WBT è una tecnica che enfatizza l'auto-osservazione (Emmelkamp, 1974) con l'uso di un diario strutturato, l'interazione tra paziente e terapeuta e gli homework, in accordo con il concetto di self-therapy (Fava, 2016b). La fase iniziale riguarda la valutazione clinica seguita dall'auto-osservazione del benessere psicologico. Una volta riconosciute adeguatamente le istanze di benessere, il paziente è incoraggiato ad identificare pensieri, convinzioni e comportamenti che portano all'interruzione prematura del benessere (fase intermedia). La parte

finale riguarda la ristrutturazione cognitiva delle dimensioni disfunzionali del benessere psicologico e la sfida che le esperienze ottimali possono comportare (Fava, 2016b). Durante le sessioni iniziali, il terapeuta svolge un ruolo più attivo, poi aiuta gradualmente il paziente a fare buon uso delle tecniche psicoterapeutiche nella vita di tutti i giorni per raggiungere un funzionamento ottimale di benessere (Guidi, Rafanelli, & Fava, 2018). Sebbene sia stata originariamente sviluppata come terapia individuale, Fava (2016b) ha suggerito che la WBT potrebbe essere efficace anche in un format di gruppo, poiché gli individui potrebbero aiutarsi a vicenda condividendo il significato personale di benessere e le circostanze ottimali che portano al benessere.

3.2.5.2 Principali caratteristiche della Well-Being Therapy

- *Monitoraggio del benessere psicologico in un diario.* I pazienti sono incoraggiati a identificare gli episodi di benessere, che si verificano nella loro quotidianità, e a inserirli in un contesto situazionale. Viene chiesto loro di riportare in un diario strutturato le circostanze in cui si verificano i loro episodi di benessere, valutandoli su una scala da 0 a 100, dove 0 indica l'assenza di benessere e 100 il benessere più intenso che potrebbe essere vissuto (Fava, 2016a; 2016b). Tale ricerca implica anche la messa in atto delle esperienze ottimali (Csikszentmihalyi & Csikszentmihalyi, 1988).
- *Identificazione della bassa tolleranza al benessere attraverso la ricerca di pensieri automatici.* Una volta che le istanze di benessere vengono adeguatamente riconosciute, il paziente è incoraggiato a identificare pensieri e convinzioni che portano a un'interruzione prematura del benessere (pensieri automatici), come avviene nella terapia cognitiva (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Il meccanismo che innesca l'auto-osservazione è, tuttavia, differente, in quanto nella WBT si basa sul benessere anziché sul distress.
- *Esposizione comportamentale.* Il terapeuta può anche rafforzare e incoraggiare attività che possono suscitare benessere ed esperienze ottimali (ad esempio, assegnando il compito di intraprendere particolari attività piacevoli per un certo tempo ogni giorno). Tale rinforzo può anche comportare l'assegnazione di compiti graduati (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979), con particolare riferimento all'esposizione a situazioni temute o difficili che il paziente tende ad evitare. Viene enfatizzata la sfida che le esperienze ottimali possono comportare, in quanto è attraverso questa sfida che può aver luogo la crescita e il miglioramento di sé.
- *Ristrutturazione cognitiva utilizzando specifici modelli di benessere psicologico.* Il monitoraggio del decorso degli episodi di benessere consente al terapeuta di identificare specifiche compromissioni (livelli eccessivamente bassi o alti) nelle dimensioni del benessere psicologico, secondo il framework concettuale di Jahoda (1958) e Ryff (1989). In tal modo, il paziente può diventare in grado di identificare prontamente i momenti di benessere, essere consapevole delle interruzioni delle sensazioni di benessere (cognizioni), utilizzare tecniche cognitivo-comportamentali per affrontare queste interruzioni e perseguire con le sue esperienze ottimali.

- *Focus individualizzato ed equilibrato*. I pazienti non sono semplicemente incoraggiati a perseguire i livelli più alti possibili di benessere psicologico in tutte le dimensioni, come si riscontra nella maggior parte degli interventi positivi (Quoidbach, Mikolajczak, & Gross, 2015), ma ad ottenere un funzionamento equilibrato, riassunto sotto la rubrica dell'eutimia (Fava & Bech, 2016). Come hanno sottolineato Wood e Tarrier (2010), le caratteristiche del benessere non sono né positive né negative e spesso esistono sullo stesso continuum, interagendo tra loro. Il loro impatto dipenderà dalla situazione specifica e dall'interazione con il distress concomitante e con altri aspetti psicologici. Questo benessere ottimale e bilanciato potrebbe essere diverso da paziente a paziente, in base a fattori quali tratti della personalità, ruoli sociali, contesti culturali e sociali. Di conseguenza, il focus della WBT è altamente personalizzato e adattato alle caratteristiche e alle esigenze individuali specifiche (Guidi & Fava, 2021).

3.2.5.3 Applicazioni cliniche della Well-Being Therapy

La WBT è stata testata in una serie di trial controllati, principalmente come trattamento aggiuntivo (Fava, Rafanelli, Cazzaro, Conti, & Grandi, 1998; Fava, Rafanelli, Grandi, Conti & Belluardo, 1998; Fava et al., 2005; Ruini, Belaise, Brombin, Caffo, & Fava, 2006; Ruini et al., 2009; Moeenizadeh & Salagame, 2010; Tomba et al., 2010; Fava, Rafanelli, Tomba, Guidi, & Grandi, 2011). A differenza di molte altre strategie psicoterapeutiche, non è stata concepita come una cura per i disturbi mentali, ma come specifico strumento terapeutico da inserire in un piano terapeutico. Come indicazione generale, è difficile applicare la WBT come trattamento di prima linea di un disturbo psichiatrico acuto. Potrebbe essere più adatto per trattamenti di seconda o terza linea. La maggior parte dei pazienti osservati nella pratica clinica presentano disturbi psichiatrici complessi e cronici (Fava, Rafanelli, & Tomba, 2012), quindi è improbabile che un ciclo di trattamento sia sufficiente per ottenere una remissione duratura e soddisfacente. Inoltre, la WBT non è stata concepita per essere utilizzata in tutti i pazienti che soddisfano criteri diagnostici specifici, ma dovrebbe seguire il ragionamento clinico e la formulazione del caso, e questo è facilitato dall'uso della stadiazione e della macroanalisi (Fava, 2016b).

L'efficacia della WBT è stata testata nella fase residua dei disturbi affettivi (ansia e umore) in un trial randomizzato controllato con pazienti (n=20) assegnati in modo casuale a WBT o CBT (Fava, Rafanelli, Cazzaro, Conti, & Grandi, 1998). Sia la WBT che la CBT sono state associate a una significativa riduzione dei sintomi residui, come misurato dalla Clinical Interview for Depression (CID; Guidi, Fava, Bech, & Paykel, 2011; Paykel, 1985) e dalle PWB scales (Ryff, 1989). Tuttavia, quando i sintomi residui dei due gruppi sono stati confrontati dopo il trattamento, è stato osservato un vantaggio significativo della WBT rispetto alla CBT, misurato con la CID. La WBT è stata associata anche a un aumento significativo del benessere, misurato con le PWB scales, in particolare nella scala di crescita personale.

La WBT è stata anche applicata nella prevenzione della depressione maggiore ricorrente (Fava, Rafanelli, Grandi, Conti & Belluardo, 1998). Quaranta pazienti con depressione maggiore ricorrente, che erano

stati trattati con successo con farmaci antidepressivi, sono stati assegnati in modo casuale al gruppo che includeva CBT-WBT o al gruppo di controllo di gestione clinica. In entrambi i gruppi, i farmaci antidepressivi sono stati ridotti gradualmente e sospesi. Il gruppo che ha ricevuto CBT-WBT aveva un livello significativamente più basso di sintomi residui dopo l'interruzione del farmaco rispetto al gruppo di gestione clinica. La CBT-WBT ha anche determinato un tasso di recidiva significativamente più basso (25%) a un follow-up di 2 anni rispetto alla gestione clinica (80%). Ad un follow-up di 6 anni (Fava et al., 2004) il tasso di recidiva era del 40% nel primo gruppo e del 90% nel secondo.

La WBT è stata testata anche in pazienti con distimia secondo il DSM-IV-R (Moeenizadeh & Salagame, 2010). Quaranta pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo WBT (n=20) o CBT (n=20), valutando il livello di benessere psicologico mediante le PWB scales (Ryff, 1989), prima e dopo l'intervento terapeutico. I risultati hanno mostrato differenze statisticamente significative pre e post trattamento, con la WBT che è risultata essere più efficace della CBT.

L'efficacia della WBT è stata valutata anche nel disturbo d'ansia generalizzata (GAD; Fava et al., 2005; Ruini & Fava, 2009). Venti pazienti con GAD, secondo il DSM-IV, sono stati assegnati in modo casuale a otto sessioni di CBT o alla somministrazione sequenziale di quattro sessioni di CBT seguite da altre quattro sessioni di WBT. Entrambi i trattamenti sono stati associati a una significativa riduzione dell'ansia. Tuttavia, sono stati osservati vantaggi significativi della combinazione sequenziale CBT-WBT rispetto alla CBT, sia in termini di riduzione dei sintomi che di miglioramento del benessere psicologico. Questi risultati preliminari suggeriscono la fattibilità e i vantaggi clinici dell'aggiunta di WBT al trattamento del GAD. Una possibile spiegazione di questi risultati è che l'automonitoraggio degli episodi di benessere può portare a un'identificazione più completa dei pensieri automatici rispetto a quella implicata dal consueto monitoraggio degli episodi di distress nella terapia cognitiva (Ruini & Fava, 2009).

La WBT è stata applicata (Fava, Rafanelli, Tomba, Guidi, & Grandi, 2011) in combinazione sequenziale con la CBT per il trattamento del disturbo ciclotimico. Sessantadue pazienti con disturbo ciclotimico, secondo il DSM-IV, sono stati assegnati in modo casuale a CBT-WBT (n = 31) o gestione clinica (n = 31). Al post-trattamento, sono state riscontrate differenze significative in tutte le misure di esito, con miglioramenti maggiori post-trattamento nel gruppo CBT-WBT. Questi esiti positivi sono stati mantenuti a distanza di 1 e 2 anni, come mostrato dal follow-up. I risultati di questa indagine suggeriscono che una combinazione sequenziale di CBT e WBT, che affronta entrambe le polarità degli sbalzi d'umore e dell'ansia in comorbilità, ha prodotto benefici significativi e persistenti nel disturbo ciclotimico.

In ambito scolastico, il protocollo di WBT è stato modificato per essere applicato ad un setting di gruppo e per studenti dagli 11 ai 18 anni. In tre indagini controllate (Ruini, Belaise, Brombin, Caffo, & Fava, 2006; Ruini et al., 2009; Tomba et al., 2010), la WBT scolastica è stata confrontata con il protocollo scolastico CBT o con il placebo ed è risultata essere associata a una diminuzione dell'ansia e della somatizzazione e a un aumento del benessere psicologico.

La WBT è stata applicata anche in un caso di emicrania cronica (Mansueto & Cosci, 2021); alla fine della sessione 8 è stata osservata una diminuzione del numero di attacchi di emicrania e di disabilità causata dall'emicrania insieme a un miglioramento dei sintomi depressivi, nonché a un aumento del benessere e dell'eutimia. Gli effetti positivi della WBT sono stati mantenuti anche al follow-up di 3 mesi.

3.2.5.4 Applicazione della Well-Being Therapy nel presente trial clinico

Le otto sessioni individuali di WBT, della durata di 45-60 minuti ciascuna, si sono verificate con cadenza bisettimanale. Con alcuni dei pazienti affetti da sclerosi sistemica, le sessioni sono state effettuate dal vivo, con altri, invece, per via telematica. È stata somministrata una versione manualizzata della WBT (Fava, 2016b), descritta di seguito. All'inizio di ogni sessione, il terapeuta chiede al paziente come si sente e come si è sentito nel tempo intercorso fra la sessione attuale e quella precedente, al fine di non far sentire il paziente come un "prodotto", ma cercando di comunicargli il proprio interesse verso la sua "persona". Si prosegue, poi, con la lettura del diario che il paziente dovrebbe aver compilato; se il diario è vuoto, il terapeuta ha il compito di esplorare la situazione attuale del paziente, eventuali difficoltà, resistenze e incomprensioni. Per tutta la durata del percorso, è importante che il terapeuta incoraggi il paziente a ricercare e vivere momenti di benessere e a praticare le esperienze ottimali. Inoltre, è fondamentale che il terapeuta rinforzi ed elogi il paziente quando esegue correttamente i compiti che gli sono stati assegnati precedentemente (Fava, 2016b).

La **prima sessione** consente al terapeuta di raggiungere una maggiore consapevolezza in merito ai problemi attuali del paziente e alla sua precedente storia di trattamento, che potrebbe includere psicoterapia e/o farmacoterapia. Al paziente viene spiegato che per le prossime sessioni dovrà riportare in un diario strutturato le circostanze in cui si verificano i suoi episodi di benessere, valutandoli su una scala da 0 a 100, dove 0 indica assenza di benessere e 100 il benessere più intenso che potrebbe essere vissuto (Tabella 2). Quando ai pazienti vengono assegnati questi compiti, spesso obiettano che, per le prossime sedute, porteranno un diario vuoto, in quanto non si sentono mai bene e quindi non riescono a vivere nessun momento di benessere. In tal caso, è utile spiegare loro che questi momenti esistono, ma tendono a passare inosservati e dovrebbero quindi cercare di monitorarli. Viene, inoltre, sottolineata l'importanza di quello che avviene nell'intervallo tra una sessione e l'altra (quindi di quello che il paziente fa) e viene anche introdotto il concetto di self-therapy, ovvero l'importanza di prendersi cura di sé dal punto di vista psicologico (vivendo momenti di benessere e compilando il diario) e non solo medico (assumendo, ad esempio, i farmaci che il medico prescrive) (Fava, 2016a; 2016b).

Tabella 2. Diario WBT-sessione 1

Situazione	Benessere	Intensità (0-100)

Durante la **seconda sessione**, viene intrapresa una discussione su quali potrebbero essere i fattori che conducono al benessere. In primo luogo, il benessere può essere concepito come una sensazione che nasce in seguito alla “rottura” di uno stato d’animo negativo o quando un’emozione negativa o uno stato d’animo negativo termina (ad esempio, ansia, angoscia, mental pain) (Fava et al., 2016b). In secondo luogo, il benessere può essere generato da esperienze piacevoli e particolari che il paziente attua e che prendono il nome di “esperienze ottimali” (Csikszentmihalyi & Csikszentmihalyi, 1988). Quest’ultime sono caratterizzate da diversi aspetti: obiettivi chiari, ricezione di feedback immediati (piacere, gioia), adeguate capacità personali, unione di azione e consapevolezza, concentrazione sul compito, percezione di avere il controllo della situazione, perdita di auto-consapevolezza, motivazione intrinseca, sensazione dell’alterazione del tempo (ad es., “il tempo vola”) (Csikszentmihalyi & Csikszentmihalyi, 1988). Il terapeuta indaga se il paziente ha la possibilità di vivere queste esperienze ottimali nella sua vita quotidiana, altrimenti viene incoraggiato a cercare quali potrebbero essere per lui delle attività che ricoprano le caratteristiche precedentemente elencate e viene invitato a praticarle e a riportarle nel diario. A fine sessione, al paziente viene assegnato il compito di proseguire con la compilazione del diario, aggiungendo di riportare, in una nuova colonna, ciò che interrompe il benessere, come pensieri e/o comportamenti (Tabella 3) (Fava, 2016b).

Tabella 3. Diario WBT-sessione 2

Situazione	Benessere (intensità 0-100)	Interferenza di pensieri o comportamenti

La **terza sessione** si focalizza sul potenziamento dell’abilità del paziente di auto-monitorare i momenti di benessere e di identificare pensieri, credenze o comportamenti che portano ad un’interruzione del benessere. Viene introdotto il concetto di “pensieri automatici” che possono essere pensieri o immagini visive di cui il paziente non è consapevole fino a quando non focalizza un’attenzione specifica su di essi. Solitamente i pensieri automatici vengono considerati dall’individuo come rappresentazioni concrete della realtà di cui sono fermamente convinti e possono precedere l’episodio di distress, ma anche interrompere il benessere. Dato che sono automatici, abituali e fortemente credibili, l’individuo raramente mette in discussione la loro validità. La loro identificazione non è un compito facile, ma richiede una specifica pratica per cui il paziente non deve sentirsi frustrato se non riesce, inizialmente, ad identificarli. Questa fase è cruciale perché consente al terapeuta di capire quali aree del benessere psicologico sono colpite da questi pensieri automatici e irrazionali. Il terapeuta può sfidare questi pensieri con domande appropriate, ad esempio “quali sono le prove a favore o contro questa idea?” oppure “stai pensando in termini di tutto o niente?”.

Anche i comportamenti possono comportare una prematura interruzione del benessere. Una persona che soffre di agorafobia, ad esempio, tenderà ad evitare situazioni che causano paura e/o ansia e da cui sarebbe

difficile scappare. Questo richiederà accurati compiti di esposizione e incoraggiamento del paziente ad affrontare tali situazioni. Il terapeuta prenderà nota non solo dei pensieri e/o comportamenti interferenti, ma anche delle esperienze ottimali che generano piacere e benessere al soggetto (Fava, 2016b).

La sessione termina con l'aggiunta di una quarta colonna nel diario denominata "osservatore esterno", ovvero ciò che un'altra persona potrebbe pensare in quella stessa situazione; il paziente viene incoraggiato a sviluppare delle alternative di pensiero (Tabella 4).

Tabella 4. Diario WBT-sessione 3

Situazione	Benessere (intensità 0-100)	Interferenza di pensieri o comportamenti	Osservatore esterno

Durante la **quarta** sessione, il terapeuta prosegue ed effettua un lavoro più sostanziale sulla modifica degli atteggiamenti nei confronti del benessere. A questo punto del trattamento, il paziente dovrebbe essere in grado di identificare correttamente i momenti di benessere, essere consapevole di ciò che interrompe questi momenti e iniziare a chiedersi se pensieri o comportamenti alternativi sono possibili (osservatore esterno). Generalmente, in questa fase, i pazienti hanno difficoltà a modificare i pensieri automatici e a sviluppare interpretazioni alternative (colonna dell'osservatore), in quanto, si presume, che i pazienti siano sempre stati inconsapevoli e non siano mai stati sfidati sui loro costrutti personali di benessere. Il terapeuta gioca così un ruolo più attivo e aggiunge materiale di riflessione al diario del benessere. Il terapeuta lavora su due percorsi convergenti:

- Esaminare le prove a favore e contro i pensieri automatici e dare una definizione degli errori di pensiero o errori cognitivi (Wright & McCray, 2012). Gli errori cognitivi includono: pensare tutto o niente (pensare tutto buono o tutto cattivo), saltare alle conclusioni (pensare alla peggiore interpretazione possibile), ignorare le prove (giudicare senza guardare tutte le informazioni), ingigantire o minimizzare (ingigantire difetti o difficoltà, minimizzare punti di forza e opportunità), iper-generalizzazione (dare a un piccolo difetto così tanto significato da intaccare l'intero quadro), personalizzazione (mettere se stesso al centro della colpa e come causa dei fallimenti).
- Spiegare l'interruzione prematura del benessere con l'aiuto delle dimensioni nel framework concettuale sviluppato da Marie Jahoda (1958) ed elaborato da Carol Ryff (2014). In particolare, nella sessione 4, si tiene conto della dimensione del benessere denominata autonomia.

Il livello equilibrato di **autonomia** implica che una persona sia indipendente, in grado di resistere alle pressioni sociali, in grado di regolare il comportamento e il sé secondo standard personali. Il terapeuta spiega che una persona che cerca di accontentare tutti tende ad avere un basso livello di autonomia e potrebbe non riuscire a raggiungere questo obiettivo e ciò, di conseguenza, può causare conflitti che sfociano in uno stato di insoddisfazione e frustrazione cronici. È probabile che gli individui con bassa autonomia vengano sfruttati sul

lavoro e appesantiti da carichi eccessivi. D'altra parte, gli individui con elevata autonomia possono sviluppare la convinzione di dover fare affidamento solo su se stessi per la risoluzione di problemi e difficoltà, non potendo così chiedere consiglio e aiuto. Portano carichi insopportabili e si chiedono perché sono esausti. Non sono in grado di andare d'accordo con altre persone, lavorare in team, avere relazioni intime perché combattono costantemente per la loro opinione e indipendenza (Fava, 2016b).

Successivamente, al paziente viene chiesto di indicare dove si colloca lungo questo continuum di bassa-alta "autonomia". La sessione si conclude con l'assegnamento degli homework, ovvero di proseguire con la compilazione del diario ponendo particolare attenzione alla dimensione dell'autonomia.

Durante la **quinta** sessione, il terapeuta illustra la dimensione psicologica del benessere denominata **padronanza ambientale**. Il livello equilibrato di questa dimensione implica che una persona abbia un senso di competenza nella gestione dell'ambiente, sappia far buon uso delle opportunità circostanti, sia in grado di scegliere ciò che è più adatto alle proprie necessità. Successivamente, il terapeuta spiega che una persona con un basso livello di padronanza ambientale tende a sentirsi in difficoltà nella gestione degli affari quotidiani, si sente incapace di migliorare le cose intorno a sé, non è consapevole delle opportunità che l'ambiente offre. Al contrario, le persone che hanno un livello eccessivo di padronanza ambientale cercano situazioni difficili da gestire, non riescono ad assaporare emozioni positive e tempo libero, sono troppo impegnate in attività lavorative o familiari. Pertanto, la loro capacità di pianificare e risolvere i problemi può portare gli altri a chiedere costantemente il loro aiuto, il che si traduce in una sensazione di essere sfruttato e sopraffatto dalle richieste. Questi atteggiamenti di controllo continuo dell'ambiente possono diventare fonte di stress (Fava, 2016b). Come per l'autonomia, al paziente viene chiesto di indicare dove si colloca lungo questo continuum di bassa-alta "padronanza ambientale". La sessione si conclude con l'assegnamento degli homework, ovvero di proseguire con la compilazione del diario ponendo particolare attenzione anche a questa dimensione.

Durante la **sesta** sessione, il terapeuta illustra le dimensioni psicologiche del benessere denominate crescita personale e relazioni positive con gli altri.

Per quanto riguarda la **crescita personale**, il livello equilibrato implica che una persona abbia un senso di continuo sviluppo, crescita e miglioramento, e sia aperta a nuove esperienze. Il terapeuta spiega che gli individui con un livello di crescita personale ridotto tendono a sottolineare la loro distanza dagli obiettivi prefissati piuttosto che i progressi che sono stati fatti verso il raggiungimento di essi. Una menomazione di base che emerge è l'incapacità di identificare le somiglianze tra eventi e situazioni che sono state gestite con successo in passato e quelle che stanno per accadere (trasferimento di esperienza). Questi individui hanno la sensazione di essere bloccati, mancano di senso di miglioramento nel tempo, si sentono annoiati e disinteressati alla vita. Al contrario, gli individui con un livello di crescita personale eccessivo non sono in grado di elaborare esperienze negative passate, coltivano illusioni che si scontrano con la realtà, fissano standard non realistici per le loro prestazioni, arrivando a compiere errori ricorrenti sia nella vita professionale che sentimentale e sovrastimando il loro potenziale (Fava, 2016b).

Per quanto riguarda le **relazioni positive con gli altri**, il livello equilibrato implica che una persona abbia relazioni di fiducia con gli altri, sia preoccupato per il benessere degli altri, comprenda il dare e avere delle relazioni umane. Successivamente, il terapeuta spiega che una persona con basso livello di relazioni positive con gli altri, tende a sperimentare poche relazioni strette e di fiducia, ha difficoltà ad aprirsi, ha un livello ridotto di relazioni positive con gli altri e può sperimentare una scarsa integrazione sociale, proprietà di rete sociale e supporto percepito. Al contrario, gli individui con un livello eccessivo di relazioni positive con gli altri possono sacrificare i propri bisogni e il benessere per quelli degli altri, hanno una bassa autostima e senso di inutilità che induce un'eccessiva prontezza a perdonare, e potrebbero essere sopraffatti dai problemi e dall'angoscia degli altri (Fava, 2016b). Come per le dimensioni precedenti, al paziente viene chiesto di indicare dove si colloca lungo questo continuum di bassa-alta "crescita personale" e di bassa-alta "relazioni positive con gli altri".

La sessione si conclude con l'assegnamento degli homework, ovvero di proseguire con la compilazione del diario ponendo particolare attenzione anche a queste ultime due dimensioni introdotte.

Durante la **settima** sessione, il terapeuta illustra le dimensioni psicologiche del benessere denominate scopo nella vita e auto-accettazione.

Per quanto riguarda lo **scopo nella vita**, il livello equilibrato implica che la persona abbia obiettivi nella vita e percepisca l'esistenza di un significato nella sua vita presente e passata. Il terapeuta spiega che una persona con un basso scopo nella vita sente che la propria vita non ha significato, ha pochi e scarsi obiettivi, manca di un senso di orientamento. Al contrario, chi ha un eccessivo livello di scopo nella vita, ha elevate aspettative e speranze eccessive; la persona è costantemente insoddisfatta delle prestazioni e non è in grado di riconoscere i fallimenti. Gli individui con una forte determinazione nel realizzare gli obiettivi della vita potrebbero impegnarsi completamente in queste attività con persistenza e abnegazione anche di fronte a grandi ostacoli. Sebbene tale persistenza possa favorire importanti risultati professionali, può però portare a trascurare altre aree di vita, come le relazioni interpersonali e il tempo libero (Fava, 2016b).

Per quanto riguarda l'**auto-accettazione**, il livello equilibrato implica che una persona accetti le sue qualità buone e cattive e si senta positiva riguardo alla sua vita passata. Gli individui con un ridotto livello di auto-accettazione tendono a sentirsi insoddisfatti di se stessi, sono delusi da ciò che è accaduto nella vita passata e desiderano essere diversi. Al contrario, gli individui con un'eccessiva auto-accettazione hanno difficoltà ad ammettere i propri errori e tendono ad attribuire problemi a colpe e carenze altrui. Il risultato in entrambi i casi è uno stato di insoddisfazione cronica (Fava, 2016b).

Come per le dimensioni precedenti, al paziente viene chiesto di indicare dove si colloca lungo questo continuum di basso-alto "scopo nella vita" e di bassa-alta "auto-accettazione". Successivamente, il terapeuta condivide con il paziente i seguenti tre messaggi chiave:

- si può imparare a stare meglio, ma è necessario lavorarci costantemente attraverso gli homework;
- qualsiasi piccolo miglioramento in un'area del benessere psicologico può comportare il miglioramento di altre aree di benessere psicologico non soggette a lavoro specifico;

- strategie differenti, sia cognitive che comportamentali, possono produrre risultati simili. Pertanto, è importante estendere gli sforzi a molte aree con metodi diversi.

La sessione si conclude con l'assegnamento degli homework, ovvero di proseguire con la compilazione del diario ponendo particolare attenzione anche alle ultime due dimensioni del benessere psicologico che sono state introdotte. Inoltre, in vista dell'ultima sessione, viene chiesto al paziente di scrivere una breve rassegna di ciò che ha appreso durante la terapia, focalizzandosi su quali sono le aree più problematiche per lui e quali tattiche possono essere messe in atto per incrementare il benessere (Fava, 2016b).

Durante l'**ottava** e ultima sessione, il terapeuta legge insieme al paziente la breve relazione di quanto appreso durante la terapia e discute di come la terapia possa aver influenzato lo stato clinico del paziente. L'introduzione è formulata come: "Hai sentito di aver fatto progressi durante le settimane di terapia?". Quindi, il terapeuta chiede ai pazienti esempi a sostegno delle loro affermazioni relative a miglioramenti o peggioramenti. Il terapeuta esegue anche tale revisione del miglioramento attraverso il diario del benessere. Se la condizione è sostanzialmente migliorata, la paura di una ricaduta diventa un'importante fonte di preoccupazione. La paura può essere aumentata dalla fine della terapia stessa, che fornisce anche un monitoraggio rassicurante delle condizioni del paziente. Il terapeuta si rivolge al paziente dicendogli: "Può verificarsi una ricaduta, ma abbiamo diminuito la probabilità che questo accada; le cose non funzionano necessariamente al primo tentativo. Se si dovesse verificare una ricaduta, potremmo fornire un trattamento tempestivo e vedere insieme cosa non ha funzionato e perché; abbiamo sempre, almeno, una seconda possibilità". Un'altra importante tematica da rafforzare durante quest'ultima sessione riguarda il fatto che il continuo automonitoraggio e la pratica delle tecniche apprese durante la terapia svolgono un ruolo vitale nella protezione contro le ricadute/recidive. Nel caso in cui il paziente non abbia mostrato alcun miglioramento o abbia avuto un peggioramento della sua situazione clinica, è importante condividere con il paziente che nessun trattamento è universalmente efficace e che qualcosa potrebbe non aver funzionato durante la terapia. Tuttavia, altre terapie e approcci possono avere successo (Fava, 2016b).

3.2.6 Treatment as Usual

I soggetti che sono stati casualmente assegnati alla condizione *treatment as usual* hanno continuato ad assumere la terapia farmacologica per la sclerosi sistemica loro somministrata; alcuni di loro hanno anche continuato a sottoporsi a terapia infusiva di routine presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia - dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze, Italia). Tutti i partecipanti hanno anche ricevuto regolari visite mediche e effettuato analisi ed esami clinici di routine.

I partecipanti assegnati a questo gruppo non hanno ricevuto alcun tipo di trattamento psicoterapeutico. In seguito alla valutazione effettuata al T0, tutti i soggetti sono stati rivalutati a distanza di 2 mesi (T1), a distanza di 4 mesi (T2) dalla valutazione basale (T0); inoltre, sono stati rivalutati a distanza di 3 mesi dall'ultima

valutazione (T3). Al T0, T1, T2, T3 sono stati somministrati i questionari self-report e il PRISM; al T0 e al T2 sono state somministrate anche le interviste cliniche diagnostiche (MINI e DCPR-R-ISS).

3.2.7 Analisi statistiche

I graduali cambiamenti nel tempo che si sono verificati nel gruppo WBT (n=16) e nel gruppo TAU (n=16) sono stati valutati calcolando i valori delta per ciascun punteggio degli strumenti self-report. Differenze positive o negative indicano rispettivamente un aumento o una diminuzione di ciascun punteggio.

I valori delta nel gruppo WBT sono stati calcolati per identificare i cambiamenti che si sono verificati nei seguenti periodi di tempo:

- **T1-T0**: differenza tra la valutazione effettuata a fine della sessione 4 di WBT (T1), corrispondente a metà percorso di terapia (ovvero a distanza di 2 mesi dalla valutazione basale) e la valutazione iniziale precedente l'inizio della WBT (T0);
- **T2-T0**: differenza tra la valutazione effettuata a fine della sessione 8 (T2), corrispondente alla fine della WBT (ovvero a distanza di 4 mesi dalla valutazione basale) e la valutazione iniziale (T0);
- **T3-T2**: differenza tra la valutazione effettuata durante la sessione di follow-up a 3 mesi di distanza dalla fine della WBT (T3) e la valutazione effettuata alla fine della WBT (T2).

Similmente, sono stati calcolati i valori delta nel gruppo TAU per identificare gli eventuali cambiamenti che si sono verificati nei seguenti periodi di tempo, i quali rispettano la stessa distanza di tempo in cui sono avvenute le valutazioni nel gruppo WBT:

- **T1-T0**: differenza tra la valutazione effettuata a 2 mesi di distanza da quella iniziale (T1) e la valutazione basale (T0);
- **T2-T0**: differenza tra la valutazione effettuata a 4 mesi di distanza da quella iniziale (T2) e la valutazione basale (T0);
- **T3-T2**: differenza tra la valutazione effettuata a 3 mesi di distanza dall'ultima valutazione (T3) e l'ultima valutazione effettuata (T2).

Inoltre, sono stati calcolati i valori dei delta sia nel gruppo WBT sia nel gruppo TAU relativamente al numero di diagnosi di disturbi mentali, valutati mediante la MINI, e al numero di diagnosi di sindromi psicosomatiche, valutate mediante la DCPR-R-ISS. Dato che tali interviste sono state somministrate durante la valutazione effettuata al T0 e al T2, è stato calcolato il valore di delta mediante la differenza tra T2 e T0 (Delta T2-T0). Differenze positive e negative indicano rispettivamente un aumento e una diminuzione nel numero di diagnosi in accordo con DSM-5 o DCPR-R.

Prendendo in considerazione il gruppo di pazienti affetti da SSc che hanno ricevuto la WBT (n=16) sono stati calcolati modelli di equazioni di stima generalizzate (GEE) per valutare l'evoluzione nel tempo (T0, T1, T2,

T3) delle seguenti variabili: disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), benessere soggettivo (WHO-5), eutimia (ES), autonomia (PWB), padronanza ambientale (PWB), crescita personale (PWB), relazioni interpersonali (PWB), scopo nella vita (PWB), auto-accettazione (PWB), benessere psicologico (PWB totale), somatizzazione (SCL-90-R), ossessioni-compulsioni (SCL-90-R), sensibilità interpersonale (SCL-90-R), depressione (SCL-90-R), ansia (SCL-90-R), ostilità (SCL-90-R), ansia fobica (SCL-90-R), ideazione paranoide (SCL-90-R), psicoticismo (SCL-90-R), GSI (SCL-90-R), depressione (SQ), ansia (SQ), rabbia/ostilità (SQ), somatizzazione (SQ), suffering legato alla malattia (PRISM), suffering dovuto a dolore fisico (PRISM), suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace (PRISM), suffering legato al funzionamento lavorativo (PRISM), suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero (PRISM). Le analisi sono state condotte utilizzando i dati raccolti a T0, T1, T2, T3, mentre i dati raccolti al follow-up a 6 mesi (T4) non sono stati utilizzati a causa di un decadimento della numerosità campionaria (da n=16 a n=5) che non rendeva rappresentative le analisi statistiche. I dati del follow-up a 6 mesi verranno comunque raccolti e diverranno oggetto di future pubblicazioni.

Le analisi sono state eseguite tramite IBM SPSS, versione 26. Il livello di significatività è stato fissato per $p \leq 0.05$.

Capitolo 4: Risultati

4.1 Studio 1

4.1.1 Soggetti con sclerosi sistemica

4.1.1.1 Variabili socio-demografiche ed anamnestiche

Sono 200 i soggetti che costituiscono il campione di pazienti affetti da sclerosi sistemica reclutati presso la Scleroderma Unit - S.O.D di Reumatologia di Careggi. I partecipanti hanno un'età media di 58.88 ± 13.26 anni; il 91% (n=182) sono donne. Di seguito vengono riportate le informazioni relative alle variabili socio-demografiche (Tabella 5). Per quanto riguarda il *titolo di studio*, la maggior parte dei soggetti ha conseguito la licenza media superiore (40%; n=80); per la variabile *stato civile*, la maggior parte ha dichiarato di essere coniugata/convivente (66%; n=132); in ambito *occupazionale*, i pazienti sono prevalentemente in pensione (38%; n=76) (Tabella 5).

Tabella 5. Variabili socio-demografiche nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

Titolo di studio	n (%)
Nessun titolo di studio	-
Licenza elementare	14 (7%)
Licenza media inferiore	61 (30.5%)
Licenza media superiore	80 (40%)
Laurea	43 (21.5%)
Titoli post-lauream	2 (1%)
Totale	200 (100%)
Stato civile	n (%)
Celibe/nubile	26 (13%)
Coniugato/convivente	132 (66%)
Divorziato/a	15 (7.5%)
Separato/a	7 (3.5%)
Vedovo/a	20 (10%)
Totale	200 (100%)
Occupazione	n (%)
Operaio, subalterno, salariato o assimilato	12 (6%)
Impiegato o appartenente alle categorie intermedie	44 (22%)
Lavoratore in proprio	10 (5%)
Libero professionista	16 (8%)
Dirigente	1 (0.5%)
Pensionato	76 (38%)

Studente	6 (3.0%)
In cerca di lavoro	20 (10%)
Altro	15 (7.5%)
Totale	200 (100%)

Per quanto riguarda le informazioni anamnestiche, 171 soggetti (85.5%) sono stati ricoverati almeno una volta nella vita. I partecipanti sono principalmente consumatori di caffè (79.5%; n=159), mentre più della metà del campione non consuma alcolici (85.5%; n=171) e non fuma sigarette (85.5%; n=171); un soggetto (0.5%) ha dichiarato di fare uso di sostanze stupefacenti. Il 10% (n=20) ha ricevuto nel corso della vita almeno una diagnosi di disturbo psichiatrico; una minoranza del campione segue attualmente una psicoterapia (3.5%; n=7), mentre il 17% (n=34) ha effettuato almeno un trattamento psicoterapeutico in passato. Inoltre, il 15% (n=30) ha dichiarato che almeno un membro della propria famiglia presenta almeno un disturbo psichiatrico.

4.1.1.2 Disturbi mentali

Il 67.5% (n=135) del campione non risulta avere diagnosi di disturbi mentali, mentre il 32.5% (n=65) soddisfa i criteri del DSM-5 per almeno un disturbo mentale, come valutato dalla MINI; di questi il 5% (n=10) presenta una sola diagnosi, mentre il 27.5% (n=55) presenta due o più diagnosi. Le diagnosi emerse più frequentemente, in accordo con il DSM-5, sono: Episodio Depressivo Maggiore (27%; n=54), Disturbo Depressivo Maggiore (26%; n=52), Disturbo di Panico (11.5%; n=23) (Tabella 6).

Tabella 6. Frequenze e percentuali dei disturbi mentali nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

Diagnosi MINI	n (%)
Episodio Depressivo Maggiore	54 (27%)
Disturbo Depressivo Maggiore	52 (26%)
Disturbo di Panico	23 (11.5%)
Disturbo d'Ansia Generalizzata	9 (4.5%)
Agorafobia	5 (2.5%)
Disturbo da Stress Post-Traumatico	2 (1%)
Ideazione Suicidaria, Autolesionismo e Comportamento Suicidario	1 (0.5%)
Disturbo d'Ansia Sociale	1 (0.5%)
Disturbo Ossessivo-Compulsivo	1 (0.5%)
Episodio Maniacale	1 (0.5%)
Disturbo Bipolare I	1 (0.5%)
Disturbo Bipolare Non Specificato	1 (0.5%)
Anoressia Nervosa	1 (0.5%)
Disturbo da Uso di Alcol	-

Disturbo da Uso di Sostanze	-
Disturbi Psicotici	-
Episodio Ipomaniacale	-
Disturbo Bipolare II	-
Bulimia Nervosa	-
Disturbo da Binge-Eating	-
Disturbo Antisociale di Personalità	-
Totale	152 (76%)

4.1.1.3 Sindromi psicosomatiche

Il 47.5% (n=95) del campione non presenta alcuna sindrome psicosomatica valutata mediante DCPR-R-ISS. Più della metà del campione (52.5%; n=105) presenta almeno una diagnosi; di questi il 28% (n=56) presenta una sola diagnosi, mentre il 24.5% (n=49) soddisfa i criteri DCPR-R per due o più diagnosi. Le diagnosi DCPR-R più frequenti sono risultate: Alessitimia (27%; n=54), Sovraccarico Allostatico (20.5%; n=41), Comportamento di Tipo A (12.5%; n=25) (Tabella 7).

Tabella 7. Frequenze e percentuali delle sindromi psicosomatiche nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

Diagnosi DCPR-R-ISS	n (%)
Alessitimia	54 (27%)
Sovraccarico Allostatico	41 (20.5%)
Comportamento di Tipo A	25 (12.5%)
Demoralizzazione	22 (11%)
Umore Irritabile	13 (6.5%)
Demoralizzazione con disperazione (hopelessness)	8 (4%)
Ansia per la Salute	7 (3.5%)
Reazione da Anniversario	7 (3.5%)
Somatizzazione Persistente	5 (2.5%)
Nosofobia	4 (2%)
Ipocondria	2 (1%)
Negazione di malattia	2 (1%)
Sintomi Somatici Secondari a un Disturbo Psichiatrico	2 (1%)
Tanatofobia	-
Sintomi di Conversione	-
Totale	192 (96%)

4.1.1.4 Variabili cliniche misurate con strumenti self-report

L'indice di disabilità, HAQ-DI, presenta un punteggio medio (M) \pm deviazione standard (\pm DS) pari a 0.58 (\pm 0.59), indicando una lieve/moderata disabilità relativa alla capacità funzionale; il punteggio medio (\pm DS) totalizzato al MPQ è pari a 1.61 (\pm 2.22), indicando un basso livello di dolore mentale; il punteggio medio (\pm DS) totalizzato al WHO-5 è pari a 57.02 (\pm 21.94), indicando un medio benessere soggettivo; il livello di eutimia, misurato mediante l'ES, appare medio-alto (42.25 ± 11.09).

Il punteggio medio totale (\pm DS) ottenuto con il PWB è pari a 370.11 (\pm 53.99), indicando un medio-alto benessere psicologico. I punteggi medi (\pm DS) delle singole scale del PWB sono riportati di seguito (Tabella 8).

Tabella 8. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale PWB nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

PWB scale	M \pm DS
PWB autonomia	63.51 \pm 10.82
PWB padronanza ambientale	60.71 \pm 11.01
PWB crescita personale	60.48 \pm 9.74
PWB relazioni positive con gli altri	63.73 \pm 11.78
PWB scopo nella vita	61.13 \pm 10.49
PWB auto-accettazione	60.56 \pm 12.45

PWB: Psychological Well-Being scales

Il punteggio medio totale (\pm DS) ottenuto mediante la somministrazione del SQ è pari a 23.96 (\pm 15.65), indicando un basso livello di distress e di sintomatologia psicologica. I punteggi medi (\pm DS) delle singole scale sono riportati di seguito (Tabella 9).

Tabella 9. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale SQ nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

SQ scale	M \pm DS
SQ ansia	6.21 \pm 4.68
SQ depressione	5.06 \pm 4.53
SQ rabbia/ostilità	3.41 \pm 3.98
SQ somatizzazione	9.28 \pm 5.93

SQ: Symptom Questionnaire

Il punteggio medio (\pm DS) del GSI della SCL-90-R è pari a 0.46 (\pm 0.40), indicando un basso livello di distress psicopatologico. I punteggi medi (\pm DS) delle singole sotto-scale della SCL-90-R sono riportati di seguito (Tabella 10).

Tabella 10. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle sotto-scale SCL-90-R nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

SCL-90-R sotto-scale	M±DS
SCL-90-R somatizzazione	3.33±0.77
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	0.59±0.56
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.35±0.41
SCL-90-R depressione	0.56±0.54
SCL-90-R ansia	0.41±0.47
SCL-90-R ostilità	0.26±0.37
SCL-90-R ansia fobica	0.18±0.40
SCL-90-R ideazione paranoide	0.36±0.43
SCL-90-R psicoticismo	0.22±0.34

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Il carico di sofferenza legato sia alla *malattia* sia al *dolore fisico*, misurato mediante il PRISM, risulta medio-alto, così come il livello relativo alle dimensioni del *sentirsi in pace*, *lavoro* e *tempo libero*. Il punteggio medio (±DS) di ciascuna dimensione del PRISM è riportato di seguito (Tabella 11).

Tabella 11. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle dimensioni PRISM nei pazienti con sclerosi sistemica (n=200)

PRISM dimensioni	M±DS
PRISM malattia	9.08±5.73
PRISM dolore fisico	8.69±5.74
PRISM sentirsi in pace	11.05±6.67
PRISM lavoro (n=100)	8.52±6.21
PRISM tempo libero	9.56±6.12

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

4.1.2 Soggetti sani

4.1.2.1 Variabili socio-demografiche ed anamnestiche

Sono 100 i soggetti sani che costituiscono il campione reclutato dalla popolazione generale. I partecipanti hanno un'età media di 58.95±13.32; il 91% (n=91) sono donne. Di seguito vengono riportate le informazioni relative alle variabili socio-demografiche (Tabella 12). Per quanto riguarda il *titolo di studio*, la maggior parte dei soggetti ha conseguito la licenza media superiore (48%; n=48); per la variabile *stato civile*, la maggior parte ha dichiarato di essere coniugata/convivente (71%; n=71); in ambito *occupazionale*, i partecipanti sono prevalentemente impiegati o appartenenti alle categorie intermedie (37%; n=37) (Tabella 12).

Tabella 12. Variabili socio-demografiche nei soggetti sani (n=100)

Titolo di studio	n (%)
Nessun titolo di studio	-
Licenza elementare	4 (4%)
Licenza media inferiore	19 (19%)
Licenza media superiore	48 (48%)
Laurea	22 (22%)
Titoli post-lauream	7 (7%)
Totale	100 (100%)
Stato civile	n (%)
Celibe/nubile	11 (11%)
Coniugato/convivente	71 (71%)
Divorziato/a	4 (4%)
Separato/a	6 (6%)
Vedovo/a	8 (8%)
Totale	100 (100%)
Occupazione	n (%)
Operaio, subalterno, salariato o assimilato	9 (9%)
Impiegato o appartenente alle categorie intermedie	37 (37%)
Lavoratore in proprio	4 (4%)
Libero professionista	10 (10%)
Dirigente	2 (2%)
Pensionato	30 (30%)
Studente	2 (2%)
In cerca di lavoro	1 (1%)
Altro	5 (5%)
Totale	100 (100%)

Per quanto riguarda le informazioni anamnestiche, 83 soggetti (83%) sono stati ricoverati almeno una volta nella vita. I partecipanti sono principalmente consumatori di caffè (86%; n=86), mentre più della metà del campione non consuma alcolici (86%; n=86) e non fuma sigarette (87%; n=87); nessun soggetto ha dichiarato di fare uso di sostanze stupefacenti. L'8% (n=8) del campione ha ricevuto nel corso della vita almeno una diagnosi di disturbo psichiatrico; una minoranza del campione segue attualmente una psicoterapia (7%; n=7), il 27% (n=27) ha effettuato almeno un trattamento psicoterapeutico in passato. Il 20% (n=20) ha dichiarato che almeno un membro della propria famiglia presenta almeno un disturbo psichiatrico.

4.1.2.2 Disturbi mentali

Il 79% (n=79) del campione non risulta avere diagnosi di disturbi mentali, il 21% (n=21) soddisfa i criteri del DSM-5 per almeno un disturbo, come valutato dalla MINI; di questi il 4% (n=4) presenta una sola diagnosi, mentre il 17% (n=17) presenta due o più diagnosi di disturbi psichiatrici. Nello specifico, le diagnosi emerse più frequentemente sono state: Episodio Depressivo Maggiore (16%; n=16), Disturbo Depressivo Maggiore (14%; n=14), Disturbo di Panico (4%; n=4) (Tabella 13).

Tabella 13. Frequenze e percentuali dei disturbi mentali nei soggetti sani (n=100)

Diagnosi MINI	n (%)
Episodio Depressivo Maggiore	16 (16%)
Disturbo Depressivo Maggiore	14 (14%)
Disturbo di Panico	4 (4%)
Disturbo d'Ansia Generalizzata	3 (3%)
Agorafobia	1 (1%)
Disturbo da Stress Post-Traumatico	1 (1%)
Episodio Ipomaniacale	1 (1%)
Disturbo Bipolare II	1 (1%)
Ideazione Suicidaria, Autolesionismo e Comportamento Suicidario	-
Disturbo d'Ansia Sociale	-
Disturbo Ossessivo-Compulsivo	-
Episodio Maniacale	-
Disturbo Bipolare I	-
Disturbo Bipolare Non Specificato	-
Anoressia Nervosa	-
Bulimia Nervosa	-
Disturbo da Binge-Eating	-
Disturbo da Uso di Alcol	-
Disturbo da Uso di Sostanze	-
Disturbi Psicotici	-
Disturbo Antisociale di Personalità	-
Totale	41 (41%)

4.1.2.3 Sindromi psicosomatiche

Più della metà del campione (56%; n=56) non presenta alcuna sindrome psicosomatica valutata mediante la DCPR-R-ISS. Al contrario, il 44% (n=44) presenta almeno una diagnosi; di questi il 27% (n=27) presenta una sola diagnosi, il 17% (n=17) soddisfa i criteri DCPR-R per due o più diagnosi. Le diagnosi DCPR-R

più frequenti sono risultate: Alessitimia (25%; n=25), Sovraccarico Allostatico (16%; n=16), Comportamento di Tipo A (13%; n=13) (Tabella 14).

Tabella 14. Frequenze e percentuali delle sindromi psicosomatiche nei soggetti sani (n=100)

Diagnosi DCPR-R-ISS	n (%)
Alessitimia	25 (25%)
Sovraccarico Allostatico	16 (16%)
Comportamento di Tipo A	13 (13%)
Demoralizzazione	9 (9%)
Umore Irritabile	5 (5%)
Reazione da Anniversario	2 (2%)
Demoralizzazione con disperazione (hopelessness)	1 (1%)
Ansia per la Salute	1 (1%)
Somatizzazione Persistente	1 (1%)
Negazione di malattia	1 (1%)
Sintomi Somatici Secondari a un Disturbo Psichiatrico	1 (1%)
Nosofobia	-
Ipocondria	-
Tanatofobia	-
Sintomi di Conversione	-
Totale	75 (75%)

4.1.2.4 Variabili cliniche misurate con strumenti self-report

L'indice di disabilità HAQ-DI presenta un punteggio medio (\pm DS) pari a 0.11 (\pm 0.34), indicando una lieve o non assente disabilità relativa al funzionamento fisico, come atteso. Il punteggio medio totalizzato (\pm DS) al MPQ è pari a 0.75 (\pm 1.58), indicando un livello molto basso, se non assente, di dolore mentale; il punteggio medio (\pm DS) totalizzato al WHO-5 è pari a 63.36 (\pm 21.08), indicando un punteggio medio-alto di benessere soggettivo; il livello di eutimia, misurato mediante l'ES, appare medio-alto (45.69 \pm 8.79). Il punteggio medio totale (\pm DS) ottenuto con il PWB è pari a 385.24 (\pm 46.30), indicando un benessere psicologico medio-alto. I punteggi medi (\pm DS) delle singole scale del PWB sono riportati di seguito (Tabella 15).

Tabella 15. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale PWB nei soggetti sani (n=100)

PWB scale	M \pm DS
PWB autonomia	64.95 \pm 8.88
PWB padronanza ambientale	62.95 \pm 10.31
PWB crescita personale	63.53 \pm 8.08

PWB relazioni positive con gli altri	66.68±9.73
PWB scopo nella vita	63.65±9.96
PWB auto-accettazione	63.48±10.98

PWB: Psychological Well-Being scales

Il punteggio medio totale (\pm DS) ottenuto mediante la somministrazione del SQ è pari a 19.51 (\pm 13.25), indicando un livello molto basso di distress e di sintomatologia psicologica. I punteggi medi (\pm DS) delle singole scale del SQ sono riportati di seguito (Tabella 16).

Tabella 16. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle scale SQ nei soggetti sani ($n=100$)

SQ scale	M \pm DS
SQ ansia	6.02±4.17
SQ depressione	4.20±3.74
SQ rabbia/ostilità	3.13±3.55
SQ somatizzazione	6.16±4.95

SQ: Symptom Questionnaire

Il punteggio medio (\pm DS) del GSI della SCL-90-R è pari a 0.38 (\pm 0.32), indicando un basso livello di distress psicopatologico. I punteggi medi (\pm DS) delle singole sotto-scale della SCL-90-R sono riportati di seguito (Tabella 17).

Tabella 17. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle sotto-scale SCL-90-R nei soggetti sani ($n=100$)

SCL-90-R sotto-scale	M \pm DS
SCL-90-R somatizzazione	0.46±0.40
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	0.53±0.48
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.37±0.46
SCL-90-R depressione	0.45±0.48
SCL-90-R ansia	0.35±0.36
SCL-90-R ostilità	0.27±0.40
SCL-90-R ansia fobica	0.11±0.25
SCL-90-R ideazione paranoide	0.42±0.45
SCL-90-R psicoticismo	0.18±0.29

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Il carico di sofferenza legato alla *malattia* non è stato misurato in quanto si tratta di soggetti sani, non affetti da patologia cronica. Il livello di *dolore fisico*, misurato mediante il PRISM, risulta molto basso, mentre il livello relativo alle dimensioni del *sentirsi in pace, lavoro e tempo libero* risulta medio-alto. Il punteggio medio di ciascuna dimensione del PRISM è riportato di seguito (Tabella 18).

Tabella 18. Medie e deviazioni standard dei punteggi delle dimensioni PRISM nei soggetti sani (n=100)

PRISM dimensioni	M±DS
PRISM dolore fisico	16.33±7.95
PRISM sentirsi in pace	8.35±5.14
PRISM lavoro (n=67)	7.97±4.55
PRISM tempo libero	10.00±5.59

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

4.1.3 Confronti tra pazienti con SSc e soggetti sani

4.1.3.1 Confronti rispetto alle diagnosi psichiatriche (DSM-5)

Per quanto riguarda il confronto rispetto alla variabile dicotomica presenza/assenza di disturbi mentali, valutati mediante la MINI, è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi presi in esame ($\chi^2=4.312$; gdl=1; p-value= 0.038). Tra i soggetti con SSc, il 32.5% presenta almeno una diagnosi rispetto al 21% dei soggetti sani (Tabella 19). Inoltre, è emersa una differenza statisticamente significativa quando sono state prese in considerazione le singole diagnosi: Episodio Depressivo Maggiore (EDM) ($\chi^2=4.509$; gdl=1; p-value= 0.034), Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) ($\chi^2=5.594$; gdl=1; p-value= 0.018), Disturbo di Panico (DP) ($\chi^2=4.579$; gdl=1; p-value= 0.032) (Tabella 19).

Non sono invece emerse differenze statisticamente significative quando i due gruppi sono stati confrontati rispetto alle altre diagnosi secondo DSM-5 (Tabella 19). Per le diagnosi Disturbo da Uso di Alcol, Disturbo da Uso di Sostanze, Disturbi Psicotici, Bulimia Nervosa, Disturbo da Binge-Eating, Disturbo Antisociale di Personalità non è stato effettuato il confronto in quanto nessun soggetto appartenente a uno dei due gruppi soddisfaceva i criteri diagnostici.

Tabella 19. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto alle diagnosi psichiatriche

		Soggetti SSc (n=200)	Soggetti sani (n=100)	p-value
		n (%)	n (%)	
MINI diagnosi	sì	65 (32.5%)	21 (21%)	0.038
	no	135 (67.5%)	79 (79%)	
MINI Episodio Depressivo Maggiore	sì	54 (27%)	16 (16%)	0.034
	no	146 (73%)	84 (84%)	
MINI Ideazione Suicidaria	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	
MINI Episodio Maniacale	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	

MINI Episodio Ipomaniacale	sì	-	1 (1%)	0.157
	no	200 (100%)	99 (99%)	
MINI Disturbo di Panico	sì	23 (11.5%)	4 (4%)	0.032
	no	177 (88.5%)	96 (96%)	
MINI Agorafobia	sì	5 (2.5%)	1 (1%)	0.382
	no	195 (97.5%)	99 (99%)	
MINI Disturbo d'Ansia Sociale	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	
MINI Disturbo Ossessivo-Compulsivo	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	
MINI Disturbo da Stress Post-Traumatico	sì	2 (1%)	1 (1%)	1.000
	no	198 (99%)	99 (99%)	
MINI Anoressia Nervosa	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	
MINI Disturbo d'Ansia Generalizzata	sì	9 (4.5%)	3 (3%)	0.532
	no	191 (95.5)	97 (97%)	
MINI Disturbo Depressivo Maggiore	sì	52 (26%)	14 (14%)	0.018
	no	148 (74%)	86 (86%)	
MINI Disturbo Bipolare I	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	
MINI Disturbo Bipolare II	sì	-	1 (1%)	0.157
	no	200 (100%)	99 (99%)	
MINI Disturbo Bipolare non specificato	sì	1 (0.5%)	-	0.479
	no	199 (99.5%)	100 (100%)	

MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview

4.1.3.2 Confronti rispetto alle diagnosi DCPR-R di sindromi psicosomatiche

Quando il gruppo di pazienti affetti da SSc è stato confrontato con il gruppo di soggetti sani rispetto alle sindromi psicosomatiche, valutate mediante DCPR-R-ISS, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per nessuna delle diagnosi (Tabella 20). Per le diagnosi di Tanatofobia e Sintomi di Conversione non è stato calcolato il test del chi-quadrato in quanto nessun soggetto appartenente a uno dei due gruppi soddisfaceva i criteri DCPR-R per le suddette diagnosi.

Tabella 20. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto alle diagnosi DCPR-R

		Soggetti SSc (n=200)	Soggetti sani (n=100)	p-value
		n (%)	n (%)	
DCPR-R diagnosi	sì	105 (52.5%)	44 (44%)	0.165

	no	95 (47.5%)	56 (56%)	
DCPR-R Sovraccarico Allostatico	sì	41 (20.5%)	16 (16%)	0.349
	no	159 (79.5%)	84 (84%)	
DCPR-R Ansia per la Salute	sì	7 (3.5%)	1 (1%)	0.205
	no	193 (96.5%)	99 (99%)	
DCPR-R Nosofobia	sì	4 (2%)	-	0.155
	no	96 (98%)	100 (100%)	
DCPR-R Ipocondria	sì	2 (1%)	-	0.316
	no	198 (99%)	100 (100%)	
DCPR-R Negazione di Malattia	sì	2 (1%)	1 (1%)	1.000
	no	198 (99%)	99 (99%)	
DCPR-R Somatizzazione Persistente	sì	5 (2.5%)	1 (1%)	0.382
	no	195 (97.5%)	99 (99%)	
DCPR-R Reazione da Anniversario	sì	7 (3.5%)	2 (2%)	0.473
	no	193 (96.5%)	98 (98%)	
DCPR-R Sintomi Somatici Secondari ad un disturbo psichiatrico	sì	2 (1%)	1 (1%)	1.000
	no	198 (99%)	99 (99%)	
DCPR-R Demoralizzazione	sì	22 (11%)	9 (9%)	0.592
	no	178 (89%)	91 (91%)	
DCPR-R Demoralizzazione con Disperazione	sì	8 (4%)	1 (1%)	0.151
	no	192 (96%)	99 (99%)	
DCPR-R Umore Irritabile	sì	13 (6.5%)	5 (5%)	0.606
	no	187 (93.5%)	95 (95%)	
DCPR-R Comportamento di Tipo A	sì	25 (12.5)	13 (13%)	0.902
	no	175 (87.5%)	87 (87%)	
DCPR-R Alessitimia	sì	54 (27%)	25 (25%)	0.711
	no	146 (73%)	75 (75%)	

DCPR-R: Criteri Diagnostici per la Ricerca in Psicosomatica-versione rivisitata

4.1.3.3 Confronti rispetto alle variabili misurate con strumenti auto-somministrati

Tra i due gruppi sono emerse differenze statisticamente significative rispetto ai seguenti questionari: HAQ-DI ($p \leq 0.001$), MPQ ($p \leq 0.001$), WHO-5 ($p = 0.024$), ES ($p = 0.018$); dai punteggi medi è possibile osservare che i pazienti con SSc hanno punteggi maggiori, rispetto ai soggetti sani, in termini di disabilità relativamente alla capacità funzionale, di dolore mentale e punteggi minori relativamente a benessere soggettivo ed eutimia (Tabella 21). Relativamente alle scale del PWB, sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per la scala di crescita personale ($p = 0.007$), relazioni positive con gli altri ($p = 0.024$), scopo nella vita ($p = 0.043$) e per il punteggio totale del PWB ($p = 0.029$); i risultati emersi dal confronto tra i punteggi medi

mostrano che i pazienti con SSc hanno punteggi minori, rispetto ai sani, in termini di crescita personale, relazioni positive, scopo nella vita, benessere psicologico nella sua totalità (Tabella 21). Relativamente alle sotto-scale del SCL-90-R, sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per somatizzazione ($p \leq 0.001$) e depressione ($p = 0.024$); i pazienti con SSc, rispetto ai soggetti sani, hanno dei punteggi medi maggiori (Tabella 21). Relativamente alle scale del SQ, sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per somatizzazione ($p \leq 0.001$) e per il punteggio totale ($p = 0.013$); i pazienti con SSc hanno punteggi maggiori (Tabella 21). Relativamente alle dimensioni del PRISM, è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la dimensione del dolore fisico (≤ 0.001), il cui punteggio medio, corrispondente alla self-illness separation (SIS), risulta essere più impattante in termini di suffering nei pazienti con SSc rispetto ai soggetti sani; valori minori della SIS esprimono un maggiore impatto sul Sè della dimensione presa in considerazione (Tabella 21).

Tabella 21. Confronti tra pazienti con SSc (n=200) e soggetti sani (n=100) rispetto a disabilità, dolore mentale, benessere soggettivo, eutimia, benessere psicologico, sintomatologia e dimensioni PRISM

	Soggetti SSc (n=200)	Soggetti sani (n=100)	
	M±DS	M±DS	p-value
HAQ-DI totale	0.58±0.59	0.11±0.34	≤0.001
MPQ totale	1.62 ±2.22	0.75±1.58	≤0.001
WHO-5 totale	57.02±21.94	63.36±21.08	0.024
ES totale	42.25±11.09	45.69±8.79	0.018
PWB autonomia	63.51±10.82	64.95±8.88	0.309
PWB padronanza ambientale	60.71±11.01	62.95±10.31	0.096
PWB crescita personale	60.48±9.75	63.53±8.08	0.007
PWB relazioni positive	63.73±11.79	66.68±9.73	0.024
PWB scopo nella vita	61.13±10.49	63.65±9.96	0.043
PWB auto-accettazione	60.56±12.45	63.48±10.98	0.072
PWB totale	370.11±53.99	385.24±46.30	0.029
SCL-90-R somatizzazione	0.77±0.63	0.46±0.40	≤0.001
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	0.59±0.56	0.53±0.48	0.612
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.35±0.41	0.37±0.46	0.809
SCL-90-R depressione	0.56±0.54	0.45±0.48	0.024
SCL-90-R ansia	0.41±0.47	0.35±0.36	0.390
SCL-90-R ostilità	0.26±0.37	0.27±0.40	0.835
SCL-90-R ansia fobica	0.18±0.40	0.11±0.25	0.143
SCL-90-R ideazione paranoide	0.36±0.44	0.42±0.45	0.252
SCL-90-R psicoticismo	0.22±0.34	0.18±0.29	0.315
SCL-90-R GSI	0.46±0.39	0.38±0.32	0.113
SQ ansia	6.21±4.68	6.02±4.17	0.939

SQ depressione	5.06±4.53	4.20±3.74	0.198
SQ rabbia/ostilità	3.41±3.98	3.13±3.55	0.620
SQ somatizzazione	9.28±5.93	6.16±4.95	≤0.001
SQ totale	23.96±15.65	19.51±13.25	0.013
PRISM sentirsi in pace	8.69±5.74	8.35±5.13	0.607
PRISM dolore fisico	11.05±6.67	16.33±7.94	≤0.001
PRISM lavoro	8.52±6.21	7.97±4.55	0.940
PRISM tempo libero	9.56±6.12	10.01±5.59	0.320

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; ES: Euthymia Scale; PWB: Psychological Well-Being scales; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SQ: Symptom Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure; PRISM lavoro: SSc (n=100); sani (n=67)

4.1.3.4 Fattori predittivi della condizione SSc rispetto allo status di soggetto sano

Sono stati calcolati modelli di regressione lineare semplice con la variabile condizione SSc Vs. sani come variabile dipendente, mentre come variabili indipendenti sono stati utilizzati i punteggi totali degli strumenti self-report quali HAQ-DI, MPQ, WHO-5 e i punteggi di ciascuna delle scale che compongono il PWB (autonomia, padronanza ambientale, crescita personale, relazioni positive con gli altri, auto-accettazione), delle sotto-scale che compongono la SCL-90-R (somatizzazione, ossessioni-compulsioni, sensibilità interpersonale, depressione, ansia, ostilità, ansia fobica, ideazione paranoide, psicoticismo), delle scale del SQ (ansia, depressione, rabbia/ostilità, somatizzazione), delle dimensioni del PRISM (sentirsi in pace, dolore fisico, tempo libero).

È stato quindi identificato il modello di regressione relativo alla condizione di benessere psicologico; la variabile dipendente è la condizione SSc Vs. sani. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. Nessuna di queste scale è risultata significativa (Tabella 22).

Tabella 22. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere psicologico misurato con PWB. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
PWB autonomia	1.008	0.977	1.040
PWB padronanza ambientale	1.010	0.970	1.052
PWB crescita personale	0.968	0.933	1.005
PWB relazioni positive	0.990	0.959	1.022
PWB scopo nella vita	0.997	0.957	1.039
PWB auto-accettazione	0.989	0.954	1.026

PWB: Psychological Well-Being scales

È stato quindi identificato il modello di regressione relativo alla condizione di sintomatologia e di distress psicologico; la variabile dipendente è la condizione SSc Vs. sani. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La sotto-scala *somatizzazione* della SCL-90-R (Exp(B)=6.428; 95%IC: 2.76-14.97) è risultata significativa, rappresentando un fattore di rischio in quanto associata alla condizione di SSc (Tabella 23).

Tabella 23. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia e al distress psicologico misurati con la SCL-90-R. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
SCL-90-R somatizzazione	6.428	2.761	14.968
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	0.456	0.170	1.223
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.591	0.171	2.046
SCL-90-R depressione	1.736	0.566	5.321
SCL-90-R ansia	0.457	0.121	1.723
SCL-90-R ostilità	0.811	0.290	2.265
SCL-90-R ansia fobica	1.585	0.438	5.739
SCL-90-R ideazione paranoide	0.506	0.194	1.322
SCL-90-R psicoticismo	2.406	0.547	10.583

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

È stato identificato il modello di regressione relativo alla condizione di sintomatologia psicologica; la variabile dipendente è la condizione SSc Vs. sani. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La scala SQ *ansia* (Exp(B)=0.868; 95%IC: 0.78-0.96) e la scala SQ *somatizzazione* (Exp(B)=1.15; 95%IC: 1.08-1.22) sono risultate statisticamente significative; la scala SQ *ansia* rappresenta un fattore protettivo, mentre la scala SQ *somatizzazione* rappresenta un fattore di rischio per la condizione di SSc (Tabella 24).

Tabella 24. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia misurata con SQ. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
SQ ansia	0.868	0.781	0.964
SQ depressione	1.051	0.949	1.165
SQ rabbia/ostilità	1.025	0.932	1.127
SQ somatizzazione	1.151	1.083	1.222

SQ: Symptom Questionnaire

È stato identificato il modello di regressione relativo alla condizione di disabilità fisica, dolore mentale e PRISM dolore fisico; la variabile dipendente è la condizione SSc Vs. sani. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La *disabilità fisica* (HAQ-DI; Exp(B)= 15.443; 95%IC: 5.14-46.38) e il carico di sofferenza dovuto al *dolore fisico* (PRISM; Exp(B)= 0.943; 95%IC: 0.90-0.98) sono risultati significativi; entrambe le variabili rappresentano un fattore di rischio in quanto risultano essere associate alla condizione di SSc (Tabella 25). Relativamente al PRISM *dolore fisico*, valori di Exp(B)<1 indicano un fattore di rischio in quanto minore è il punteggio di dolore fisico e maggiore è l'impatto che questa dimensione ha sul Sé (la distanza tra la dimensione *dolore fisico* e il Sé si riduce).

Tabella 25. Regressione logistica multivariata relativamente alla disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), PRISM-dolore fisico. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
HAQ-DI totale	15.443	5.142	46.380
MPQ totale	1.010	0.845	1.208
PRISM dolore fisico	0.943	0.905	0.982

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

È stato quindi identificato il modello di regressione relativo alla condizione di benessere soggettivo, PRISM-sentirsi in pace, PRISM-tempo libero; la variabile dipendente è la condizione SSc Vs. sani. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. Il *benessere soggettivo* (WHO-5; Exp(B)= 0.948; 95%IC: 0.90-0.99) è risultato significativo, rappresentando un fattore protettivo rispetto alla condizione di SSc (Tabella 26).

Tabella 26. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere soggettivo (WHO-5), PRISM-sentirsi in pace, PRISM-tempo libero. La variabile dipendente è lo status di presenza di SSc (n=200) Vs. lo status di soggetto sano (n=100)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
WHO-5 totale	0.948	0.903	0.995
PRISM sentirsi in pace	1.004	0.954	1.057
PRISM tempo libero	0.978	0.935	1.023

WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

4.1.4 Confronti tra pazienti con sclerosi sistemica e benessere basso e pazienti con sclerosi sistemica e benessere alto

I risultati emersi dai confronti tra i due gruppi (SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere), rispetto alle variabili nominali dicotomiche, mettono in evidenza una differenza statisticamente significativa

relativamente alla diagnosi secondo DSM-5 (p-value ≤ 0.001) ed alla diagnosi secondo DCPR-R (p-value=0.019). Tra i pazienti SSc con basso benessere, il 55.2% presenta almeno una diagnosi psichiatrica rispetto al 21.1% di quelli con alto benessere (Tabella 27); tra i pazienti SSc con basso benessere, il 64.2% presenta almeno una diagnosi psicosomatica rispetto al 46.6% di quelli con alto benessere (Tabella 27).

Tabella 27. Confronti tra il gruppo SSc-basso benessere (n=67) e il gruppo SSc-alto benessere (n=133) rispetto alla diagnosi secondo DSM-5 e alla diagnosi secondo DCPR-R

		SSc-basso benessere (n=67)	SSc-alto benessere (n=133)	p-value
		n (%)	n (%)	
MINI diagnosi	sì	37 (55.2%)	28 (21.1%)	≤ 0.001
	no	30 (44.8%)	105 (78.9%)	
DCPR-R-ISS diagnosi	sì	43 (64.2%)	62 (46.6%)	0.019
	no	24 (35.8%)	71 (53.4%)	

MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; DCPR-R-ISS: Intervista Semi-Strutturata per i Criteri Diagnostici per la Ricerca in Psicosomatica-versione rivisitata

I risultati emersi dai confronti tra i due gruppi, rispetto alle variabili misurate con gli strumenti auto-somministrati e con il PRISM, mettono in evidenza una differenza statisticamente significativa rispetto a: HAQ-DI, MPQ, PWB-padronanza ambientale, PWB-crescita personale, PWB-relazioni positive, PWB-scopo nella vita, PWB-auto-accettazione, SCL-somatizzazione, SCL-ossessioni-compulsioni, SCL-sensibilità interpersonale, SCL-depressione, SCL-ansia, SCL-ostilità, SCL-ansia fobica, SCL-ideazione paranoide, SCL-psicoticismo, SCL-GSI, SQ-ansia, SQ-depressione, SQ-rabbia/ostilità, SQ-somatizzazione, PRISM-malattia, PRISM-dolore fisico (Tabella 28). Il gruppo SSc-basso benessere presenta un punteggio minore di benessere psicologico (PWB) e un punteggio maggiore di disabilità fisica (HAQ-DI), di dolore mentale (MPQ), di sintomatologia (SCL-90-R; SQ), e di carico di sofferenza legato alle dimensioni del PRISM.

Tabella 28. Confronti tra il gruppo SSc-basso benessere (n=67) e il gruppo SSc-alto benessere (n=133) rispetto alla disabilità fisica, dolore mentale, benessere psicologico, sintomatologia e dimensioni PRISM

	SSc-basso benessere (n=67)	SSc-alto benessere (n=133)	p-value
	M (\pm DS)	M (\pm DS)	
HAQ-DI totale	0.99 \pm 0.64	0.36 \pm 0.44	≤ 0.001
MPQ totale	2.82 \pm 2.70	1.01 \pm 1.63	≤ 0.001
PWB autonomia	61.93 \pm 12.03	64.31 \pm 10.10	0.101
PWB padronanza ambientale	55.72 \pm 10.47	63.22 \pm 10.43	≤ 0.001
PWB crescita personale	56.73 \pm 9.70	62.37 \pm 9.24	≤ 0.001
PWB relazioni positive	60.40 \pm 12.85	65.41 \pm 10.88	0.005
PWB scopo nella vita	56.16 \pm 9.86	63.63 \pm 9.92	≤ 0.001
PWB auto-accettazione	55.31 \pm 12.87	63.20 \pm 11.39	≤ 0.001
SCL-90-R somatizzazione	1.24 \pm 0.64	0.53 \pm 0.48	≤ 0.001
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	0.94 \pm 0.63	0.41 \pm 0.42	≤ 0.001

SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.55±0.53	0.25±0.29	≤0.001
SCL-90-R depressione	0.93±0.64	0.38±0.37	≤0.001
SCL-90-R ansia	0.68±0.62	0.28±0.30	≤0.001
SCL-90-R ostilità	0.46±0.50	0.16±0.23	≤0.001
SCL-90-R ansia fobica	0.38±0.59	0.08±0.20	≤0.001
SCL-90-R ideazione paranoide	0.55±0.52	0.27±0.35	≤0.001
SCL-90-R psicoticismo	0.36±0.45	0.15±0.23	≤0.001
SCL-90-R GSI	0.75±0.46	0.31±0.26	≤0.001
SQ ansia	9.00±4.89	4.80±3.89	≤0.001
SQ depressione	8.61±5.10	3.27±2.89	≤0.001
SQ rabbia/ostilità	5.31±4.78	2.45±3.11	≤0.001
SQ somatizzazione	14.03±4.93	6.89±4.87	≤0.001
PRISM malattia	6.65±3.79	10.31±6.15	≤0.001
PRISM sentirsi in pace	9.70±6.45	8.18±5.29	0.111
PRISM dolore fisico	7.41±5.04	12.87±6.65	≤0.001
PRISM lavoro	9.75±7.26	8.09±5.79	0.381
PRISM tempo libero	10.79±7.03	8.94±5.53	0.140

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; ES: Euthymia Scale; PWB: Psychological Well-Being scales; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SQ: Symptom Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure; PRISM lavoro: SSc-basso benessere (n=26), SSc-alto benessere (n=74)

4.1.4.1 Fattori predittivi della condizione SSc-basso benessere rispetto alla condizione SSc-alto benessere

È stato individuato un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente la condizione SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere e come variabili indipendenti le scale del PWB. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. Nessuna di queste variabili è risultata statisticamente significativa (Tabella 29).

Tabella 29. Regressione logistica multivariata relativamente al benessere psicologico misurato con PWB. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
PWB autonomia	1.038	0.998	1.078
PWB padronanza ambientale	0.964	0.913	1.018
PWB crescita personale	0.989	0.941	1.039
PWB relazioni personali	1.009	0.970	1.050
PWB scopo nella vita	0.965	0.915	1.018
PWB auto-accettazione	0.973	0.930	1.019

PWB: Psychological Well-Being scales

È stato individuato un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente la condizione SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere e come variabili indipendenti le sotto-scale della SCL-90-R. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La sotto-scala *somatizzazione* (Exp(B)=5.501; 95%IC: 2.21-13.65) e la sotto-scala *ostilità* (Exp(B)= 7.610; 95%IC: 1.65-35.03) sono risultate significative; entrambe rappresentano un fattore di rischio per un minor livello di benessere e un maggior rischio di depressione (Tabella 30).

Tabella 30. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia e al distress psicologico misurati con la SCL-90-R. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
SCL-90-R somatizzazione	5.501	2.217	13.649
SCL-90-R ossessioni-compulsioni	1.265	0.375	4.263
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.681	0.109	4.233
SCL-90-R depressione	3.168	0.559	17.950
SCL-90-R ansia	0.244	0.053	1.129
SCL-90-R ostilità	7.610	1.653	35.028
SCL-90-R ansia fobica	1.946	0.392	9.666
SCL-90-R ideazione paranoide	1.011	0.240	4.261
SCL-90-R psicoticismo	0.652	0.089	4.753

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

È stato individuato un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente la condizione SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere e come variabili indipendenti le scale del SQ. Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La scala *depressione* (Exp(B)=1.424; 95%IC: 1.19-1.70) e la scala *somatizzazione* (Exp(B)= 1.26; 95%IC: 1.14-1.39) sono risultate significative; entrambe rappresentano un fattore di rischio per un minor livello di benessere e un maggior rischio di depressione (Tabella 31).

Tabella 31. Regressione logistica multivariata relativamente alla sintomatologia misurata con SQ. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
SQ ansia	0.877	0.748	1.029
SQ depressione	1.424	1.192	1.701
SQ rabbia/ostilità	1.054	0.911	1.219
SQ somatizzazione	1.264	1.148	1.392

SQ: Symptom Questionnaire

È stato individuato un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente la condizione SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere e come variabili indipendenti la condizione di disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), sofferenza legata alla malattia (PRISM), sofferenza legata al dolore fisico (PRISM). Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. La *disabilità fisica* (HAQ-DI; Exp(B)= 5.182; 95%IC: 2.41-11.14), il *dolore mentale* (MPQ; Exp(B)= 1.211; 95%IC: 1.01-1.45) e il carico di sofferenza dovuto al *dolore fisico* (PRISM; Exp(B)= 0.924; 95%IC: 0.85-0.99) sono risultati significativi; queste tre variabili rappresentano un fattore di rischio per un minor livello di benessere e un maggior rischio di depressione (Tabella 32). Relativamente al PRISM *dolore fisico*, valori di Exp(B)<1 indicano un fattore di rischio in quanto minore è il punteggio di dolore fisico e maggiore è l'impatto che questa dimensione ha sul Sé (la distanza tra la dimensione *dolore fisico* e il Sé si riduce).

Tabella 32. Regressione logistica multivariata relativamente alla disabilità fisica (HAQ-DI), dolore mentale (MPQ), PRISM-malattia, PRISM-dolore fisico. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
HAQ-DI totale	5.182	2.409	11.147
MPQ totale	1.211	1.011	1.451
PRISM malattia	0.957	0.874	1.049
PRISM dolore fisico	0.924	0.856	0.997

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

È stato individuato un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente la condizione SSc-basso benessere Vs. SSc-alto benessere e come variabili indipendenti la dimensione del sentirsi in pace (PRISM) e la dimensione del tempo libero (PRISM). Il modello è stato aggiustato per sesso, età e presenza/assenza di diagnosi DCPR-R. Nessuna di queste variabili è risultata significativa (Tabella 33).

Tabella 33. Regressione logistica multivariata relativamente a PRISM-sentirsi in pace, PRISM-tempo libero. La variabile dipendente è la condizione SSc-basso benessere (n=67) Vs. la condizione SSc-alto benessere (n=133)

	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	
		inferiore	superiore
PRISM sentirsi in pace	1.026	0.965	1.092
PRISM tempo libero	1.037	0.980	1.098

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

4.2 Studio 2

4.2.1 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T0-T1

I gruppi WBT (n=16) e TAU (n=16) sono stati confrontati prendendo in considerazione il periodo di tempo compreso tra la valutazione effettuata al T1 e la valutazione al T0, calcolando il punteggio medio totalizzato su ciascuno strumento self-report mediante la differenza tra T1 e T0 (delta T1-T0). Sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei confronti rispetto a: benessere soggettivo (WHO-5), padronanza ambientale (PWB), relazioni interpersonali (PWB); impatto che malattia, dolore fisico, sentirsi in pace, tempo libero (PRISM) hanno sul Sé dell'individuo. Nello specifico, nel gruppo WBT, tra T1 e T0, si osserva un maggior punteggio di: *benessere soggettivo* (WHO-5); *padronanza ambientale, relazioni interpersonali* (PWB); *malattia, dolore fisico* (PRISM). Inoltre, si osserva un minor punteggio di *sentirsi in pace, tempo libero* (PRISM). Relativamente al PRISM, punteggi positivi di *malattia* e di *dolore fisico* rappresentano un aumento della distanza tra la dimensione presa in esame e il proprio Sé, e di conseguenza un minor impatto di quella specifica dimensione. Punteggi negativi di tempo libero, lavoro, sentirsi in pace indicano una diminuzione della distanza tra la dimensione presa in esame e il proprio Sé, e di conseguenza un maggior impatto di quella specifica dimensione (Tabella 34).

Tabella 34. Delta T1-T0 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=16) Vs. gruppo TAU (n=16). Test U di Mann-Whitney.

	WBT (n=16)	TAU (n=16)	
	Delta T1-T0	Delta T1-T0	
	M±DS	M±DS	p
HAQ-DI totale	-0.04±0.30	0.18±0.41	0.094
MPQ totale	-0.81±1.51	0.18±1.22	0.119
WHO-5 totale	6.75±14.73	-7.75±19.99	0.011
ES totale	1.25±6.96	-0.62±7.15	0.119
PWB autonomia	0.75±10.35	-3.62±8.03	0.445
PWB padronanza ambientale	0.06±6.18	-5.00±6.58	0.035
PWB crescita personale	-1.31±9.68	-2.56±5.31	0.985
PWB relazioni interpersonali	1.00±4.47	-4.87±7.94	0.007
PWB scopo nella vita	0.93±7.41	-6.37±9.66	0.051
PWB auto-accettazione	0.06±8.85	-4.43±10.43	0.423
PWB totale	1.5±37.96	-26.87±32.77	0.067
SCL-90-R somatizzazione	-0.11±0.39	0.08±0.30	0.224
SCL-90-R ossessioni compulsioni	0.01±0.38	0.21±0.52	0.402
SCL-90-R sensibilità interpersonale	0.00±0.41	0.09±0.28	0.381
SCL-90-R depressione	-0.03±0.46	0.11±0.43	0.564
SCL-90-R ansia	0.00±0.31	0.07±0.38	0.590
SCL-90-R ostilità	-0.04±0.38	0.04±0.24	0.926
SCL-90-R ansia fobica	-0.07±0.17	0.12±0.32	0.080
SCL-90-R ideazione paranoide	0.07±0.44	0.11±0.41	0.838
SCL-90-R psicoticismo	0.03±0.25	0.16±0.34	0.423
SCL-90-R GSI	-0.01±0.30	0.11±0.26	0.287
SQ depressione	-1.12±3.53	-0.18±3.01	0.254
SQ ansia	1.43±3.50	0.25±2.81	0.171
SQ rabbia/ostilità	0.00±3.40	1.12±4.36	0.752

SQ somatizzazione	0.00±6.97	-0.87±3.48	0.780
PRISM malattia	3.07±2.00	-2.78±3.86	≤0.001
PRISM sentirsi in pace	-2.73±3.52	3.95±4.38	≤0.001
PRISM dolore fisico	2.01±2.31	-3.15±4.22	≤0.001
PRISM lavoro	-0.47±0.96	0.51±1.48	0.142
PRISM tempo libero	-1.90±3.28	3.53±2.04	≤0.001

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; ES: Euthymia Scale; PWB: Psychological Well-Being scales; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SQ: Symptom Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure; PRISM lavoro: WBT(n=9)-TAU(n=7)

4.2.2 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T0-T2

I gruppi WBT (n=16) e TAU (n=16) sono stati confrontati prendendo in considerazione il periodo di tempo compreso tra la valutazione effettuata al T2 e la valutazione al T0, calcolando il punteggio medio totalizzato su ciascuno strumento self-report mediante la differenza tra T2 e T0 (delta T2-T0). Sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi quando sono stati confrontati rispetto a: dolore mentale (MPQ), benessere soggettivo (WHO-5), benessere psicologico (PWB totale), autonomia (PWB), padronanza ambientale (PWB), crescita personale (PWB), relazioni interpersonali (PWB), scopo nella vita (PWB), auto-accettazione (PWB), somatizzazione (SCL-90-R), ossessioni-compulsioni (SCL-90-R), depressione (SCL-90-R), ostilità (SCL-90-R), ansia fobica (SCL-90-R), GSI (SCL-90-R), depressione (SQ), somatizzazione (SQ), malattia (PRISM), dolore fisico (PRISM), sentirsi in pace (PRISM), lavoro (PRISM), tempo libero (PRISM). Nello specifico, nel gruppo WBT, tra T2 e T0, si osserva un maggior punteggio di: *benessere soggettivo* (WHO-5); *autonomia*, *padronanza ambientale*, *crescita personale*, *relazioni interpersonali*, *scopo nella vita*, *auto-accettazione*, *benessere psicologico totale* (PWB); *malattia*, *dolore fisico* (PRISM). Inoltre, si osserva un minor punteggio di: *dolore mentale* (MPQ); *somatizzazione*, *ossessioni-compulsioni*, *depressione*, *ostilità*, *ansia fobica*, *GSI* (SCL-90-R); *depressione*, *somatizzazione* (SQ); *sentirsi in pace*, *lavoro*, *tempo libero* (PRISM). Relativamente al PRISM, possiamo quindi osservare un minore impatto sul Sé in termini di malattia e dolore fisico e un maggior impatto relativamente a sentirsi in pace, lavoro, tempo libero (Tabella 35).

Tabella 35. Delta T2-T0 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=16) Vs. gruppo TAU (n=16). Test U di Mann-Whitney.

	WBT (n=16)	TAU (n=16)	
	Delta T2-T0	Delta T2-T0	
	M±DS	M±DS	p
HAQ-DI totale	-0.07±0.25	0.11±0.37	0.160
MPQ totale	-1.00±1.15	0.50±1.26	0.003
WHO-5 totale	11.50±14.67	-12.25±15.35	≤0.001
ES totale	3.12±7.56	0.00±7.29	0.305
PWB autonomia	4.50±8.61	-4.37±9.78	0.010
PWB padronanza ambientale	3.87±8.80	-5.81±8.05	0.004
PWB crescita personale	2.06±8.26	-4.31±6.34	0.026
PWB relazioni interpersonali	1.12±5.87	-8.50±8.78	≤0.001
PWB scopo nella vita	3.43±7.04	-7.18±10.12	0.004

PWB auto-accettazione	5.25±9.43	-6.62±14.29	0.021
PWB totale	20.25±39.08	-36.81±47.60	0.003
SCL-90-R somatizzazione	-0.28±0.38	0.31±0.50	≤0.001
SCL-90-R ossessioni compulsioni	-0.13±0.36	0.35±0.50	0.004
SCL-90-R sensibilità interpersonale	-0.05±0.35	0.07±0.47	0.867
SCL-90-R depressione	-0.18±0.44	0.24±0.68	0.039
SCL-90-R ansia	-0.10±0.27	0.23±0.52	0.094
SCL-90-R ostilità	-0.17±0.59	0.23±0.33	0.019
SCL-90-R ansia fobica	-0.08±0.18	0.25±0.50	0.010
SCL-90-R ideazione paranoide	-0.09±0.35	0.13±0.55	0.305
SCL-90-R psicoticismo	-0.05±0.22	0.18±0.35	0.119
SCL-90-R GSI	-0.14±0.26	0.23±0.41	0.010
SQ depressione	-3.00±4.84	0.62±4.04	0.010
SQ ansia	-0.81±3.86	1.87±4.89	0.067
SQ rabbia/ostilità	-1.00±4.42	0.56±4.03	0.287
SQ somatizzazione	-2.31±6.41	1.56±3.63	0.010
PRISM malattia	5.79±3.33	-3.80±5.25	≤0.001
PRISM sentirsi in pace	-4.18±4.58	6.75±5.86	≤0.001
PRISM dolore fisico	5.11±3.13	-4.86±5.53	≤0.001
PRISM lavoro	-1.45±1.87	1.31±1.23	0.008
PRISM tempo libero	-3.58±4.09	5.26±3.89	≤0.001

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; ES: Euthymia Scale; PWB: Psychological Well-Being scales; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SQ: Symptom Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure; PRISM lavoro: WBT(n=9)-TAU(n=7)

I gruppi WBT (n=16) e TAU (n=16) sono stati confrontati anche rispetto al numero di diagnosi di disturbi mentali, valutati mediante la MINI, e al numero di diagnosi di sindromi psicosomatiche, valutate mediante la DCPR-R-ISS. I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi quando vengono confrontati rispetto alle sindromi psicosomatiche (DCPR-R-ISS). Nello specifico, nel gruppo WBT, tra T2 e T0, si osserva una diminuzione nel numero delle diagnosi DCPR-R (-0.37±0.62 Vs. 1.12±1.08; p≤0.001); non emergono invece differenze statisticamente significative tra il gruppo WBT e TAU rispetto ai disturbi mentali (MINI) (0.00±0.00 Vs. 0.31±1.07; p=0.780).

4.2.3 Confronto tra gruppo WBT e gruppo TAU relativamente al periodo T2-T3

I gruppi WBT (n=13) e TAU (n=12) sono stati confrontati prendendo in considerazione il periodo di tempo compreso tra la valutazione effettuata al follow-up a 3 mesi (T3) e la valutazione al T2, calcolando il punteggio medio totalizzato su ciascuno strumento self-report mediante la differenza tra T3 e T2 (delta T3-T2). Sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi quando vengono confrontati rispetto alle dimensioni del PRISM. Nello specifico, nel gruppo WBT, tra T3 e T2, è possibile osservare un maggior punteggio di *malattia* e *dolore fisico* e un minor punteggio di *sentirsi in pace*, *lavoro*, *tempo libero*; dunque, si osserva un minor impatto sul Sé di malattia e dolore fisico e un maggior impatto relativamente al sentirsi in pace, lavoro, tempo libero (Tabella 36).

Tabella 36. Delta T3-T2 dei punteggi medi ottenuti con strumenti self-report. Gruppo WBT (n=13) Vs. gruppo TAU (n=12). Test U di Mann-Whitney.

	WBT (n=13)	TAU (n=12)	
	Delta T3-T2	Delta T3-T2	
	M±DS	M±DS	p
HAQ-DI totale	0.09±0.26	-0.01±0.33	0.376
MPQ totale	0.15±0.98	-0.33±1.97	0.437
WHO-5 totale	-5.23±16.76	3.00±14.68	0.225
ES totale	-0.77±6.90	-2.00±5.37	0.689
PWB autonomia	-2.30±5.28	2.41±6.90	0.087
PWB padronanza ambientale	-3.07±6.53	2.83±9.12	0.123
PWB crescita personale	1.92±5.29	-0.75±8.94	0.205
PWB relazioni interpersonali	2.38±6.09	3.66±8.60	0.538
PWB scopo nella vita	0.53±4.57	3.25±8.29	0.470
PWB auto-accettazione	-1.30±5.36	5.58±10.37	0.077
PWB totale	-1.84±23.64	17.00±43.76	0.295
SCL-90-R somatizzazione	0.14±0.23	0.00±0.55	0.852
SCL-90-R ossessioni compulsioni	0.05±0.27	-0.05±0.43	0.538
SCL-90-R sensibilità interpersonale	-0.01±0.29	0.10±0.42	0.437
SCL-90-R depressione	0.04±0.21	0.02±0.38	0.852
SCL-90-R ansia	0.03±0.24	-0.01±0.41	0.728
SCL-90-R ostilità	0.09±0.17	-0.05±0.31	0.168
SCL-90-R ansia fobica	0.03±0.11	0.06±0.32	0.810
SCL-90-R ideazione paranoide	0.02±0.37	0.02±0.50	0.769
SCL-90-R psicoticismo	0.08±0.24	0.09±0.29	0.470
SCL-90-R GSI	0.06±0.15	0.03±0.29	0.810
SQ depressione	0.84±2.19	1.16±3.58	0.852
SQ ansia	-0.30±2.42	-0.16±5.27	0.728
SQ rabbia/ostilità	0.53±1.33	0.00±3.01	0.406
SQ somatizzazione	2.23±4.26	1.00±4.89	0.769
PRISM malattia	2.13±1.81	-1.00±1.99	≤0.001
PRISM sentirsi in pace	-0.67±2.50	1.54±2.25	0.030
PRISM dolore fisico	2.14±3.67	-1.45±1.93	0.004
PRISM lavoro	-0.94±1.18	0.14±0.26	0.030
PRISM tempo libero	-0.54±1.12	0.95±2.83	0.010

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Disability Index (DI); MPQ: Mental Pain Questionnaire; WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index; ES: Euthymia Scale; PWB: Psychological Well-Being scales; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SQ: Symptom Questionnaire; PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure; PRISM lavoro: WBT(n=6)-TAU(n=5)

4.2.4 Modelli di Equazioni di Stima Generalizzate

All'interno del gruppo WBT (n=16), relativamente alle variabili di disabilità fisica (HAQ-DI), eutimia (ES), crescita personale (PWB), relazioni positive con gli altri (PWB), sensibilità interpersonale (SCL-90-R), depressione (SCL-90-R), ansia (SCL-90-R), ostilità (SCL-90-R), ansia fobica (SCL-90-R), ideazione paranoide (SCL-90-R), psicoticismo (SCL-90-R), rabbia/ostilità (SQ), somatizzazione (SQ), suffering legato al funzionamento lavorativo (PRISM), i modelli di GEE non sono risultati statisticamente significativi (dati non mostrati).

In merito al *dolore mentale* (MPQ), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.005$). Tra T0 e T1 si osserva una riduzione statisticamente significativa nel punteggio di dolore mentale, che si mantiene stabile nel tempo (T2 e T3) (Tabella 37). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media tra T0 e T2, tra T0 e T3 (Tabella 38).

Tabella 37. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di dolore mentale (MPQ)

MPQ totale	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	1.50±0.43	0.898	0.32	0.255	1.542	0.006
T1 (n=16)	0.68±0.26	0.086	0.28	-0.472	0.644	0.763
T2 (n=16)	0.50±0.21	-0.102	0.24	-0.585	0.381	0.680
T3 (n=13)	0.60±0.34	0	-	-	-	-

MPQ: Mental Pain Questionnaire

Tabella 38. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di dolore mentale (MPQ)

MPQ totale		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	0.813	0.36	0.160	-0.155	1.780
	T2	1.000	0.28	0.002	0.263	1.737
	T3	0.898	0.32	0.037	0.032	1.764
T1	T2	0.188	0.29	1.000	-0.594	0.969
	T3	0.086	0.28	1.000	-0.665	0.837
T2	T3	-0.102	0.24	1.000	-0.752	0.548

MPQ: Mental Pain Questionnaire

In merito al *benessere soggettivo* (WHO-5), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.002$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo nel punteggio di benessere soggettivo tra T0 e T1, tra T1 e T2, tra T2 e T3, in quanto i punteggi medi rimangono stabili nel tempo (Tabella 39). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media tra T0 e T2 (Tabella 40).

Tabella 39. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di benessere soggettivo (WHO-5)

WHO-5 totale	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	52.50±4.69	-6.267	3.81	-13.748	1.213	0.101
T1 (n=16)	59.25±4.42	0.483	4.43	-8.211	9.177	0.913
T2 (n=16)	64.00±4.43	5.233	5.32	-5.198	15.664	0.326
T3 (n=13)	58.76±6.30	0	-	-	-	-

WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index

Tabella 40. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di benessere soggettivo (WHO-5)

WHO-5 totale		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-6.750	3.56	0.350	-16.157	2.657

	T2	-11.500	3.55	0.007	-20.868	-2.132
	T3	-6.267	3.81	0.603	-16.337	3.802
T1	T2	-4.750	3.06	0.728	-12.840	3.340
	T3	0.483	4.43	1.000	-11.220	12.185
T2	T3	5.233	5.32	1.000	-8.808	19.274

WHO-5: 5-item World Health Organization Well-Being Index

Relativamente alla scala *autonomia* (PWB), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.025$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo nel punteggio di autonomia tra T0 e T1, tra T1 e T2, tra T2 e T3, in quanto i punteggi medi rimangono stabili nel tempo (Tabella 41). Dai confronti pairwise non emergono differenze statisticamente significative, in quanto le variazioni che si verificano nel tempo sono graduali e non raggiungono la significatività (Tabella 42).

Tabella 41. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di autonomia (PWB)

PWB autonomia	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	61.87±2.27	-2.964	2.46	-7.798	1.869	0.229
T1 (n=16)	62.62±2.60	-2.214	1.91	-5.973	1.544	0.248
T2 (n=16)	66.37±2.17	1.536	1.52	-1.446	4.517	0.313
T3 (n=13)	64.84±2.45	0	-	-	-	-

PWB: Psychological Well-Being scales

Tabella 42. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di autonomia (PWB)

PWB autonomia		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-0.750	2.50	1.000	-7.364	5.864
	T2	-4.500	2.08	0.185	-9.999	0.999
	T3	-2.964	2.46	1.000	-9.470	3.541
T1	T2	-3.750	1.60	0.118	-7.989	0.489
	T3	-2.214	1.91	1.000	-7.273	2.845
T2	T3	1.536	1.52	1.000	-2.478	5.549

PWB: Psychological Well-Being scales

In merito alla scala *padronanza ambientale* (PWB), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.040$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo nel punteggio di padronanza ambientale tra T0 e T1, tra T1 e T2, tra T2 e T3, in quanto i punteggi medi rimangono stabili nel tempo (Tabella 43). Dai confronti pairwise non emergono differenze statisticamente significative, in quanto le variazioni che si verificano nel tempo sono graduali e non raggiungono la significatività (Tabella 44).

Tabella 43. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di padronanza ambientale (PWB)

PWB padronanza ambientale	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	59.43±2.60	-0.871	2.78	-6.324	4.582	0.754
T1 (n=16)	59.50±4.42	-0.808	2.19	-5.106	3.489	0.712
T2 (n=16)	63.31±2.34	3.004	1.67	-0.271	6.280	0.072
T3 (n=13)	60.30±2.37	0	-	-	-	-

PWB: Psychological Well-Being scales

Tabella 44. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di padronanza ambientale (PWB)

PWB padronanza ambientale		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-0.062	1.49	1.000	-4.009	3.884
	T2	-3.875	2.13	0.413	-9.495	1.745
	T3	-0.871	2.78	1.000	-8.211	6.469
T1	T2	-3.812	1.60	0.105	-8.044	0.419
	T3	-0.808	2.19	1.000	-6.593	4.976
T2	T3	3.004	1.67	0.433	-1.405	7.413

PWB: Psychological Well-Being scales

Relativamente alla scala *scopo nella vita* (PWB), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.003$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 e tra T1 e T2, con un incremento dei punteggi medi in entrambi i casi (Tabella 45). Inoltre, dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media tra T1 e T2, tra T1 e T3 (Tabella 46).

Tabella 45. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di scopo nella vita (PWB)

PWB scopo nella vita	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	58.18±2.30	-3.988	1.99	-7.907	-0.068	0.046
T1 (n=16)	59.12±2.30	-3.050	1.07	-5.167	-0.934	0.005
T2 (n=16)	61.62±1.97	-0.550	1.18	-2.874	1.774	0.643
T3 (n=13)	62.17±2.40	0	-	-	-	-

PWB: Psychological Well-Being scales

Tabella 46. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di scopo nella vita (PWB)

PWB scopo nella vita		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-0.938	1.79	1.000	-5.673	3.798
	T2	-3.438	1.70	0.262	-7.935	1.060
	T3	-3.988	2.00	0.277	-9.264	1.289
T1	T2	-2.500	0.93	0.044	-4.957	-0.043
	T3	-3.050	1.08	0.028	-5.899	-0.201
T2	T3	-0.550	1.18	1.000	-3.678	2.578

PWB: Psychological Well-Being scales

Relativamente alla scala *auto-accettazione* (PWB), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.019$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 e tra T1 e T2, con un incremento dei punteggi medi in entrambi i casi (Tabella 47). Dai confronti pairwise non emergono invece differenze statisticamente significative (Tabella 48).

Tabella 47. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di auto-accettazione (PWB)

PWB auto-accettazione	M \pm DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	59.06 \pm 2.69	-5.691	2.31	-10.235	-1.146	0.014
T1 (n=16)	59.12 \pm 1.46	-5.628	2.16	-9.870	-1.387	0.009
T2 (n=16)	64.31 \pm 2.56	-0.441	1.72	-3.813	2.932	0.798
T3 (n=13)	64.75 \pm 2.73	0	-	-	-	-

PWB: Psychological Well-Being scales

Tabella 48. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di auto-accettazione (PWB)

PWB auto-accettazione		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-0.062	2.14	1.000	-5.719	5.594
	T2	-5.250	2.28	0.129	-11.275	0.775
	T3	-5.691	2.32	0.085	-11.808	0.426
T1	T2	-5.188	2.07	0.074	-10.652	0.277
	T3	-5.628	2.16	0.056	-11.338	0.081
T2	T3	-0.441	1.72	1.000	-4.981	4.099

PWB: Psychological Well-Being scales

Relativamente al *benessere psicologico* totale (PWB), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.020$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T1 e T2, con un incremento del punteggio medio di benessere psicologico nel tempo (Tabella 49). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media tra T1 e T2 (Tabella 50).

Tabella 49. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di benessere psicologico totale (PWB)

PWB totale	M \pm DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	362.18 \pm 12.72	-21.424	12.56	-46.049	3.200	0.088
T1 (n=16)	363.68 \pm 11.77	-19.924	9.32	-38.202	-1.646	0.033
T2 (n=16)	382.43 \pm 10.61	-1.274	6.95	-14.812	12.463	0.866
T3 (n=13)	383.61 \pm 11.94	0	-	-	-	-

PWB: Psychological Well-Being scales

Tabella 50. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di benessere psicologico totale (PWB)

PWB totale		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-1.500	9.18	1.000	-25.741	22.741
	T2	-20.250	9.46	0.194	-45.211	4.711
	T3	-21.424	12.56	0.529	-54.571	11.722
T1	T2	-18.750	6.37	0.020	-35.571	-1.929
	T3	-19.924	9.32	0.196	-44.528	4.679
T2	T3	-1.174	6.95	1.000	-19.531	17.183

PWB: Psychological Well-Being scales

Relativamente alla sotto-scala *somatizzazione* (SCL-90-R), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.036$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1, con una riduzione del punteggio medio di somatizzazione nel tempo (Tabella 51). Dai confronti pairwise non emerge alcuna differenza statisticamente significativa nelle differenze delle medie (Tabella 52).

Tabella 51. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di somatizzazione (SCL-90-R)

SCL-90-R somatizzazione	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	0.83±0.11	0.175	0.08	0.014	0.336	0.033
T1 (n=16)	0.72±0.10	0.061	0.07	-0.089	0.211	0.427
T2 (n=16)	0.59±0.09	-0.064	0.07	-0.200	0.072	0.355
T3 (n=13)	0.66±0.12	0	-	-	-	-

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Tabella 52. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di somatizzazione (SCL-90-R)

SCL-90-R somatizzazione		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	0.115	0.09	1.000	-0.139	0.368
	T2	0.240	0.10	0.097	-0.023	0.502
	T3	0.175	0.08	0.197	-0.041	0.392
T1	T2	0.125	0.05	0.155	-0.023	0.273
	T3	0.061	0.07	1.000	-0.141	0.263
T2	T3	-0.064	0.07	1.000	-0.247	0.119

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Relativamente alla sotto-scala *ossessioni-compulsioni* (SCL-90-R), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.034$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo in merito a questa scala in quanto i punteggi medi ottenuti a T0, T1, T2, T3 rimangono stabili nel tempo (Tabella 53). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T1 e T2 (Tabella 54).

Tabella 53. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di ossessioni-compulsioni (SCL-90-R)

SCL-90-R ossessioni-compulsioni	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	0.58±0.10	0.107	0.10	-0.105	0.319	0.322
T1 (n=16)	0.59±0.06	0.120	0.07	-0.021	0.260	0.094
T2 (n=16)	0.45±0.08	-0.024	0.07	-0.172	0.124	0.751
T3 (n=13)	0.47±0.08	0	-	-	-	-

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Tabella 54. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di ossessioni-compulsioni (SCL-90-R)

SCL-90-R ossessioni-compulsioni		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-0.012	0.09	1.000	-0.256	0.231
	T2	0.131	0.08	0.822	-0.102	0.364
	T3	0.107	0.10	1.000	-0.178	0.393
T1	T2	0.144	0.05	0.050	0.001	0.287
	T3	0.120	0.07	0.565	-0.069	0.309
T2	T3	-0.024	0.07	1.000	-0.224	0.176

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Relativamente al *distress psicopatologico* GSI (SCL-90-R), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.002$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo in merito a questa scala in quanto i punteggi medi ottenuti a T0, T1, T2, T3 rimangono stabili nel tempo (Tabella 55). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T1 e T2 (Tabella 56).

Tabella 55. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di distress psicopatologico (SCL-90-R)

SCL-90-R GSI	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	0.50±0.09	0.076	0.08	-0.083	0.236	0.349
T1 (n=16)	0.48±0.06	0.059	0.04	-0.036	0.155	0.223
T2 (n=16)	0.36±0.05	-0.067	0.03	-0.143	0.009	0.083
T3 (n=13)	0.42±0.07	0	-	-	-	-

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Tabella 56. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di distress psicopatologico (SCL-90-R)

SCL-90-R GSI		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	0.017	0.07	1.000	-0.176	0.210
	T2	0.143	0.06	0.170	-0.029	0.315
	T3	0.076	0.08	1.000	-0.138	0.291

T1	T2	0.126	0.04	0.013	0.017	0.235
	T3	0.059	0.05	1.000	-0.069	0.188
T2	T3	-0.067	0.04	0.499	-0.169	0.035

SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised

Relativamente alla scala *depressione* (SQ), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.003$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T2 e T3, con un incremento del punteggio medio di depressione nel tempo (Tabella 57). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T2 e T3 (Tabella 58).

Tabella 57. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di depressione (SQ)

SQ depressione	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	5.68±1.18	1.813	1.22	-0.586	4.212	0.139
T1 (n=16)	4.56±0.77	0.688	0.80	-0.893	2.269	0.394
T2 (n=16)	2.68±0.64	-1.187	0.42	-2.019	-0.355	0.005
T3 (n=13)	3.87±0.67	0	-	-	-	-

SQ: Symptom Questionnaire

Tabella 58. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di depressione (SQ)

SQ depressione		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	1.125	0.856	1.000	-1.134	3.384
	T2	3.000	1.173	0.063	-0.094	6.094
	T3	1.813	1.224	0.831	-1.416	5.042
T1	T2	1.875	0.770	0.089	-0.156	3.906
	T3	0.688	0.807	1.000	-1.440	2.816
T2	T3	-1.187	0.424	0.031	-2.307	-0.067

SQ: Symptom Questionnaire

Relativamente alla scala *ansia* (SQ), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p\leq 0.001$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1, con un incremento nel tempo del punteggio medio di ansia così come emerge una differenza statisticamente significativa tra T1 e T2, con una riduzione nel tempo del punteggio medio di ansia (Tabella 59). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T1 e T2 e tra T1 e T3 (Tabella 60).

Tabella 59. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di ansia (SQ)

SQ ansia	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	6.56±1.37	2.529	1.15	0.265	4.793	0.029
T1 (n=16)	8.00±0.98	3.967	0.78	2.433	5.501	≤ 0.001
T2 (n=16)	5.75±0.90	1.717	1.01	-0.273	3.707	0.091
T3 (n=13)	4.03±0.92	0	-	-	-	-

SQ: Symptom Questionnaire

Tabella 60. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di ansia (SQ)

SQ ansia		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-1.437	0.848	0.539	-3.674	0.799
	T2	0.813	0.936	1.000	-1.658	3.283
	T3	2.529	1.155	0.171	-0.518	5.577
T1	T2	2.250	0.634	0.002	0.577	3.923
	T3	3.967	0.783	≤0.001	1.902	6.031
T2	T3	1.717	1.015	0.545	-0.962	4.395

SQ: Symptom Questionnaire

Relativamente alla dimensione del suffering legato alla *malattia* (PRISM), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p \leq 0.001$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1, tra T1 e T2 e tra T2 e T3 con un incremento nel tempo del punteggio medio di suffering legato alla malattia, indicando un minor impatto di questa dimensione sul Sé (Tabella 61). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T0 e T1, tra T0 e T2, tra T0 e T3, tra T1 e T2, tra T1 e T3, tra T2 e T3 (Tabella 62).

Tabella 61. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering legato alla malattia (PRISM)

PRISM malattia	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	9.02±1.46	-8.464	1.33	-11.082	-5.845	≤0.001
T1 (n=16)	12.09±1.18	-5.389	0.97	-7.297	-3.480	≤0.001
T2 (n=16)	14.81±1.05	-2.671	0.75	-4.154	-1.189	≤0.001
T3 (n=13)	17.48±1.03	0	-	-	-	-

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Tabella 62. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering legato alla malattia (PRISM)

PRISM malattia		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-3.075	0.48	≤0.001	-4.357	-1.793
	T2	-5.792	0.80	≤0.001	-7.920	-3.665
	T3	-8.464	1.33	≤0.001	-11.988	-4.939
T1	T2	-2.717	0.39	≤0.001	-3.750	-1.685
	T3	-5.389	0.97	≤0.001	-7.958	-2.820
T2	T3	-2.671	0.75	0.002	-4.667	-0.675

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Relativamente alla dimensione del suffering dovuto alla mancanza di *sentirsi in pace* (PRISM), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.002$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e

T1, con una riduzione nel tempo del punteggio medio di suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace, indicando un minor impatto di questa dimensione sul Sé (Tabella 63). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T0 e T1, tra T0 e T2, tra T1 e T2 (Tabella 64).

Tabella 63. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace (PRISM)

PRISM sentirsi in pace	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	9.63±1.68	4.430	2.17	0.172	8.689	0.041
T1 (n=16)	6.89±0.89	1.693	1.91	-2.062	5.448	0.377
T2 (n=16)	5.45±0.65	0.249	1.83	-3.353	3.851	0.892
T3 (n=13)	5.20±1.86	0	-	-	-	-

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Tabella 64. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto alla mancanza di sentirsi in pace (PRISM)

PRISM sentirsi in pace		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	2.737	0.85	0.008	0.488	4.986
	T2	4.181	1.11	0.001	1.251	7.111
	T3	4.430	2.17	0.249	-1.302	10.163
T1	T2	1.444	0.41	0.003	0.348	2.541
	T3	1.693	1.91	1.000	-3.361	6.748
T2	T3	0.249	1.83	1.000	-4.600	5.098

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Relativamente alla dimensione del suffering dovuto a dolore fisico (PRISM), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p \leq 0.001$). Emerge una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 e tra T1 e T2, con un incremento nel tempo del punteggio medio di suffering dovuto a dolore fisico, indicando un minor impatto di questa dimensione sul Sé (Tabella 65). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T0 e T1, tra T0 e T2, tra T0 e T3, tra T1 e T2, tra T1 e T3 (Tabella 66).

Tabella 65. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto a dolore fisico (PRISM)

PRISM dolore fisico	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	11.06±1.45	-6.588	1.43	-9.392	-3.785	≤0.001
T1 (n=16)	13.07±1.35	-4.573	1.32	-7.163	-1.982	≤0.001
T2 (n=16)	16.80±1.57	-0.845	1.54	-3.864	2.175	0.583
T3 (n=13)	17.65±0.90	0	-	-	-	-

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Tabella 66. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto a dolore fisico (PRISM)

PRISM dolore fisico		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	-2.016	0.56	0.002	-3.493	-0.538
	T2	-5.744	0.84	≤0.001	-7.971	-3.517
	T3	-6.588	1.43	≤0.001	-10.362	-2.815
T1	T2	-3.728	0.63	≤0.001	-5.389	-2.068
	T3	-4.573	1.32	0.003	-8.060	-1.086
T2	T3	-0.845	1.54	1.000	-4.909	3.219

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Relativamente alla dimensione del suffering dovuto al funzionamento nel *tempo libero* (PRISM), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p \leq 0.001$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo nel punteggio di suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero tra T0 e T1, tra T1 e T2, tra T2 e T3, in quanto i punteggi medi rimangono stabili nel tempo (Tabella 67). Dai confronti pairwise emerge una differenza statisticamente significativa nella differenza della media dei punteggi tra T0 e T2, tra T1 e T2 (Tabella 68).

Tabella 67. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero (PRISM)

PRISM tempo libero	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T0 (n=16)	8.32±1.54	2.034	1.36	-0.639	4.707	0.136
T1 (n=16)	6.41±0.97	0.129	1.94	-3.673	3.932	0.947
T2 (n=16)	4.73±0.68	-1.552	1.99	-5.455	2.350	0.436
T3 (n=13)	6.28±2.33	0	-	-	-	-

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Tabella 68. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di suffering dovuto al funzionamento nel tempo libero (PRISM)

PRISM tempo libero		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T0	T1	1.904	0.79	0.100	-0.196	4.004
	T2	3.586	0.99	0.002	0.969	6.203
	T3	2.034	1.36	0.815	-1.564	5.632
T1	T2	1.682	0.34	≤0.001	0.772	2.592
	T3	0.129	1.94	1.000	-4.989	5.248
T2	T3	-1.552	1.99	1.000	-6.805	3.700

PRISM: Pictorial Representation of Illness and Self Measure

Relativamente alla scala del *cambiamento* (Kellner), il modello GEE è risultato statisticamente significativo ($p=0.014$). Non emergono differenze statisticamente significative nel tempo nel punteggio di cambiamento né tra T1 e T2 né tra T2 e T3, in quanto i punteggi medi, che indicano un alto livello di cambiamento percepito in seguito alla WBT, rimangono stabili nel tempo (Tabella 69). Anche dai confronti pairwise non emergono

differenze statisticamente significative nella differenza della media né tra T1 e T2 né tra T1 e T3, né tra T2 e T3 (Tabella 70).

Tabella 69. Variazione nel tempo relativamente ai punteggi di cambiamento (scala di Kellner)

Kellner cambiamento	M±DS	β	DS	95% CI		p-value
				inferiore	superiore	
T1 (n=16)	2.68±0.11	0.259	0.21	-0.160	0.677	0.226
T2 (n=16)	2.25±0.16	-0.179	0.35	-0.874	0.516	0.614
T3 (n=13)	2.43±0.22	0	-	-	-	-

Tabella 70. Confronti pairwise relativamente ai punteggi di cambiamento (scala di Kellner)

Kellner cambiamento		Differenza della media	DS	Significatività di Bonferroni	95% CI	
					inferiore	superiore
T1	T2	0.437	0.21	0.128	-0.079	0.954
	T3	0.259	0.21	0.677	-0.252	0.769
T2	T3	-0.179	0.35	1.000	-1.028	0.670

Capitolo 5: Discussione

5.1 Discussione studio 1

La sclerosi sistemica è una patologia cronica, multisistemica, altamente invalidante, la cui eziologia è ancora sconosciuta. Durante il suo decorso, la SSc spesso causa non solo una compromissione del funzionamento fisico, ma anche problemi a livello psicosociale (Matsuura et al., 2003). Molti pazienti affetti da SSc devono far fronte a una condizione progressiva spesso caratterizzata da dolore, affaticamento (Basta, Afeltra, & Margiotta, 2018), disabilità e deturpazione dal punto di vista fisico (Kwakkenbos et al., 2015); queste possono causare una compromissione psicologica, come depressione e ansia, influenzando ulteriormente e negativamente la qualità della vita correlata alla salute e il benessere (Matsuura et al., 2003; Basta et al., 2019), e limitando le interazioni sociali (Del Rosso et al., 2013).

Nello studio 1 è stata esplorata la prevalenza sia dei disturbi mentali, valutati mediante la MINI (Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998), sia delle sindromi psicosomatiche, valutate mediante la DCPR-R-ISS (Fava, Cosci, & Sonino, 2017), in pazienti affetti da SSc (n=200), confrontati con soggetti sani (n=100), cioè senza patologie organiche croniche. I due gruppi sono stati appaiati per sesso e per età.

Attualmente, risultano essere pochi gli studi che hanno indagato i tassi di disturbi mentali nel mondo della sclerosi sistemica (Roca, Wigley, & White, 1996; Benrud-Larson et al., 2002; Matsuura et al., 2003); Thombs, Taillefer, Hudson e Baron (2007) hanno evidenziato i numerosi limiti di questi studi, a partire dal basso numero (n) di pazienti inclusi (<100), l'assenza di un gruppo di controllo, l'assenza di un'intervista clinica strutturata basata sui criteri nosografici standard (i.e., DSM) per l'assessment dei disturbi mentali. Questi studi utilizzano principalmente questionari auto-somministrati, non in grado di formulare una diagnosi (Thombs, Taillefer, Hudson & Baron, 2007), e si focalizzano quasi esclusivamente sui sintomi depressivi, che in effetti rappresentano un grave problema nei pazienti affetti da malattie reumatiche (Matsuura et al., 2003). Il tasso di prevalenza del disturbo depressivo maggiore (DDM) tra i pazienti che vivono con una o più condizioni croniche è spesso riportato fino al 15-20% (Evans et al., 2005), che è sostanzialmente maggiore del 5% osservato nella popolazione generale (Blazer, Kessler, McGonagle, & Swartz, 1994) e del 5-10% osservato nel setting del primary care (Pignone et al., 2002).

La depressione viene riscontrata comunemente tra i pazienti con patologie del tessuto connettivo: alcuni studi hanno riscontrato una prevalenza del 13-20% nei pazienti con artrite reumatoide (Dickens, McGowan, Clark-Carter, & Creed, 2002) e del 20-25% in quelli con lupus eritematoso sistemico (Omdal, Koldingsnes, Husby, & Mellgren, 2003). I dati disponibili suggeriscono che tali sintomi siano altamente frequenti anche nell'ambito della SSc (Haythornthwaite, Heinberg, & McGuire, 2003). Utilizzando la Beck Depression Inventory (BDI), il 48.1% (n=26) dei pazienti con SSc riportava lievi sintomi depressivi (score 10-18), mentre il 16.7% (n=9) riportava un livello di sintomatologia da moderato a grave (score≥19); questi sintomi correlavano con la gravità della malattia (Roca, Wigley & White, 1996). Similmente, nello studio di Benrud-Larson e collaboratori (2002) condotto su 142 pazienti con SSc, il 50% del campione riportava sintomi depressivi (BDI score>10). Sebbene

questi tassi sintomatologici non siano stati confrontati né con gruppi di soggetti affetti da altre patologie né con gruppi di controllo costituiti da soggetti sani, i dati raccolti su pazienti affetti, per esempio, da artrite reumatoide suggeriscono che i tassi di depressione siano elevati nei soggetti con malattie reumatologiche rispetto ai soggetti di controllo sani; questo potrebbe essere correlato con l'esperienza del dolore (Dickens, McGowan, Clark-Carter, & Creed, 2002). In un altro studio (Matsuura et al., 2003), il 20% dei pazienti con SSc (BDI score \geq 17) riportava livelli di depressione da lievi a gravi, correlando significativamente con un basso senso di coerenza, impotenza (helplessness), dolore, basso livello di funzionamento lavorativo, basso livello di funzionamento sociale. In altri due studi cross-sectional condotti su pazienti con SSc, i sintomi depressivi, classificabili da lievi a severi, erano riscontrati nel 68.4% (BDI score \geq 11) (Faezi et al., 2017) e nel 33.4% dei pazienti (BDI score \geq 17) (Beretta et al., 2006). Utilizzando la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (score $>$ 15), i sintomi depressivi erano emersi nel 43% dei casi (Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005). In uno studio cross-sectional (Mozzetta et al., 2008) i sintomi depressivi sono stati valutati mediante la Zung Self-rating Depression Scale, ma oltre al gruppo di pazienti donne ospedalizzate con SSc, sono stati utilizzati due gruppi di confronto appaiati per sesso e per età (pazienti ambulatoriali con nevi melanocitici e pazienti ospedalizzati con melanoma); dai risultati è emerso che il gruppo SSc riportava maggiori livelli di depressione rispetto agli altri due gruppi.

Tutti questi studi utilizzano strumenti validati per rilevare la depressione, ma nessuno, tranne l'ultimo citato, ha utilizzato un gruppo di controllo. Inoltre, la maggior parte dei sintomi fisici della depressione, tra cui astenia, perdita di peso e disturbi del sonno, possono essere causati anche dalla sclerosi sistemica; ciò implica il rischio di sovrastimare la prevalenza della depressione nei pazienti con SSc, in particolare quando si utilizzano strumenti quantitativi con cutoff di riferimento (Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005). Inoltre, i questionari self-report che indagano la sintomatologia depressiva sono progettati per identificare un pool di pazienti potenzialmente a rischio di depressione, ma non per valutare se un particolare paziente soddisfi i criteri diagnostici per un disturbo mentale, come il DDM. Pertanto, quando si valutano i disturbi depressivi viene raccomandato l'utilizzo di interviste cliniche standardizzate come metodi di valutazione (Jewett, Kwakkenbos, Delisle, Levis, & Thombs, 2017).

A differenza di quanto osservato nelle ricerche citate, nel presente studio è stata utilizzata la Mini-International Neuropsychiatric Interview (Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998), intervista diagnostica strutturata, per rilevare la prevalenza dei disturbi psichiatrici sia nel gruppo di pazienti affetti da SSc sia nel gruppo di controllo. I risultati mostrano che il 32% dei pazienti con SSc soddisfaceva i criteri del DSM-5 per almeno una diagnosi, rispetto al 21% dei soggetti sani. In particolar modo, le diagnosi più frequenti erano l'Episodio Depressivo Maggiore e il Disturbo Depressivo Maggiore. Sono pochissimi gli studi presenti in letteratura che hanno indagato i disturbi dell'umore nella SSc mediante interviste cliniche diagnostiche (Baubet et al., 2011; Jewett, Razykov, Hudson, Baron, & Thombs, 2013). La MINI, in accordo con i criteri del DSM-IV, era stata precedentemente utilizzata in uno studio cross-sectional francese (Baubet et al., 2011) condotto su un campione di pazienti con SSc (n=100), rivelando una prevalenza dei disturbi dell'umore attuali e lifetime del

34% e del 64%; in uno studio multicentrico canadese (Jewett, Razykov, Hudson, Baron, & Thombs, 2013), condotto su un campione con una numerosità maggiore di quella utilizzata nel presente studio (n=354), è stata utilizzata l'intervista diagnostica clinica denominata Composite International Diagnostic Interview (CIDI), che si basava sui criteri dell'ICD-10 e del DSM-IV, rilevando una prevalenza del DDM nel 3.8% (30 giorni), 10.7% (12 mesi) e 22.9% (nel corso della vita) dei pazienti con SSc. Entrambi gli studi (Baubet et al., 2011; Jewett, Razykov, Hudson, Baron, & Thombs, 2013) non hanno utilizzato un gruppo di confronto, a differenza della presente ricerca. I risultati dello studio qui presentato sono in linea con quanto emerso da un ampio studio prospettico (Patten, 2001), in cui è stato trovato che i soggetti con patologie organiche croniche avevano un rischio maggiore di sviluppare disturbi depressivi rispetto a soggetti sani; circa il 4% dei soggetti affetti da una o più condizioni mediche rispetto al 2,8% di quelli senza condizioni mediche aveva sviluppato un disturbo depressivo maggiore in un periodo di 2 anni.

Per quanto riguarda l'ansia, essa è stata studiata in modo approfondito in altre patologie croniche come l'artrite reumatoide (VanDyke et al., 2004; Nguyen et al., 2011), però è risultata essere estremamente comune anche nei pazienti con SSc. Similmente alla depressione, pochi sono gli studi che hanno valutato la presenza dei disturbi d'ansia tra le persone che presentano SSc e questi hanno limitate dimensioni campionarie. Inoltre, i ricercatori spesso utilizzano questionari self-report e non interviste cliniche strutturate (Angelopoulos, Drosos, & Moutsopoulos, 2001; Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005; Mozzetta et al., 2008). Utilizzando la Hamilton Anxiety Rating Scale, emerge un'ansia moderata (score>5) nel 64% dei pazienti con SSc e un'ansia grave (score>14) nel 19% (Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005); similmente, con la Hospital Anxiety and Depression scale è emerso un tasso di sintomi d'ansia clinicamente significativi compreso tra il 36% e l'80% (Del Rosso et al., 2013; Nguyen et al., 2014; Sierakowska et al., 2019); con la Cattell Anxiety Self-assessment Scale, il 23.6% dei pazienti SSc mostrava gravi livelli di ansia (Faezi et al., 2017); con la Personal Disturbance Scale un grave livello di ansia è stato riscontrato nel 46.6% dei pazienti rispetto al 5.8% dei soggetti sani (Angelopoulos, Drosos, & Moutsopoulos, 2001); utilizzando la Zung Self-rating Anxiety Scale, sintomi di ansia clinicamente significativi sono stati trovati nell'80% dei pazienti con SSc rispetto al 13% degli individui sani (Ostojic, Zivojinovic, Reza, & Damjanov, 2010), così come sono stati ottenuti livelli d'ansia maggiori tra i pazienti con SSc rispetto a quelli di pazienti con nevi o melanoma (Mozzetta et al., 2008).

A differenza di questi studi, nella presente ricerca i disturbi d'ansia sono stati valutati mediante la MINI, in accordo con i criteri del DSM-5: il Disturbo di Panico è risultato il disturbo d'ansia più frequente fra i pazienti con SSc (11.5%), seguito dal Disturbo d'Ansia Generalizzata (4.5%) e dall'Agorafobia (2.5%). Inoltre, per il DP è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. In base alla letteratura, un solo studio (Baubet et al., 2011) ha utilizzato un'intervista clinica diagnostica per rilevare la presenza dei disturbi d'ansia nei soggetti con SSc. Si trattava della MINI, in accordo con i criteri del DSM-IV, ed era emerso che il 49% e il 64% dei pazienti mostrava una prevalenza di almeno un disturbo d'ansia attuale e uno nel corso della vita. Nello specifico, le prevalenze attuali e nel corso della vita dei disturbi d'ansia erano 6% e 10% per il disturbo di panico, 9% e 11% per l'agorafobia, 13% e 15% per la fobia sociale, 13% e 19% per l'ansia generalizzata, 2%

e 9% per il disturbo post-traumatico da stress e 2% ciascuno per il disturbo ossessivo-compulsivo (Baubet et al., 2011).

Per quanto riguarda la valutazione delle sindromi psicosomatiche nella sclerosi sistemica, questo è il primo studio in cui tale obiettivo viene perseguito. In accordo con alcuni studi presenti in letteratura (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005; Cosci et al., 2020; Mansueto, Romanazzo, & Cosci, 2022), anche nel presente studio la prevalenza delle diagnosi psichiatriche (SSc:32.5%) formulate in accordo col DSM-5 all'interno di un gruppo di soggetti affetti da una patologia organica risulta essere inferiore rispetto alla prevalenza delle sindromi psicosomatiche (SSc:52.5%), formulate in accordo con i DCPR-R, suggerendo che il DSM-5 sia probabilmente in grado di catturare meno diagnosi rispetto ai DCPR-R nella sclerosi sistemica. Questa alta percentuale di sindromi psicosomatiche sembra sottolineare l'importanza di indagare i fattori psicosomatici nella SSc, suggerendo l'opportunità di considerare i problemi psicosociali coesistenti in questi pazienti al fine di cogliere pienamente la complessità dell'eziologia e della progressione della malattia, come sottolineato anche nel caso della fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019).

Nel presente studio, la DCPR-R-ISS ha permesso di constatare che nei pazienti con SSc le sindromi psicosomatiche erano presenti in misura maggiore rispetto a quanto riscontrato nei soggetti sani, anche se non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Le diagnosi psicosomatiche più frequenti in entrambi i gruppi sono risultate: Sovraccarico Allostatico (SSc:20.5% Vs. sani:16%), Demoralizzazione (SSc:11% Vs. sani: 9%), Comportamento di tipo A (SSc:12.5% Vs. sani:13%), Alessitimia (SSc:27% Vs. sani:25%). La diagnosi di Sovraccarico Allostatico (modulo "Stress") si riferisce agli effetti cumulativi di esperienze stressanti recenti o croniche, che possono condurre alla malattia nel tempo quando superano le capacità di coping di un individuo (Fava, Cosci, & Sonino, 2017; Fava et al., 2019). La demoralizzazione, contenuta nel modulo "Manifestazioni Psicologiche", rimanda a disturbi affettivi subclinici qualitativamente diversi dai disturbi psichiatrici tradizionali come depressione maggiore e sintomi di ansia (Fava, Cosci, & Sonino, 2017). Il Comportamento di tipo A e l'Alessitimia costituiscono il modulo "Personalità" all'interno della DCPR-R-ISS, coprendo quindi due specifici costrutti di personalità che possono potenzialmente influenzare la vulnerabilità generale alle malattie (Fava, Cosci, & Sonino, 2017).

Per quanto riguarda la sindrome psicosomatica del sovraccarico allostatico, che si riferisce alla presenza di fattori di stress che superano le capacità di coping individuali (Fava et al., 2019), in letteratura non sono presenti studi in cui questa diagnosi sia stata valutata, in accordo con i criteri DCPR-R, nella sclerosi sistemica. In letteratura, sono anche pochissimi gli studi che indagano nella SSc le attuali fonti di stress in forma di evento stressante recente e/o di stress cronico. Da uno studio cross-sectional è emerso che i pazienti con SSc soffrono di stress psicologico soprattutto a causa delle deturpazioni estetiche che la malattia comporta, tra cui pelle tesa e lucida, naso a becco, teleangectasie facciali e perdita del bordo del vermiglio delle labbra (Amin et al., 2011). In un altro studio cross-sectional, condotto su donne con SSc, il grado di insoddisfazione per l'immagine corporea era persino maggiore rispetto a quello osservato in pazienti con gravi ustioni (Benrud-Larson et al., 2003). Mediante l'intervista di Paykel (1997) per eventi di vita recenti, somministrata come

un'intervista semi-strutturata sia a pazienti con SSc sia a soggetti sani dallo stesso intervistatore, è emerso che i pazienti con SSc riportavano un numero significativamente maggiore di eventi di vita stressanti rispetto ai soggetti di controllo. L'Intervista di Paykel (1997) per gli eventi di vita recenti si concentra però sull'impatto negativo oggettivo dell'evento, ovvero l'intervistatore esprime un giudizio sull'atteso livello di stress dell'evento quando la sua natura completa e le particolari circostanze sono prese in considerazione, ignorando totalmente la reazione soggettiva dell'individuo (Sonino et al., 1993; Sonino, Fava, Boscaro, & Fallo, 1998). In accordo con i DCPR-R, che seguono un approccio clinimetrico, metodo di valutazione clinico per la misurazione di una serie di problematiche cliniche che non trovano spazio nel tradizionale modello psicometrico (Bech, 2004; Fava, Rafanelli, & Tomba, 2011; Fava, Tomba, & Sonino, 2012; Fava, Carrozzino, Lindberg, & Tomba, 2018; Carrozzino, 2019), la diagnosi di sovraccarico allostatico è emersa nell'ambito delle cure primarie nel 15.5% dei casi (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020). Inoltre, è stata formulata nei pazienti affetti da ipertensione (32.5%) (Guidi et al., 2020), emicrania (27.5%) (Cosci et al., 2020), fibromialgia (25%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), sindrome dell'intestino irritabile (19.7%) (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2020). Nei soggetti con emicrania (Cosci et al., 2020), la percentuale di sovraccarico allostatico è risultata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani (27.5% Vs. 14%). In linea con le precedenti ricerche, nel presente studio è stata riscontrata una simile percentuale di diagnosi di sovraccarico allostatico (20.5%) nei pazienti con SSc, ma non emerge una differenza statisticamente significativa rispetto ai soggetti sani (16%). Questo risultato potrebbe essere spiegato dall'interazione tra le risorse di coping che un individuo possiede e l'evento stressante, la quale determina la valutazione della situazione da parte del paziente: il modo in cui i pazienti percepiscono e pensano alla loro malattia (Van Lankveld, Teunissen, Näring, Vonk, & Van den Hoogen, 2008). Di solito, le valutazioni si riferiscono a come una persona percepisce la minaccia della malattia in relazione alle proprie risorse di coping; a causa dei sintomi avversi e dell'impatto negativo su molte dimensioni della vita, la SSc è inizialmente percepita come una minaccia. Tuttavia, in condizioni croniche, la valutazione della situazione può cambiare nel tempo man mano che i pazienti imparano a utilizzare nuove risorse di coping e nuove capacità di coping (Van Lankveld, Teunissen, Näring, Vonk, & Van den Hoogen, 2008). Pertanto, i pazienti differiscono nella misura in cui hanno valutazioni cognitive negative, neutre o addirittura positive sulla loro condizione (Evers et al., 2001). L'interazione tra l'evento stressante, la disponibilità di risorse di coping e la valutazione della malattia da parte del paziente determina il comportamento di coping, definito come lo sforzo consapevole per affrontare un evento stressante, ad esempio una malattia cronica (Van Lankveld, Teunissen, Näring, Vonk, & Van den Hoogen, 2008).

La demoralizzazione in termini di sindrome psicosomatica, in accordo coi DCPR-R, non è mai stata valutata nell'ambito della sclerosi sistemica. In accordo coi DCPR, questa sindrome è stata riscontrata in malattie endocrinologiche (36%) (Sonino et al., 2007), nel cancro (28.8%) (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005), nella psoriasi (25.7%) (Offidani, Del Basso, Prignano, & Tomba, 2016) e in altre malattie dermatologiche (14.1%) (Picardi et al., 2006). In cardiologia è stata identificata come sintomo prodromico di

eventi cardiaci (Ottolini, Modena, & Rigatelli, 2005; Rafanelli et al., 2005). La diagnosi di demoralizzazione è stata ritrovata anche nella sindrome dell'intestino irritabile (46.8%) (Porcelli, De Carne, Leandro, 2020), nell'ambito delle cure primarie (13%) (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020), nella fibromialgia (10.9%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019). Nel presente studio, non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con SSc (11%) ed i soggetti sani (9%).

I criteri DCPR-R delineano una definizione di demoralizzazione basata sulla descrizione fenomenologica del Gruppo di Rochester (il complesso di "giving-up") (Schmale, 1972); la demoralizzazione è caratterizzata da sentimenti di impotenza e dalla mancanza di supporto adeguato da parte degli altri (helplessness), disperazione (hopelessness), o rinuncia (giving up); lo stato emotivo è prolungato e generalizzato e può precedere strettamente la manifestazione di un disturbo medico o l'esacerbazione dei suoi sintomi (Fava et al., 1995). Demoralizzazione e DDM sono fenomeni distinti e non gerarchicamente collegati (Sirri et al., 2012); possono essere differenziati su basi cliniche, possono verificarsi insieme o indipendentemente, la depressione maggiore non implica necessariamente la demoralizzazione (Tecuta, Tomba, Grandi, & Fava, 2015). In particolare, nella presente ricerca depressione e demoralizzazione risultano due fenomeni distinti; la prevalenza dell'EDM, valutata mediante la MINI, è altamente superiore rispetto a quella della demoralizzazione, differenziando significativamente i due gruppi di soggetti. Studi (Porcelli, De Carne, & Fava, 2000; Galeazzi, Ferrari, Mackinnon, & Rigatelli, 2004; Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005; Ottolini, Modena, & Rigatelli, 2005; Sirri et al., 2010) condotti con pazienti affetti da altre malattie mediche hanno invece trovato una prevalenza maggiore di demoralizzazione rispetto alla depressione, pur confermando che questi due fenomeni clinici sono differenti. I nostri risultati sembrano in accordo con lo studio di Rafanelli e collaboratori (2005) condotto su pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, gli autori hanno evidenziato che la demoralizzazione, quando associata a depressione clinica, potrebbe individuare un sottogruppo di pazienti a rischio di esito peggiore, sottolineando la necessità di valutare questa sindrome psicosomatica nel setting medico.

In merito alla sindrome psicosomatica del comportamento di tipo A (Fava et al., 2019), in letteratura non sono presenti studi in cui sia stata valutata, in accordo con i criteri DCPR-R, nella sclerosi sistemica. L'ostilità, una delle caratteristiche del comportamento di tipo A, nei pazienti con SSc, è stata riscontrata in studi precedenti che si sono però serviti di strumenti self-report (Angelopoulos, Drosos, & Moutsopoulos, 2001; Hyphantis et al., 2007a). L'eccessivo coinvolgimento nel lavoro o in altre attività, è un ulteriore aspetto di questa sindrome; da uno studio (Sandqvist, Hesselstrand, Scheja, & Håkansson, 2012) è emerso che nonostante la disabilità fisica e l'affaticamento che la SSc può comportare, molti individui continuano ad esercitare la loro professione, sottolineando che il ruolo lavorativo assunto conferisce loro un senso di appartenenza, fornendo in aggiunta la sensazione di essere come tutti gli altri nonostante la malattia che li affligge. In accordo coi DCPR, il comportamento di tipo A è molto rappresentato in ambito cardiologico, dove la percentuale di pazienti oscilla tra il 20% e il 40% (Grandi et al., 2001; Rafanelli et al., 2003; Sirri et al., 2012). Questa diagnosi è stata riscontrata anche nel 9.5% dei pazienti oncologici (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, &

Marmai, 2005), nel 12% dei pazienti dermatologici (Picardi et al., 2006). In accordo con i DCPR-R, tale sindrome è stata ritrovata anche nel 7.8% dei pazienti affetti da fibromialgia (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), nel 10.5% dei pazienti affetti da emicrania (Cosci et al., 2020), nel 27.1% dei pazienti affetti da psoriasi (Offidani, Del Basso, Prignano, & Tomba, 2016). Nella presente ricerca, la diagnosi di Comportamento di tipo A è stata riscontrata in una percentuale pressoché identica a quella che caratterizza i soggetti sani (SSc:12.5% Vs. sani:13%).

Relativamente alla sindrome psicosomatica di alessitimia, in letteratura non sono presenti studi in cui sia stata misurata nella sclerosi sistemica in accordo con i criteri DCPR-R. Utilizzando, invece, uno strumento dimensionale non diagnostico e basato su principi psicometrici come la Toronto Alexithymia Scale (TAS), un'elevata prevalenza di alessitimia è stata riscontrata in pazienti con una varietà di condizioni di salute croniche, tra cui la sclerosi multipla (Chalah & Ayache, 2017), e in alcune malattie reumatologiche, tra cui artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico (Barbosa et al., 2009; Vadacca et al., 2014), psoriasi (Sampogna et al., 2017), fibromialgia (Maes & Sabbe, 2014) nella quale il tasso di sintomatologia variava dal 15% al 52%, mentre nella popolazione generale variava dal 6% all'8%. In due studi condotti su pazienti con SSc (Stefanantoni et al., 2013; Basta et al., 2019), l'alessitimia è stata misurata mediante la TAS. Nello studio di Stefanantoni e collaboratori (2013), l'alessitimia (TAS-20 \geq 61) è emersa in percentuale (30%; n=15) simile a quella riscontrata nel presente studio (SSc:27%), ma significativamente maggiore rispetto al gruppo di soggetti sani che gli autori avevano incluso (11%; n=4; p=0.038), sottolineando che i soggetti con SSc abbiano maggiori difficoltà a identificare e descrivere le emozioni. Nello studio di Basta e collaboratori (2019), l'alessitimia (TAS-20 \geq 61) è stata riscontrata nella SSc in percentuale maggiore (42%; n=17) rispetto a quella del nostro studio, ma non è stato utilizzato un gruppo di confronto.

In accordo coi DCPR, la diagnosi di alessitimia è emersa in ambito dermatologico (5.9%) (Picardi et al., 2006) e oncologico (26%) (Grassi, Sabato, Rossi, Biancosino, & Marmai, 2005). In accordo con i DCPR-R, la diagnosi di alessitimia è stata riscontrata nell'emicrania (7.5%) (Cosci et al., 2020), nell'ambito delle cure primarie (13.5%) (Guidi, Piolanti, Berrocal, Gostoli, & Carrozzino, 2020), nella fibromialgia (21.9%) (Leombruni, Zizzi, Pavan, Fusaro, & Miniotti, 2019), nella sindrome dell'intestino irritabile (46.8%) (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2020). In quasi tutti questi studi non è stato utilizzato un gruppo di confronto; solamente nell'ambito dell'emicrania (Cosci et al., 2020) è stato utilizzato un gruppo di controllo costituito da soggetti sani in cui, in linea con il nostro studio, non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di alessitimia (emicrania: 15% Vs. sani: 12%; p=0.204).

Ad oggi, l'alessitimia è una sindrome psicosomatica poco studiata nel contesto clinico della SSc; nello studio di Basta e collaboratori (2019), l'alessitimia (TAS-20) non correlava con gli aspetti clinici della SSc, quali il sottotipo di malattia, la durata e la gravità della malattia stessa. Secondo tali autori l'alessitimia è un costrutto psicopatologico che si sviluppa comunemente come reazione a una situazione stressante come l'accettazione e la gestione della malattia, più che in relazione a una malattia specifica o ad alcune manifestazioni cliniche specifiche. Nonostante nessuna associazione con il coinvolgimento della pelle, gli autori avevano riscontrato

una correlazione significativa tra l'alessitimia e una serie di preoccupazioni estetiche come l'insoddisfazione per l'aspetto di sé e la disabilità a carico della bocca (i.e., riduzione apertura labbra, sindrome Sicca ecc.), sottolineando il gravoso contributo esercitato dai cambiamenti facciali sulla salute psicologica dei pazienti con SSc (Basta et al., 2019). In accordo coi DCPR, l'alessitimia risulta essere presente in buona percentuale (15%) anche nei soggetti reclutati dalla popolazione generale (Mangelli, Semprini, Sirri, Fava, & Sonino, 2006), in linea con quanto emerso dal nostro studio (25%). Questa percentuale è in accordo anche con i dati che emergono dalla valutazione dell'alessitimia, mediante TAS, in ulteriori studi condotti su soggetti adulti (8%-19%) (Lane, Sechrest, & Riedel, 1998; Salminen, Saarijärvi, Äärelä, Toikka, & Kauhanen, 1999; Honkalampi et al., 2001; Kojima, Senda, Nagaya, Tokudome, & Furukawa, 2003).

Anche se tra i due gruppi (pazienti con SSc Vs. soggetti sani) non emergono differenze statisticamente significative rispetto alle sindromi psicosomatiche (DCPR-R-ISS), emerge un'elevata prevalenza di queste sindromi nel gruppo con SSc (52.5%), confermando i risultati emersi in precedenti ricerche condotte su differenti patologie organiche (Porcelli, De Carne, & Fava, 2000; Grandi et al., 2001; Rafanelli et al., 2003; Sonino et al., 2004; Grassi, Rossi, Sabato, Cruciani, & Zambelli, 2004) e sottolineando che i DCPR-R siano adatti per identificare il distress psicologico e le sindromi psicosomatiche nelle persone affette da patologie organiche (Picardi et al., 2006). Ciò fornisce ulteriore evidenza della necessità di integrare con strumenti quali ad esempio i DCPR la classificazione nosografica standard in ambito psicosomatico (Cosci & Fava, 2016; Cosci & Fava, 2019). Infatti, la valutazione con i DCPR-R potrebbe avere un'importante ruolo nella pratica clinica utilizzando questi criteri e la rispettiva intervista (DCPR-R-ISS) come strumento complementare al DSM al fine di ottenere una valutazione psicologica più completa dei pazienti affetti da sclerosi sistemica, in modo tale che anche coloro che hanno diagnosi DCPR-R, ma nessuna diagnosi secondo DSM-5, possano ricevere un'adeguata attenzione clinica e cura (Picardi et al., 2006; Mansueto, Romanazzo, & Cosci, 2022).

Nella presente ricerca, è emersa una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con SSc e i soggetti sani rispetto alla disabilità fisica relativamente alla capacità funzionale (HAQ-DI) (Fries, Spitz, Kraines, & Holman, 1980), come atteso. Numerosi studi suggeriscono che l'HAQ-DI sia un'utile misura della funzionalità nella SSc (Fries, Spitz, Kraines, & Holman, 1980; Johnson, Hawker, & Davis, 2005; Pope, 2011). In linea con precedenti studi, il punteggio medio di disabilità, misurato con l'HAQ-DI, risultava pari a 0.82 nei pazienti con artrite reumatoide (Fries, Spitz, Kraines, & Holman, 1980; Fries, Spitz, & Young, 1982), 0.66 nei pazienti con LES (Hochberg & Sutton, 1988), e in un range compreso tra 0.68. a 1.4 nei pazienti con SSc (Poole & Steen, 1991; Legendre, Allanore, Ferrand, & Kahan, 2005; Mouthon et al., 2007; Hossain et al., 2022); pazienti con dcSSc riportano un punteggio HAQ-DI significativamente maggiore rispetto a quelli con lcSSc (1,36 Vs. 0,59; $p < 0,001$) (Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006). In uno studio, il punteggio medio dell'HAQ-DI era significativamente maggiore tra i pazienti con SSc rispetto al gruppo di controllo (Masserini, Zeni, Cossutta, Soldi, & Fantini, 2003). Clinicamente, caratteristiche fisiche come sfregamenti tendinei, limitazioni e dolore articolare, debolezza prossimale sono presenti nella SSc, contribuendo ad una maggiore disabilità fisica, così come la compromissione delle mani, l'ispessimento cutaneo, le ulcere; le limitazioni e il dolore articolari

determinano una perdita di flessione a livello delle articolazioni metacarpo-falangee e di estensione a livello delle articolazioni interfalangee prossimali, con una diminuzione dei movimenti del pollice (Entin & Wilkinson, 1973; Palmer, Hale, Greenan, & Pollock, 1981; Melvin, Brannan, & LeKoy, 1984; Medsger, 1985; Melvin, 1989).

In letteratura non sono presenti studi in cui il dolore mentale sia stato valutato nei pazienti con sclerosi sistemica. Nella nostra ricerca è emerso un basso livello di dolore mentale, valutato con l'MPQ (Fava, 2016a; 2016b), nei pazienti con SSc, ma significativamente maggiore rispetto a quello riscontrato nei soggetti sani ($p \leq 0.001$). In letteratura, numerosi sono stati i tentavi di descrivere il dolore mentale (Sandler, 1962; Frankl, 1963; Bakan, 1968; Baumeister, 1990; Shneidman, 1993; Shneidman, 1996; Bolger, 1999; Orbach, Mikulincer, Sirota, & Gilboa-Schechtman, 2003). Più recentemente, il dolore mentale è stato descritto come uno stato soggettivo unitario di sofferenza psicologica ed emotiva risultante da processi comportamentali e cognitivi (Tossani, 2013). Attualmente, le caratteristiche del dolore mentale associato alla patologia medica non sono state sufficientemente esplorate; in linea con quanto riscontrato nel nostro studio. Da una recente ricerca (Cosci et al., 2021) condotta con pazienti affetti da emicrania sono emersi punteggi significativamente differenti tra i pazienti con emicrania cronica, pazienti con emicrania episodica e soggetti sani (2.44 ± 2.46 Vs. 1.05 ± 1.55 Vs. 0.94 ± 1.59 ; $p \leq 0.001$). "Sentire di non ritrovare più ciò che è stato perduto" (feeling of loss) è uno degli item che compongono l'MPQ ed è stato, ad esempio, riscontrato che i pazienti con SSc ricordano ed esprimono durante l'intervista condotta da psicologi esperti una profonda sofferenza legata alla perdita di alcune abitudini o del lavoro a causa della malattia, anche dopo diversi anni (Caminati et al., 2021). Un altro item che caratterizza l'MPQ è il "sentirsi vuoto/a" (sense of emptiness); in un altro studio, alcuni pazienti con SSc, intervistati da un reumatologo esperto in ricerche qualitative, hanno riferito di sentirsi soli, impotenti, senza speranza (hopelessness), intrappolati, "sentendo che nessun altro sta vivendo la sua malattia e quindi nessuno sa cosa si possa provare ogni giorno" (Sumpton et al., 2017).

Nella presente ricerca, il benessere soggettivo dei pazienti con SSc è stato misurato mediante il WHO-5 (WHO, 1998); è emersa una differenza statisticamente significativa con i soggetti sani i quali mostrano livelli più alti. Un livello medio di benessere tra i pazienti con SSc, valutato col WHO-5, è stato riscontrato anche in un altro studio (Thiele et al., 2022) risultando simile a quanto osservato nei pazienti affetti da spondilite anchilosante e inferiore rispetto a quanto osservato nei pazienti affetti da polimialgia reumatica, artrite reumatoide, miosite infiammatoria idiopatica.

Uno degli item che compone il WHO-5 è relativo al "sentirsi attivo e pieno di energie". L'affaticamento è uno dei fattori più significativi che influenzano la qualità della vita correlata alla salute in molte malattie croniche, tra cui la SSc (Swain, 2000; Malcarne, Fox, Mills, & Gholizadeh, 2013). In un'ampia coorte di pazienti canadesi con SSc, l'89% ha riportato affaticamento durante le proprie giornate e il 72% ha descritto che l'affaticamento ha avuto un impatto da moderato a grave sulla capacità di svolgere le attività quotidiane, così come il 76% ha riferito di avere problemi correlati al sonno (Bassel et al., 2011). Allo stesso modo, un'indagine effettuata in cinque paesi europei ha rilevato che tra il 76% e il 96% dei pazienti in ciascun paese riferiva affaticamento che colpiva gran parte del proprio tempo durante la giornata, e una percentuale compresa tra il 63% e il 94%

riportava un impatto da moderato a grave (Willems et al., 2014). Da un recente studio (Sumpton et al., 2017) emerge che l'affaticamento sia onnipresente e inevitabile per alcuni pazienti con SSc, tanto da non essere in grado di svolgere compiti di base. Inoltre, la mancanza di energia viene descritta come una malattia invisibile e frustrante poiché i pazienti con SSc hanno riferito di essere spesso giudicati erroneamente come "pigri" o "depressi". Alcuni hanno riportato di aver perso, a causa di questa patologia, precedenti livelli normali di energia e questo "esaurimento" ha eroso la loro personalità effervescente o l'atteggiamento produttivo in ambito lavorativo. Una revisione sistematica della letteratura (Thombs et al., 2008) ha trovato che i livelli di affaticamento dei pazienti con SSc erano simili a quelli dei pazienti con altre malattie reumatiche e dei pazienti oncologici sottoposti a trattamento, e superiori sia a quelli dei soggetti reclutati dalla popolazione generale sia a quelli e dei pazienti oncologici in remissione.

Un altro item che compone il WHO-5 rimanda al "risvegliarsi freschi e riposati". Nonostante siano pochi gli studi che si incentrano sulla qualità del sonno nella SSc, è emerso che i disturbi del sonno, in questa patologia, siano presenti in misura maggiore rispetto a quelli presenti nella popolazione generale (Frech et al., 2011a; Milette et al., 2011). In due ricerche condotte su pazienti con SSc, una percentuale compresa tra il 70% e il 76% riferiva di avere problemi correlati al sonno (Prado, Allen, Trevisani, Toscano, & Earley, 2002; Bassel et al., 2011).

L'eutimia è un costrutto non direttamente indagato nella sclerosi sistemica. Nella presente ricerca è emerso un moderato livello di eutimia, valutato mediante l'ES (Fava & Bech, 2016), ma significativamente inferiore a quello trovato nei soggetti sani. Sono pochi gli studi presenti in letteratura che indagano l'eutimia nei pazienti con patologie organiche; in uno studio condotto in primary care (Guidi, Piolanti, Gostoli, Schamong, & Brakemeier, 2019) i pazienti che avevano ricevuto almeno una diagnosi in accordo col DSM-5 hanno riportato punteggi significativamente più bassi all'ES rispetto a quelli senza diagnosi, specialmente se era presente un disturbo dell'umore. I punteggi all'ES erano anche significativamente più bassi nei pazienti con almeno una sindrome DCPR-R, in particolare tra quelli con umore irritabile e demoralizzazione. Similmente con quanto emerso nel presente studio, Cosci e collaboratori (2021) hanno osservato dei livelli di eutimia più bassi nella forma cronica di emicrania, rispetto a quella episodica e ai soggetti sani (6.41 ± 2.14 ; 7.34 ± 1.82 ; 7.67 ± 2.21 ; $p \leq 0.001$). Questo sottolinea come anche la sclerosi sistemica possa essere dannosa per l'equilibrio bio-psicosociale della salute, in quanto l'eutimia viene misurata come equilibrio tra le forze psichiche che porta ad un alto livello di resilienza e tolleranza alla frustrazione (Jahoda, 1958; Fava & Bech, 2016).

Uno degli item presenti nell'ES che fa riferimento al "sentirsi capace di adattarsi alle situazioni che cambiano", potrebbe essere, ad esempio, influenzato sia positivamente che negativamente da un costrutto emerso in uno studio recentissimo (Lescoat et al., 2022) che rimanda all'influenza della "temporalità" dei sintomi legati alla SSc, come per esempio affaticamento o dolore articolare che sono caratterizzati da *incoerenza e variabilità*, ovvero per i pazienti con SSc vi sono giorni "buoni" e giorni "cattivi", così come a volte non vi è nessun chiaro fattore scatenante per l'insorgenza di questi sintomi. I sintomi, oltre a essere incoerenti e variabili, possono essere caratterizzati da *aggravamento*; alcuni pazienti evidenziano come alcuni siano più evidenti all'inizio del

processo patologico con miglioramento nel tempo (come problemi muscolo-scheletrici), mentre altri peggiorano nel tempo (sintomi gastro-intestinali o Fenomeno di Raynaud). L'insorgenza imprevedibile di manifestazioni pericolose per la vita (coinvolgimento cardiaco o polmonare) rappresenta una grande fonte di preoccupazione. Inoltre, la temporalità dei sintomi è strettamente correlata all'influenza sul funzionamento individuale. Ad esempio, l'ora del giorno o la stagione in cui si verificano i sintomi determinerebbe il modo in cui i pazienti partecipano alle attività, adattandosi, o meno, alle situazioni (Lescoat et al., 2022).

Sulla base delle nostre conoscenze, il benessere psicologico misurato mediante le scale del PWB (Ryff, 1989), non è stato valutato nell'ambito della sclerosi sistemica. I risultati del presente studio mostrano differenze statisticamente significative e con punteggi inferiori per i pazienti con SSc rispetto ai soggetti sani per le scale relative alla crescita personale, relazioni positive con gli altri, scopo nella vita. In letteratura, vi sono prove sostanziali (Fava, 1992; Fava, 1996; Ryff & Singer, 1998; Schnyder, Büchi, Morgeli, Sensky, Klaghofer, 1999) che il benessere psicologico possa svolgere un ruolo protettivo nel far fronte allo stress, avendo un impatto favorevole sul decorso della malattia. In uno studio (Mangelli, Gribbin, Büchi, Allard, & Sensky, 2002) è emerso che i pazienti con artrite reumatoide mostravano livelli di PWB inferiori rispetto a quelli manifestati dal campione di soggetti reclutati dalla popolazione generale (Ryff, Lee, & Essex, 1994). L'esperienza di una malattia fisica cronica, e delle sue probabili conseguenze sulla vita, può esercitare un'influenza predominante sulla percezione del benessere; le valutazioni del benessere possono cambiare a seguito di eventi di vita o difficoltà croniche (Ryff, Love, Essex, & Singer, 1998). In un altro studio (Schleicher et al., 2005), le donne con fibromialgia hanno ottenuto punteggi significativamente più bassi rispetto ai partecipanti affetti da artrite reumatoide e rispetto ai soggetti sani su 4 delle 6 dimensioni del PWB: padronanza ambientale, scopo nella vita, relazioni positive con gli altri e accettazione di sé. I soggetti sani riportavano punteggi statisticamente maggiori su queste scale, sottolineando di possedere una maggiore competenza nella gestione del proprio ambiente, un maggiore senso di orientamento e obiettivi nella vita, relazioni soddisfacenti con gli altri, un atteggiamento positivo verso se stessi, rispetto a coloro che erano affetti da una patologia cronica (Ryff, 1989). In linea con il presente studio, la dimensione dell'autonomia non ha differenziato i tre gruppi (fibromialgia Vs. artrite reumatoide Vs. sani) (Schleicher et al., 2005); un punteggio elevato su questa scala è rappresentato da affermazioni come "ho fiducia nelle mie opinioni, anche se sono contrarie al consenso generale". Il risultato del nostro studio è in linea con altre precedenti ricerche (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007; Nakayama et al., 2016; Lescoat et al., 2022) in cui viene sottolineata l'influenza della SSc sulla quotidianità di chi ne è affetto, causando problemi dal punto di vista del funzionamento fisico e sociale così come problemi a carico della propria immagine personale e determinando, a volte, una disintegrazione della propria identità. Inoltre è elevato l'impatto della SSc sulle relazioni sociali, sul futuro minacciato dalla progressione inevitabile della malattia, ma non sembrerebbe colpire in modo gravoso la dimensione dell'autonomia (PWB), intesa come la misura in cui gli individui agiscono in modo indipendente senza preoccuparsi delle pressioni esterne (Ryff & Keyes, 1995). Nella SSc è possibile osservare soprattutto una perdita dell'autonomia ma dal punto di vista fisico, che può portare, ad esempio, alla costante ricerca di aiuto da parte di familiari e amici nello

svolgimento di normali attività quotidiane (i.e., apertura di un barattolo, andare a fare la spesa) (Nakayama et al., 2016; Lescoat et al., 2022).

Inoltre, nel presente studio, è emerso che i pazienti con SSc rispetto ai soggetti sani tendevano a riportare punteggi significativamente inferiori sulla dimensione della crescita personale, descritta da item del PWB come “non sono interessato alle attività che possono allargare i miei orizzonti” oppure “non voglio tentare nuove strade per compiere nuove cose – la mia vita va bene così”. Lescoat e collaboratori (2022) hanno osservato che l’impatto dei sintomi della SSc tendano a causare emozioni ed esperienze emotive negative, evocando frustrazione e la necessità di rinunciare ad attività preziose, portando a un generale sentimento di rassegnazione. Anche il coinvolgimento viscerale e l’insorgenza di danni potenzialmente irreversibili sono associati a paura e stress e a volte si può verificare una vera e propria perdita dell’identità, legata al “chi ero prima dell’insorgenza della SSc”, la quale viene vista come una condizione che inevitabilmente cambia la vita ad alcuni pazienti, portando ad un generale disinteresse per nuove attività (Lescoat et al., 2022).

Anche in merito alle relazioni positive con gli altri, i pazienti con SSc hanno riportato punteggi significativamente più bassi al PWB rispetto ai sani. Alcuni pazienti spesso lamentano isolamento sociale e la perdita di rapporti di amicizia, in particolar modo a causa dell’impredicibilità e della natura fluttuante dei sintomi che rendono difficile la pianificazione di attività (Sumpton et al., 2017). Altri si auto-isolano dal mondo esterno a causa della paura di contrarre infezioni che si aggiungerebbero alla SSc; altri si sentono svalutati dagli amici a causa della loro perdita di disponibilità ed energia, e dei cambiamenti nella loro personalità (Sumpton et al., 2017). La SSc può causare anche problemi coniugali e sessuali (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007; Sumpton et al., 2017). Alcuni pazienti hanno riportato una vera e propria rottura dell’intimità sessuale e una diminuzione del livello di romanticismo, portando in alcuni casi alla decisione di non avere figli o alla fine della relazione stessa. Spesso questi pazienti arrivano a sperimentare senso di colpa, accusandosi per la fine della relazione a seguito della malattia (Suarez-Almazor, Kallen, Roundtree, & Mayes, 2007; Sumpton et al., 2017).

Nel presente studio, i pazienti con SSc riportano punteggi statisticamente più bassi rispetto a quelli dei soggetti sani alla scala PWB di scopi nella vita. Questa dimensione potrebbe essere compromessa, ad esempio, da pensieri legati all’incertezza di quello che potrebbe accadere in futuro e quindi sull’inevitabile progressione della malattia portando a cambiare le proprie abitudini e stili di vita, rinunciando a hobby e passioni, o a praticare attività sportive o dedicarsi al giardinaggio. Questi cambiamenti possono quindi portare alla rinuncia o al cambiamento dei propri obiettivi così come ad una maggiore focalizzazione sul momento presente (Sumpton et al., 2017; Lescoat et al., 2022). È anche il costante dolore che limita la capacità di vivere con uno scopo (Sumpton et al., 2017). La paura di un peggioramento tende anche a incrementare la preoccupazione per la morte a causa dell’incertezza percepita della prognosi (Sumpton et al., 2017).

Nella presente ricerca, anche i livelli di PWB-padronanza ambientale risultano inferiori, anche se non statisticamente significativi, rispetto a quelli osservati nei soggetti sani. Alcuni studi riportano che i sintomi fisici oltre ad influire sul funzionamento sociale e relazionale, hanno una forte influenza sulla sfera lavorativa

tanto che la SSc ha un potenziale impatto finanziario indiretto in quanto molti pazienti sono stati costretti ad abbandonare o cambiare lavoro a causa della malattia, soprattutto nei casi in cui l'occupazione lavorativa richiedeva il continuo utilizzo delle mani (Sumpton et al., 2017; Lescoat et al., 2022). Di conseguenza subiscono una perdita di indipendenza, autostima e soddisfazione nei rapporti di lavoro (Sumpton et al., 2017). Inoltre, i sintomi della SSc compromettono la capacità di assumersi responsabilità familiari come prendersi cura dei figli o dei nipoti (Lescoat et al., 2022).

Infine, i pazienti con SSc riportano punteggi più bassi, ma non statisticamente significativi, rispetto a quelli dei sani anche in merito alla dimensione PWB dell'auto-accettazione. L'auto-accettazione può essere influenzata da un'*immagine di sé dissociata*, ovvero alcuni pazienti hanno descritto di aver sentito, ad esempio, una separazione tra l'immagine fisica che immaginavano di se stessi e il loro reale e attuale aspetto fisico; altri hanno descritto di sentirsi "non se stessi" o lamentato cambiamenti nella loro personalità, autostima e aspetto fisico rispetto a quando erano sani (Sumpton et al., 2017). L'auto-accettazione può essere influenzata anche dall'*evitamento del ruolo di malato*: sfuggendo ai pensieri negativi legati alla malattia, rifiutandoli o limitandone la discussione con parenti e amici. Alcuni pazienti hanno anche ridotto al minimo i contatti con altri pazienti (compresi i gruppi di supporto) per paura di vedere il peggio negli altri o di essere emotivamente "trascinati verso il basso" (Sumpton et al., 2017). Un altro aspetto che può influire sull'auto-accettazione è rappresentato dal *confronto favorevole*, ovvero essere in grado di accettare la propria malattia dopo aver visto altri pazienti con malattie più gravi: "Non sono paralizzato, non sono su una sedia a rotelle, ma posso ancora camminare". Inoltre, i pazienti con la forma cutanea limitata della SSc possono essere grati di non avere la forma cutanea diffusa di SSc oppure un grave coinvolgimento d'organo (Sumpton et al., 2017). In un altro studio (Van Lankveld, Vonk, Teunissen, & Van den Hoogen, 2007), esaminando le capacità cognitive dei pazienti con SSc, e in particolare i processi attraverso i quali un individuo acquisisce consapevolezza di una malattia è emerso che una migliore accettazione della malattia era correlata a una migliore autostima.

Per quanto riguarda la presenza di sintomi psicopatologici e di distress psicopatologico, misurati con i questionari self-report SQ e SCL-90-R, è emersa una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con SSc e i soggetti sani sia per la sotto-scala SQ-somatizzazione sia per la sotto-scala SCL-90-R-somatizzazione. La dimensione della somatizzazione misurata con la SCL-90-R riflette il distress legato alla percezione di disfunzioni nel proprio corpo; i sintomi si focalizzano sull'apparato cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio e vi sono anche item legati al dolore a carico della muscolatura (Derogatis, 1994; Derogatis, 2008). I sintomi del SQ si riferiscono soprattutto al sentirsi in buona salute, alla presenza di dolore e pesantezza a carico di braccia, gambe, testa, sintomi gastrointestinali, cardiaci, respiratori (Kellner, 1976). Nella presente ricerca, rispetto ai soggetti sani, i pazienti con SSc riportano un punteggio medio più elevato sulle scale di somatizzazione di entrambi i questionari; tale risultato è in linea con un precedente studio (Montero-López et al., 2017) in cui i pazienti con patologie autoimmuni (SSc, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren) presentavano punteggi significativamente più elevati sulla sotto-scala SCL-90-R-somatizzazione rispetto ai soggetti sani. SQ e SCL-90-R sono questionari self-report, però la SCL-90-R non valuta soltanto la presenza o

assenza di un sintomo, ma consente di misurare la gravità di ciascun sintomo, che quindi viene valutato in termini di quanto infastidisce o angoscia il paziente (Bech, 2016a; 2016b). Nella presente ricerca, è emerso che i due gruppi presi in esame si differenziavano anche per la sotto-scala della depressione misurata con la SCL-90-R, con i pazienti affetti da SSc che riportavano un punteggio medio più elevato rispetto ai soggetti sani ($p=0.024$). Similmente, in un altro studio (Hyphantis et al., 2007a) in cui viene utilizzata la SCL-90-R al fine di valutare la presenza di distress psicopatologico, i pazienti con SSc, comparati ai soggetti sani, riportavano punteggi più elevati alla sotto-scala della depressione (01.43 ± 0.73 Vs. 0.91 ± 0.61 , $P<.001$). Questi risultati sono in linea con un altro studio (Ostojic, Zivojinovic, Reza, & Damjanov, 2010), in cui i sintomi depressivi, misurati con BDI, erano in percentuale maggiore tra i pazienti con SSc (68.6%) rispetto ai soggetti sani (23.3%). Secondo gli autori una prevalenza maggiore di depressione tra i pazienti con SSc è attesa in quanto si tratta di persone affette da una malattia imprevedibile, dolorosa, deturpante, non curabile definitivamente (Ostojic, Zivojinovic, Reza, & Damjanov, 2010).

Sulla base delle nostre conoscenze, il PRISM (Büchi, Sensky, Sharpe, & Timberlake, 1998) non è mai stato utilizzato nei pazienti affetti da SSc. Nella presente ricerca, la dimensione relativa al dolore fisico, misurata in termini di carico di sofferenza che il dolore fisico ha sulla quotidianità, è risultata significativamente differente tra i due gruppi, con i pazienti con SSc che mostrano un punteggio medio maggiore rispetto ai soggetti sani. In un altro studio (Georges et al., 2006) è stata trovata un forte correlazione ($r=0.69$, $p<0.0001$) tra il dolore fisico (fenomeno di Raynaud, ulcerazioni digitali, coinvolgimento muscolo-scheletrico o digestivo) e la qualità della vita correlata alla salute, con un forte impatto su di essa. Tuttavia, nessuno studio ha analizzato l'impatto del dolore in termini di sofferenza psicologica della persona.

All'interno della nostra ricerca, tra i fattori predittivi della condizione di SSc, rispetto allo status di soggetto sano, abbiamo riscontrato la sotto-scala *somatizzazione* della SCL-90-R, la sotto-scala SQ *somatizzazione, la disabilità fisica* (HAQ-DI), il *dolore fisico* (PRISM). Invece, la sotto-scala SQ *ansia* e il WHO-5 *benessere soggettivo* rappresentano fattori protettivi per la condizione di sclerosi sistemica. Per quanto riguarda i fattori di rischio, gli aspetti legati alla somatizzazione tendono a riflettere uno stato di distress psicopatologico richiamando sintomi gastrointestinali, cardiaci, respiratori o correlati al dolore a carico di braccia, gambe, testa, che tendono ad essere presenti in misura maggiore nei soggetti con SSc (Hyphantis et al., 2007a; Montero-López et al., 2017). Anche la disabilità fisica e il dolore fisico sono comuni nella SSc (Danieli et al., 2005; Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006; Schieir et al., 2010), influenzando negativamente sulla qualità della vita dei pazienti, mentre tendono ad essere assenti, come atteso, nei soggetti sani non affetti da patologie organiche croniche (Thombs et al., 2008). Similmente ai risultati della presente ricerca, in uno studio (Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006) i pazienti con SSc riportavano maggiori livelli di disabilità fisica, misurata con l'HAQ-DI, e un maggior carico di dolore fisico, misurato con la VAS per il dolore, rispetto ai soggetti sani, così come tendevano a riportare un livello più basso di qualità della vita, misurata con il Medical Outcomes Study Short Form-36.

In merito ai fattori protettivi, il WHO-5 non è solo uno strumento self-report per la misurazione del benessere, ma anche uno strumento di screening per la depressione (Topp, Østergaard, Søndergaard, & Bech, 2015); dunque, un maggiore livello di benessere, misurato mediante il WHO-5, rappresenterebbe un fattore protettivo per la condizione di sclerosi sistemica e quindi da interpretarsi come una condizione caratterizzata da bassa o assente componente depressiva.

Un basso livello di sintomatologia relativamente all'ansia, misurata mediante la sotto-scala SQ, risulterebbe essere un fattore protettivo della SSc. Tali sintomi si riferiscono soprattutto alla presenza di "nervosismo, tensione, incapacità di rilassarsi, paura, sensazione che possa accadere qualcosa di brutto", che il paziente ha sperimentato negli ultimi 7 giorni, compresa la giornata in cui compila il questionario self-report. Quando si manifesta una malattia organica, l'ansia può manifestarsi come normale reazione psicologica (Magni, Schifano, De Dominicis, & Belloni, 1988), ma può anche fiorire ed evolvere in un sintomo con un significato patologico o in un disturbo mentale. Nella sclerosi sistemica, l'ansia è fortemente correlata alle caratteristiche cliniche, al decorso cronico e alle conseguenze della malattia (Richards et al., 2003); l'ansia legata alla paura della progressione della SSc è stata ritrovata anche in un altro studio (Sumpton et al., 2017), in cui alcuni partecipanti erano preoccupati per il rischio di mortalità a causa dell'incertezza della loro prognosi. È forte l'associazione tra i livelli di ansia e la presenza di ulcere digitali (Merkel et al., 2002), così come la correlazione con una maggiore gravità dei dolori articolari (Hyphantis et al., 2007a), bassi livelli di autostima (Malcarne, Hansdottir, Greenbergs, Clements, & Weisman, 1999).

Infine, tra i fattori predittivi della condizione di SSc con un basso livello di benessere e a rischio di sviluppare depressione (WHO-5 cutoff <13), rispetto alla condizione di SSc con alto benessere e non a rischio di depressione, abbiamo osservato la SCL-90-R *somatizzazione*, la SCL-90-R *ostilità*, la SQ *somatizzazione*, la SQ *depressione*, la *disabilità fisica* (HAQ-DI), il *dolore mentale* (MPQ), il *dolore fisico* (PRISM). Si tratta di fattori di rischio per un minor livello di benessere e un maggior rischio di depressione. La presenza di alti livelli di somatizzazione, depressione, disabilità fisica, dolore fisico, dolore mentale sono tra le variabili che influiscono maggiormente sulla qualità della vita dei pazienti con SSc (Johnson, Glaman, Schentag, & Lee, 2006; Hyphantis et al., 2007a; Schieir et al., 2010; Montero-López et al., 2017). Anche per quanto riguarda l'ostilità, sono stati ritrovati alti livelli nei soggetti con SSc, strettamente associati ad una ridotta salute psicologica (Angelopoulos, Drosos, & Moutsopoulos, 2001; Hyphantis et al., 2007a; Hyphantis et al., 2007b).

Tra i limiti di questo studio possiamo riscontrare il reclutamento dei partecipanti in un unico centro (studio monocentrico). Tra i punti di forza troviamo: l'assessment delle sindromi psicosomatiche, mai indagate finora nella sclerosi sistemica; la valutazione del benessere nei pazienti con SSc e non solo di variabili riconducibili al distress; l'utilizzo sia di strumenti self-report che di interviste cliniche al fine di determinare la presenza di disturbi mentali e sindromi psicosomatiche in pazienti affetti da SSc; l'utilizzo di un gruppo di controllo.

5.1.1 Conclusioni studio 1

I risultati di questo studio mostrano che nei pazienti affetti da sclerosi sistemica, rispetto ai soggetti sani, la prevalenza di diagnosi psichiatriche e sindromi psicosomatiche è maggiore. Inoltre, nei pazienti con SSc le sindromi psicosomatiche sono presenti in misura maggiore rispetto alle diagnosi psichiatriche, sottolineando l'importanza di indagare i fattori psicosomatici nella SSc al fine di cogliere pienamente la complessità dell'eziologia e della progressione di questa malattia cronica rara. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con SSc presentano un maggior livello di disabilità fisica, dolore mentale, distress psicopatologico e un minore livello di benessere soggettivo, benessere psicologico ed eutimia. Tra i fattori di rischio della condizione di SSc, rispetto allo status di soggetto sano, si osserva un maggior livello di disabilità fisica, dolore fisico, somatizzazione. Similmente, tra i fattori di rischio della condizione di SSc con un basso livello di benessere, emerge un maggior livello di disabilità fisica, dolore fisico, dolore mentale, somatizzazione, depressione, ostilità.

5.2 Discussione studio 2

Nel 1954 Parloff, Kelman e Frank hanno suggerito che gli obiettivi della psicoterapia non dovessero mirare necessariamente alla riduzione dei sintomi, ma anche all'aumento del benessere e dell'efficacia personale. Tuttavia, negli anni successivi non sono state sviluppate tecniche specifiche per generare il positivo; un'eccezione è stata la *Guide to Personal Happiness* di Ellis e Becker (1982), una modifica della terapia razionale-emotiva per rimuovere i principali blocchi alla felicità personale (timidezza, senso di inadeguatezza, senso di colpa, ecc.). Tuttavia, questo approccio non sembra aver influenzato la pratica clinica. Allo stesso modo, il lavoro su uno stato mentale positivo (Horowitz & Kaltreider, 1979) è stato sostenuto, ma è rimasto marginale nella pratica psicoterapica. Tre sono le ragioni principali per questo limitato sviluppo. Prima di tutto, come osservato da Ryff e Singer (1996), storicamente la ricerca sulla salute mentale è stata fortemente influenzata dalla disfunzione psicologica e la salute è stata equiparata all'assenza di malattia piuttosto che alla presenza di benessere. In una concettualizzazione ingenua, ma implicitamente avallata dal DSM, benessere e distress sono visti come mutuamente esclusivi (cioè il benessere è mancanza di distress). Secondo questo modello, il benessere dovrebbe derivare dalla rimozione del distress. Tuttavia, ci sono sostanziali prove sia nella ricerca psichiatrica (Fava, 1997) che in quella psicosomatica (Fava, 1992) che hanno messo in discussione tali opinioni. Una seconda ragione riguarda il modello concettuale a cui dovrebbe fare riferimento un approccio psicoterapico. Prima che Carol Ryff sviluppasse il suo modello multidimensionale di benessere alla fine degli anni ottanta (Ryff, 1989), non era disponibile alcun modello per descrivere in modo soddisfacente le variazioni del benessere psicologico che si verificano in un contesto clinico. Il concetto di salutogenesi sviluppato dal sociologo medico Aaron Antonovsky (1987) è stato un elemento importante, ma parziale. In

particolare, il suo concetto di coerenza, come orientamento globale che esprime la fiducia nell'affrontare le sfide ambientali (Antonovsky, 1993), ha avuto notevoli implicazioni cliniche, come dimostrato da alcune ricerche psicosomatiche (Schnyder, Büchi, Mörgeli, Sensky, & Klaghofer, 1999). Infine, fino a poco tempo fa, non era chiaro quali tipi di applicazioni cliniche potessero essere fattibili per una psicoterapia che migliorasse il benessere. Questo perché gli sforzi terapeutici erano rivolti solo alla fase acuta dei disturbi psichiatrici e la sintomatologia subclinica era vista come priva di sostanziale interesse clinico. Gli ultimi decenni, tuttavia, hanno confermato che la maggior parte dei pazienti con disturbi dell'umore o d'ansia mostrano ancora sintomi residui dopo il successo del trattamento della loro patologia (Fava, 1996). Tali sintomi sono risultati avere valore prognostico negativo in tutta la gamma dei disturbi affettivi, dalla depressione alla fobia sociale, dal disturbo di panico al disturbo ossessivo-compulsivo (Fava, 1997; 1999a). Si è quindi manifestata la necessità di sviluppare specifiche strategie psicoterapiche mirate alla fase residua della malattia psichiatrica (Fava & Kellner, 1993; Fava, 1997). Questo quadro clinico e concettuale è stato quindi determinante nello sviluppo di una strategia psicoterapica che migliora il benessere, denominata Well-Being Therapy (Fava, 2016b). La WBT, psicoterapia breve e manualizzata, enfatizza l'auto-osservazione con l'uso di un diario strutturato, l'assegnazione di compiti a casa e l'interazione tra paziente e terapeuta, in accordo con il concetto di self-therapy (Fava, 2016b). A differenza della terapia cognitiva, in cui tenere un diario strutturato delle situazioni di distress rappresenta una tecnica di base (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979; Wright, Brown, Thase, & Basco, 2017), nella WBT, i pazienti sono incoraggiati a identificare episodi di benessere e ad inserirli in un contesto situazionale (Fava, 2016b).

Attualmente, pochi sono gli studi che hanno testato la WBT in pazienti affetti da patologie organiche (Rotterman & Wright, 2019; Rafanelli et al., 2020; Mansueto & Cosci, 2021).

Nello studio di Rotterman e Wright (2019), la WBT è stata applicata in un caso clinico di depressione ricorrente e dolore cronico, dovuto a ipertensione e osteoartrosi generalizzata; 12 sono state le sessioni di WBT, a cadenza settimanale, al termine delle quali sia il livello di dolore, misurato con una scala di autovalutazione del dolore, sia il livello di depressione, misurato con il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), risultavano essere ridotti rispetto alla valutazione iniziale (scala di autovalutazione del dolore: punteggio da 7/10 a 2/10; PHQ-9: punteggio da 10 a 2). Inoltre, è stato osservato anche un aumento nei livelli di benessere. Rotterman e Wright (2019) hanno sottolineato che questo sia un esempio di caso clinico in cui la remissione dei sintomi residui della depressione e la riduzione dell'intensità del dolore auto-riferito siano attribuibili alla WBT.

Nello studio di Rafanelli e collaboratori (2020), condotto con pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, la combinazione sequenziale di terapia cognitiva comportamentale (CBT; 8 sessioni) e WBT (4 sessioni) è risultata efficace nel ridurre significativamente i sintomi depressivi, valutati mediante la Clinical Interview for Depression-20 item (CID-20), e i biomarcatori rispetto alla condizione di clinical management (CM), in cui i pazienti ricevevano la stessa quantità di tempo e attenzione da parte di una figura professionale al pari del gruppo sperimentale, ma in assenza di interventi specifici (i.e., strategie di esposizione, diario giornaliero, ristrutturazione cognitiva). Anche nella condizione CM si sono verificati miglioramenti significativi dei sintomi

depressivi mostrando che il supporto non specifico nella sindrome coronarica acuta può essere importante, ma strategie psicoterapeutiche specifiche sono associate a maggiori benefici. In entrambi i gruppi, tali miglioramenti hanno continuato a persistere nella sessione di follow-up a 3 mesi, anche se le differenze tra i due gruppi non erano più statisticamente significative.

Nello studio di Mansueto e Cosci (2021), la WBT è stata testata in un caso clinico con emicrania cronica e sintomi depressivi; alla fine della sessione 8, corrispondente al termine della WBT, è stata rilevata una diminuzione degli attacchi di emicrania e della disabilità causata dall'emicrania stessa; anche i livelli di depressione, ansia, somatizzazione, ostilità, sono risultati ridotti rispetto a quelli emersi dalla valutazione basale precedente l'inizio della WBT. È stata riscontrata anche una diminuzione di distress psicologico e un incremento di qualità di vita. È emerso anche un incremento nel livello di benessere soggettivo e di eutimia. Infine, è risultato un aumento nel livello di padronanza ambientale, scopo nella vita e auto-accettazione. Durante la sessione di follow-up a 3 mesi, il paziente ha riferito di essere ancora in grado di mettere in pratica le tecniche apprese nel corso della terapia: sia il numero di attacchi di emicrania sia il livello di disabilità dovuto all'emicrania erano diminuiti rispetto alla valutazione precedente; così come il distress psicologico e lo stress. Si è viceversa osservato un aumento di benessere e di eutimia così come i livelli di autonomia, crescita personale, relazioni positive con gli altri.

In accordo con questi studi (Rotterman & Wright, 2019; Rafanelli et al., 2020; Mansueto & Cosci, 2021) in cui la WBT è stata testata con pazienti affetti da patologie organiche, il presente studio ha avuto come obiettivo la valutazione dell'efficacia della WBT nella sclerosi sistemica, mai testata prima con i pazienti affetti da questa malattia cronica rara. Al pari dello studio condotto da Rafanelli e collaboratori (2020), la presente ricerca è un trial randomizzato controllato, nel quale, però, la WBT è stata applicata come unica strategia psicoterapeutica e confrontata con una condizione di treatment-as-usual. Nel presente studio, i 32 pazienti con diagnosi di sclerosi sistemica sono stati assegnati casualmente a uno dei due bracci dello studio: WBT (n=16) e TAU (n=16). I partecipanti hanno compilato i questionari self-report al basale (T0), dopo 2 mesi (T1), dopo 4 mesi (T2), durante la sessione di follow-up a 3 mesi di distanza dall'ultima valutazione (T3); le interviste diagnostiche finalizzate alla valutazione dei disturbi mentali (MINI) e delle sindromi psicosomatiche (DCPR-R-ISS) sono state somministrate al T0 e al T2.

Tra T1 e T0 sono emerse alcune differenze statisticamente significative tra i due gruppi; i pazienti nel gruppo WBT hanno riportato un maggior punteggio di benessere soggettivo, padronanza ambientale, relazioni interpersonali. Inoltre, si osserva un minor impatto della malattia e del dolore fisico sul Sé e un maggior impatto delle dimensioni di sentirsi in pace e tempo libero sul Sé. Cambiamenti nei livelli di benessere e di sintomatologia si sono verificati prevalentemente tra T2 e T0; i pazienti con SSc che hanno ricevuto la WBT hanno riportato punteggi significativamente più alti di: benessere soggettivo; autonomia, padronanza ambientale, crescita personale, relazioni interpersonali, scopo nella vita, auto-accettazione, benessere psicologico totale; malattia, dolore fisico. Inoltre, si osservano punteggi più bassi di: dolore mentale; somatizzazione, ossessioni-compulsioni, depressione, ostilità, ansia fobica, GSI; sentirsi in pace, lavoro, tempo

libero. Inoltre, i risultati mostrano una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi quando vengono confrontati rispetto alle sindromi psicosomatiche secondo DCPR-R. Nello specifico, nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto la WBT, tra T2 e T0, si osserva una diminuzione nel numero delle diagnosi in accordo con i DCPR-R. In accordo con lo studio di Mansueto e Cosci (2021), anche se condotto su un singolo caso clinico, al termine della WBT (T2) è stato osservato un incremento nel livello di: benessere soggettivo, di padronanza ambientale, scopo nella vita, auto-accettazione, mentre nel presente studio si osserva un aumento di punteggio anche nel livello delle altre tre dimensioni del PWB (autonomia, crescita personale, relazioni interpersonali). Inoltre, similmente allo studio di Mansueto e Cosci (2021) si osserva una riduzione nei livelli di depressione e somatizzazione. Anche negli studi di Rotterman e Wright (2019) e di Rafanelli e collaboratori (2020) si osservava una riduzione nei livelli di sintomatologia depressiva, anche se valutati con strumenti differenti rispetto a quelli utilizzati nel presente studio: PHQ-9 e CID-20, rispettivamente.

Nel presente studio, nella sessione di follow-up a 3 mesi, punteggi significativamente differenti tra i due gruppi sono stati osservati solo per le dimensioni del PRISM: nel gruppo WBT si osserva un minor impatto sul Sé di malattia e dolore fisico e un maggior impatto relativamente al sentirsi in pace, lavoro, tempo libero.

L'impatto che la malattia ha sul proprio Sé richiama il concetto di suffering, valutato con il PRISM; il concetto di suffering viene considerato molto vicino e quasi sovrapponibile a quello di mental pain, misurato con l'MPQ (Sensky, 2020). Apparentemente questi due concetti sembrano differire in quanto sono stati sviluppati in ambienti e contesti differenti; le prime ricerche sul dolore mentale miravano a ottenere una migliore comprensione del suicidio (Tossani, 2013), al contrario, la maggior parte delle pubblicazioni sulla sofferenza tra le persone malate si è concentrata nei contesti di cure palliative (Krikorian & Limonero, 2012) o sui pazienti oncologici (Best et al., 2015) o affetti da malattie organiche croniche (Sensky & Büchi, 2016). In realtà, questi due concetti non sono così dissimili: sia il dolore mentale che la sofferenza comportano angoscia derivante dalla valutazione negativa delle circostanze da parte dell'individuo, ed entrambi caratterizzano la persona nella sua interezza (Sensky, 2020). Il dolore mentale è una misura transdiagnostica (Fava et al., 2019), una proprietà condivisa dalla sofferenza. Il dolore e la sofferenza mentale condividono numerosi aspetti tra cui: presenza di distress (Cassel, 1982; Shneidman, 1993; Orbach, Mikulincer, Sirota, & Gilboa-Schechtman, 2003), perdita del sé e sensazione di rottura del proprio sé (Cassel, 1982; Bolger, 1999; Büchi et al., 2002; Wittmann et al., 2009), assenza di localizzazione in quanto viene colpita la persona nella sua totalità (Cassel, 1982; Fava et al., 2019), disperazione/impotenza (Bolger, 1999; Krikorian, Limonero, Vargas, & Palacio, 2013; Montemarano, Troister, Lambert, & Holden, 2018), sentirsi vuoto (Holden, Mehta, Jane Cunningham, & McLeod, 2001; Büchi et al., 2002; Wittmann et al., 2009; de Leon, Baca-García, & Blasco-Fontecilla, 2015), perdita di significato (Orbach, Mikulincer, Sirota, & Gilboa-Schechtman, 2003; Büchi et al., 2009), correlazione con la depressione (Büchi et al., 2002; Svicher et al., 2019; Fertuck, Karan, & Stanley, 2016).

La sofferenza, come anche il dolore mentale, possono essere causati in modo diverso dalla malattia, ma secondo la concettualizzazione di Cassel (1982) si può sostenere che l'alleviamento della sofferenza dovrebbe essere l'aspirazione universale delle persone affette da patologia.

La comprensione del dolore mentale e della sofferenza hanno chiare implicazioni per gli interventi da scegliere e attuare. Dolore mentale e sofferenza si differenziano da sintomi e diagnosi poiché sono misure della persona nella propria totalità e quindi “centrati” sulla persona (Mold, Blake, & Becker, 1991; Sensky, 2020).

Dai risultati del presente studio emerge che PRISM e MPQ hanno una parziale sovrapposizione, in quanto tra T2 e T0 emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi sia per il dolore mentale che per la dimensione della malattia, ma a distanza di 3 mesi dal termine della WBT la dimensione della malattia, misurata col PRISM tende a mantenere un miglioramento, mentre questo non si riscontra nel dolore mentale. La WBT nei pazienti con sclerosi sistemica potrebbe risultare efficace su alcuni aspetti che il PRISM è in grado di cogliere e misurare a differenza del MPQ. Inoltre, sia il dolore mentale che la sofferenza vengono separati dal dolore fisico (Cassel, 1982; Fava et al., 2019), sebbene il dolore fisico, quando presente, possa contribuire in modo sostanziale a ciascuno di essi.

Nel presente studio, relativamente al livello di disabilità fisica non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi né tra T1 e T0, né tra T2 e T0, né tra T3 e T0, mentre emerge una differenza statisticamente significativa relativamente all’impatto che il dolore fisico ha sul Sé del paziente tra T2 e T0 e tra T3 e T2. La WBT è risultata efficace non sul livello di disabilità fisica che il paziente sperimenta nella realtà quotidiana a causa della SSc, ma sull’impatto e sull’influenza che il dolore fisico ha sul proprio Sé, in quanto i pazienti che hanno ricevuto questo intervento psicoterapico riportano un miglioramento in questa dimensione rispetto ai pazienti del gruppo TAU. Anche relativamente alla dimensione del lavoro e del sentirsi in pace, si osserva una differenza statisticamente significativa, con un miglioramento in queste dimensioni sia tra T2 e T0 sia tra T3 e T2 nei pazienti del gruppo WBT rispetto ai pazienti del gruppo TAU. Tali miglioramenti potrebbero essere attribuibili al lavoro di ristrutturazione cognitiva che è stato compiuto con i pazienti del gruppo WBT. La WBT si basa sull'automonitoraggio degli episodi di benessere da parte dei pazienti in un diario, comprese le ragioni (pensieri o convinzioni) che portano all'interruzione del benessere. Ciò può portare a un'identificazione più completa dei pensieri automatici rispetto a quella richiesta dal consueto monitoraggio degli episodi di distress nella terapia cognitiva (Beck & Emery, 1985), e quindi può risultare in una ristrutturazione cognitiva più efficace. Questa tecnica ha lo scopo di cambiare credenze e atteggiamenti dannosi per il benessere, stimolando la crescita personale e rafforzando il comportamento che promuove il benessere (Fava, 1999b). Anche relativamente alla dimensione del tempo libero è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, con i pazienti del gruppo WBT che presentano un miglioramento in questa dimensione. Questo esito potrebbe essere dovuto all’incoraggiamento dei pazienti da parte del terapeuta a cercare ed impegnarsi in esperienze ottimali e attività piacevoli (Csikszentmihalyi, 1990; Delle Fave & Massimini, 2003; Fava, 2016b). L'esperienza ottimale è caratterizzata dalla percezione di un’elevata sfida ambientale e padronanza ambientale, profonda concentrazione, coinvolgimento, divertimento, controllo della situazione, feedback chiaro sul controllo sul corso dell'attività e motivazione intrinseca (Deci & Ryan, 1985). Studi interculturali hanno dimostrato che l’esperienza ottimale può verificarsi in qualsiasi contesto quotidiano, come il lavoro e il tempo libero (Delle Fave & Massimini, 2003; Massimini & Delle Fave, 2000).

Le esperienze ottimali e la ristrutturazione cognitiva nella WBT seguono la struttura concettuale di Ryff & Singer (1996); l'obiettivo del terapeuta è portare il paziente da un livello alterato a un livello ottimale delle sei dimensioni di benessere psicologico (Fava, 2016b). È possibile osservare un miglioramento in tutte le dimensioni del benessere psicologico, misurate col PWB, tra T2 e T0 nel gruppo della WBT: i pazienti riportano punteggi medi maggiori e statisticamente significativi rispetto ai pazienti del gruppo TAU. Purtroppo questi miglioramenti non vengono mantenuti tra T3 e T2; similmente questo accade per: benessere soggettivo, dolore mentale, somatizzazione, ossessioni-compulsioni, depressione, ostilità, ansia fobica, GSI. Questo risultato potrebbe essere spiegato e supportato dal concetto di *self-therapy*, ovvero l'importanza di prendersi cura di sé dal punto di vista psicologico (i.e., vivendo momenti di benessere e compilando il diario) e non solo medico (assumendo, ad esempio, i farmaci che il medico prescrive) (Fava, 2016b). La documentata fragilità e vulnerabilità dei pazienti con SSc al distress psicologico (Hyphantis et al., 2007a; Mura, Bhat, Pisano, Licci, & Carta, 2012; Almeida, Almeida, & Vasconcelos, 2015) potrebbero influire sul mantenimento dei benefici ottenuti durante la terapia, portandoli ad una minore partecipazione attiva una volta terminato il percorso di WBT.

Anche le analisi statistiche relative alle stime di equazioni generalizzate, effettuate nel gruppo WBT, confermano quanto emerso e discusso; da questi esiti si può evincere che i benefici si conservino fintanto che l'intervento di WBT è somministrato con una cadenza regolare nel tempo.

I risultati preliminari del presente studio mostrano come la WBT sia una valida strategia psicoterapica anche nel setting della sclerosi sistemica, da integrare alla terapia farmacologica. Il rapporto tra il benessere psicologico e il distress risulta complesso, in quanto si tratta di dimensioni indipendenti, ma fortemente correlate (Rafanelli et al., 2000). I risultati del presente studio riflettono e confermano che la WBT è una terapia efficace nell'incrementare direttamente i livelli di benessere e nel ridurre indirettamente i livelli di sintomatologia (Rafanelli et al., 2000) anche nei pazienti con SSc. Inoltre, l'intervento di WBT è risultato efficace nella riduzione del numero di diagnosi psicosomatiche nei pazienti affetti da SSc. Relativamente a quanto osservato al T3 e come precedentemente sottolineato da Rafanelli e collaboratori (2020) per i pazienti con sindrome coronarica acuta, i risultati del presente studio evidenziano la necessità di programmare anche con i pazienti affetti da SSc sessioni booster una volta terminata la somministrazione della WBT, al fine di rafforzare o affrontare potenziali ostacoli al mantenimento nel tempo dei cambiamenti positivi ottenuti durante la terapia.

Tra i limiti di questo studio possiamo riscontrare: il reclutamento dei partecipanti in un unico centro (studio monocentrico); presenza di un gruppo TAU invece di un gruppo di controllo con intervento attivo ma aspecifico basato, ad esempio, sulla trasmissione di generiche informazioni relativamente ad uno stile di vita salutare; assenza di sessioni booster finalizzate al mantenimento nel tempo dei benefici ottenuti con la WBT. Tra i punti di forza di questo studio troviamo: l'utilizzo di un disegno che si basa su un trial clinico randomizzato; la somministrazione della versione manualizzata della WBT; la valutazione dell'efficacia della WBT, per la prima volta, in pazienti affetti da sclerosi sistemica; l'utilizzo di un intervento basato sul potenziamento del benessere

in pazienti con SSc; l'utilizzo sia di strumenti self-report che di interviste cliniche al fine di determinare la presenza di disturbi mentali e sindromi psicosomatiche.

5.2.1 Conclusioni studio 2

I risultati di questo studio rappresentano prove preliminari che la Well-Being Therapy, intervento incentrato sul potenziamento del benessere, possa essere applicata anche nel setting della sclerosi sistemica con esiti incoraggianti sull'incremento diretto del benessere psicologico, riducendo indirettamente il distress psicologico nei pazienti affetti da questa malattia cronica rara. Rappresenta, dunque, un utile intervento da integrare alla terapia farmacologica somministrata ai pazienti con SSc. Inoltre, i risultati del presente studio sottolineano la necessità di programmare, con i pazienti affetti da SSc, sessioni booster, al fine di rafforzare gli effetti benefici ottenuti durante le otto sessioni di WBT, consentendone il mantenimento nel tempo.

Bibliografia

Affandi, A. J., Radstake, T. R., & Marut, W. (2015). Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Seminars in Immunopathology*, 37(5), 475-487. doi: 10.1007/s00281-015-0506-4

Agarwal, S. K., Gourh, P., Shete, S., Paz, G., Divecha, D., Reveille, J. D., Assassi, S., Tan, F. K., Mayes, M. D., & Arnett, F. C. (2009). Association of Interleukin 23 Receptor Polymorphisms with Anti-Topoisomerase-I Positivity and Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 36(12), 2715–2723. doi:10.3899/jrheum.090421

Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C. P., & Varga, J. (2015). Systemic sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-21. doi:10.1038/nrdp.2015.2

Allport, G. W. (1961). *Pattern and growth in personality*. New York: Holt, Reinhart & Winston.

Almeida, C., Almeida, I., & Vasconcelos, C. (2015). Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 14(12), 1087-1096. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.012

Altman, R. D., Medsger, T. A., Bloch, D. A., & Michel, B. A. (1991). Predictors of survival in systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 34(4), 403–413. doi:10.1002/art.1780340405

Amaral, T. N., Peres, F. A., Lapa, A. T., Marques-Neto, J. F., & Appenzeller, S. (2013). Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43(3), 335–347. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.05.002

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (3rd ed., Revised)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.

- Amin, K., Clarke, A., Sivakumar, B., Puri, A., Fox, Z., Brough, V., Denton, C. P., Peter, E. M., & Butler, M. D. (2011). The psychological impact of facial changes in scleroderma. *Psychology, Health & Medicine, 16*(3), 304–312. doi:10.1080/13548506.2010.540250
- Anderson, N. B., & Armstead, C. A. (1995). Toward Understanding the Association of Socioeconomic Status and Health. *Psychosomatic Medicine, 57*(3), 213–225. doi:10.1097/00006842-199505000-00003
- Andrews, F. M., & Withey, S. B. (1976). *Social indicators of well-being: America's perception of life quality*. New York: Plenum Press.
- Angelopoulos, N. V., Drosos, A. A., & Moutsopoulos, H. M. (2001). Psychiatric Symptoms Associated with Scleroderma. *Psychotherapy and Psychosomatics, 70*(3), 145–150. doi:10.1159/000056240
- Antonovsky, A. (1979). *Health, Stress and Coping*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Antonovsky, A. (1987). *Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Antonovsky, A. (1993). The structure and properties of the sense of coherence scale. *Social Science & Medicine, 36*(6), 725–733. doi:10.1016/0277-9536(93)90033-z
- Antonovsky, A. (1996). The salutogenic model as a theory to guide health promotion. *Health Promotion International, 11*(1), 11-18. doi: 10.1093/heapro/11.1.11
- Arat, S., Verschueren, P., De Langhe, E., Smith, V., Vanthuyne, M., Diya, L., den Heede, K. V., Blockmans, D., De Keyser, F., Houssiau, F. A., & Westhovens, R. (2012). The Association of Illness Perceptions with Physical and Mental Health in Systemic Sclerosis Patients: An Exploratory Study. *Musculoskeletal Care, 10*(1), 18–28. doi:10.1002/msc.223
- Aryal, B. K., Khuder, S. A., & Schaub, E. A. (2001). Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *American Journal of Industrial Medicine, 40*(3), 271–274. doi:10.1002/ajim.1098
- Attanasio, U., Cuomo, A., Pirozzi, F., Loffredo, S., Abete, P., Petretta, M., ... & Mercurio, V. (2020). Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(12), 4430. doi:10.3390/ijms21124430

Avouac, J., Meune, C., Chenevier-Gobeaux, C., Borderie, D., Lefevre, G., Kahan, A., & Allanore, Y. (2015). Cardiac Biomarkers in Systemic Sclerosis: Contribution of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Addition to N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. *Arthritis Care & Research*, 67(7), 1022–1030. doi:10.1002/acr.22547

Avouac, J., Walker, U. A., Hachulla, E., Riemekasten, G., Cuomo, G., Carreira, P. E., Caramaschi, P., Ananieva, L. P., Matucci-Cerinic, M., Czirjak, L., Denton, C., Ladner, U. M., & Allanore, Y. (2014). Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 103–109. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205295

Bakan, D. (1968). *Disease, Pain, and Sacrifice: Toward a Psychology of Suffering*. Beacon, Chicago: University of Chicago Press.

Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191–215. doi:10.1037/0033-295x.84.2.191

Barbosa, F., Mota, C., Alves, M., Alcântara, C., Rossiñol, B., Patrício, P., Barbosa, A., & Ferreira, C. (2009). Alexithymia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1173(1), 227–234. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04640.x

Barnes, J. (1986). Hellenistic philosophy and science. In J. Boardman, J. Griffin, & O. Oswyn (Eds.), *The Oxford history of the classical world* (pp. 365–385). Oxford: Oxford University Press.

Barnett, A. J., Miller, M., & Littlejohn, G. O. (1988). The diagnosis and classification of scleroderma (systemic sclerosis). *Postgraduate Medical Journal*, 64(748), 121-125. doi:10.1136/pgmj.64.748.121

Barron, J. W. (Ed.). (1998). *Making diagnosis meaningful: Enhancing evaluation and treatment of psychological disorders*. doi:10.1037/10307-000

Barsky, A. J., Orav, E. J., & Bates, D. W. (2005). Somatization Increases Medical Utilization and Costs Independent of Psychiatric and Medical Comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 903-910. doi:10.1001/archpsyc.62.8.903

Bartolucci, G., Savron, G., Fava, G. A., Grandi, S., Trombini, G., & Orlandi, C. (1989). Psychological reactions to thermography and mammography. *Stress Medicine*, 5(3), 195–199. doi:10.1002/smi.2460050310

- Basch, E. (2017). Patient-Reported Outcomes — Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *New England Journal of Medicine*, 376(2), 105–108. doi:10.1056/nejmp1611252
- Bassel, M., Hudson, M., Taillefer, S. S., Schieir, O., Baron, M., & Thombs, B. D. (2011). Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology*, 50(4), 762–767. doi:10.1093/rheumatology/keq310
- Basson, R., Berman, J., Burnett, A., Derogatis, L., Ferguson, D., Fourcroy, J., Goldstein, I., Graziottin, A., Heiman, J., Laan, E., Leiblum, S., Padma-Nathan, H., Rosen, R., Seagraves, K., Seagraves, R. T., Shabsigh, R., Sipski, M., Wagner, G., & Whipple, B. (2000). Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *Journal of Urology*, 163(3), 888–893. doi:10.1016/s0022-5347(05)67828-7
- Basta, F., Afeltra, A., & Margiotta, D. P. E. (2018). Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 113(4), 150–160.
- Basta, F., Margiotta, D. P. E., Mazzuca, C., Batani, V., Dolcini, G., Moras, P., Vadacca, M., & Afeltra, A. (2019). Factors related to alexithymia in patients with systemic sclerosis: a tight relationship with facial image dissatisfaction. *Rheumatology International*, 39(3), 461–467. doi:10.1007/s00296-018-4214-y
- Battaglia, Y., Martino, E., Piazza, G., Cojocar, E., Massarenti, S., Peron, L., Storari, A., & Grassi, L. (2018). Abnormal Illness Behavior, Alexithymia, Demoralization, and Other Clinically Relevant Psychosocial Syndromes in Kidney Transplant Recipients: A Comparative Study of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research System versus ICD-10 Psychiatric Nosology. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(6), 375–376. doi:10.1159/000490000
- Baubet, T., Ranque, B., Taïeb, O., Bérezné, A., Bricou, O., Mehallel, S., Moroni, C., Belin, C., Pagnoux, C., Moro, M.-R., Guillevin, L., & Mouthon, L. (2011). Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *La Presse Médicale*, 40(2), e111–e119. doi:10.1016/j.lpm.2010.09.019
- Bauer, A. M., Bonilla, P., Grover, M. W., Meyer, F., Riselli, C., & White, L. (2011). The Role of Psychosomatic Medicine in Global Health Care. *Current Psychiatry Reports*, 13(1), 10–17. doi:10.1007/s11920-010-0162-2
- Baumeister, R. F. (1990). Suicide as escape from self. *Psychological Review*, 97(1), 90–113. doi:10.1037/0033-295x.97.1.90

Bech, P. (1993). *Rating Scales for Psychopathology, Health Status and Quality of Life. A Compendium on Documentation in Accordance with the DSM-III-R and WHO Systems*. Berlin: Springer.

Bech, P. (1999). Health-related quality of life measurements in the assessment of pain clinic results. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43(9), 893-896. doi:10.1034/j.1399-6576.1999.430906.x

Bech, P. (2004). Modern Psychometrics in Clinimetrics: Impact on Clinical Trials of Antidepressants. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(3), 134–138. doi:10.1159/000076448

Bech, P. (2012). *Clinical psychometrics*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

Bech, P. (2016a). Clinimetric Dilemmas in Outcome Scales for Mental Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(6), 323–326. doi:10.1159/000448810

Bech, P. (2016b). *Measurement-Based Care in Mental Disorders*. Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-46651-4

Bech, P., Gudex, C., & Johansen, K. S. (1996). The WHO (Ten) well-being index: validation in diabetes. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 65(4), 183-190. doi: 10.1159/000289073

Beck, A. T., & Emery, G. (1985). *Anxiety Disorders and Phobias. A Cognitive Perspective*. New York: Basic Books.

Beck, A. T, Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: The Guilford Press.

Benasi, G., Fava, G. A., & Rafanelli, C. (2020). Kellner's symptom questionnaire, a highly sensitive patient-reported outcome measure: systematic review of clinimetric properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(2), 74-89. doi:10.1159/000506110

Bennett, E. J., Piesse, C., Palmer, K., Badcock, C.-A., Tennant, C. C., & Kellow, J. E. (1998). Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut*, 42(3), 414–420. doi:10.1136/gut.42.3.414

Benrud-Larson, L. M., Haythornthwaite, J. A., Heinberg, L. J., Boling, C., Reed, J., White, B., & Wigley, F. M. (2002). The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain*, 95(3), 267–275. doi:10.1016/s0304-3959(01)00409-2

- Benrud-Larson, L. M., Heinberg, L. J., Boling, C., Reed, J., White, B., Wigley, F. M., & Haythornthwaite, J. A. (2003). Body image dissatisfaction among women with scleroderma: Extent and relationship to psychosocial function. *Health Psychology, 22*(2), 130–139. doi:10.1037/0278-6133.22.2.130
- Beresnevaité, M., Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2007). Assessing alexithymia and type A behavior in coronary heart disease patients: a multimethod approach. *Psychotherapy and Psychosomatics, 76*(3), 186-192. doi: 10.1159/000099846
- Beretta, L., Astori, S., Ferrario, E., Caronni, M., Raimondi, M., & Scorza, R. (2006). Determinants of depression in 111 italian patients with systemic sclerosis. *Reumatismo, 58*(3), 219-225. doi:10.4081/reumatismo.2006.219
- Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology, 11*, 257-273 doi:10.2147/CLEP.S191418
- Best, M., Aldridge, L., Butow, P., Olver, I., Price, M., & Webster, F. (2015). Assessment of spiritual suffering in the cancer context: A systematic literature review. *Palliative and Supportive Care, 13*(5), 1335–1361. doi:10.1017/s1478951514001217
- Bhadoria, S., Moser, D. K., Clements, P. J., Singh, R. R., Lachenbruch, P. A., Pitkin, R. M., & Weiner, S. R. (1995). Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 172*(2), 580–587. doi:10.1016/0002-9378(95)90576-6
- Bhattacharyya, S., Wei, J., & Varga, J. (2011). Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nature Reviews Rheumatology, 8*(1), 42–54. doi:10.1038/nrrheum.2011.149
- Bianchi, G. N. (1971). Origins of Disease Phobia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 5*(4), 241–257. doi:10.1080/00048677109159654
- Blazer, D. G., Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M. S. (1994). The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry, 151*(7), 979–986. doi:10.1176/ajp.151.7.979

Blom, E. H., Bech, P., Högberg, G., Larsson, J. O., & Serlachius, E. (2012). Screening for depressed mood in an adolescent psychiatric context by brief self-assessment scales—testing psychometric validity of WHO-5 and BDI-6 indices by latent trait analyses. *Health and Quality of Life Outcomes*, *10*(1), 1-6. doi: 10.1186/1477-7525-10-149.

Blumberg, H. P. (2012). Euthymia, depression, and mania: what do we know about the switch?. *Biological Psychiatry*, *71*(7). doi:10.1016/j.biopsych.2012.02.003

Bodukam, V., Hays, R. D., Maranian, P., Furst, D. E., Seibold, J. R., Impens, A., Mayes, M. D., Clements, P. J., & Khanna, D. (2011). Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*, *50*(2), 330–334. doi:10.1093/rheumatology/keq296

Bolger, E. A. (1999). Grounded Theory Analysis of Emotional Pain. *Psychotherapy Research*, *9*(3), 342–362. doi:10.1093/ptr/9.3.342

Bonifazi, M., Tramacere, I., Pomponio, G., Gabrielli, B., Avvedimento, E. V., La Vecchia, C., Negri, E., & Gabrielli, A. (2013). Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*, *52*(1), 143–154. doi:10.1093/rheumatology/kes303

Borrell-Carrió, F., Suchman, A. L., & Epstein, R. M. (2004). The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *The Annals of Family Medicine*, *2*(6), 576-582. doi:10.1370/afm.245

Bose, N., Chiesa-Vottero, A., & Chatterjee, S. (2015). Scleroderma renal crisis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(6), 687–694. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.12.001

Bradburn, N. M. (1969). *The structure of psychological well-being*. Chicago: Aldine.

Bremander, A., & Bergman, S. (2008). Non-pharmacological management of musculoskeletal disease in primary care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *22*(3), 563–577. doi:10.1016/j.berh.2008.01.002

Breznitz, S. (1983). The seven kinds of denial. In S. Breznitz (Ed.), *The Denial of Stress* (pp. 257-280). New York: International Universities Press.

Briere, J. (1995). *Trauma Symptom Inventory (TSI): Professional Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.

Bruce, B., & Fries, J. F. (2003a). The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of Rheumatology*, *30*(1), 167-178.

Bruce, B., & Fries, J. F. (2003b). The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and Quality of Life Outcomes*, *1*(1), 1-6. doi: 10.1186/1477-7525-1-20

Bruce, B., & Fries, J. F. (2005). The health assessment questionnaire (HAQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*(5), S14-S18.

Büchi, S., Buddeberg, C., Klaghofer, R., Russi, E. W., Brändli, O., Schlösser, C., Stoll, T., Villiger, P. M., & Sensky, T. (2002). Preliminary Validation of PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure) – A Brief Method to Assess Suffering. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *71*(6), 333–341. doi:10.1159/000065994

Büchi, S., Mörgeli, H., Schnyder, U., Jenewein, J., Glaser, A., Fauchère, J.-C., Bucher, H. U., & Sensky, T. (2009). Shared or Discordant Grief in Couples 2–6 Years After the Death of Their Premature Baby: Effects on Suffering and Posttraumatic Growth. *Psychosomatics*, *50*(2), 123–130. doi:10.1176/appi.psy.50.2.123

Büchi, S., & Sensky, T. (1999). PRISM: pictorial representation of illness and self measure: a brief nonverbal measure of illness impact and therapeutic aid in psychosomatic medicine. *Psychosomatics*, *40*(4), 314-320. doi:10.1016/S0033-3182(99)71225-9

Büchi, S., Sensky, T., Sharpe, L., & Timberlake, N. (1998). Graphic Representation of Illness: A Novel Method of Measuring Patients' Perceptions of the Impact of Illness. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *67*(4–5), 222–225. doi:10.1159/000012284

Bühler, C. (1935). The curve of life as studied in biographies. *Journal of Applied Psychology*, *19*(4), 405–409. doi:10.1037/h0054778

Caminati, A., Vigone, B., Cozzaglio, S., De Nigris, P., Galetti, I., Nunzio, S. di, Verzeletti, V., Cighetti, J., Garbagnati, C., Paleari, L., Tabaglio, E., & Pirri, S. (2021). Expert opinion and patients' in-depth interviews on the impact of pulmonary complications in systemic sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*, *37*(2), 17–26. doi:10.1080/03007995.2021.1992370

Campbell, A., Converse, P. E., & Rodgers, W. L. (1976). *The quality of American life: Perceptions, evaluations, and satisfactions*. New York: Russell Sage Foundation.

- Cantril, H. (1965). *The pattern of human concerns*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Carrozzino, D. (2019). Clinimetric approach to rating scales for the assessment of apathy in Parkinson's disease: a systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *94*, 109641. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109641.
- Carrozzino, D., Christensen, K. S., Mansueto, G., Brailovskaia, J., Margraf, J., & Cosci, F. (2021a). A clinimetric analysis of the euthymia, resilience, and positive mental health scales. *Journal of Affective Disorders*, *294*, 71-76. doi:10.1016/j.jad.2021.07.001
- Carrozzino, D., Christensen, K. S., Patierno, C., Siri, C., Zecchinelli, A., Pezzoli, G., & Cosci, F. (2021b). The Hopkins Symptom Checklist (SCL-90-R): A Patient-Reported Outcome Measure in Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *35*(5):689-697. doi:10.1177/089198872111060020
- Carrozzino, D., Christensen, K. S., Patierno, C., Woźniewicz, A., Møller, S. B., Arendt, I. M. T., ... & Cosci, F. (2022). Cross-cultural validity of the WHO-5 Well-Being Index and Euthymia Scale: A clinimetric analysis. *Journal of Affective Disorders*, *311*, 276-283. doi:10.1016/j.jad.2022.05.111
- Carrozzino, D., Svicher, A., Patierno, C., Berrocal, C., & Cosci, F. (2019). The euthymia scale: a clinimetric analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *88*(2), 119-122. doi:10.1159/000496230
- Casellas-Grau, A., Font, A., & Vives, J. (2014). Positive psychology interventions in breast cancer. A systematic review. *Psycho-Oncology*, *23*(1), 9–19. doi:10.1002/pon.3353
- Cassel, E. J. (1982). The Nature of Suffering and the Goals of Medicine. *New England Journal of Medicine*, *306*(11), 639–645. doi:10.1056/nejm198203183061104
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2017). Alexithymia in multiple sclerosis: A systematic review of literature. *Neuropsychologia*, *104*, 31–47. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.034
- Chapman, A. H. (1959). The Concept of Nemesis in Psychoneurosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *129*(1), 29–34. doi:10.1097/00005053-195907000-00004
- Christodoulou, G. N., & Dragonas, T. G. (1992). Role of Early Developmental Factors in Susceptibility to Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *58*(1), 32–39. doi:10.1159/000288607

- Chularojanamontri, L., Sethabutra, P., Kulthanan, K., & Manapajon, A. (2011). Dermatology life quality index in Thai patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 77(6), 683-687. doi:10.4103/0378-6323.86481
- Cloninger, C. R. (2002). Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence. In: M. Maj, W. Gaebel, J. J. Lopez-Ibor, N. Sartorius (Eds.), *Psychiatric Diagnosis and Classification* (pp. 79-105). Chichester: Wiley. doi:10.1002/047084647x.ch4
- Clough, D. H. (1991). The effects of cognitive distortion and depression on disability in rheumatoid arthritis. *Research in Nursing & Health*, 14(6), 439–446. doi:10.1002/nur.4770140608
- Coi, A., Barsotti, S., Santoro, M., Almerigogna, F., Bargagli, E., Caproni, M., ... & Pierini, A. (2021). Epidemiology of systemic sclerosis: a multi-database population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1-13. doi:10.1186/s13023-021-01733-4
- Cosci, F. (2012). Assessment of personality in psychosomatic medicine: current concepts. *The Psychosomatic Assessment*, 32, 133-159. doi:10.1159/000330014
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of Mental Disorders: Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(1), 20–34. doi:10.1159/000342243
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2016). The clinical inadequacy of the DSM-5 classification of somatic symptom and related disorders: An alternative trans-diagnostic model. *CNS Spectrums*, 21(4), 310–317. doi:10.1017/S1092852915000760
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2019). Clinimetric Assessment in Psychosomatic Medicine. *Integrating Psychiatry and Primary Care*, 79–94. doi:10.1007/978-3-319-74736-1_5
- Cosci, F., Svicher, A., Mansueto, G., Benemei, S., Chiarugi, A., De Cesaris, F., Guidi, J., & Zipfel, S. (2021). Mental pain and pain-proneness in patients with migraine: results from the PAINMIG cohort-study. *CNS Spectrums*, 26(5), 491–500. doi:10.1017/s1092852920001480
- Cosci, F., Svicher, A., Romanazzo, S., Maggini, L., De Cesaris, F., Benemei, S., & Geppetti, P. (2020). Criterion-related validity in a sample of migraine outpatients: the diagnostic criteria for psychosomatic research. *CNS Spectrums*, 25(4), 545-551. doi:10.1017/S1092852919001536

Creed, F., & Barsky, A. (2004). A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(4), 391–408. doi:10.1016/s0022-3999(03)00622-6

Csikszentmihalyi, M. (1990). *Flow: The psychology of optimal experience*. New York, NY: Harper & Row.

Csikszentmihalyi, M., & Csikszentmihalyi, I. S. (1988). *Optimal experience: psychological studies of flow in consciousness*. New York, NY: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511621956

D’Silva, K. M., & Bolster, M. B. (2021). Systemic Sclerosis: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. *Physician Assistant Clinics*, *6*(1), 159-175. doi:10.1016/j.cpha.2020.09.001

Danieli, E., Airò, P., Bettoni, L., Cinquini, M., Antonioli, C. M., Cavazzana, I., Franceschini, F., & Cattaneo, R. (2005). Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clinical Rheumatology*, *24*(1), 48–54. doi:10.1007/s10067-004-0970-z

de Figueiredo, J. M. (1993). Depression and demoralization: Phenomenologic differences and research perspectives. *Comprehensive Psychiatry*, *34*(5), 308–311. doi:10.1016/0010-440x(93)90016-w

de Groote, P., Gressin, V., Hachulla, E., Carpentier, P., Guillevin, L., Kahan, A., Cabane, J., Frances, C., Lamblin, N., Diot, E., Patat, F., Sibilia, J., Petit, H., Cracowski, J.-L., Clerson, P., & Humbert, M. (2008). Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(1), 31–36. doi:10.1136/ard.2006.057760

de Leon, J., Baca-García, E., & Blasco-Fontecilla, H. (2015). From the Serotonin Model of Suicide to a Mental Pain Model of Suicide. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *84*(6), 323–329. doi:10.1159/000438510

De Martinis, M., Ciccarelli, F., Sirufo, M. M., & Ginaldi, L. (2016). An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, *12*(4), 465–478. doi:10.1586/1744666x.2016.1125782

De Wilde, E. F., & Hendriks, V. M. (2005). The Client Satisfaction Questionnaire: Psychometric Properties in a Dutch Addict Population. *European Addiction Research*, *11*(4), 157–162. doi:10.1159/000086396

- Deci, E. L., & Ryan, R. M. (1985). Conceptualizations of intrinsic motivation and self-determination. In *Intrinsic motivation and self-determination in human behavior* (pp. 11-40). Boston, MA: Springer. doi: 10.1007/978-1-4899-2271-7_2
- Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2008). Hedonia, eudaimonia, and well-being: an introduction. *Journal of Happiness Studies*, 9(1), 1–11. doi:10.1007/s10902-006-9018-1
- Del Rosso, A., Boldrini, M., D'Agostino, D., Placidi, G. P. A., Scarpato, A., Pignone, A., Generini, S., Konttinen, Y., Zoppi, M., Vlak, T., Placidi, G., & Matucci-Cerinic, M. (2004). Health-related quality of life in systemic sclerosis as measured by the short form 36: Relationship with clinical and biologic markers. *Arthritis Care & Research*, 51(3), 475–481. doi:10.1002/art.20389
- Del Rosso, A., Mikhaylova, S., Baccini, M., Lupi, I., Matucci Cerinic, M., & Maddali Bonghi, S. (2013). In Systemic Sclerosis, Anxiety and Depression Assessed by Hospital Anxiety Depression Scale Are Independently Associated with Disability and Psychological Factors. *BioMed Research International*, 2013, 1–8. doi:10.1155/2013/507493
- Delle Fave, A., & Massimini, F. (2003). Optimal experience in work and leisure among teachers and physicians: Individual and bio-cultural implications. *Leisure Studies*, 22(4), 323–342. doi:10.1080/02614360310001594122
- Delle Fave, A., Massimini, F., & Bassi, M. (2011). Hedonism and eudaimonism in positive psychology In A. Delle Fave (Ed.), *Psychological Selection and Optimal Experience Across Cultures: Social Empowerment through Personal Growth* (pp. 3-18). New York: Springer.
- Denton, C. P., & Khanna, D. (2017). Systemic sclerosis. *The Lancet*, 390(10103), 1685–1699. doi:10.1016/s0140-6736(17)30933-9
- Derogatis, L. R. (1994). *SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual*. Minneapolis: National Computer Systems. Inc.
- Derogatis, L. R. (2008). *Symptom checklist-90-revised (SCL-90-R)*. In: Rush AJ, First MB, Blacker D, eds Handbook of Psychiatric Measures. 73-76. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Derogatis, L. R., & Cleary, P. A. (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16(4), 347-356.

Derogatis, L. R., Lipman, R. S., Rickels, K., Uhlenhuth, E. H., & Covi, L. (1974). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behavioral Science, 19*(1), 1–15. doi:10.1002/bs.3830190102

Desbois, A. C., & Cacoub, P. (2016). Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity Reviews, 15*(5), 417–426. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.007

Devilly, G. J., & Borkovec, T. D. (2000). Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 31*(2), 73–86. doi:10.1016/s0005-7916(00)00012-4

Di Cara, M., Grezzo, D., Palmeri, R., Lo Buono, V., Cartella, E., Micchia, K., Formica, C., Rifici, C., Sessa, E., D'Aleo, G., Maresca, G., Bramanti, P., & Corallo, F. (2022). Psychological well-being in people with multiple sclerosis: a descriptive review of the effects obtained with mindfulness interventions. *Neurological Sciences, 43*(1), 211–217. doi:10.1007/s10072-021-05812-z

Dickens, C., McGowan, L., Clark-Carter, D., & Creed, F. (2002). Depression in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Literature With Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine, 64*(1), 52–60. doi:10.1097/00006842-200201000-00008

Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin, 130*(3), 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355

Diener, E. (2009). Subjective well-being. In E. Diener (Ed.), *The science of well-being: The collected works of Ed Diener* (Vol. 37, pp. 11-58). New York: Springer

Diener, E., Smith, H., & Fujita, F. (1995). The personality structure of affect. *Journal of personality and social psychology, 69*(1), 130. doi:10.1037/0022-3514.69.1.130

Dieudé, P., Guedj, M., Wipff, J., Avouac, J., Fajardy, I., Diot, E., Granel, B., Sibilia, J., Cabane, J., Mouthon, L., Cracowski, J. L., Carpentier, P. H., Hachulla, E., Meyer, O., Kahan, A., Boileau, C., & Allanore, Y. (2009a). Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: A new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis & Rheumatism, 60*(1), 225–233. doi:10.1002/art.24183

Dieudé, P., Guedj, M., Wipff, J., Ruiz, B., Hachulla, E., Diot, E., Granel, B., Sibilia, J., Tiev, K., Mouthon, L., Cracowski, J. L., Carpentier, P. H., Amoura, Z., Fajardy, I., Avouac, J., Meyer, O., Kahan, A., Boileau, C., &

Allanore, Y. (2009b). STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(8), 2472–2479. doi:10.1002/art.24688

DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment. *Archives of Internal Medicine*, *160*(14), 2101–2107. doi:10.1001/archinte.160.14.2101

Dohrenwend, B. P., Shrout, P. E., Egri, G., Mendelsohn, F. S. (1980). Nonspecific Psychological Distress and Other Dimensions of Psychopathology. *Archives of General Psychiatry*, *37*(11), 1229–1236. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780240027003

Dunner, D. L. (1999). Duration of Periods of Euthymia in Patients With Dysthymic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*(12), 1992–1993. doi:10.1176/ajp.156.12.1992

Eaker, E. D., Sullivan, L. M., Kelly-Hayes, M., D'Agostino, R. B., & Benjamin, E. J. (2004). Anger and Hostility Predict the Development of Atrial Fibrillation in Men in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, *109*(10), 1267–1271. doi:10.1161/01.cir.0000118535.15205.8f

Edwards, R. R., Bingham, C. O., Bathon, J., & Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, *55*(2), 325–332. doi:10.1002/art.21865

Edwards, R. R., Cahalan, C., Mensing, G., Smith, M., & Haythornthwaite, J. A. (2011). Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, *7*(4), 216–224. doi:10.1038/nrrheum.2011.2

El Aoufy, K., Pollina, A., Piccioli, F., Pezzutto, A., Matucci Cerinic, M., & Maddali Bongi, S. (2018). AB1432-HPR Mindfulness-based stress reduction (MBSR) protocol applied to systemic sclerosis (SSC) patients: a pilot interventional study focused on nursing assessment and perceived stress. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.3710

El-Baalbaki, G., Razykov, I., Hudson, M., Bassel, M., Baron, M., & Thombs, B. D. (2010). Association of pruritus with quality of life and disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, *62*(10), 1489–1495. doi:10.1002/acr.20257

Elhai, M., Avouac, J., Kahan, A., & Allanore, Y. (2015). Systemic sclerosis: recent insights. *Joint Bone Spine*, *82*(3), 148–153. doi:10.1016/j.jbspin.2014.10.010

- Elhai, M., Meune, C., Avouac, J., Kahan, A., & Allanore, Y. (2012). Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*, *51*(6), 1017–1026. doi:10.1093/rheumatology/ker269
- Elhai, M., Meune, C., Boubaya, M., Avouac, J., Hachulla, E., Balbir-Gurman, A., et al. (2017). Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(11), 1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448
- Elholm, B., Larsen, K., Hornnes, N., Zierau, F., & Becker, U. (2011). Alcohol Withdrawal Syndrome: Symptom-Triggered versus Fixed-Schedule Treatment in an Outpatient Setting. *Alcohol and Alcoholism*, *46*(3), 318–323. doi:10.1093/alcalc/agr020
- Ellis, A., Becker, I. (1982). *A Guide to Personal Happiness*. Hollywood, CA: Melvin Powers Wilshire Book Company.
- Emmelkamp, P. M. G. (1974). Self-observation versus flooding in the treatment of agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, *12*(3), 229–237. doi:10.1016/0005-7967(74)90119-3
- Emmelkamp, P. M. G. (2004). The Additional Value of Clinimetrics Needs to Be Established rather than Assumed. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *73*(3), 142–144. doi:10.1159/000076450
- Engel, G. L. (1960). A Unified Concept of Health and Disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, *3*(4), 459–485. doi:10.1353/pbm.1960.0020
- Engel, G. L. (1967). The concept of psychosomatic disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, *11*(1), 3–9. doi:10.1016/0022-3999(67)90051-7
- Engel, G. L. (1970). Conversion symptoms. In C. M. Mac Bryde & R. S. Blacklow (Eds.), *Signs and symptoms* (pp. 650-699). Philadelphia: Lippincott.
- Engel, G. L. (1975a). Psychological aspects of gastrointestinal disorders. In M. F. Reiser (Ed.), *American Handbook of Psychiatry*, (pp. 653-692). New York: Basic Books.
- Engel, G. L. (1975b). The death of a twin: mourning and anniversary reactions. Fragments of 10 years of self-analysis. *The International Journal of Psycho-Analysis*, *56*(1), 23-40.

Engel, G. L. (1977a). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. doi:10.1126/science.847460

Engel, G. L. (1977b). The care of the patient: art or science? *The Johns Hopkins Medical Journal*, 140(5), 222–232.

Engel, G. L. (1978) The Biopsychosocial Model and the Education of Health Professionals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 310(1), 169–181. doi:10.1111/j.1749-6632.1978.tb22070.x

Engel, G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry*, 137(5), 535–544. doi:10.1176/ajp.137.5.535

Engel, G. L. (1982). The Biopsychosocial Model and Medical Education: who are to be teachers? *New England Journal of Medicine*, 306(13), 802–805. doi:10.1056/nejm198204013061311

Entin, M. A., & Wilkinson, R. D. (1973). Scleroderma Hand: A Reappraisal. *Orthopedic Clinics of North America*, 4(4), 1031–1038. 10.1016/s0030-5898(20)30836-1

Erikson, E. H. (1959). Identity and the life cycle: Selected papers. *Psychological Issues*, 1, 1–171.

Eriksson, M., & Lindström, B. (2008). A salutogenic interpretation of the Ottawa Charter. *Health Promotion International*, 23(2), 190–199. doi:10.1093/heapro/dan014.

Evans, D. L., Charney, D. S., Lewis, L., Golden, R. N., Gorman, J. M., Krishnan, K. R. R., Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Carney, R. M., Coyne, J. C., DeLong, M. R., Frasure-Smith, N., Glassman, A. H., Gold, P. W., Grant, I., Gwyther, L., Ironson, G., Johnson, R. L., Kanner, A. M., ... Valvo, W. J. (2005). Mood Disorders in the Medically Ill: Scientific Review and Recommendations. *Biological Psychiatry*, 58(3), 175–189. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.001

Evers, A. W. M., Gieler, U., Hasenbring, M. I., & van Middendorp, H. (2014). Incorporating Biopsychosocial Characteristics into Personalized Healthcare: A Clinical Approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(3), 148–157. doi:10.1159/000358309

- Evers, A. W. M., Kraaiaat, F. W., van Lankveld, W., Jongen, P. J. H., Jacobs, J. W. G., & Bijlsma, J. W. J. (2001). Beyond unfavorable thinking: The Illness Cognition Questionnaire for chronic diseases. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 69*(6), 1026–1036. doi:10.1037/0022-006x.69.6.1026
- Faezi, S. T., Paragomi, P., Shahali, A., Akhlaghkhah, M., Akbarian, M., Akhlaghi, M., Kheirandish, M., & Gharibdoost, F. (2017). Prevalence and Severity of Depression and Anxiety in Patients With Systemic Sclerosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 23*(2), 80–86. doi:10.1097/rhu.0000000000000428
- Farina, A., & Farina, G. A. (2015). Fresh Insights into Disease Etiology and the Role of Microbial Pathogens. *Current Rheumatology Reports, 18*(1), 1–8. doi:10.1007/s11926-015-0552-x
- Farina, A., Peruzzi, G., Lacconi, V., Lenna, S., Quarta, S., Rosato, E., Vestri, A. R., York, M., Dreyfus, D. H., Faggioni, A., Morrone, S., Trojanowska, M., & Farina, G. A. (2017). Epstein-Barr virus lytic infection promotes activation of Toll-like receptor 8 innate immune response in systemic sclerosis monocytes. *Arthritis Research & Therapy, 19*(1), 1-14. doi:10.1186/s13075-017-1237-9
- Fava, G. A. (1987). Irritable mood and physical illness. *Stress Medicine, 3*(4), 293–299. doi:10.1002/smi.2460030410
- Fava, G. A. (1992). The Concept of Psychosomatic Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics, 58*(1), 1–12. doi:10.1159/000288605
- Fava, G. A. (1994). Affective Disorders and Endocrine Disease. *Psychosomatics, 35*(4), 341–353. doi:10.1016/s0033-3182(94)71755-2
- Fava, G. A. (1996). The Concept of Recovery in Affective Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics, 65*(1), 2–13. doi:10.1159/000289025
- Fava, G. A. (1997). Conceptual Obstacles to Research Progress in Affective Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics, 66*(6), 283–285. doi:10.1159/000289149
- Fava, G. A. (1999a). Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychological Medicine, 29*(1), 47–61. doi:10.1017/s0033291798007429
- Fava, G. A. (1999b). Well-Being Therapy: Conceptual and Technical Issues. *Psychotherapy and Psychosomatics, 68*(4), 171–179. doi:10.1159/000012329

Fava, G. A. (2016a). Well-being therapy: Current indications and emerging perspectives. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(3), 136-145. doi:10.1159/000444114

Fava, G. A. (2016b). *Well-Being Therapy: Treatment Manual and Clinical Applications*. Basel, Switzerland: Karger. doi:10.1159/isbn.978-3-318-05822-2.

Fava, G. A., & Bech, P. (2016). The concept of euthymia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(1), 1-5. doi:10.1159/000441244.

Fava, G. A., Belaise, C., & Sonino, N. (2010). Psychosomatic Medicine is a Comprehensive Field, Not a Synonym for Consultation Liaison Psychiatry. *Current Psychiatry Reports*, 12(3), 215–221. doi:10.1007/s11920-010-0112-z

Fava, G. A., Carrozzino, D., Lindberg, L., & Tomba, E. (2018). The Clinimetric Approach to Psychological Assessment: A Tribute to Per Bech, MD (1942–2018). *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(6), 321–326. doi.org/10.1159/000493746

Fava, G. A., Cosci, F., & Sonino, N. (2017). Current Psychosomatic Practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(1), 13–30. doi:10.1159/000448856

Fava, G. A., Freyberger, H. J., Bech, P., Christodoulou, G., Sensky, T., Theorell, T., & Wise, T. N. (1995). Diagnostic Criteria for Use in Psychosomatic Research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 63(1), 1–8. doi:10.1159/000288931

Fava, G. A., & Grandi, S. (1991). Differential Diagnosis of Hypochondriacal Fears and Beliefs. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 55(2-4), 114–119. doi:10.1159/000288417

Fava, G. A., Grandi, S., Rafanelli, C., Saviotti, F. M., Ballin, M., & Pesarin, F. (1993). Hostility and irritable mood in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Affective Disorders*, 29(4), 213–217. doi:10.1016/0165-0327(93)90010-h

Fava, G. A., & Guidi, J. (2020). The pursuit of euthymia. *World Psychiatry*, 19(1), 40–50. doi:10.1002/wps.20698

Fava, G. A. & Kellner, R. (1991). Prodromal symptoms in affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148(7), 823–830. doi:10.1176/ajp.148.7.823

Fava, G. A., & Kellner, R. (1993). Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(4), 225–230. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03362.x

Fava, G. A., Kellner, R., Perini, G. I., Fava, M., Michelacci, L., Munari, F., Evangelisti, L. P., Grandi, S., Bernardi, M., & Mastrogiacomo, I. (1983). Italian Validation of the Symptom Rating Test (SRT) and Symptom Questionnaire (SQ). *The Canadian Journal of Psychiatry*, 28(2), 117–123. doi:10.1177/070674378302800208

Fava, G. A., Magelli, C., Savron, G., Conti, S., Bartolucci, G., Grandi, S., Semprini, F., Saviotti, F. M., Belluardo, P., & Magnani, B. (1994). Neurocirculatory asthenia: a reassessment using modern psychosomatic criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(5), 314–319. doi:10.1111/j.1600-0447.1994.tb01521.x

Fava, G. A., Mangelli, L., & Ruini, C. (2001). Assessment of psychological distress in the setting of medical disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(4), 171-175. doi:10.1159/000056249

Fava, G. A., McEwen, B. S., Guidi, J., Gostoli, S., Offidani, E., & Sonino, N. (2019). Clinical characterization of allostatic overload. *Psychoneuroendocrinology*, 108, 94–101. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.05.028

Fava, G. A., Rafanelli, C., Cazzaro, M., Conti, S., & Grandi, S. (1998). Well-being therapy. A novel psychotherapeutic approach for residual symptoms of affective disorders. *Psychological Medicine*, 28(2), 475–480. doi:10.1017/s0033291797006363

Fava, G. A., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S., & Belluardo, P. (1998). Prevention of Recurrent Depression With Cognitive Behavioral Therapy. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 816–820. doi:10.1001/archpsyc.55.9.816

Fava, G. A., Rafanelli, C., Ottolini, F., Ruini, C., Cazzaro, M., & Grandi, S. (2001). Psychological well-being and residual symptoms in remitted patients with panic disorder and agoraphobia. *Journal of Affective Disorders*, 65(2), 185-190. doi:10.1016/S0165-0327(00)00267-6

Fava, G. A., Rafanelli, C., & Tomba, E. (2012). The Clinical Process in Psychiatry: a Clinimetric Approach. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(2), 177–184. doi:10.4088/jcp.10r06444

Fava, G. A., Rafanelli, C., Tomba, E., Guidi, J., & Grandi, S. (2011). The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(3), 136–143. doi: 10.1159/000321575.

Fava, G. A., Ruini, C., & Belaise, C. (2007). The concept of recovery in major depression. *Psychological Medicine*, 37(3), 307-317. doi:10.1017/s0033291706008981

Fava, G. A., Ruini, C., & Rafanelli, C. (2004). Psychometric Theory Is an Obstacle to the Progress of Clinical Research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(3), 145–148. doi:10.1159/000076451

Fava, G. A., Ruini, C., Rafanelli, C., Finos, L., Conti, S., & Grandi, S. (2004). Six-Year Outcome of Cognitive Behavior Therapy for Prevention of Recurrent Depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1872–1876. doi:10.1176/ajp.161.10.1872

Fava, G. A., Ruini, C., Rafanelli, C., Finos, L., Salmaso, L., Mangelli, L., & Sirigatti, S. (2005). Well-Being Therapy of Generalized Anxiety Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(1), 26–30. doi:10.1159/000082023

Fava, G. A., Ruini, C., Tomba, E., & Wise, T. N. (2012). The Biopsychosocial Factor. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(1), 1–4. doi:10.1159/000332085

Fava, G. A., & Sonino, N. (2000). Psychosomatic medicine: Emerging trends and perspectives. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(4), 184-197. doi: 10.1159/000012393

Fava, G. A., & Sonino, N. (2005). The clinical domains of psychosomatic medicine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(7), 849-858. doi: 10.4088/jcp.v66n0707

Fava, G. A., & Sonino, N. (2009). Psychosomatic Assessment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(6), 333–341. doi:10.1159/000235736

Fava, G. A., & Sonino, N. (2010). Psychosomatic medicine. *International Journal of Clinical Practice*, 64(8), 1155–1161. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02266.x

Fava, G. A., Sonino, N., & Wise, T. N. (2012). Principles of psychosomatic assessment. *The Psychosomatic Assessment*, 32, 1-18. doi:10.1159/000329997

Fava, G. A., & Tomba, E. (2009). Increasing Psychological Well-Being and Resilience by Psychotherapeutic Methods. *Journal of Personality*, 77(6), 1903–1934. doi:10.1111/j.1467-6494.2009.00604.x

- Fava, G. A., Tomba, E., Brakemeier, E.-L., Carrozzino, D., Cosci, F., Eöry, A., Leonardi, T., Schamong, I., & Guidi, J. (2019). Mental Pain as a Transdiagnostic Patient-Reported Outcome Measure. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *88*(6), 341–349. doi:10.1159/000504024
- Fava, G. A., Tomba, E., & Sonino, N. (2012). Clinimetrics: the science of clinical measurements. *International Journal of Clinical Practice*, *66*(1), 11–15. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02825.x
- Fava, M. (1998). Depression with anger attacks. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*, 18–22.
- Feghali-Bostwick, C., Medsger, T. A., & Wright, T. M. (2003). Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(7), 1956–1963. doi:10.1002/art.11173
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, *23*(7), 455–468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Feinstein, A. R. (1973). An analysis of diagnostic reasoning. I. The domains and disorders of clinical macrobiology. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *46*(3), 212-232.
- Feinstein, A. R. (1982). T. Duckett Jones Memorial Lecture. The Jones criteria and the challenges of clinimetrics. *Circulation*, *66*(1), 1–5. doi:10.1161/01.cir.66.1.1
- Feinstein, A. R. (1987). *Clinimetrics*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Ferri, C., Cazzato, M., Giuggioli, D., Sebastiani, M., & Magro, C. (2002). Systemic sclerosis following human cytomegalovirus infection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *61*(10), 937–938. doi:10.1136/ard.61.10.937
- Fertuck, E. A., Karan, E., & Stanley, B. (2016). The specificity of mental pain in borderline personality disorder compared to depressive disorders and healthy controls. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, *3*(1), 2. doi:10.1186/s40479-016-0036-2
- Fiori, G., Marzi, T., Bartoli, F., Bruni, C., Ciceroni, C., Palomba, M., Zolferino, M., Corsi, E., Galimberti, M., Moggi Pignone, A., Viggiano, M. P., Guiducci, S., Calamai, M., & Matucci-Cerinic, M. (2018). The challenge of pet therapy in systemic sclerosis: evidence for an impact on pain, anxiety, neuroticism and social interaction. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *36*(4), 135-141.

- Foocharoen, C., Tyndall, A., Hachulla, E., Rosato, E., Allanore, Y., Farge-Bancel, D., Caramaschi, P., Airó, P., Nikolaevna, S. M., Pereira da Silva, J., Stamenkovic, B., Riemekasten, G., Rednic, S., Sibia, J., Wiland, P., Turner, I., Smith, V., Onken, A. T., Abdel Atty Mohamed, W., ... Walker, U. A. (2012). Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Research & Therapy*, *14*(1), 1-10. doi:10.1186/ar3748
- Foster, S. L., & Cone, J. D. (1995). Validity issues in clinical assessment. *Psychological Assessment*, *7*(3), 248–260. doi:10.1037/1040-3590.7.3.248
- Frank, J. D. (1974). Psychotherapy: The Restoration of Morale. *American Journal of Psychiatry*, *131*(3), 271–274. doi:10.1176/ajp.131.3.271
- Frank, J. D., & Frank, J. B. (1993). *Persuasion and Healing: a Comparative Study of Psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Frankl, V. E. (1959). The spiritual dimension in existential analysis and logotherapy. *Journal of Individual Psychology*, *15*(2), 157-165.
- Frankl, V. E. (1963). *Men's Search for Meaning*. New York: First Washington Square Press.
- Frech, T., Hays, R. D., Maranian, P., Clements, P. J., Furst, D. E., & Khanna, D. (2011a). Prevalence and correlates of sleep disturbance in systemic sclerosis--results from the UCLA scleroderma quality of life study. *Rheumatology*, *50*(7), 1280–1287. doi:10.1093/rheumatology/ker020
- Frech, T., Novak, K., Revelo, M. P., Murtaugh, M., Markewitz, B., Hatton, N., Scholand, M. B., Frech, E., Markewitz, D., & Sawitzke, A. D. (2011b). Low-Dose Naltrexone for Pruritus in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, *2011*, 1–5. doi:10.1155/2011/804296
- Fredrickson, B. L., & Losada, M. F. (2005). Positive affect and the complex dynamics of human flourishing. *American Psychologist*, *60*(7), 678-686. doi: 10.1037/0003-066X.60.7.678
- Freud, A. (1961). *The Ego and the Mechanisms of Defense*. London: Hogarth.
- Friedman, M., & Rosenman, R. H. (1974). *Type A behavior and your heart*. New York, NY: Knopf.

- Fries, J. F., Spitz, P. W., Kraines, R. G., & Holman, H. R. (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 23(2), 137–145. doi:10.1002/art.1780230202
- Fries, J. F., Spitz, P. W., Young, D. Y. (1982). The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *The Journal of Rheumatology*, 9(5), 789-793.
- Fritzsche, K., Goli, F., Dobos, C.M. (2020). What Is Psychosomatic Medicine?. In K. Fritzsche, S. McDaniel, M. Wirsching (Eds.), *Psychosomatic Medicine* (pp. 3-16). Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-030-27080-3_1
- Fukunishi, I., Hosaka, T., & Rahe, R. H. (1996). Are abnormal gastrofiberscopic findings related to hostility with poor social support or to negative responses to stress? *Journal of Psychosomatic Research*, 41(4), 337–342. doi:10.1016/s0022-3999(96)00089-x
- Furue, M., Mitoma, C., Mitoma, H., Tsuji, G., Chiba, T., Nakahara, T., Uchi, H., & Kadono, T. (2017). Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunologic Research*, 65(4), 790–797. doi:10.1007/s12026-017-8926-y
- Gable, S. L., & Haidt, J. (2005). What (and why) is positive psychology?. *Review of General Psychology*, 9(2), 103-110. doi:10.1037/1089-2680.9.2.103
- Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., & Krieg, T. (2009). Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 360(19), 1989–2003. doi:10.1056/nejmra0806188
- Galeazzi, G. M., Ferrari, S., Mackinnon, A., & Rigatelli, M. (2004). Interrater Reliability, Prevalence, and Relation to ICD-10 Diagnoses of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research in Consultation-Liaison Psychiatry Patients. *Psychosomatics*, 45(5), 386–393. doi:10.1176/appi.psy.45.5.386
- Galetti, I. (2021). Living with systemic sclerosis: the point of view of patients. *Current Medical Research and Opinion*, 37(sup2), 1–4. doi:10.1080/03007995.2021.1992369
- Galetti, I., Nunzio, S. di, Brogelli, L., Mirisola, V., & Garbagnati, C. (2021). How do systemic sclerosis manifestations influence patients' lives? Results from a survey on patients and caregivers. *Current Medical Research and Opinion*, 37(sup2), 5–15. doi:10.1080/03007995.2021.1992371

- Gao, J., Weaver, S. R., Dai, J., Jia, Y., Liu, X., Jin, K., & Fu, H. (2014). Workplace Social Capital and Mental Health among Chinese Employees: A Multi-Level, Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, *9*(1), e85005. doi:10.1371/journal.pone.0085005
- Garamoni, G. L., Reynolds, C. F., Thase, M. E., Frank, E., Berman, S. R., & Fasiczka, A. L. (1991). The balance of positive and negative affects in major depression: A further test of the states of mind model. *Psychiatry Research*, *39*(2), 99–108. doi:10.1016/0165-1781(91)90079-5
- Garay-Sevilla, M. E., Malacara, J. M., Gutierrez-Roa, A., & Gonzalez, E. (1999). Denial of disease in Type 2 diabetes mellitus: its influence on metabolic control and associated factors. *Diabetic Medicine*, *16*(3), 238–244. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00033.x
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, *133*(4), 581–624. doi:10.1037/0033-2909.133.4.581
- Gelber, A. C., Manno, R. L., Shah, A. A., Woods, A., Le, E. N., Boin, F., Hummers, L. K., & Wigley, F. M. (2013). Race and Association With Disease Manifestations and Mortality in Scleroderma. *Medicine*, *92*(4), 191–205. doi:10.1097/md.0b013e31829be125
- Georges, C., Chassany, O., Toledano, C., Mouthon, L., Tiev, K., Meyer, O., Ilie, D., Rambeloarisoa, J., Marjanovic, Z., Cabane, J., Sereni, D., Pouchot, J., & Farge, D. (2006). Impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*, *45*(10), 1298–1302. doi:10.1093/rheumatology/kel189
- Ghaemi, S. N. (2009). The rise and fall of the biopsychosocial model. *The British Journal of Psychiatry*, *195*(1), 3-4. doi:10.1192/bjp.bp.109.063859
- Gillham, J. E., & Seligman, M. E. P. (1999). Footsteps on the road to a positive psychology. *Behaviour Research and Therapy*, *37*, S163–S173. doi:10.1016/s0005-7967(99)00055-8
- Gilovich, T., Vallone, R., & Tversky, A. (1985). The hot hand in basketball: On the misperception of random sequences. *Cognitive Psychology*, *17*(3), 295–314. doi:10.1016/0010-0285(85)90010-6
- Gitlin, D. F., Levenson, J. L., Lyketsos, C. G. (2004). Psychosomatic Medicine: A New Psychiatric Subspecialty. *Academic Psychiatry*, *28*(1), 4–11. doi:10.1176/appi.ap.28.1.4

Glassman, A. H., Helzer, J. E., Covey, L. S., Cottler, L. B., Stetner, F., Tipp, J. E., Johnson, J. (1990). Smoking, Smoking Cessation, and Major Depression. *JAMA*, 264(12), 1546-1549. doi:10.1001/jama.1990.03450120058029

Goetz, R. H. & Berne, M. B. (1945). Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with reference to changes in the viscera. *Clin. Proc. (Cape Town)*, 4, 337–392.

Goldbeck, R. (1997). Denial in physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 43(6), 575–593. doi:10.1016/s0022-3999(97)00168-2

Grandi, S., Fabbri, S., Panattoni, N., Gonnella, E., & Marks, I. (2006). Self-Exposure Treatment of Recurrent Nightmares: Waiting-List-Controlled Trial and 4-Year Follow-Up. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75(6), 384–388. doi:10.1159/000095445

Grandi, S., Fabbri, S., Tossani, E., Mangelli, L., Branzi, A., & Magelli, C. (2001). Psychological Evaluation after Cardiac Transplantation: The Integration of Different Criteria. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(4), 176–183. doi:10.1159/000056250

Grassi, L., Rossi, E., Sabato, S., Cruciani, G., & Zambelli, M. (2004). Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research and Psychosocial Variables in Breast Cancer Patients. *Psychosomatics*, 45(6), 483–491. doi:10.1176/appi.psy.45.6.483

Grassi, L., Sabato, S., Rossi, E., Biancosino, B., & Marmai, L. (2005). Use of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research in Oncology. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(2), 100–107. doi:10.1159/000083168

Grinker, R. R. (1964). A Struggle For Eclecticism. *American Journal of Psychiatry*, 121(5), 451–457. doi:10.1176/ajp.121.5.451

Grossarth-Maticek, R., Bastiaans, J., & Kanazir, D. T. (1985). Psychosocial factors as strong predictors of mortality from cancer, ischaemic heart disease and stroke: The Yugoslav prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, 29(2), 167–176. doi:10.1016/0022-3999(85)90038-8

Grossman, P., Niemann, L., Schmidt, S., & Walach, H. (2004). Mindfulness-based stress reduction and health benefits. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(1), 35–43. doi:10.1016/s0022-3999(03)00573-7

Guidi, J., & Fava, G. A. (2020). The emerging role of euthymia in psychotherapy research and practice. *Clinical Psychology Review, 82*, 101941. doi:10.1016/j.cpr.2020.101941

Guidi, J., & Fava, G. A. (2021). Conceptual and Clinical Innovations of Well-being Therapy. *International Journal of Cognitive Therapy, 14*(1), 196–208. doi:10.1007/s41811-021-00101-1

Guidi, J., & Fava, G. A. (2022). The Clinical Science of Euthymia: A Conceptual Map. *Psychotherapy and Psychosomatics, 91*(3), 156–167. doi:10.1159/000524279

Guidi, J., Fava, G. A., Bech, P., & Paykel, E. (2011). The Clinical Interview for Depression: a comprehensive review of studies and clinimetric properties. *Psychotherapy and Psychosomatics, 80*(1), 10-27. doi: 10.1159/000317532.

Guidi, J., Lucente, M., Piolanti, A., Roncuzzi, R., Rafanelli, C., & Sonino, N. (2020). Allostatic overload in patients with essential hypertension. *Psychoneuroendocrinology, 113*, 104545. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104545

Guidi, J., Piolanti, A., Berrocal, C., Gostoli, S., & Carrozzino, D. (2020). Incremental Validity Of The Diagnostic Criteria For Psychosomatic Research – Revised (DCPR-R) To Clinical Assessment In Primary Care. *Psychiatry Research, 291*, 113233. doi:10.1016/j.psychres.2020.113233

Guidi, J., Piolanti, A., Gostoli, S., Schamong, I., & Brakemeier, E.-L. (2019). Mental Pain and Euthymia as Transdiagnostic Clinimetric Indices in Primary Care. *Psychotherapy and Psychosomatics, 88*(4), 252–253. doi:10.1159/000501622

Guidi, J., Rafanelli, C., & Fava, G. A. (2018). The clinical role of well-being therapy. *Nordic Journal of Psychiatry, 72*(6), 447–453. doi:10.1080/08039488.2018.1492013

Gundogdu, S., Borekci, S., Atahan, E., & Musellim, B. (2021). Increased frequency of obstructive sleep apnea in the patients with systemic sclerosis. *Sleep and Breathing, 25*(1), 237–242. doi:10.1007/s11325-020-02080-7

Gurin, G., Veroff, J., & Feld, S. (1960). *Americans view their mental health*. New York: Basic Books.

Hachulla, E., Clerson, P., Airò, P., Cuomo, G., Allanore, Y., Caramaschi, P., Rosato, E., Carreira, P. E., Riccieri, V., Sarraco, M., Denton, C. P., Riemekasten, G., Pozzi, M. R., Zeni, S., Mihai, C. M., Ullman, S., Distler, O., Rednic, S., Smith, V., ... Launay, D. (2015). Value of systolic pulmonary arterial pressure as a prognostic factor of death

in the systemic sclerosis EUSTAR population. *Rheumatology*, 54(7), 1262–1269. doi:10.1093/rheumatology/keu450

Hachulla, E., & Launay, D. (2011). Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 40(2), 78–83. doi:10.1007/s12016-010-8198-y

Hall, T., Krahn, G. L., Horner-Johnson, W., & Lamb, G. (2011). Examining functional content in widely used Health-Related Quality of Life scales. *Rehabilitation Psychology*, 56(2), 94–99. doi:10.1037/a0023054

Halliday, J. A., Hendrieckx, C., Busija, L., Browne, J. L., Nefs, G., Pouwer, F., & Speight, J. (2017). Validation of the WHO-5 as a first-step screening instrument for depression in adults with diabetes: Results from Diabetes MILES – Australia. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 132, 27–35. doi:10.1016/j.diabres.2017.07.005

Hanel, G., Henningsen, P., Herzog, W., Sauer, N., Schaefer, R., Szecsenyi, J., & Löwe, B. (2009). Depression, anxiety, and somatoform disorders: Vague or distinct categories in primary care? Results from a large cross-sectional study. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(3), 189–197. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.04.013

Harris, E. C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. *British Journal of Psychiatry*, 170(3), 205–228. doi:10.1192/bjp.170.3.205

Hasler, G. (2016). Well-Being: An Important Concept for Psychotherapy and Psychiatric Neuroscience. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(5), 255–261. doi:10.1159/000447268

Havelka, M., Despot Lučanin, J., & Lučanin, D. (2009). Biopsychosocial model—the integrated approach to health and disease. *Collegium Antropologicum*, 33(1), 303–310.

Haynes, S. N., Leisen, M. B., & Blaine, D. D. (1997). Design of individualized behavioral treatment programs using functional analytic clinical case models. *Psychological Assessment*, 9(4), 334–348. doi:10.1037/1040-3590.9.4.334

Haythornthwaite, J. A., Heinberg, L. J., & McGuire, L. (2003). Psychologic factors in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 29(2), 427–439. doi:10.1016/s0889-857x(03)00020-6

Heatherton, T. F., & Polivy, J. (1991). Development and validation of a scale for measuring state self-esteem. *Journal of Personality and Social Psychology*, 60(6), 895–910. doi:10.1037/0022-3514.60.6.895

- Heidrich, S. M., & Ryff, C. D. (1993). Physical and mental health in later life: The self-system as mediator. *Psychology and Aging, 8*(3), 327–338. doi:10.1037/0882-7974.8.3.327
- Heinroth, J. C. A. (1818). *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung* (2 Vols.). Leipzig: Vogel.
- Heinroth, J. C. A. (1823). *Lehrbuch der Seelengesundheitskunde: zum Behuf academischer Vorträge und zum Privatstudium. Theorie und Lehre von der Leibespfllege*. (Vol. 1). Leipzig: Vogel.
- Heinroth, J. C. A. (1825). *Anweisung für angehende Irrenärzte zu richtiger Behandlung ihrer Kranken: als Anhang zu seinem Lehrbuche der Seelenstörungen*. Leipzig: Vogel.
- Henderson, L., & Knight, T. (2012). Integrating the hedonic and eudaimonic perspectives to more comprehensively understand wellbeing and pathways to wellbeing. *International Journal of Wellbeing, 2*(3), 196–221. doi:10.5502/ijw.v2i3.3
- Heszen-Niejodek, I., Gottschalk, L. A., & Januszek, M. (1999). Anxiety and Hope during the Course of Three Different Medical Illnesses: A Longitudinal Study. *Psychotherapy and Psychosomatics, 68*(6), 304–312. doi:10.1159/000012348
- Hilgard, J. R. (1953). Anniversary Reactions in Parents Precipitated by Children. *Psychiatry, 16*(1), 73–80. doi:10.1080/00332747.1953.11022910
- Hinz, A., & Brähler, E. (2011). Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *Journal of Psychosomatic Research, 71*(2), 74–78. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.01.005
- Hochberg, M. C., Sutton, J. D. (1988). Physical disability and psychosocial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology, 15*(6), 959-964.
- Hoffman, C. J., Ersser, S. J., Hopkinson, J. B., Nicholls, P. G., Harrington, J. E., & Thomas, P. W. (2012). Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction in Mood, Breast- and Endocrine-Related Quality of Life, and Well-Being in Stage 0 to III Breast Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology, 30*(12), 1335–1342. doi:10.1200/jco.2010.34.0331

Holden, R. R., Mehta, K., Cunningham, E. J., & McLeod, L. D. (2001). Development and preliminary validation of a scale of psychache. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 33(4), 224–232. doi:10.1037/h0087144

Hollifield, M., Paine, S., Tuttle, L., & Kellner, R. (1999). Hypochondriasis, Somatization, and Perceived Health and Utilization of Health Care Services. *Psychosomatics*, 40(5), 380–386. doi:10.1016/s0033-3182(99)71202-8

Hong, P., Pope, J. E., Ouimet, J. M., Rullan, E., Seibold, J. R. (2004). Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31, 508-513.

Honkalampi, K., Koivumaa-Honkanen, H., Tanskanen, A., Hintikka, J., Lehtonen, J., & Viinamäki, H. (2001). Why Do Alexithymic Features Appear to Be Stable? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(5), 247–253. doi:10.1159/000056262

Horowitz, M. J., & Kaltreider, N. B. (1979). Brief Therapy of the Stress Response Syndrome. *Psychiatric Clinics of North America*, 2(2), 365–377. doi:10.1016/s0193-953x(18)31015-3

Hossain, S., Choudhury, M. R., Haque, Md. M., Yeasmin, S., Hossain, F., & Zaman, M. M. (2022). Functional disability and health-related quality of life among systemic sclerosis patients in Bangladesh. *BMC Rheumatology*, 6(1). doi:10.1186/s41927-022-00291-x

Hudson, M., Steele, R., Lu, Y., Thombs, B. D., & Baron, M. (2009). Work Disability in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 36(11), 2481–2486. doi:10.3899/jrheum.081237

Hudson, M., Thombs, B. D., Steele, R., Watterson, R., Taillefer, S., Baron, M., & Canadian Scleroderma Research Group. (2008). Clinical correlates of quality of life in systemic sclerosis measured with the World Health Organization Disability Assessment Schedule II. *Arthritis & Rheumatism*, 59(2), 279–284. doi:10.1002/art.23344

Hughes, M., & Herrick, A. L. (2019). Systemic sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(9), 530-536. doi:10.12968/hmed.2019.80.9.530

- Huta, V. (2017). An overview of hedonic and eudaimonic well-being concepts. In L. Reinecke & M. B. Oliver (Eds.), *The Routledge handbook of media use and well-being: International perspectives on theory and research on positive media effects* (pp. 14–33). London: Routledge/Taylor & Francis Group.
- Hyphantis, T. N., Tsifetaki, N., Pappa, C., Voulgari, P. V., Siafaka, V., Bai, M., Alamanos, Y., Drosos, A. A., & Mavreas, V. (2007a). Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *Journal of Psychosomatic Research*, *62*(1), 47–56. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.07.028
- Hyphantis, T. N., Tsifetaki, N., Siafaka, V., Voulgari, P. V., Pappa, C., Bai, M., Palieraki, K., Venetsanopoulou, A., Mavreas, V., & Drosos, A. A. (2007b). The Impact of Psychological Functioning upon Systemic Sclerosis Patients' Quality of Life. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *37*(2), 81–92. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.03.008
- Impens, A. J., Rothman, J., Schioppa, E., Cole, J. C., Dang, J., Gendrano, N., Rosen, R. C., Seibold, J. R. (2009). Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. *Clinical and experimental rheumatology*, *27*(3), 38-43.
- Ingegnoli, F., Ughi, N., & Mihai, C. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *32*(2), 223-240. doi:10.1016/j.berh.2018.08.005
- Iversen, M. D., Hammond, A., & Betteridge, N. (2010). Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(6), 955–963. doi:10.1136/ard.2010.129270
- Jahoda, M. (1958). *Current concepts of positive mental health*. New York: Basic Books. doi:10.1037/11258-000
- Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2015). *Positive psychiatry. A clinical handbook*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Jette, D. U., & Downing, J. (1996). The Relationship of Cardiovascular and Psychological Impairments to the Health Status of Patients Enrolled in Cardiac Rehabilitation Programs. *Physical Therapy*, *76*(2), 130–139. doi:10.1093/ptj/76.2.130
- Jewett, L. R., Hudson, M., Malcarne, V. L., Baron, M., & Thombs, B. D., & Canadian Scleroderma Research Group. (2012). Sociodemographic and Disease Correlates of Body Image Distress among Patients with Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*, *7*(3), e33281. doi:10.1371/journal.pone.0033281

- Jewett, L. R., Kwakkenbos, L., Delisle, V. C., Levis, B., & Thombs, B. D. (2017). Psychosocial Issues and Care for Patients with Systemic Sclerosis. In J. Varga, C. P. Denton, F. M. Wigley, Y. Allanore, M. Kuwana (Eds.), *Scleroderma* (pp. 615-621). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-31407-5_45
- Jewett, L. R., Razykov, I., Hudson, M., Baron, M., & Thombs, B. D. (2013). Prevalence of current, 12-month and lifetime major depressive disorder among patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*, *52*(4), 669–675. doi:10.1093/rheumatology/kes347
- Jimenez, S. A., Diaz, A., & Khalili, K. (1995). Retroviruses and the pathogenesis of systemic sclerosis. *International Reviews of Immunology*, *12*(2-4), 159-175. doi:10.3109/08830189509056710.
- Joachim, G., & Acorn, S. (2003). Life with a rare chronic disease: the scleroderma experience. *Journal of Advanced Nursing*, *42*(6), 598–606. doi:10.1046/j.1365-2648.2003.02663.x
- Johnson, S. R., Glaman, D. D., Schentag, C. T., & Lee, P. (2006). Quality of life and functional status in systemic sclerosis compared to other rheumatic diseases. *The Journal of Rheumatology*, *33*(6), 1117-1122.
- Johnson, S. R., Hawker, G. A., & Davis, A. M. (2005). The health assessment questionnaire disability index and scleroderma health assessment questionnaire in scleroderma trials: An evaluation of their measurement properties. *Arthritis & Rheumatism*, *53*(2), 256–262. doi:10.1002/art.21084
- Josephs, R. A., Bosson, J. K., & Jacobs, C. G. (2003). Self-Esteem Maintenance Processes: Why Low Self-Esteem may be Resistant to Change. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *29*(7), 920–933. doi:10.1177/0146167203029007010
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *59*(6), 530-537. doi:10.1001/archpsyc.59.6.530
- Jung, C. G. (1933). *Modern Man in Search of a Soul*. New York: Harcourt, Brace & World.
- Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *10*(2), 144–156. doi:10.1093/clipsy.bpg016

- Kahan, A., Kahan, A., Menkes, C. J., & Amor, B. (1986). Defective Epstein-Barr virus specific suppressor T cell function in progressive systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 45(7), 553–560. 10.1136/ard.45.7.553
- Kahneman, D. (1999). Objective happiness. In D. Kahneman, E. Diener, & N. Schwartz (Eds.), *Well-being: The foundations of hedonic psychology* (pp. 3-25). New York: Russell Sage.
- Kahneman, D., Diener, E., & Schwarz, N. (eds.) (1999). *Well-being: the foundations of hedonic psychology*. New York: Russel Sage Foundation.
- Kassardjian, C. D., Gardner-Nix, J., Dupak, K., Barbati, J., & Lam-McCulloch, J. (2008). Validating PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure) as a measure of suffering in chronic non-cancer pain patients. *The Journal of Pain*, 9(12), 1135-1143. doi:10.1016/j.jpain.2008.06.016
- Katsumoto, T. R., Whitfield, M. L., & Connolly, M. K. (2011). The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 509–537. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130312
- Kayser, C., & Fritzler, M. J. (2015). Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Unanswered Questions. *Frontiers in Immunology*, 6, 1-6. doi:10.3389/fimmu.2015.00167
- Keifenheim, K. E., Teufel, M., Ip, J., Speiser, N., Leehr, E. J., Zipfel, S., & Herrmann-Werner, A. (2015). Teaching history taking to medical students: a systematic review. *BMC Medical Education*, 15(1), 159. doi:10.1186/s12909-015-0443-x
- Kellner, R. (1972). Improvement criteria in drug trials with neurotic patients. Part 2. *Psychological Medicine*, 2, 73-80. 10.1017/s0033291700045645
- Kellner, R. (1976). *Abridged manual of the Symptom Questionnaire*. Albuquerque: University of New Mexico.
- Kellner, R. (1986). *Somatization and hypochondriasis*. New York: Praeger
- Kellner, R. (1987). A symptom questionnaire. *The Journal of clinical psychiatry*, 48(7), 268-274.
- Kellner, R. (1991). *Psychosomatic Syndromes and Somatic Symptoms*. Washington: American Psychiatric Press.

Kellner, R. (1994). Psychosomatic Syndromes, Somatization and Somatoform Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 61(1–2), 4–24. doi:10.1159/000288868

Kellner, R., Samet, J., & Pathak, D. (1992). Dyspnea, anxiety, and depression in chronic respiratory impairment. *General Hospital Psychiatry*, 14(1), 20–28. doi:10.1016/0163-8343(92)90022-3

Kesebir, P., & Diener, E. (2008). In Pursuit of Happiness: Empirical Answers to Philosophical Questions. *Perspectives on Psychological Science*, 3(2), 117–125. doi:10.1111/j.1745-6916.2008.00069.x

Kessler, R. C., & Üstün, T. B. (2004). The world mental health (WMH) survey initiative version of the world health organization (WHO) composite international diagnostic interview (CIDI). *International journal of methods in psychiatric research*, 13(2), 93-121. doi:10.1002/mpr.168

Kettaneh, A., Al Moufti, O., Tiev, K. P., Chayet, C., Toledano, C., Fabre, B., Fardet, L., & Cabaneet, J. (2007). Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *The Journal of Rheumatology*, 34(1), 97-103.

Ketterer, M. W., Mahr, G., & Goldberg, A. D. (2000). Psychological factors affecting a medical condition: Ischemic coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4–5), 357–367. doi:10.1016/s0022-3999(00)00099-4

Keyes, C. L. M. (2002). The mental health continuum: From languishing to flourishing in life. *Journal of Health and Social Behavior*, 43, 207–222. doi:10.2307/3090197

Keyes, C. L. M. (2006). Subjective Well-Being in Mental Health and Human Development Research Worldwide: An Introduction. *Social Indicators Research*, 77(1), 1–10. doi:10.1007/s11205-005-5550-3

Khanna, D., Hays, R. D., Maranian, P., Seibold, J. R., Impens, A., Mayes, M. D., Clements, P. J., Getzug, T., Fathi, N., Bechtel, A., & Furst, D. E. (2009). Reliability and validity of the University of California, Los Angeles scleroderma clinical trial consortium gastrointestinal tract instrument. *Arthritis & Rheumatism*, 61(9), 1257–1263. doi:10.1002/art.24730

Khouri, C., Lepelley, M., Bailly, S., Blaise, S., Herrick, A. L., Matucci-Cerinic, M., Allanore, Y., Trinquart, L., Cracowski, J-L., & Roustit, M. (2019). Comparative efficacy and safety of treatments for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Rheumatology*, 1(4), e237-e246. doi:10.1016/s2665-9913(19)30079-7

Kissen, D. M. (1963). The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *136*(1), 34-42. doi: 10.1097/00005053-196301000-00004

Kling, K. C., Ryff, C. D., & Essex, M. J. (1997). Adaptive Changes in the Self-Concept During a Life Transition. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *23*(9), 981–990. doi:10.1177/0146167297239008

Knafo, R., Haythornthwaite, J. A., Heinberg, L., Wigley, F. M., & Thombs, B. D. (2011). The association of body image dissatisfaction and pain with reduced sexual function in women with systemic sclerosis. *Rheumatology*, *50*(6), 1125–1130. doi:10.1093/rheumatology/keq443

Knafo, R., Thombs, B. D., Jewett, L., Hudson, M., Wigley, F., & Haythornthwaite, J. A. (2009). (Not) talking about sex: a systematic comparison of sexual impairment in women with systemic sclerosis and other chronic disease samples. *Rheumatology*, *48*(10), 1300–1303. doi:10.1093/rheumatology/kep240

Kobau, R., Seligman, M. E. P., Peterson, C., Diener, E., Zack, M. M., Chapman, D., & Thompson, W. (2011). Mental Health Promotion in Public Health: Perspectives and Strategies From Positive Psychology. *American Journal of Public Health*, *101*(8), e1–e9. doi:10.2105/ajph.2010.300083

Kojima, M., Senda, Y., Nagaya, T., Tokudome, S., & Furukawa, T. A. (2003). Alexithymia, Depression and Social Support among Japanese Workers. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *72*(6), 307–314. doi:10.1159/000073027

Kowal-Bielecka, O., Landewé, R., Avouac, J., Chwiesko, S., Miniati, I., Czirjak, L., Clements, P., Denton, C., Farge, D., Fligelstone, K., Földvari, I., Furst, D. E., Müller-Ladner, U., Seibold, J., Silver, R. M., Takehara, K., Toth, B. G., Tyndall, A., ... Valentini, G. (2009). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(5), 620–628. doi:10.1136/ard.2008.096677

Kreitler, S. (1999). Denial in Cancer Patients. *Cancer Investigation*, *17*(7), 514–534. doi:10.3109/07357909909032861

Krieg, T., & Takehara, K. (2006). Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*, *45*(suppl_3), iii14–iii18. doi:10.1093/rheumatology/kep108

Krikorian, A., & Limonero, J. T. (2012). An Integrated view of Suffering in Palliative Care. *Journal of Palliative Care*, 28(1), 41–49. doi:10.1177/082585971202800107

Krikorian, A., Limonero, J. T., Vargas, J. J., & Palacio, C. (2013). Assessing suffering in advanced cancer patients using Pictorial Representation of Illness and Self-Measure (PRISM), preliminary validation of the Spanish version in a Latin American population. *Supportive Care in Cancer*, 21(12), 3327–3336. doi:10.1007/s00520-013-1913-5

Küçükdeveci, A. A., Sahin, H., Ataman, S., Griffiths, B., & Tennant, A. (2004). Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care & Research*, 51(1), 14–19. doi:10.1002/art.20091

Kwakkenbos, L., Bluysen, S. J. M., Vonk, M. C., van Helmond, A. F., van den Ende, C. H. M., van den Hoogen, F. H. J., et al. (2011). Addressing patient health care demands in systemic sclerosis: Pre-post assessment of a psycho-educational group programme. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29, S60–S65.

Kwakkenbos, L., Delisle, V. C., Fox, R. S., Gholizadeh, S., Jewett, L. R., Levis, B., Milette, K., Mills, S. D., Malcarne, V. L., & Thombs, B. D. (2015). Psychosocial Aspects of Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(3), 519–528. doi:10.1016/j.rdc.2015.04.010

Kwakkenbos, L., Jewett, L. R., Baron, M., Bartlett, S. J., Furst, D., Gottesman, K., ... & Thombs, B. D. (2013). The Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) Cohort: protocol for a cohort multiple randomised controlled trial (cmRCT) design to support trials of psychosocial and rehabilitation interventions in a rare disease context. *BMJ Open*, 3(8), e003563. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003563.

Kwakkenbos, L., Willems, L. M., van den Hoogen, F. H. J., van Lankveld, W. G. J. M., Beenackers, H., van Helmond, T. F., Becker, E. S., & van den Ende, C. H. M. (2014). Cognitive-Behavioural Therapy Targeting Fear of Progression in an Interdisciplinary Care Program: A Case Study in Systemic Sclerosis. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 21(4), 297–312. doi:10.1007/s10880-014-9414-3

Kwan, C. M. L., Love, G. D., Ryff, C. D., & Essex, M. J. (2003). The role of self-enhancing evaluations in a successful life transition. *Psychology and Aging*, 18(1), 3–12. doi:10.1037/0882-7974.18.1.3

Laertius, D. (1925). Socrates, with predecessors and followers: Aristippus. In *Lives of the Eminent Philosophers* (Translated by R. D. Hicks). Cambridge, MA: Loeb Classical Library.

- Lally, E. V. & Jimenez, S. A. (1981). Impotence in Progressive Systemic Sclerosis. *Annals of Internal Medicine*, 95(2), 150-153. doi:10.7326/0003-4819-95-2-150
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159-174. doi:10.2307/2529310
- Landrigan, P. J. (1992). Commentary: environmental disease--a preventable epidemic. *American Journal of Public Health*, 82(7), 941-943. doi:10.2105/ajph.82.7.941
- Lane, R. D., Sechrest, L., & Riedel, R. (1998). Sociodemographic correlates of alexithymia. *Comprehensive Psychiatry*, 39(6), 377-385. doi:10.1016/s0010-440x(98)90051-7
- Larsen, D. L., Attkisson, C. C., Hargreaves, W. A., & Nguyen, T. D. (1979). Assessment of client/patient satisfaction: Development of a general scale. *Evaluation and Program Planning*, 2(3), 197-207. doi:10.1016/0149-7189(79)90094-6
- Larson, R. (1978). Thirty Years of Research on the Subjective Well-being of Older Americans. *Journal of Gerontology*, 33(1), 109-125. doi:10.1093/geronj/33.1.109
- Layard, R. (2006). The case for psychological treatment centres. *BMJ*, 332(7548), 1030-1032. doi:10.1136/bmj.332.7548.1030
- Lazarus, R. S. (1983). The costs and benefits of denial. In S. Breznitz (Ed.), *The Denial of Stress* (pp. 1-30). New York: International Universities Press.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., Janavs, J., & Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231. doi:10.1016/s0924-9338(97)83296-8
- Legendre, C., Allanore, Y., Ferrand, I., & Kahan, A. (2005). Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*, 72(5), 408-411. doi:10.1016/j.jbspin.2003.11.008
- Leiknes, K. A., Finset, A., Moum, T., & Sandanger, I. (2008). Overlap, Comorbidity, and Stability of Somatoform Disorders and the Use of Current Versus Lifetime Criteria. *Psychosomatics*, 49(2), 152-162. doi:10.1176/appi.psy.49.2.152

Leite, C. C., & Maia, Â. C. (2013). Symptoms of disease and psychological adaptation in Brazilian scleroderma patients. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 53(5), 405–411. doi:10.1016/s2255-5021(13)70111-1

Leombruni, P., Zizzi, F., Pavan, S., Fusaro, E., & Miniotti, M. (2019). Allostatic Overload in Patients with Fibromyalgia: Preliminary Findings. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(3), 180–181. doi:10.1159/000496229

LeRoy, E. C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T. A. Jr., Rowell, N., Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of Rheumatology*, 15(2), 202-205.

LeRoy, E. C., Medsger, T. A. Jr. (2001) Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 28, 1573-1576

Lescoat, A., Murphy, S. L., Chen, Y. T., Vann, N., Galdo, F. D., Cella, D., Buch, M. H., & Khanna, D. (2022). Symptom experience of limited cutaneous systemic sclerosis from the Patients' perspective: A qualitative study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 52, 151926. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.11.003

Lieb, R., Meinlschmidt, G., & Araya, R. (2007). Epidemiology of the Association Between Somatoform Disorders and Anxiety and Depressive Disorders: An Update. *Psychosomatic Medicine*, 69(9), 860–863. doi:10.1097/psy.0b013e31815b0103

Lipman, R. S. (1986). Depression Scales Derived from the Hopkins Symptom Checklist. In N. Sartorius & T. A. Ban (Eds.), *Assessment of Depression* (pp. 232–248). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-642-70486-4_22

Lipowski, Z. J. (1977). Psychosomatic medicine in the seventies: an overview. *American Journal of Psychiatry*, 134(3), 233–244. doi:10.1176/ajp.134.3.233

Lipowski, Z. J. (1980). A new look at organic brain syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 137(6), 674–678. doi:10.1176/ajp.137.6.674

Lipowski, Z. J. (1986). Psychosomatic medicine: past and present. *Canadian Journal of Psychiatry*, 31, 2–21. doi: 10.1142/9789814541497_0001

- Lipowski, Z. J. (1987). Somatization: The Experience and Communication of Psychological Distress as Somatic Symptoms. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 47(3–4), 160–167. doi:10.1159/000288013
- Lipowski, Z. J. (1988). Somatization: the concept and its clinical application. *American Journal of Psychiatry*, 145(11), 1358–1368. doi:10.1176/ajp.145.11.1358
- Lipsitt, D. R. (2001). Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatic Medicine: The Company They Keep. *Psychosomatic Medicine*, 63(6), 896–909. doi:10.1097/00006842-200111000-00008
- Lishman, W. A. (1998). *Organic Psychiatry the Psychological Consequences of Cerebral Disorder. 3rd Edition*. Oxford: Blackwell Science.
- Littman, A. B. (1993). Review of Psychosomatic Aspects of Cardiovascular Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 60(3–4), 148–167. doi:10.1159/000288689
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Gräfe, K., Kroenke, K., Quenter, A., Zipfel, S., Buchholz, C., Witte, S., & Herzog, W. (2004). Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of affective disorders*, 78(2), 131-140. doi:10.1016/s0165-0327(02)00237-9
- Lucas, R. E., Diener, E., & Suh, E. (1996). Discriminant validity of well-being measures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 71(3), 616–628. doi:10.1037/0022-3514.71.3.616
- Lucas-Carrasco, R., Allerup, P., & Bech, P. (2012). The Validity of the WHO-5 as an Early Screening for Apathy in an Elderly Population. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2012, 1–5. doi:10.1155/2012/171857
- Maes, F., Sabbe, B. G. (2014). Alexithymia in fibromyalgia: prevalence. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 56(12), 798–806.
- Magni, G., Schifano, F., De Dominicis, M. G., & Belloni, G. (1988). Psychological distress in geriatric and adult medical in-patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 7(2), 151–161. doi:10.1016/0167-4943(88)90027-1
- Majani, G., Pierobon, A., Giardini, A., Callegari, S., Opasich, C., Cobelli, F., Tavazzi, L. (1999). Relationship between psychological profile and cardiological variables in chronic heart failure. The role of patient subjectivity. *European Heart Journal*, 20(21), 1579–1586. doi:10.1053/euhj.1999.1712

Makino, T., & Jinnin, M. (2016). Genetic and epigenetic abnormalities in systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology*, 43(1), 10–18. doi:10.1111/1346-8138.13221

Malcarne, V. L., Fox, R. S., Mills, S. D., & Gholizadeh, S. (2013). Psychosocial aspects of systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(6), 707-713. doi:10.1097/01.bor.0000434666.47397.c2.

Malcarne, V. L., Hansdottir, I., Greenbergs, H. L., Clements, P. J., & Weisman, M. H. (1999). Appearance self-esteem in systemic sclerosis. *Cognitive Therapy and Research*, 23(2), 197–208. doi:10.1023/a:1018783329341

Malcarne, V. L., Hansdottir, I., McKinney, A., Upchurch, R., Greenbergs, H. L., Henstorf, G. H., Furst, D. E., Clements, P. J., Weisman, M. H. (2007). Medical signs and symptoms associated with disability, pain, and psychosocial adjustment in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*, 34(2), 359-67.

Manetti, M., & Matucci-Cerinic, M. (2015). The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*, 54(10), 1757–1758. doi:10.1093/rheumatology/kev264

Mangelli, L., Fava, G. A., Grandi, S., Grassi, L., Ottolini, F., Porcelli, P., Rafanelli, C., Rigatelli, M., & Sonino, N. (2005). Assessing Demoralization and Depression in the Setting of Medical Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(03), 391–394. doi:10.4088/jcp.v66n0317

Mangelli, L., Fava, G. A., Grassi, L., Ottolini, F., Paolini, S., Porcelli, P., Rafanelli, C., Rigatelli, M., & Sonino, N. (2006). Irritable Mood in Italian Patients With Medical Disease. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 194(3), 226–228. doi:10.1097/01.nmd.0000202511.21925.a2

Mangelli, L., Gribbin, N., Büchi, S., Allard, S., & Sensky, T. (2002). Psychological Well-Being in Rheumatoid Arthritis: Relationship to 'Disease' Variables and Affective Disturbance. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(2), 112–116. doi:10.1159/000049354

Mangelli, L., Semprini, F., Sirri, L., Fava, G. A., & Sonino, N. (2006). Use of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR) in a Community Sample. *Psychosomatics*, 47(2), 143–146. doi:10.1176/appi.psy.47.2.143

Mansueto, G., & Cosci, F. (2021). Well-Being Therapy for Depressive Symptoms in Chronic Migraine: A Case Report. *Clinical Case Studies*, 20(4), 296–309. doi:10.1177/1534650121989812

- Mansueto, G., Romanazzo, S., & Cosci, F. (2022). Clinical utility of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research for a comprehensive assessment of the elderly. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 10.1002/cpp.2766
- Marie, I., & Gehanno, J.-F. (2015). Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Seminars in Immunopathology*, 37(5), 463–473. doi:10.1007/s00281-015-0507-3
- Martinez, S., Stillerman, L., & Waldo, M. (2005). Reliability and Validity of the SCL-90-R With Hispanic College Students. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences*, 27(2), 254–264. doi:10.1177/0739986305274911
- Masi, A. T., Rodnan, G. P., Medsger Jr, T. A., Altman, R., D'Angelo, W., & Fries, J. (1980). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheumatology*, 23(5), 581-590. doi:10.1002/art.1780230510
- Maslow, A. (1968). Some Educational Implications of the Humanistic Psychologies. *Harvard Educational Review*, 38(4), 685–696. doi:10.17763/haer.38.4.j07288786v86w660
- Masserini, A. B., Zeni, S., Cossutta, R., Soldi, A., & Fantini, F. (2003). Cost-of-illness in systemic sclerosis: a retrospective study of an Italian cohort of 106 patients. *Reumatismo*, 55(4), 245-255. doi:10.4081/reumatismo.2003.245
- Massey, C. N., Feig, E. H., Duque-Serrano, L., Wexler, D., Moskowitz, J. T., & Huffman, J. C. (2019). Well-being interventions for individuals with diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 147, 118–133. doi:10.1016/j.diabres.2018.11.014
- Massimini, F., & Delle Fave, A. (2000). Individual development in a bio-cultural perspective. *American Psychologist*, 55(1), 24–33. doi:10.1037/0003-066x.55.1.24
- Matsuda, Y., Singh, G., Yamanaka, H., Tanaka, E., Urano, W., Taniguchi, A., Saito, T., Hara, M., Tomatsu, T., & Kamatani, N. (2003). Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 49(6), 784–788. doi: 10.1002/art.11465
- Matsuura, E., Ohta, A., Kanegae, F., Haruda, Y., Ushiyama, O., Koarada, S., Togashi, R., Tada, Y., Suzuki, N., Nagasawa, K. (2003). Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *The Journal of Rheumatology*, 30(8), 1782-1787.

Mayes, M. D. (1999). *The scleroderma book: a guide for patients and families*. Oxford: Oxford University Press.

Mayou, R., Levenson, J., & Sharpe, M. (2003). Somatoform Disorders in DSM-V. *Psychosomatics*, 44(6), 449–451. doi:10.1176/appi.psy.44.6.449

McCauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A. F., De Chant, H. K., Ryden, J., Derogatis, L. R., Bass, E. B. (1997). Clinical Characteristics of Women With a History of Childhood Abuse. *JAMA*, 277(17), 1362-1368. doi:10.1001/jama.1997.03540410040028

McEwen, B. S. (1998). Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171–179. doi:10.1056/nejm199801153380307

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006.

McEwen, B. S. (2017). Epigenetic Interactions and the Brain-Body Communication. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(1), 1–4. doi:10.1159/000449150

McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093-2101. doi:10.1001/ARCHINTE.1993.00410180039004

McFarlane, I. M., Bhamra, M. S., Kreps, A., Iqbal, S., Ani, F. A., Aponte, C. S., Grant, C., Singh, S., Awwal, K., DO, K. K., Saperstein, Y., Mercado, F. M. A., Laskar, D. B., & Atluri, P. (2018). Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale)*, 8(1). doi:10.4172/2161-1149.1000235

McMahan, Z. H., & Hummers, L. K. (2018). Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: diagnosis and management. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(6), 533–540. doi:10.1097/bor.0000000000000545

McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Services.

Mechanic, D. (1995). Sociological dimensions of illness behavior. *Social Science & Medicine*, 41(9), 1207–1216. doi:10.1016/0277-9536(95)00025-3

Mechanic, D., & Volkart, E. H. (1960). Illness Behavior and Medical Diagnoses. *Journal of Health and Human Behavior*, 1(2), 86-94. doi:10.2307/2949006

Medsger, T. A., Jr. (1985). Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis, and calcinosis. In D. J. Jr McCarty (Ed.), *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Fabiger.

Medsger T. A., Jr. (1997). Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In W. J. Koopman (Ed.), *Arthritis and Allied Conditions* (pp. 1433–1464). Baltimore: Williams & Wilkins.

Medsger, T. A., Jr (2003). Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 29(2), 255–273. doi:10.1016/s0889-857x(03)00023-1

Medsger, T. A., Jr. (2004). Classification, prognosis. In P. J. Clements & D. E. Furst (Eds.), *Systemic Sclerosis*, 2nd (pp. 17–28). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Williams.

Meier, F. M. P., Frommer, K. W., Dinser, R., Walker, U. A., Czirjak, L., Denton, C. P., Allanore, Y., Distler, O., Riemekasten, G., Valentini, G., & Müller-Ladner, U. (2012). Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(8), 1355–1360. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200742

Melvin, J. L. (1989). *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation*. Philadelphia: F.A. Davis Company.

Melvin, J. L., Brannan, K. L., & LeRoy, E. C. (1984). Comprehensive care for the patient with systemic sclerosis (scleroderma). *Clinical Rheumatology in Practice*, 2(3), 112-129.

Merkel, P.A., Herlyn, K., Martin, R.W., Anderson, J.J., Mayes, M.D., Bell, P., Korn, J.H., Simms, R.W., Csuka, M.E., Medsger, T.A., Jr., Rothfield, N.F., Ellman, M.H., Collier, D.H., Weinstein, A., Furst, D.E., Jiménez, S.A., White, B., Seibold, J.R., Wigley, F.M. For the Scleroderma Clinical Trials Consortium. (2002). Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis & Rheumatism*, 46(9), 2410-2420. doi:10.1002/art.10486

Merz, E. L., Malcarne, V. L., Roesch, S. C., Nair, D. K., Salazar, G., Assassi, S., & Mayes, M. D. (2017). Longitudinal patterns of pain in patients with diffuse and limited systemic sclerosis: integrating medical, psychological, and social characteristics. *Quality of Life Research*, 26(1), 85–94. doi:10.1007/s11136-016-1370-y

Milette, K., Hudson, M., Korner, A., Baron, M., & Thombs, B. D. (2013). Sleep disturbances in systemic sclerosis: evidence for the role of gastrointestinal symptoms, pain and pruritus. *Rheumatology*, *52*(9), 1715–1720. doi:10.1093/rheumatology/ket223

Milette, K., Razykov, I., Pope, J., Hudson, M., Motivala, S. J., Baron, M., & Thombs, B. D. (2011). Clinical correlates of sleep problems in systemic sclerosis: the prominent role of pain. *Rheumatology*, *50*(5), 921–925. doi:10.1093/rheumatology/keq411

Miller, G. W., & Jones, D. P. (2014). The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicological Sciences*, *137*(1), 1–2. doi:10.1093/toxsci/kft251

Miller, T. Q., Markides, K. S., Chiriboga, D. A., & Ray, L. A. (1995). A Test of the Psychosocial Vulnerability and Health Behavior Models of Hostility. *Psychosomatic Medicine*, *57*(6), 572–581. doi:10.1097/00006842-199511000-00010

Miller, T. Q., Smith, T. W., Turner, C. W., Guijarro, M. L., & Hallet, A. J. (1996). A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychological Bulletin*, *119*(2), 322–348. doi:10.1037/0033-2909.119.2.322

Mindoljevic Drakulic, A. (2012). A phenomenological perspective on subjective well-being: From myth to science. *Psychiatria Danubina*, *24*(1), 31-37

Minier, T., Guiducci, S., Bellando-Randone, S., Bruni, C., Lepri, G., Czirják, L., Distler, O., Walker, U. A., Fransen, J., Allanore, Y., Denton, C., Cutolo, M., Tyndall, A., Müller-Ladner, U., & Matucci-Cerinic, M. (2014). Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(12), 2087–2093. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203716

Moeenizadeh, M., & Salagame, K. K. (2010). The Impact of Well - Being Therapy on Symptoms of Depression. *International Journal of Psychological Studies*, *2*(2), 223–230. doi:10.5539/ijps.v2n2p223

Mold, J. W., Blake, G. H., Becker, L. A. (1991). Goal-oriented medical care. *Family Medicine*, *23*(1), 46–51.

Montemarano, V., Troister, T., Lambert, C. E., Holden, R. R. (2018). A four-year longitudinal study examining psychache and suicide ideation in elevated-risk undergraduates: A test of Shneidman's model of suicidal behavior. *Journal of Clinical Psychology*, *74*(10), 1820–1832. doi:10.1002/jclp.22639

Montero-López, E., Santos-Ruiz, A., González, R., Navarrete-Navarrete, N., Ortego-Centeno, N., Martínez-Augustín, O., Rodríguez-Blázquez, M., & Peralta-Ramírez, M. I. (2017). Analyses of hair and salivary cortisol for evaluating hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation in patients with autoimmune disease. *Stress, 20*(6), 541–548. doi:10.1080/10253890.2017.1369524

Morrison, M. L. (2007). Health Benefits of Animal-Assisted Interventions. *Complementary Health Practice Review, 12*(1), 51–62. doi:10.1177/1533210107302397

Mouthon, L., Alami, S., Boisard, A.-S., Chaigne, B., Hachulla, E., & Poiraudau, S. (2017). Patients' views and needs about systemic sclerosis and its management: a qualitative interview study. *BMC Musculoskeletal Disorders, 18*(1), 1-10. doi:10.1186/s12891-017-1603-4

Mouthon, L., Bussone, G., Berezné, A., Noël, L.-H., & Guillevin, L. (2014). Scleroderma Renal Crisis. *The Journal of Rheumatology, 41*(6), 1040–1048. doi:10.3899/jrheum.131210

Mouthon, L., Rannou, F., Berezne, A., Pagnoux, C., Arene, J.-P., Fois, E., Cabane, J., Guillevin, L., Revel, M., Fermanian, J., & Poiraudau, S. (2007). Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Annals of the Rheumatic Diseases, 66*(12), 1651–1655. doi:10.1136/ard.2007.070532

Mozzetta, A., Antinone, V., Alfani, S., Neri, P., Bonda, P. F., Pasquini, P., Puddu, P., & Picardi, A. (2008). Mental health in patients with systemic sclerosis: a controlled investigation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 22*(3), 336–340. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02426.x

Mühleisen, B., Büchi, S., Schmidhauser, S., Jenewein, J., French, L. E., & Hofbauer, G. F. L. (2009). Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM). *Archives of Dermatology, 145*(7), 774-780. doi:10.1001/archdermatol.2009.121

Mura, G., Bhat, K. M., Pisano, A., Licci, G., & Carta, M. (2012). Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health, 8*(1), 30–35. doi:10.2174/1745017901208010030

Murphy, K. R., & Davidshofer, C. O. (1991). *Psychological Testing. Principles and Applications, ed 2*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

Murphy, S. L., Kratz, A. L., Whibley, D., Poole, J. L., & Khanna, D. (2021). Fatigue and Its Association With Social Participation, Functioning, and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research*, 73(3), 415–422. doi:10.1002/acr.24122

Mykletun, A., Bjerkeset, O., Dewey, M., Prince, M., Overland, S., & Stewart, R. (2007). Anxiety, Depression, and Cause-Specific Mortality: The HUNT Study. *Psychosomatic Medicine*, 69(4), 323–331. doi:10.1097/psy.0b013e31803cb862

Nakayama, A., Tunnicliffe, D. J., Thakkar, V., Singh-Grewal, D., O'Neill, S., Craig, J. C., & Tong, A. (2016). Patients' Perspectives and Experiences Living with Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Qualitative Studies. *The Journal of Rheumatology*, 43(7), 1363–1375. doi:10.3899/jrheum.151309

Nemiah, J. C., Freyberger, H., & Sifneos, P. E. (1976). Alexithymia: A view of the psychosomatic process. In O. W. Hill (Ed.), *Modern trends in psychosomatic medicine* (Vol. 3; pp. 430-439). London: Butterworths.

Neugarten, B. L. (1973). Personality change in late life: A developmental perspective. *The Psychology of Adult Development and Aging*, 311–335. doi:10.1037/10044-012

Neugarten, B. L., Havighurst, R. J., & Tobin, S. S. (1961). The Measurement of Life Satisfaction. *Journal of Gerontology*, 16(2), 134–143. doi:10.1093/geronj/16.2.134

Nguyen, C., Bérezné, A., Baubet, T., Mestre-Stanislas, C., Rannou, F., Papelard, A., Morell-Dubois, S., Revel, M., Guillevin, L., Poiraudau, S., & Mouthon, L. (2011). Association of Gender with Clinical Expression, Quality of Life, Disability, and Depression and Anxiety in Patients with Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*, 6(3), e17551. doi:10.1371/journal.pone.0017551

Nguyen, C., Poiraudau, S., Mestre-Stanislas, C., Rannou, F., Berezne, A., Papelard, A., Choudat, D., Revel, M., Guillevin, L., & Mouthon, L. (2010). Employment status and socio-economic burden in systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *Rheumatology*, 49(5), 982–989. doi:10.1093/rheumatology/kep400

Nguyen, C., Ranque, B., Baubet, T., Bérezné, A., Mestre-Stanislas, C., Rannou, F., Papelard, A., Morell-Dubois, S., Revel, M., Moro, M.-R., Guillevin, L., Poiraudau, S., & Mouthon, L. (2014). Clinical, Functional and Health-Related Quality of Life Correlates of Clinically Significant Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Survey. *PLoS ONE*, 9(2), e90484. doi:10.1371/journal.pone.0090484

- Nicolucci, A., Rossi, M. C., Pellegrini, F., Lucisano, G., Pintaudi, B., Gentile, S., Marra, G., Skovlund, S. E., & Vespasiani, G. (2014). Benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study: protocol, tools, and population. *SpringerPlus*, 3(1), 1-9. doi:10.1186/2193-1801-3-83
- Nietert, P. J., Mitchell, H. C., Bolster, M. B., Curran, M. Y., Tilley, B. C., Silver, R. M. (2005). Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 32(1), 51-7.
- Nihtyanova, S. I., Schreiber, B. E., Ong, V. H., Rosenberg, D., Moinzadeh, P., Coghlan, J. G., Wells, A. U., & Denton, C. P. (2014). Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 66(6), 1625–1635. doi:10.1002/art.38390
- Nikpour, M., & Baron, M. (2014). Mortality in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(2), 131–137. doi:10.1097/bor.0000000000000027
- Niles, A. N., Dour, H. J., Stanton, A. L., Roy-Byrne, P. P., Stein, M. B., Sullivan, G., Sherbourne, C. D., Rose, R. D., & Craske, M. G. (2015). Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(2), 109–115. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.018
- Novack, D. H., Cameron, O., Epel, E., Ader, R., Waldstein, S. R., Levenstein, S., Antoni, M. H., & Wainer, A. R. (2007). Psychosomatic Medicine: The Scientific Foundation of the Biopsychosocial Model. *Academic Psychiatry*, 31(5), 388–401. doi:10.1176/appi.ap.31.5.388
- Nowlin, N. S., Brick, J. E., Weaver, D. J., Wilson, D. A., Judd, H. L., Lu, J. K., Carlson, H. E. (1986). Impotence in Scleroderma. *Annals of Internal Medicine*, 104(6), 794-798. doi:10.7326/0003-4819-104-6-794
- Noyes, R. (1999). The relationship of hypochondriasis to anxiety disorders. *General Hospital Psychiatry*, 21(1), 8–17. doi:10.1016/s0163-8343(98)00063-2
- Noyes, R., Carney, C. P., & Langbehn, D. R. (2004). Specific phobia of illness: search for a new subtype. *Journal of Anxiety Disorders*, 18(4), 531–545. doi:10.1016/s0887-6185(03)00041-0
- Offidani, E., Del Basso, D., Prignago, F., & Tomba, E. (2016). Discriminating the Presence of Psychological Distress in Patients Suffering from Psoriasis: An Application of the Clinimetric Approach in Dermatology. *Acta Dermato Venereologica*, 96(217), 69-73. doi:10.2340/00015555-2369

Ogawa, T., Okiyama, N., Koguchi-Yoshioka, H., & Fujimoto, M. (2017). Taxane-induced scleroderma-like skin changes resulting in gangrene: A case report. *The Journal of Dermatology*, *44*(4), e54–e55. doi:10.1111/1346-8138.13569

Olsen, L. R., Mortensen, E. L., & Bech, P. (2004). The SCL-90 and SCL-90R versions validated by item response models in a Danish community sample. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*(3), 225–229. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00399.x

Omdal, R., Koldingsnes, W., Husby, G., & Mellgren, S. I. (2003). Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the psychosocial aspects. *The Journal of Rheumatology*, *30*(2), 283–287.

Onishi, A., Sugiyama, D., Kumagai, S., & Morinobu, A. (2013). Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Arthritis & Rheumatism*, *65*(7), 1913–1921. doi:10.1002/art.37969

Orbach, I., Mikulincer, M., Sirota, P., & Gilboa-Schechtman, E. (2003). Mental Pain: A Multidimensional Operationalization and Definition. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *33*(3), 219–230. doi:10.1521/suli.33.3.219.23219

Orteu, C. H., Ong, V. H., & Denton, C. P. (2020). Scleroderma mimics – Clinical features and management. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *34*(1), 101489. doi:10.1016/j.berh.2020.101489

Ostojic, P., Zivojinovic, S., Reza, T., & Damjanov, N. (2010). Symptoms of depression and anxiety in Serbian patients with systemic sclerosis: impact of disease severity and socioeconomic factors. *Modern Rheumatology*, *20*(4), 353–357. doi:10.3109/s10165-010-0285-7

Ottolini, F., Modena, M. G., & Rigatelli, M. (2005). Prodromal Symptoms in Myocardial Infarction. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(5), 323–327. doi:10.1159/000086324

Palmer, D. G., Hale, G. M., Grennan, D. M., & Pollock, M. (1981). Bowed fingers. A helpful sign in the early diagnosis of systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, *8*(2), 266–272.

Parloff, M. B., Kelman, H. C., & Frank, J. D. (1954). Comfort, effectiveness, and self-awareness as criteria of improvement in psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, *111*(5), 343–352. doi:10.1176/ajp.111.5.343.

Pasero, G., & Marson, P. (2004). Hippocrates and rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(6), 687-689.

Patten, S. B. (2001). Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of Affective Disorders*, 63(1–3), 35–41. doi:10.1016/s0165-0327(00)00186-5

Paykel, E. S. (1985). The clinical interview for depression. *Journal of Affective Disorders*, 9(1), 85–96. doi:10.1016/0165-0327(85)90014-x

Paykel, E. S. (1997). The Interview for Recent Life Events. *Psychological Medicine*, 27, 301–310. doi:10.1017/S0033291796004424

Picardi, A., Pasquini, P., Abeni, D., Fassone, G., Mazzotti, E., & Fava, G. A. (2005). Psychosomatic Assessment of Skin Diseases in Clinical Practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(5), 315–322. doi:10.1159/000086323

Picardi, A., Porcelli, P., Pasquini, P., Fassone, G., Mazzotti, E., Lega, I., Ramieri, L., Sagoni, E., Abeni, D., Tiago, A., & Fava, G. A. (2006). Integration of Multiple Criteria for Psychosomatic Assessment of Dermatological Patients. *Psychosomatics*, 47(2), 122–128. doi:10.1176/appi.psy.47.2.122

Pignone, M. P., Gaynes, B. N., Rushton, J. L., Burchell, C. M., Orleans, C. T., Mulrow, C. D., & Lohr, K. N. (2002). Screening for Depression in Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 136(10), 765-776. doi:10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00013

Pilowsky, I. (1967). Dimensions of Hypochondriasis. *British Journal of Psychiatry*, 113(494), 89–93. doi:10.1192/bjp.113.494.89

Pilowsky, I. (1997). *Abnormal Illness Behaviour*. Chichester, UK: Wiley.

Pilowsky, I. (1998). Aspects of abnormal illness behavior. In G. A. Fava & H. Freyberger (Eds.), *Handbook of Psychosomatic Medicine* (pp. 105–124). Madison, CT: International Universities Press.

Piolanti, A., Offidani, E., Guidi, J., Gostoli, S., Fava, G. A., & Sonino, N. (2016). Use of the Psychosocial Index: A Sensitive Tool in Research and Practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(6), 337–345. doi:10.1159/000447760

Poole, J. L., & Steen, V. D. (1991). The use of the health assessment questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Research*, 4(1), 27–31. doi:10.1002/art.1790040106

Poormoghim, H., Lucas, M., Fertig, N., & Medsger Jr., T. A. (2000). Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatism*, 43(2), 444-451. doi:10.1002/1529-0131(200002)43:2<444::aid-anr27>3.0.co;2-g

Pope, J. (2011). Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), Physician- and Patient-Rated Global Assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials. *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S98–S111. doi:10.1002/acr.20598

Porcelli, P., & De Carne, M. (2001). Criterion-Related Validity of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research for Alexithymia in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(4), 184–188. doi:10.1159/000056251

Porcelli, P., De Carne, M., & Fava, G. A. (2000). Assessing Somatization in Functional Gastrointestinal Disorders: Integration of Different Criteria. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(4), 198–204. doi:10.1159/000012394

Porcelli, P., De Carne, M., & Leandro, G. (2020). Distinct associations of DSM-5 Somatic Symptom Disorder, the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research-Revised (DCPR-R) and symptom severity in patients with irritable bowel syndrome. *General Hospital Psychiatry*, 64, 56–62. doi:10.1016/j.genhosppsy.2020.03.004

Prado, G. F., Allen, R. P., Trevisani, V. M. F., Toscano, V. G., & Earley, C. J. (2002). Sleep disruption in systemic sclerosis (scleroderma) patients: clinical and polysomnographic findings. *Sleep Medicine*, 3(4), 341–345. doi:10.1016/s1389-9457(02)00013-8

Prunas, A., Sarno, I., Preti, E., Madeddu, F., & Perugini, M. (2012). Psychometric properties of the Italian version of the SCL-90-R: A study on a large community sample. *European Psychiatry*, 27(8), 591–597. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.12.006

Quoidbach, J., Mikolajczak, M., & Gross, J. J. (2015). Positive interventions: An emotion regulation perspective. *Psychological Bulletin*, 141(3), 655–693. doi:10.1037/a0038648

Radic, M., Martinovic Kaliterna, D., Radic, J. (2010). Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis. *The Netherlands Journal of Medicine*, 68(11):348-53

- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement, 1*(3), 385–401. doi:10.1177/014662167700100306
- Rafanelli, C., Gostoli, S., Buzzichelli, S., Guidi, J., Sirri, L., Gallo, P., Marzola, E., Bergerone, S., De Ferrari, G. M., Roncuzzi, R., Di Pasquale, G., Abbate-Daga, G., & Fava, G. A. (2020). Sequential Combination of Cognitive-Behavioral Treatment and Well-Being Therapy in Depressed Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial (TREATED-ACS Study). *Psychotherapy and Psychosomatics, 89*(6), 345–356. doi:10.1159/000510006
- Rafanelli, C., Park, S. K., Ruini, C., Ottolini, F., Cazzaro, M., & Fava, G. A. (2000). Rating well-being and distress. *Stress Medicine, 16*(1), 55–61. doi:10.1002/(SICI)1099-1700(200001)16:1<55::AID-SMI832>3.0.CO;2-M
- Rafanelli, C., Roncuzzi, R., Finos, L., Tossani, E., Tomba, E., Mangelli, L., Urbinati, S., Pinelli, G., & Fava, G. A. (2003). Psychological Assessment in Cardiac Rehabilitation. *Psychotherapy and Psychosomatics, 72*(6), 343–349. doi:10.1159/000073031
- Rafanelli, C., Roncuzzi, R., Milaneschi, Y., Tomba, E., Colistro, M. C., Pancaldi, L. G., & Di Pasquale, G. (2005). Stressful Life Events, Depression and Demoralization as Risk Factors for Acute Coronary Heart Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics, 74*(3), 179–184. doi:10.1159/000084003
- Ramey, D., Fries, J. F., & Singh, G. (1996). *The Health Assessment Questionnaire 1995—Status and Review*. In: Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition. Edited by B Spilker. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Ramirez, A. J., Craig, T. K., Watson, J. P., Fentiman, I. S., North, W. R., & Rubens, R. D. (1989). Stress and relapse of breast cancer. *BMJ, 298*(6669), 291–293. doi:10.1136/bmj.298.6669.291
- Rangarajan, V., Matiasz, R., & Freed, B. H. (2017). Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress. *Current Opinion in Rheumatology, 29*(6), 574–584. doi:10.1097/bor.0000000000000439
- Ransom, D., Ashton, K., Windover, A., & Heinberg, L. (2010). Internal consistency and validity assessment of SCL-90-R for bariatric surgery candidates. *Surgery for Obesity and Related Diseases, 6*(6), 622–627. doi:10.1016/j.soard.2010.02.039

- Ranza, R., Marchesoni, A., Calori, G., Bianchi, G., Braga, M., Canazza, S., Canesi, B., Fumagalli, M., Mastaglio, C., Mathieu, A., & Fantini, F. (1993). The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *11*(2), 123-128.
- Rasch, G. (2012). From Guttman's pioneer work to item response theory analysis (IRT). In P. Bech (Ed.), *Clinical Psychometrics*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Razykov, I., Thombs, B. D., Hudson, M., Bassel, M., & Baron, M. (2009). Prevalence and clinical correlates of pruritus in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, *61*(12), 1765–1770. doi:10.1002/art.25010
- Richards, H. L., Herrick, A. L., Griffin, K., Gwilliam, P. D., Loukes, J., & Fortune, D. G. (2003). Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *49*(5), 689-696. doi:10.1002/art.11385
- Richards, H., Herrick, A., Griffin, K., Gwilliam, P., & Fortune, D. (2004). Psychological adjustment to systemic sclerosis—exploring the association of disease factors, functional ability, body related attitudes and fear of negative evaluation. *Psychology, Health & Medicine*, *9*(1), 29–39. doi:10.1080/13548500310001637733
- Risch, A. K., Taeger, S., Brüdern, J., & Stangier, U. (2013). Psychological Well-Being in Remitted Patients with Recurrent Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *82*(6), 404–405. doi:10.1159/000351808
- Roca, R. P., Wigley, F. M., & White, B. (1996). Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, *39*(6), 1035–1040. doi:10.1002/art.1780390623
- Rogers, C. R. (1961). *On becoming a person, a therapist's view of psychotherapy*. Boston, NY: Houghton Mifflin Company
- Rossi, A., Alberio, R., Porta, A., Sandri, M., Tansella, M., & Amaddeo, F. (2004). The Reliability of the Mini-International Neuropsychiatric Interview-Italian Version. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*(5), 561–563. doi:10.1097/01.jcp.0000139758.03834.ad
- Rotterman, E., & Wright, J. H. (2019). Well-Being Therapy for Recurrent Depression and Chronic Pain. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *88*(6), 378–379. doi:10.1159/000502848

Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeón, C. P., Corbella, X., & Fonollosa, V. (2014). Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(2), 208–219. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.010

Rueda, B., Gourh, P., Broen, J., Agarwal, S. K., Simeon, C., Ortego-Centeno, N., Vonk, M. C., Coenen, M., Riemekasten, G., Hunzelmann, N., Hesselstrand, R., Tan, F. K., Reveille, J. D., Assassi, S., Garcia-Hernandez, F. J., Carreira, P., Camps, M., Fernandez-Nebro, A., de la Pena, P. G., ... Martin, J. (2010). BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(4), 700–705. doi:10.1136/ard.2009.118174

Ruini, C., Belaise, C., Brombin, C., Caffo, E., & Fava, G. A. (2006). Well-Being Therapy in School Settings: A Pilot Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *75*(6), 331–336. doi:10.1159/000095438

Ruini, C., & Fava, G. A. (2009). Well-being therapy for generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychology*, *65*(5), 510–519. doi:10.1002/jclp.20592

Ruini, C., & Fava, G. A. (2012). Role of well-being therapy in achieving a balanced and individualized path to optimal functioning. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *19*(4), 291-304. doi:10.1002/cpp.1796

Ruini, C., & Fava, G. A. (2015). Clinical applications of well-being therapy. In S. Joseph (Ed.), *Positive psychology in practice: Promoting human flourishing in work, health, education, and everyday life* (pp 461-482). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118996874.ch28

Ruini, C., Ottolini, F., Rafanelli, C., Ryff, C., & Fava, G. A. (2003). La validazione italiana delle Psychological Well-being Scales (PWB). *Rivista di Psichiatria*, *38*(3), 117-130. doi 10.1708/173.1864

Ruini, C., Ottolini, F., Rafanelli, C., Tossani, E., Ryff, C. D., & Fava, G. A. (2003). The relationship of psychological well-being to distress and personality. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *72*(5), 268-275. doi:10.1159/000071898

Ruini, C., Ottolini, F., Tomba, E., Belaise, C., Albieri, E., Visani, D., Offidani, E., Caffo, E., & Fava, G. A. (2009). School intervention for promoting psychological well-being in adolescence. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *40*(4), 522–532. doi:10.1016/j.jbtep.2009.07.002

- Ruini, C., Rafanelli, C., Conti, S., Ottolini, F., Mangelli, L., Tossani, E., Fabbri, S., Grandi, S., & Fava G. A. (2002). Benessere psicologico e sintomi residui nei pazienti con disturbi affettivi. I. Rilevazioni psicometriche. *Rivista di Psichiatria*, 37(4), 171-178. doi 10.1708/177.1883
- Rutka, K., Garkowski, A., Karaszewska, K., & Łebkowska, U. (2021). Imaging in diagnosis of systemic sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 248. doi: 10.3390/jcm10020248
- Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2001). On Happiness and Human Potentials: A Review of Research on Hedonic and Eudaimonic Well-Being. *Annual Review of Psychology*, 52(1), 141–166. doi:10.1146/annurev.psych.52.1.141
- Ryan, R. M., Huta, V., & Deci, E. L. (2008). Living well: a self-determination theory perspective on eudaimonia. *Journal of Happiness Studies*, 9(1), 139–170. doi:10.1007/s10902-006-9023-4
- Ryff, C. D. (1989). Happiness is everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 57(6), 1069–1081. doi:10.1037/0022-3514.57.6.1069
- Ryff, C. D. (2014). Psychological Well-Being Revisited: Advances in the Science and Practice of Eudaimonia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(1), 10–28. doi:10.1159/000353263
- Ryff, C. D., Boylan, J. M., & Kirsch, J. A. (2021). Eudaimonic and Hedonic Well-Being: An Integrative Perspective with Linkages to Sociodemographic Factors and Health. *Measuring Well-Being*, 92-135. doi: 10.1093/oso/9780197512531.003.0005
- Ryff, C. D., & Keyes, C. L. M. (1995). The structure of psychological well-being revisited. *Journal of Personality and Social Psychology*, 69(4), 719–727. doi:10.1037/0022-3514.69.4.719
- Ryff, C. D., Lee, Y. H., Essex, M. J., & Schmutte, P. S. (1994). My children and me: Midlife evaluations of grown children and of self. *Psychology and Aging*, 9(2), 195–205. doi:10.1037/0882-7974.9.2.195
- Ryff, C. D., Love, G. D., Essex, M. J., Singer, B. (1998). Resilience in Adulthood and Later Life: Defining features and dynamic processes. In J. Lomranz (Ed.), *Handbook of Aging and Mental Health: An integrative approach* (pp. 69–96). The Springer Series in Adult Development and Aging. Boston, MA: Springer. doi:10.1007/978-1-4899-0098-2_4
- Ryff, C. D., & Singer, B. (1996). Psychological Well-Being: Meaning, Measurement, and Implications for Psychotherapy Research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 65(1), 14–23. doi:10.1159/000289026

Ryff, C. D., & Singer, B. (1998). The Contours of Positive Human Health. *Psychological Inquiry*, 9(1), 1–28. doi:10.1207/s15327965pli0901_1

Ryff, C. D., & Singer, B. H. (2008). Know Thyself and Become What You Are: A Eudaimonic Approach to Psychological Well-Being. *Journal of Happiness Studies*, 9(1), 13–39. doi:10.1007/s10902-006-9019-0

Ryle, J. A. (1950). Angor animi, or the sense of dying. *Guy's Hospital Reports*, 99(4), 230–235

Saad, S. C., & Behrendt, A. E. (1996). Scleroderma and sexuality. *Journal of Sex Research*, 33(3), 215–220. doi:10.1080/00224499609551837

Saad, S. C., Pietrzykowski, J. E., Lewis, S. S., Stepien, A. M., Latham, V. A., Messick, S., Ensz, S. L., Wetherell, C., & Behrendt, A. E. (1999). Vaginal lubrication in women with scleroderma and Sjogren's syndrome. *Sexuality and Disability*, 17(2), 103–113. doi:10.1023/a:1021468216623

Salminen, J. K., Saarijärvi, S., Äärelä, E., Toikka, T., & Kauhanen, J. (1999). Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(1), 75–82. doi:10.1016/s0022-3999(98)00053-1

Sampaio-Barros, P. D., Samara, A. M., & Marques Neto, J. F. (2000). Gynaecologic History in Systemic Sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 19(3), 184–187. doi:10.1007/s100670050152

Sampogna, F., Puig, L., Spuls, P., Girolomoni, G., Radtke, M. A., Kirby, B., Brunori, M., Bergmans, P., Smirnov, P., Rundle, J., Lavie, F., & Paul, C. (2017). Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicentre observational study. *British Journal of Dermatology*, 176(5), 1195–1203. doi:10.1111/bjd.15243

Samuelson, U. K., & Ahlmén, E. M. (2000). Development and evaluation of a patient education program for persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 13(3), 141–148. doi:10.1002/1529-0131(200006)13:3<141::aid-anr3>3.0.co;2-m

Sandler, J. (1962). Psychology and psychoanalysis. *British Journal of Medical Psychology*, 35(2), 91–100. doi:10.1111/j.2044-8341.1962.tb00507.x

Sandqvist, G., Åkesson, A., & Eklund, M. (2005). Daily Occupations and Well-Being in Women With Limited Cutaneous Systemic Sclerosis. *The American Journal of Occupational Therapy*, *59*(4), 390–397. doi:10.5014/ajot.59.4.390

Sandqvist, G., Hesselstrand, R., Scheja, A., & Hakansson, C. (2012). Managing work life with systemic sclerosis. *Rheumatology*, *51*(2), 319–323. doi:10.1093/rheumatology/ker324

Sandqvist, G., Scheja, A., & Eklund, M. (2008). Working ability in relation to disease severity, everyday occupations and well-being in women with limited systemic sclerosis. *Rheumatology*, *47*(11), 1708–1711. doi:10.1093/rheumatology/ken359

Sandqvist, G., Scheja, A., & Hesselstrand, R. (2010). Pain, fatigue and hand function closely correlated to work ability and employment status in systemic sclerosis. *Rheumatology*, *49*(9), 1739–1746. doi:10.1093/rheumatology/keq145

Sandusky, S. B., McGuire, L., Smith, M. T., Wigley, F. M., & Haythornthwaite, J. A. (2009). Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology*, *48*(2), 165–169. doi:10.1093/rheumatology/ken455

Sangle, S. R., Tench, C. M., & D’Cruz, D. P. (2015). Autoimmune rheumatic disease and sleep. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *21*(6), 553–556. doi:10.1097/mcp.0000000000000215

Sasaki, N., Carrozzino, D., & Nishi, D. (2021). Sensitivity and concurrent validity of the Japanese version of the Euthymia scale: a clinimetric analysis. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 1-10. doi:10.1186/s12888-021-03494-7

Schieir, O., Thombs, B. D., Hudson, M., Boivin, J.-F., Steele, R., Bernatsky, S., Hanley, J., & Baron, M. (2010). Prevalence, severity, and clinical correlates of pain in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, *62*(3), 409–417. doi:10.1002/acr.20108

Schleicher, H., Alonso, C., Shirtcliff, E. A., Muller, D., Loevinger, B. L., & Coe, C. L. (2005). In the Face of Pain: The Relationship between Psychological Well-Being and Disability in Women with Fibromyalgia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(4), 231–239. doi:10.1159/000085147

Schmale, A. H. (1972). Giving Up as a Final Common Pathway to Changes in Health¹. In Z. J. Lipowski (Ed.), *Advances in Psychosomatic Medicine. Psychosocial Aspects of Physical Illness* (vol. 8, pp. 20-40). Basel: Karger. doi:10.1159/000393122

Schmale, A. H., Engel, G. L. (1967). The Giving Up-Given Up Complex Illustrated on Film. *Archives of General Psychiatry*, 17(2), 135-145. doi:10.1001/archpsyc.1967.01730260007002

Schmid-Ott, G., Jacobs, R., Jäger, B., Klages, S., Wolf, J., Werfel, T., Kapp, A., Schürmeyer, T., Lamprecht, F., Schmidt, R. E., & Schedlowski, M. (1998). Stress-Induced Endocrine and Immunological Changes in Psoriasis Patients and Healthy Controls. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67(1), 37–42. doi:10.1159/000012257

Schmitz, N., Hartkamp, N., Kiuse, J., Franke, G. H., Reister, G., & Tress, W. (2000). The symptom check-list-90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Quality of Life Research*, 9(2), 185-193. doi:10.1023/a:1008931926181

Schmutte, P. S., & Ryff, C. D. (1997). Personality and well-being: Reexamining methods and meanings. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73(3), 549–559. doi:10.1037/0022-3514.73.3.549

Schneider, C. B., Pilhatsch, M., Rifati, M., Jost, W. H., Wodarz, F., Ebersbach, G., ... & Storch, A. (2010). Utility of the WHO-five well-being index as a screening tool for depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(6), 777-783. doi:10.1002/mds.22985

Schnyder, U., Büchi, S., Mörgeli, H., Sensky, T., & Klaghofer, R. (1999). Sense of Coherence – A Mediator between Disability and Handicap? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(2), 102–110. doi:10.1159/000012320

Schouffoer, A. A., van der Marel, J., ter Kuile, M. M., Weijnenborg, P. T. M., Voskuyl, A., Vliet Vlieland, C. W., van Laar, J. M., & Vliet Vlieland, T. P. M. (2009). Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Arthritis & Rheumatism*, 61(11), 1601–1608. doi:10.1002/art.24728

Schover, L. R., & Jensen, S. B. (1988). *Sexuality in chronic illness: A comprehensive approach*. New York: Guilford Press.

Schröder, A., & Fink, P. (2010). The proposed diagnosis of somatic symptom disorders in DSM-V: Two steps forward and one step backward? *Journal of Psychosomatic Research*, 68(1), 95–96. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.06.013

Schwartz, C. E., Andresen, E. M., Nosek, M. A., & Krahn, G. L. (2007). Response Shift Theory: Important Implications for Measuring Quality of Life in People With Disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(4), 529–536. doi:10.1016/j.apmr.2006.12.032

Scorsolini-Comin, F., Fontaine, A. M. G. V., Koller, S. H., & Santos, M. A. dos. (2013). From authentic happiness to well-being: the flourishing of Positive Psychology. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 26(4), 663–670. doi:10.1590/s0102-79722013000400006

Seligman, M. E. P. (2002a). Positive Psychology, Positive Prevention and Positive Therapy. In C. R. Snyder, & S. J. Lopez (Eds.), *Handbook of Positive Psychology* (pp. 3-7). New York, NY: Oxford University Press.

Seligman, M. E. P. (2002b). *Authentic happiness: Using the new positive psychology to realize your potential for lasting fulfillment*. New York: Free Press.

Seligman, M. E. P. (2011). *Flourish: a new understanding of happiness and well-being—and how to achieve them*. Boston: Nicholas Brealey.

Seligman, M. E. P., & Csikszentmihalyi, M. (2000). Positive psychology: An introduction. *The American Psychologist*, 55(1), 5–14. doi:10.1037/0003-066x.55.1.5

Sensky, T. (2020). Mental Pain and Suffering: The “Universal Currencies” of the Illness Experience? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(6), 337–344. doi:10.1159/000509587

Sensky, T., & Büchi, S. (2016). PRISM, a Novel Visual Metaphor Measuring Personally Salient Appraisals, Attitudes and Decision-Making: Qualitative Evidence Synthesis. *PLOS ONE*, 11(5), e0156284. doi:10.1371/journal.pone.0156284

Serafino, E. P. (2005). *Health Psychology – Biopsychosocial Interaction*. New York: Wiley.

Shah, A. A., Hummers, L. K., Casciola-Rosen, L., Visvanathan, K., Rosen, A., & Wigley, F. M. (2015). Examination of Autoantibody Status and Clinical Features Associated With Cancer Risk and Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis & Rheumatology*, 67(4), 1053–1061. doi:10.1002/art.39022

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and

validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(20), 22-33.

Sheehan, D., Janavs, J., Baker, R., Sheehan, K. H., Knapp, E., & Sheehan, M. (2015). *Mini international neuropsychiatric interview—version 7.0.0 DSM-5*.

Shneidman, E. S. (1993). Commentary: Suicide as Psychache. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(3), 145–147. doi:10.1097/00005053-199303000-00001

Shneidman, E.S. (1996). *The suicidal mind*. New York: Oxford University Press.

Sierakowska, M., Doroszkiewicz, H., Sierakowska, J., Olesińska, M., Grabowska-Jodkowska, A., Brzosko, M., Leszczyński, P., Pawlak-Buś, K., Batko, B., Wiland, P., Majdan, M., Bykowska-Sochacka, M., Romanowski, W., Zon-Giebel, A., Jeka, S., & Ndosí, M. (2019). Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Quality of Life Research*, 28(12), 3347–3354. doi:10.1007/s11136-019-02284-9

Sifneos, P. E. (1967). Clinical observations on some patients suffering from a variety of psychosomatic diseases. *Acta Medica Psychosomatica*, 7, 1–10.

Singer, B., Ryff, C. D., Carr, D., & Magee, W. J. (1998). Linking Life Histories and Mental Health: A Person-Centered Strategy. *Sociological Methodology*, 28(1), 1–51. doi:10.1111/0081-1750.00041

Sirri, L., Fabbri, S., Fava, G. A., & Sonino, N. (2007). New Strategies in the Assessment of Psychological Factors Affecting Medical Conditions. *Journal of Personality Assessment*, 89(3), 216–228. doi:10.1080/00223890701629649

Sirri, L., & Fava, G. A. (2013). Diagnostic criteria for psychosomatic research and somatic symptom disorders. *International Review of Psychiatry*, 25(1), 19–30. doi:10.3109/09540261.2012.726923

Sirri, L. & Fava, G. A. (2014). Clinical Manifestations of Hypochondriasis and Related Conditions. In V. Starcevic & N. Russell (Eds.), *Hypochondriasis and Health Anxiety a Guide for Clinicians* (pp. 8-27). New York: Oxford University Press.

Sirri, L., Fava, G. A., Guidi, J., Porcelli, P., Rafanelli, C., Bellomo, A., Grandi, S., Grassi, L., Pasquini, P., Picardi, A., Quartesan, R., Rigatelli, M., & Sonino, N. (2012). Type A behaviour: a reappraisal of its characteristics in

cardiovascular disease. *International Journal of Clinical Practice*, 66(9), 854–861. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02993.x

Sirri, L., Fava, G. A., & Sonino, N. (2013). The Unifying Concept of Illness Behavior. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(2), 74–81. doi:10.1159/000343508

Sirri, L., Fava, G. A., & Wise, T. N. (2011). Psychiatric classification in the setting of medical disease: Comparing the clinical value of different proposals. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(6), 493–495. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.10.008

Sirri, L., Potena, L., Masetti, M., Tossani, E., Magelli, C., & Grandi, S. (2010). Psychological Predictors of Mortality in Heart Transplanted Patients: A Prospective, 6-Year Follow-Up Study. *Transplantation*, 89(7), 879–886. doi:10.1097/tp.0b013e3181ca9078

Sisask, M., Värnik, A., Kõlves, K., Konstabel, K., & Wasserman, D. (2008). Subjective psychological well-being (WHO-5) in assessment of the severity of suicide attempt. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(6), 431–435. doi:10.1080/08039480801959273

Sivakumar, B., Haloob, N., Puri, A., Latif, A., Ghani, S., Brough, V., Molloy, J., Clarke, A., Denton, C. P., & Butler, P. E. (2010). Systemic sclerosis as a model of chronic rejection in facial composite tissue transplantation. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(10), 1669–1676. doi:10.1016/j.bjps.2009.08.020

Slavney, P. R. (1999). Diagnosing Demoralization in Consultation Psychiatry. *Psychosomatics*, 40(4), 325–329. doi:10.1016/s0033-3182(99)71227-2

Smeets, R. J. E. M., Beelen, S., Goossens, M. E. J. B., Schouten, E. G. W., Knottnerus, J. A., & Vlaeyen, J. W. S. (2008). Treatment Expectancy and Credibility Are Associated With the Outcome of Both Physical and Cognitive-behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 24(4), 305–315. doi:10.1097/ajp.0b013e318164aa75

Snaith, R. P., & Taylor, C. M. (1985). Irritability: Definition, Assessment and Associated Factors. *British Journal of Psychiatry*, 147(2), 127–136. doi:10.1192/bjp.147.2.127

Snyder, C. R., & Lopez, S. J. (2009). *Psicologia Positiva: Uma abordagem científica e prática das qualidades humanas* [Positive Psychology: A Scientific and Practical Approach to Human Qualities]. Porto Alegre: Artmed.

- Sokka, T. (2003). Assessment of pain in patients with rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(3), 427–449. doi:10.1016/s1521-6942(03)00020-2
- Sonino, N., & Fava, G. A. (1998a). A simple instrument for assessing stress in clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*, 74(873), 408-410. doi: 10.1136/pgmj.74.873.408.
- Sonino, N., & Fava, G. (1998b). Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67(3), 140-146. doi:10.1159/000012274
- Sonino, N., Fava, G. A., Fava, G. A., Boscaro, M., & Fallo, F. (1998). Life events and neurocirculatory asthenia. A controlled study. *Journal of Internal Medicine*, 244(6), 523–528. doi:10.1111/j.1365-2796.1998.00399.x
- Sonino, N., Girelli, M. E., Boscaro, M., Fallo, F., Busnardo, B., & Fava, G. A. (1993). Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *European Journal of Endocrinology*, 128(4), 293-296. doi:10.1530/acta.0.1280293
- Sonino, N., Navarrini, C., Ruini, C., Ottolini, F., Paoletta, A., Fallo, F., Boscaro, M., & Fava, G. A. (2004). Persistent Psychological Distress in Patients Treated for Endocrine Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(2), 78–83. doi:10.1159/000075538
- Sonino, N., Ruini, C., Navarrini, C., Ottolini, F., Sirri, L., Paoletta, A., Fallo, F., Boscaro, M., & Fava, G. A. (2007). Psychosocial impairment in patients treated for pituitary disease: a controlled study. *Clinical Endocrinology*, 67(5), 719–726. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02951.x
- Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2012). The Science of Resilience: Implications for the Prevention and Treatment of Depression. *Science*, 338(6103), 79–82. doi:10.1126/science.1222942
- Spiegel, D., Bloom, J. R., Kraemer, H. C., & Gottheil, E. (1989). Effect of a psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *The Lancet*, 2(8668), 888–891. doi:10.1016/s0140-6736(89)91551-1
- Steen, V. D. (1998). Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(1), 48–54. doi:10.1016/s1085-5629(98)80062-x
- Steen, V. D. (2003). Scleroderma renal crisis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 29(2), 315–333. doi:10.1016/s0889-857x(03)00016-4

- Steen, V. D. (2005). Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 35(1), 35–42. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
- Stefanantoni, K., Vasile, M., Sciarra, I., Iannace, N., Ricciari, V., & Valesini, G. (2013). SAT0195 Alexithymia: Unspeakable Suffering, a Prevalence Study in Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), A647.1-A647. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.1921
- Steinberg, H., Herrmann-Lingen, C., & Himmerich, H. (2013). Johann Christian August Heinroth: psychosomatic medicine eighty years before Freud. *Psychiatria Danubina*, 25(1), 11-16.
- Stilley, C. S., Miller, D. J., Manzetti, J. D., Marino, I. R., & Keenan, R. J. (1999). Optimism and Coping Styles: A Comparison of Candidates for Liver Transplantation with Candidates for Lung Transplantation. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(6), 299–303. doi:10.1159/000012347
- Stisi, S., Sarzi-Puttini, P., Benucci, M., Biasi, G., Bellissimo, S., Talotta, R., & Atzeni, F. (2014). Pain in systemic sclerosis. *Reumatismo*, 66(1), 44–47. doi:10.4081/reumatismo.2014.764
- Stone, G. C., Cohen, F., Adler, N. E., & Faye, F. (1979). *Health psychology: a handbook: theories, applications, and challenges of a psychological approach to the health care system*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Strand, B. H., Dalgard, O. S., Tambs, K., & Rognerud, M. (2003). Measuring the mental health status of the Norwegian population: A comparison of the instruments SCL-25, SCL-10, SCL-5 and MHI-5 (SF-36). *Nordic Journal of Psychiatry*, 57(2), 113–118. doi:10.1080/08039480310000932.
- Suarez-Almazor, M. E., Kallen, M. A., Roundtree, A. K., & Mayes, M. (2007). Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *The Journal of Rheumatology*, 34(8), 1718-1726.
- Suls, J., & Rothman, A. (2004). Evolution of the Biopsychosocial Model: Prospects and Challenges for Health Psychology. *Health Psychology*, 23(2), 119–125. doi:10.1037/0278-6133.23.2.119
- Sumpton, D., Thakkar, V., O'Neill, S., Singh-Grewal, D., Craig, J. C., & Tong, A. (2017). "It's not me, it's not really me." Insights from patients on living with systemic sclerosis: An interview study. *Arthritis care & research*, 69(11), 1733-1742. doi:10.1002/acr.23207

Sutton, S., Baum, A., & Johnston, M. (2004). *The SAGE Handbook of Health Psychology*. London: Sage Publication. doi:10.4135/9781848608153

Svicher, A., Romanazzo, S., De Cesaris, F., Benemei, S., Geppetti, P., & Cosci, F. (2019). Mental Pain Questionnaire: An item response theory analysis. *Journal of Affective Disorders*, 249, 226–233. doi:10.1016/j.jad.2019.02.030

Swain, M. G. (2000). Fatigue in chronic disease. *Clinical Science*, 99(1), 1–8. doi:10.1042/cs0990001

Sweeney, D. R., Tinling, D. C., Schmale, A. H. (1970). Differentiation of the “Giving-Up” Affects—Helplessness and Hopelessness. *Archives of General Psychiatry*, 23(4), 378-382. doi:10.1001/archpsyc.1970.01750040090014

Szadejko, K. (2020). The biopsychosocial model: towards an integral approach. *Rivista di scienze dell'educazione*, 1, 21-29.

Tall, F., Dechomet, M., Riviere, S., Cottin, V., Ballot, E., Tiev, K. P., Montin, R., Morin, C., Chantran, Y., Grange, C., Jullien, D., Ninet, J., Chretien, P., Cabane, J., Fabien, N., & Johanet, C. (2017). The Clinical Relevance of Antifibrillar (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Scandinavian Journal of Immunology*, 85(1), 73–79. doi:10.1111/sji.12510

Tecuta, L., Tomba, E., Grandi, S., & Fava, G. A. (2015). Demoralization: a systematic review on its clinical characterization. *Psychological Medicine*, 45(4), 673–691. doi:10.1017/s0033291714001597

Teunissen, H. A., van Lankveld, W., Vonk, M. C., van den Hoogen, F. (2005). Systemische sclerose: de gevolgen voor het psychisch en lichamelijk functioneren, en de behoefte aan begeleiding. *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie*, 4, 33–39.

Thiele, K., Albrecht, K., Zink, A., Aringer, M., Karberg, K., Spaethling-Mestekemper, S., Von Hinueber, U., & Callhoff, J. (2022). Is the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score a meaningful instrument for other inflammatory rheumatic diseases? A cross-sectional analysis of data from the German National Database. *RMD open*, 8(2), e002342. doi:10.1136/rmdopen-2022-002342

Thombs, B. D., Bassel, M., McGuire, L., Smith, M. T., Hudson, M., & Haythornthwaite, J. A. (2008). A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples. *Rheumatology*, 47(10), 1559–1563. doi:10.1093/rheumatology/ken331

Thombs, B. D., Hudson, M., Taillefer, S. S., Baron, M. & Canadian Scleroderma Research Group. (2008). Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 59(4), 504–509. doi:10.1002/art.23524

Thombs, B. D., Taillefer, S. S., Hudson, M., & Baron, M. (2007). Depression in patients with systemic sclerosis: A systematic review of the evidence. *Arthritis & Rheumatism*, 57(6), 1089–1097. doi:10.1002/art.22910

Thombs, B. D., van Lankveld, W., Bassel, M., Baron, M., Buzza, R., Haslam, S., Haythornthwaite, J. A., Hudson, M., Jewett, L. R., Knafo, R., Kwakkenbos, L., Malcarne, V. L., Milette, K., Motivala, S. J., Newton, E. G., Nielson, W. R., Pacy, M., Razykov, I., Schieir, O., ... Worrone-Sauve, M. (2010). Psychological health and well-being in systemic sclerosis: State of the science and consensus research agenda. *Arthritis Care & Research*, 62(8), 1181–1189. doi:10.1002/acr.20187

Tinetti, M. E., Bogardus, S. T., & Agostini, J. V. (2004). Potential Pitfalls of Disease-Specific Guidelines for Patients with Multiple Conditions. *New England Journal of Medicine*, 351(27), 2870–2874. doi:10.1056/nejmsb042458

Tinetti, M. E., & Fried, T. (2004). The end of the disease era. *The American Journal of Medicine*, 116(3), 179–185. doi:10.1016/j.amjmed.2003.09.031

Tinetti, M. E., Fried, T. R., & Boyd, C. M. (2012). Designing Health Care for the Most Common Chronic Condition—Multimorbidity. *JAMA*, 307(23), 2493–2494. doi:10.1001/jama.2012.5265

Tomba, E., & Bech, P. (2012). Clinimetrics and Clinical Psychometrics: Macro- and Micro-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(6), 333–343. doi:10.1159/000341757

Tomba, E., Belaise, C., Ottolini, F., Ruini, C., Bravi, A., Albieri, E., Rafanelli, C., Caffo, E., & Fava, G. A. (2010). Differential effects of well-being promoting and anxiety-management strategies in a non-clinical school setting. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(3), 326–333. doi:10.1016/j.janxdis.2010.01.005

Töndury, B., Muehleisen, B., Ballmer-Weber, B. K., Hofbauer, G., Schmid-Grendelmeier, P., French, L., & Büchi, S. (2011). The Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM) instrument reveals a high burden of suffering in patients with chronic urticaria. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(2), 93-100.

- Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *84*(3), 167-176. doi:10.1159/000376585
- Tossani, E. (2013). The Concept of Mental Pain. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *82*(2), 67–73. doi:10.1159/000343003
- Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., et al. (2010). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(10), 1809–1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
- Tyrer, P., Fowler-Dixon, R., Ferguson, B., & Kelemen, A. (1990). A plea for the diagnosis of hypochondriacal personality disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, *34*(6), 637–642. doi:10.1016/0022-3999(90)90107-f
- Urbán, R., Kun, B., Farkas, J., Paksi, B., Kökönyei, G., Unoka, Z., Felvinczi, K., Oláh, A., & Demetrovics, Z. (2014). Bifactor structural model of symptom checklists: SCL-90-R and Brief Symptom Inventory (BSI) in a non-clinical community sample. *Psychiatry Research*, *216*(1), 146–154. doi:10.1016/j.psychres.2014.01.027
- Vadacca, M., Bruni, R., Terminio, N., Sambataro, G., Margiotta, D., Serino, F. M., & Afeltra, A. (2014). Alexithymia, mood states and pain experience in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, *33*(10), 1443–1450. doi:10.1007/s10067-014-2593-3
- Vamos, M. (1993). Body Image in Chronic Illness—A Reconceptualization. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, *23*(2), 163–178. doi:10.2190/bll4-eval-49y3-4g66
- van den Heuvel, O. A., Veale, D., & Stein, D. J. (2014). Hypochondriasis: considerations for ICD-11. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *36*(1), 21–27. doi:10.1590/1516-4446-2013-1218
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(11), 1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- van der Feltz-Cornelis, C. M., & van Balkom, A. J. L. M. (2010). The concept of comorbidity in somatoform disorder—a DSM-V alternative for the DSM-IV classification of Somatoform disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, *68*(1), 97–99. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.09.011

van Lankveld, W. G. J. M., Vonk, M. C., Teunissen, H., & van den Hoogen, F. H. J. (2007). Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology*, *46*(5), 872–876. doi:10.1093/rheumatology/kem008

van Lankveld, W., Teunissen, H., Näring, G., Vonk, M., & van den Hoogen, F. (2008). Social Support, Disease-Related Cognitions and Coping as Predictors of Depressed Mood in Systemic Sclerosis. *Cognitive Therapy and Research*, *32*(3), 434–447. doi:10.1007/s10608-007-9170-x

VanDyke, M. M., Parker, J. C., Smarr, K. L., Hewett, J. E., Johnson, G. E., Slaughter, J. R., & Walker, S. E. (2004). Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, *51*(3), 408–412. doi:10.1002/art.20474

Wade, D. T., & Halligan, P. W. (2017). The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Clinical Rehabilitation*, *31*(8), 995-1004. doi:10.1177/0269215517709890

Wafki, F., Amine, B., Ibn Yacoub, Y., Laatiriss, A., Znat, F., Abouqal, R., & Hajjaj-Hassouni, N. (2012). Depression among the Moroccan systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, *31*(1), 73–77. doi:10.1007/s10067-011-1785-3

Wagner, B. M. (1990). Major and daily stress and psychopathology: On the adequacy of the definitions and methods. *Stress Medicine*, *6*(3), 217–226. doi:10.1002/smi.2460060307

Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., Muller-Ladner, U., Bocelli-Tyndall, C., & Matucci-Cerinic, M. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(6), 754–763. doi:10.1136/ard.2006.062901

Warr, P., Banks, M., & Ullah, P. (1985). The experience of unemployment among black and white urban teenagers. *British Journal of Psychology*, *76*(1), 75–87. doi:10.1111/j.2044-8295.1985.tb01932.x

Warwick, H. M. C., & Salkovskis, P. M. (1990). Hypochondriasis. *Behaviour Research and Therapy*, *28*(2), 105–117. doi:10.1016/0005-7967(90)90023-c

Welgan, P., Meshkinpour, H., & Ma, L. (2000). Role of anger in antral motor activity in irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, *45*(2), 248–251. doi:10.1023/a:1005487821063

Wells, A., Margaritopoulos, G., Antoniou, K., & Denton, C., (2014). Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 35(2), 213–221. doi:10.1055/s-0034-1371541

Willems, L. M., Kwakkenbos, L., Leite, C., Thombs, B. D., van den Hoogen, F. H., Maia, A., & van den Ende, C. H. (2014). Frequency and Impact of Disease Symptoms Experienced by Patients with Systemic Sclerosis: A Comparison among Five European Countries. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32(6 Suppl 86), S88–S93. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.1121

Willems, L. M., Vriezekolk, J. E., Schouffoer, A. A., Poole, J. L., Stamm, T. A., Boström, C., Kwakkenbos, L., Vliet Vlieland, T. P. M., & van den Ende, C. H. M. (2015). Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care & Research*, 67(10), 1426–1439. doi:10.1002/acr.22595

Winkler, D., Pjrek, E., & Kasper, S. (2005). Anger Attacks in Depression – Evidence for a Male Depressive Syndrome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(5), 303–307. doi:10.1159/000086321

Winterbauer, R. H. (1964). Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 114, 361–383.

Wise, T. N. (2000). Consultation Liaison Psychiatry and Psychosomatics: Strange Bedfellows. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(4), 181–183. doi:10.1159/000012392

Wise, T. N. (2014). Psychosomatics: Past, Present and Future. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(2), 65–69. doi:10.1159/000356518

Wittenbrink, B., Judd, C. M., & Park, B. (1997). Evidence for racial prejudice at the implicit level and its relationship with questionnaire measures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72(2), 262–274. doi:10.1037/0022-3514.72.2.262

Wittmann, L., Sensky, T., Meder, L., Michel, B., Stoll, T., & Büchi, S. (2009). Suffering and Posttraumatic Growth in Women With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Qualitative/Quantitative Case Study. *Psychosomatics*, 50(4), 362–374. doi:10.1176/appi.psy.50.4.362

Wood, A. M., & Joseph, S. (2010). The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression: A ten year cohort study. *Journal of Affective Disorders*, *122*(3), 213–217. doi:10.1016/j.jad.2009.06.032

Wood, A. M., & Tarrier, N. (2010). Positive Clinical Psychology: A new vision and strategy for integrated research and practice. *Clinical Psychology Review*, *30*(7), 819–829. doi:10.1016/j.cpr.2010.06.003

Wooten, M. (2008). Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of the Literature. *Southern Medical Journal*, *101*(1), 59–62. doi:10.1097/smj.0b013e31815838ce

World Health Organization. (1946). *Constitution of the World Health Organization*. Basic Documents, Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (1992). *International Classification of Diseases, Tenth Revision*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

World Health Organization. (1998). *Wellbeing Measures in Primary Health Care/The Depcare Project*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

Wright, J. H., Brown, G. K., Thase, M. E., & Basco, M. R. (2017). *Learning Cognitive-Behavior Therapy: An Illustrated Guide*. Washington, DC: American Psychiatric Pub. doi:10.1176/appi.books.9781615374823

Wright, J., & McCray, L., W. (2012). *Breaking free from depression. Pathways to wellness*. New York: Guilford Press.

Wright, R. J., Rodriguez, M., & Cohen, S. (1998). Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax*, *53*(12), 1066–1074. doi:10.1136/thx.53.12.1066

Yang, C., Tang, S., Zhu, D., Ding, Y., & Qiao, J. (2020). Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Frontiers in Medicine*, *7*, 587773. doi:10.3389/fmed.2020.587773

Yang, H., Xu, D., Li, M. T., Yao, Y., Jin, M., Zeng, X. F., & Qian, J. M. (2019). Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. *Journal of Digestive Diseases*, *20*(5), 256–261. doi:10.1111/1751-2980.12720

- Young, A., Namas, R., Dodge, C., & Khanna, D. (2016). Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*, 2(3), 252–269. doi:10.1007/s40674-016-0052-9
- Young, L. D., Schweiger, J., Beitzinger, J., McManus, R., Bloedel, C., & Koob, J. (1991). Denial in Heart Transplant Candidates. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 55(2–4), 141–144. doi:10.1159/000288421
- Zakrzewska, K., Corcioli, F., Carlsen, K. M., Giuggioli, D., Fanci, R., Rinieri, A., Ferri, C., & Azzi, A. (2009). Human Parvovirus B19 (B19V) Infection in Systemic Sclerosis Patients. *Intervirology*, 52(5), 279–282. doi:10.1159/000232945
- Zhang, X., Liu, J., Zhu, H., Zhang, X., Jiang, Y., & Zhang, J. (2019). Effect of Psychological Intervention on Quality of Life and Psychological Outcomes of Colorectal Cancer Patients. *Psychiatry*, 83(1), 58–69. doi:10.1080/00332747.2019.1672440
- Zhang, Y., Wang, X., Carrozzino, D., & Yuan, Y. (2022). Clinimetric properties of the Chinese version of the Euthymia scale. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 29(1), 360-366. doi:10.1002/cpp.2592
- Ziegelstein, R. C., Fauerbach, J. A., Stevens, S. S., Romanelli, J., Richter, D. P., & Bush, D. E. (2000). Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*, 160(12), 1818-1823. doi:10.1001/archinte.160.12.1818
- Zimmermann, A. F., & Pizzichini, M. M. M. (2013). Update on the etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 53(6), 516-524. doi:10.1016/j.rbre.2013.01.001