

# Il ruolo del tocco delicato nella terapia manuale osteopatica perinatale

*The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy*

**Link all'articolo originale:** <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416303384>

**Traduzione a cura di:** Silvia Clara Tuscano

## **Autori:**

*Francis McGlone(a,e), Francesco Cerritelli(b,d), Susannah Walker(a), Jorge Esteves(c,d,f)*

(a) Research Centre for Brain & Behaviour, School of Natural Sciences & Psychology, Liverpool John Moores University, Liverpool, L3 3AF, UK

(b) Dipartimento di Neuroscienze e Imaging, Università di Chieti-Pescara, Italia

(c) British School of Osteopathy, London, UK

(d) Clinical-based Human Research Department, Centre for Osteopathic Medicine Collaboration, Pescara, Italia

(e) Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, UK

(f) Instituto Piaget, Lisbon, Portugal

**Giornale:** Neurosci Biobehav Rev. 2017 Jan;72:1-9

## **Abstract:**

La medicina osteopatica è un sistema di diagnosi e trattamento manuale. Mentre stanno crescendo le evidenze che confermano l'efficacia dell'osteopatia in una serie di condizioni cliniche, le basi biologiche dei suoi effetti terapeutici rimangono in gran parte sconosciute. Dato che il senso del tatto gioca un ruolo fondamentale in osteopatia, in questo articolo prospettico, incentrato in particolare sulle terapie perinatali, studiamo i potenziali meccanismi grazie ai quali la stimolazione dei sensi cutanei può esercitare effetti fisiologici e psicologici positivi, promuovendo la crescita e lo sviluppo. Proponiamo che una tipologia di fibre meccanosensibili di tipo c, a bassa soglia di attivazione, denominate afferenze tattili di tipo c, che rispondono in modo ottimale a un tocco lento e delicato, svolgano probabilmente un ruolo importante e significativo per l'efficacia delle terapie manuali. Una maggiore comprensione dell'impatto che la tipologia e qualità del tocco possono avere negli interventi terapeutici manuali e, in particolare, delle basi neuroscientifiche su cui poggiano questi effetti potrà contribuire allo sviluppo di interventi più mirati su popolazioni specifiche.

**Storia dell'articolo:** Ricevuto il 3 Giugno 2016, Ricevuto in forma riveduta il 22 settembre 2016, Accettato il 9 novembre 2016, Disponibile online dall'11 novembre 2016

**Parole chiave:** [Touch, Osteopathy, C-tactile afferents, Health, Pediatrics, Development]

# Articolo

---

## 1. Introduzione

I servizi sanitari vengono sottoposti a sempre maggiori pressioni affinché verifichino che tutte le procedure terapeutiche e gli interventi erogati siano sostenuti dalla pratica basata sulle evidenze (EBP), al punto che, per esempio, la British Medical Association (BMA) ha dichiarato di ritenere inopportuno che il servizio sanitario nazionale (National Health Service- NHS) del Regno Unito continui a rimborsare o sostenere alcuni trattamenti della medicina complementare e alternativa (CAM). Questo potrebbe rivelarsi la punta di un iceberg se si cominciasse a valutare numerose terapie che pur essendo meno controverse non appartengono alla corrente dominante e inoltre, secondo Kasiri-Martino and Bright (2016), sta' instaurando un clima polemico' tra molti degli operatori sanitari.

La medicina osteopatica (o osteopatia), che alcuni considerano ancora nel novero delle CAM, è un sistema di diagnosi e trattamento manuale per una vasta gamma di condizioni cliniche sia di tipo muscolo-scheletrico che non muscolo-scheletrico. Gli osteopati si avvalgono di una vasta gamma di tecniche terapeutiche per promuovere l'adattamento e sostenere l'omeostasi, che può venire alterata dalla disfunzione di una componente scheletrica, artrodiale e miofasciale della struttura corporea e dei relativi elementi vascolari, linfatici e neurali (WHO, 2010). Si stanno accumulando sempre più le evidenze riguardo all'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico (TMO) nella gestione di condizioni muscolo-scheletri che quali la lombosacralgia (ad esempio, Licciardone et al., 2013a), l'emigrania cronica (Cerritelli et al., 2015a) e di specifiche popolazioni cliniche, come quella pediatrica (Cerritelli et al., 2015b). Nonostante gli effetti terapeutici del TMO, i meccanismi biologici che ne stanno alla base restano in gran parte sconosciuti. È quindi comprensibile il motivo per cui un certo numero di autori nel campo della scienza e della medicina convenzionale abbiano recentemente messo in discussione la plausibilità e l'efficacia clinica della terapia osteopatica, in particolare nel settore della pediatria.

Nel corso di un'iniziativa scaturita dalle pressioni che spingono l'osteopatia a dimostrarsi conforme alla EBP (Thomson et al., 2011), Kasiri-Martino & Bright (2016) hanno osservato all'interno di questa categoria professionale (anche se in base a uno studio qualitativo con un campione di piccole dimensioni, con  $n = 9$ ) una chiara polarizzazione nel mantenersi aderenti ai Principi Osteopatici (PO) (Ward, 1997), i quali tuttavia hanno subito diverse metamorfosi da quando sono stati enunciati per la prima volta dal fondatore, A.T. Still (Stark, 2013). Una delle coorti di questo studio era convinta che agire conformemente alla 'filosofia' dei PO fosse fondamentale nella cura del paziente e persino superiore alla scienza, mentre un'altra coorte riteneva che disporre di una ristretta base di evidenze fosse limitante per il progresso nell'professione osteopatica e che un approccio EBP fosse necessario al fine di mantenere la credibilità all'interno della professione sanitaria. È inoltre emerso che basarsi su evidenze aneddoti che è ritenuto inaccettabile per un sistema di principi osteopatici che deve fungere da guida per la migliore pratica professionale. Lewis (2012) ha recentemente evidenziato l'attuale ambiguità dei PO, sottolineando come da un lato A.T. Still pretendesse dai suoi studenti un approccio scientifico rigoroso, ma dall'altro si affidasse all'intuizione e alla chiaroveggenza come fattori guida fondamentali. Secondo Fryer (2008) e Thomson et al. (2014a, b), applicare i principi della medicina basata sulle evidenze per cercare di comprendere meglio in che modo i PO possano tradursi nella pratica osteopatica incoraggerebbe la pratica dell'osteopatia a livello ottimale.

È assiomatico che il senso del tatto svolge un ruolo cruciale nelle diagnosi e nei trattamenti osteopatici, oltre che nella creazione di un rapporto terapeutico con i pazienti. Tuttavia, ben poco è noto circa l'impatto del tocco sul sistema nervoso del paziente durante le procedure osteopatiche, per esempio rispetto alla modulazione del dolore, alla funzione del sistema nervoso autonomo (SNA) e all'elaborazione emotiva. Il senso del tatto ha un ruolo fondamentale nell'allevamento e

nell'attaccamento durante lo sviluppo (si veda la revisione di Walker and McGlone 2013), e in molte interazioni sociali e diadiche in età adulta, con un impatto positivo ben documentato sulla salute e sul benessere (House et al., 1988; Berscheid, 2003).

In questo studio prospettico ci proponiamo di esplorare e spiegare, alla luce dei recenti progressi nelle conoscenze sull'innervazione sensoriale della cute, gli effetti del tocco in un senso più ampio, laddove considereremo il 'tocco' come una sotto-modalità del "sistema somatosensoriale", un termine che indica una vasta gamma di recettori specializzati, di nervi periferici e di fasi di elaborazione centrale, sottesi alla trasduzione e all'elaborazione dei segnali somatosensoriali. Collettivamente, queste sotto-modalità sono asservite alla sensibilità, alla percezione e alle azioni conseguenti alla stimolazione della superficie corporea, o entrano in gioco durante l'attività muscolare. Le sensazioni cutanee sono essenzialmente multi modali e comprendono i sensi del tatto, della temperatura, del prurito e del dolore. Nel presente studio valutiamo come e perché la stimolazione dei sensi cutanei, in particolare durante le procedure terapeutiche perinatali comunemente impiegate nel campo dell'osteopatia, abbia effetti benefici quantificabili tanto sulla fisiologia quanto sulla psicologia del bambino. Ipotizziamo che l'impatto clinico del TMO sia in gran parte dovuto a un sistema di fibre nervose, individuato e descritto in tempi recenti, che rispondono al tocco delicato e che sono situate esclusivamente nella cute corporea dotata di peli.

## **2. L'importanza del tocco durante lo sviluppo**

Il tocco è un canale di comunicazione cruciale per la formazione del comportamento, un argomento che è stato affrontato per la prima volta nei classici studi di Harlow and Zimmermann (1958) e di Harlow and Harlow (1962a), i quali dimostrarono che l'assenza di tocco confortante induceva stress psicologico di lunga durata nelle scimmie. Il periodo neonatale, nel quale avviene un significativo neurosviluppo, è dunque un momento in cui tanto l'intensità quanto le modalità dell'interazione sociale si ripercuoteranno probabilmente in maniera considerevole sullo sviluppo e l'espressione del comportamento sociale in età adulta (Meredith, 2015; Porges and Furman, 2011). Gli effetti del tocco nella riduzione dello stress sono stati confermati in alcuni studi effettuati su roditori: quando i cuccioli di ratto ricevevano leccature e cure (grooming) dalle madri, una volta diventati adulti la loro risposta agli eventi stressanti risultava modificata in modo permanente (Champagne and Meaney, 2007; Menard et al., 2004). Questa dimostrazione che i livelli del tocco nel rapporto di affiliazione e allevamento tra la madre e la prole possono influire sui comportamenti nella vita adulta è stata ulteriormente confermata da Hellstrom et al. (2012) i quali hanno osservato che la prole adulta di madri che mettevano in atto livelli elevati di leccatura e cura dei cuccioli, in conseguenza di programmazione epigenetica, mostrava un aumento nei livelli di espressione del recettore dei glucocorticoidi e una riduzione delle risposte fisiologiche allo stress. Questo tipo di comportamento comprendente la leccatura e la cura viene effettuato su specifiche parti corporee del cucciolo, in particolare nella regione adiacente al rachide dorsale e su testa/orecchie. Gli studi dimostrano chiaramente che le interazioni tattili durante l'allevamento nel periodo neonatale hanno un impatto sulla successiva espressione del comportamento adulto, in quanto alterano la sensibilità ai neuropeptidi (p. es. all'ossitona e all'arginina vasopressina) e in tal modo influiscono sull'espressione di comportamenti quali l'affiliazione, l'aggressività, il comportamento socio-sessuale, il comportamento genitoriale e le risposte allo stress (Cushing and Kramer, 2005). La stretta vicinanza fisica tra i neonati e coloro che se ne occupano si traduce in un miglioramento della crescita e dello sviluppo, come misurato da una vasta gamma di indici fisiologici, comportamentali e neuropsicologici (Harlow and Harlow, 1962b; Spitz, 1945; Kuhn and Schanberg 1998). Viceversa, analizzando un enzima biomarcatore della crescita, che è un indice sensibile alla crescita dei tessuti, Schanberg and Field (1987) hanno osservato una correlazione tra il ridotto aumento di peso e il mancato contatto

fisico materno, indipendentemente dal fatto che la madre allattasse. Nei cuccioli con difficoltà di crescita questo biomarcatore aveva un valore basso, ma risultava a livelli normali in quelli che erano in contatto fisico con la madre. È interessante notare che gli autori osservarono un crollo dei livelli nel biomarcatore già dopo poche ore di separazione, e un ritorno alla normalità quando i cuccioli e le genitrici si ricongiungevano. Diversi autori (Kuhnet et al., 1990; Suchecki et al., 1993; van Oers et al., 1998) hanno dimostrato che, anche in assenza di leccamento materno e stimoli di grooming, questi effetti possono essere ottenuti mediante accarezzamento con una spazzola morbida – il che evidenzia l'importanza cruciale della stimolazione tattile (si veda anche la revisione di Walker and McGlone, 2013). Ulteriori evidenze riguardo l'impatto delle prime esperienze di vita sullo sviluppo del cervello emergono da uno studio di Baldini et al. (2013), i quali hanno dimostrato che il fattore di crescita insulino simile-1 (IGF-1) è un mediatore chiave per quanto attiene all'efficacia dell'accarezzamento simile al massaggio nel contrastare gli effetti negativi della separazione materna. I loro risultati suggeriscono che il meccanismo d'azione è probabilmente uguale a quello osservato nel leccamento e nel grooming, ovvero si traduce in un aumento significativo dell'espressione del recettore dei glucocorticoidi nell'ippocampo. Questi effetti si verificavano in vari organi corporei nei quali stava avendo luogo la differenziazione dei tessuti, compreso il cervello, inducendo a concludere che il contatto materno contribuisca alla crescita del cervello oltre che all'aumento di peso.

Osservando il comportamento madre-bambino nell'uomo, Stack and Muir (1990) hanno trovato che durante le interazioni faccia a faccia, un contatto avveniva nel ~ il 65% del tempo, il che, secondo gli autori, serve a ridurre lo stress e ad aumentare l'effetto positivo durante l'interazione (si veda anche Hertenstein et al., 2006). È interessante notare che risulta importante la qualità specifica del contatto, infatti i segni facciali di gratificazione, ovvero il sorriso del neonato, venivano indotti dall'accarezzamento e dal tocco delicato piuttosto che un tocco passivo (Jean et al., 2009; Pila and Muir, 1990, 1992). Nei neonati umani, come nei roditori, il contatto fisico da parte dei genitori è un regolatore chiave ai fini dell'attivazione fisiologica e comportamentale (Hofer, 1994). Ad esempio, è stato dimostrato che il tocco riduce la produzione di cortisolo attivata dallo stress, laddove livelli più bassi di cortisone risultano correlati con un maggiore sviluppo delle cellule nell'ippocampo, che incidono sulla funzione mnestica sia di breve che di lungo termine (Miles et al., 2006). Al fine di verificare se i comportamenti materni postnatali sono in grado di modificare le conseguenze negative causate dallo stress prenatale nei neonati umani, Sharp et al. (2012) hanno esaminato se l'accarezzamento da parte della madre durante le prime settimane postparto alterasse le associazioni tra la depressione prenatale e le risultanze fisiologiche e comportamentali nel periodo infantile. Gli autori hanno riscontrato che alti livelli di accarezzamento materno riducevano l'impatto negativo della depressione materna sull'indicatore della reattività emotiva del neonato, sia a livello fisiologico che comportamentale. Inoltre, elevati livelli di accarezzamento materno sono stati associati con una ridotta metilazione del gene recettore dei glucocorticoidi (Murgatroyd et al., 2015). Nel complesso, questi studi forniscono alcune iniziali evidenze relative agli esseri umani, stabilendo che il tocco delicato tipico dell'accarezzamento ha effetti benefici sullo sviluppo neurologico, analogamente a quanto osservato nei roditori come conseguenza del leccamento e del grooming, e forniscono una moderna interpretazione epigenetica nell'ambito del dibattito cultura/natura. Chiaramente, il contatto manuale è importante ai fini della crescita (Field et al., 1986, 2008).

### **3. Il tocco nelle terapie perinatali**

Il riconoscimento dei benefici del tocco delicato sui neonati può essere fatto risalire all'introduzione del massaggio nella Cina del II secolo a.C. Negli ultimi 50 anni, l'interesse e l'applicazione di varie forme di terapie manuali sono aumentati anche nel mondo occidentale, grazie all'ampio corpus di ricerche che dimostrano i benefici del tocco e della massoterapia nei periodi perinatali e postnatali

(Guzzetta et al., 2009; Procianoy et al., 2010; Harrison et al., 2000; Im et al., 2009). Tuttavia, anche se i presunti legami clinici tra il tocco e le cure perinatali sono stati studiati negli ultimi decenni, non si dispone ancora di dati solidi e i risultati restano contraddittori.

La marsupioterapia (KC), una tecnica utilizzata su bambini pretermine nella quale il bambino viene tenuto a diretto contatto cutaneo con uno dei genitori, riduce in modo affidabile la mortalità e morbilità nei neonati di basso peso alla nascita ma clinicamente stabili e viene quindi suggerita come alternativa alle cure neonatali convenzionali negli ambienti clinici dove le risorse sono limitate (Conde-Agudelo and Díaz-Rossello, 2014, 2016). Inoltre, Moore et al. (2012) hanno affermato che il contatto cutaneo immediatamente dopo la nascita risulta benefico per la salute delle madri e dei neonati, infatti aumenta i tassi di allattamento, stabilizza la temperatura del neonato e incoraggia l'attaccamento. In uno studio prospettico longitudinale ben progettato, Feldman et al. (2014) hanno infatti osservato che un intervento di KC per 14 giorni consecutivi produceva cambiamenti fisiologici e cognitivi positivi a lungo termine, tra i 6 mesi e i 10 anni, in confronto alle terapie standard in incubatrice. Gli autori sostengono che nell'uomo gli interventi basati sul contatto manuale nel periodo neonatale hanno un impatto positivo sull'organizzazione fisiologica e sul controllo comportamentale perduranti nelle fasi dello sviluppo, con importanti implicazioni nella gestione dei neonati prematuri.

Dal punto di vista della terapia manuale, le procedure di massaggio infantile si sono dimostrate utili nel ridurre i livelli di bilirubina transcutanea (Dalili et al., 2014), nel modificare lo spettro di potenza del segnale EEG globale (Guzzetta et al., 2011) e nell'influire sullo sviluppo del cervello, in particolare sullo sviluppo visivo (Guzzetta et al., 2009), inducendo a concludere che il massaggio può essere mediato da fattori endogeni specifici come l'IGF-1. A sostegno di questa affermazione, secondo quanto riportato da Field et al. (2008), i bambini pre-termine che ricevono 15 minuti di massaggio per 5 giorni consecutivi mostrano un aumento di peso rispetto ai controlli non trattati. In via complementare ai risultati precedentemente descritti in relazione ai roditori, l'aumento di peso è risultato positivamente correlato con i livelli di IGF-1. Inoltre, utilizzando una combinazione di stimolazione tattile e di stimolazione cinestesica (massaggio del corpo e movimenti passivi degli arti) per un periodo di 10 giorni, Scafidi et al. (1990) hanno riferito che, rispetto a un gruppo di controllo non trattato, i neonati prematuri trattati (GA = 31 settimane) mostravano in media un incremento quotidiano del peso del 47% maggiore e trascorrevano molto più tempo svegli e attivi nell'ambito delle osservazioni del comportamento sonno/veglia. A ciò si aggiunge che, in base alle misure effettuate secondo la scala Brazelton, i comportamenti motori, dell'abituamento e degli stati comportamentali relativi ai bambini trattati evidenziavano uno sviluppo notevolmente migliore per cui, in media, venivano dimessi 6 giorni prima rispetto ai loro coetanei non-trattati (con un risparmio di costi stimato in \$ 3K/neonato). Nel contesto del presente studio prospettico, è interessante sottolineare il commento degli autori: "Anche se questi dati confermano gli effetti positivi della stimolazione tattile/cinestesica, i meccanismi alla sua base rimangono sconosciuti." Di recente, Smith et al. (2014) hanno condotto uno studio randomizzato e controllato per studiare gli effetti cumulativi di un metodo di contatto manuale strutturato sul neurosviluppo neonatale in alti prematuri ospedalizzati (26-30 settimane di gestazione). Sebbene la dimensione del campione sia esigua, i risultati indicano evidenze positive a livello di adattamento ponderale, fisiologico e comportamentale. Nonostante gli studi di ricerca di base e le sperimentazioni cliniche abbiano ottenuto risultati positivi, nel 2004 una revisione sistematica della Cochrane ha concluso che le evidenze a sostegno dell'uso del massaggio sui neonati pretermine erano deboli nel conseguire risultati nello sviluppo, ad esempio nell'aumento ponderale, e che, dato il lungo tempo necessario per applicare l'intervento, era improbabile si rivelassero economicamente convenienti (Vickers et al., 2004).

Per quanto riguarda l'osteopatia, diversi studi clinici hanno recentemente dimostrato che i trattamenti osteopatici bisettimanali sono efficaci nel contesto dei neonati prematuri, e riducono in modo significativo la durata del ricovero (LOS) (Cerritelli et al., 2013, 2015b; Pizzolorusso et al., 2014). In effetti, due recenti revisioni sistematiche hanno concluso che, nonostante le piccole dimensioni del campione degli studi esaminati, il TMO è efficace nel ridurre la LOS dei neonati trattati, inducendo a

ipotizzare che l'osteopatia è un approccio sicuro, che potrebbe essere incluso nelle terapie neonatologiche routinarie (Lanaro et al., 2016; Bagagiolo et al., 2016). Viceversa, un'altra revisione sistematica, condotta su 17 studi clinici, ha concluso che l'efficacia del TMO nelle condizioni pediatriche resta ancora da dimostrare, soprattutto a causa del numero limitato degli studi effettuati e della loro bassa qualità metodologica (Posadzki et al. 2013). Infatti, mentre un recente studio ha comprovato ancora una volta la sicurezza dell'approccio osteopatico nei neonati estremamente prematuri, non sono stati osservati risultati clinicamente significativi per quanto concerne i movimenti generali spontanei (Raith et al., 2016).

Pertanto, nonostante alcuni risultati positivi, saranno chiaramente necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia clinica del TMO e delle altre terapie basate sul contatto manuale nella cura perinatale. Ad esempio, in letteratura si riscontra attualmente una grande variabilità rispetto alla frequenza e alla durata degli interventi, nonché al tipo di tocco somministrato. Al fine di definire le possibili limitazioni di tali interventi nei neonati pre-termine, sia sani sia affetti da patologie specifiche, sono necessari protocolli basati su ipotesi che consentano di ottenere una più profonda comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base dell'efficacia osservata (Lanaro et al., 2016).

#### **4. Ipotetici meccanismi alla base dell'efficacia del TMO/delle terapie di contatto manuale**

Dalle riflessioni sui possibili meccanismi d'azione del TMO sembrano emergere evidenze secondo cui il TMO modulerebbe le funzioni del sistema nervoso autonomo (SNA) (Henley et al., 2008; Giles et al., 2013; Ruffini et al., 2015) e ridurrebbe le citochine pro-infiammatorie. Il TMO è stato associato a una riduzione delle sostanze pro-infiammatorie sia in vitro (Meltzer and Standley, 2007) che in vivo (Licciardone et al., 2012; 2013b); ciò ne sottolinea il ruolo anti-infiammatorio, parzialmente confermato da recenti ricerche su base clinica (Degenhardt et al., 2014). Presumiamo che il TMO può ipoteticamente ridurre il rilascio di citochine e l'attività del sistema simpatico, creando una cascata di eventi fisiologici e neurobiologici che modulano i meccanismi infiammatori e neurovegetativi. Le evidenze preliminari basate sugli studi di laboratorio dimostrano l'effetto di tecniche osteopatiche specifiche sul potenziamento del sistema linfatico e immunitario (Schander et al., 2013, 2012), in particolare migliorando la conta dei leucociti e i livelli di interleuchina-8 (IL-8). Questi risultati sono stati confermati da ricerche più recenti condotte sull'uomo, che hanno riscontrato differenze significative nei livelli delle molecole del sistema immunitario, tra cui l'IL-8, nei gruppi sottoposti a TMO o a terapia simulata con tocco delicato (Walkowski et al., 2014), e da ricerche di base sull'animale, in cui l'accarezzamento simile al massaggio somministrato ai topi con la mano (ma non con una spazzola) determinava un potenziamento del sistema immunitario (Major et al., 2015). È quindi plausibile ipotizzare che il TMO possa anche avere un effetto sul profilo immunologico di specifiche citochine e leucociti presenti nella circolazione.

Anche se il presente articolo è focalizzato sul TMO, è tuttavia importante citare uno studio di Rapaport et al. (2012) che ha confrontato gli effetti del massaggio svedese ripetuto (bisettimanalmente - nello stesso dosaggio utilizzato negli studi clinici osteopatici sui neonati pretermine), e gli effetti di quello che gli autori consideravano una condizione di controllo - tocco delicato - su una serie di biomarcatori: ossitocina (OT), arginina-vasopressina (AVP), corticotropina (ACTH), cortisolo (CORT), marcatori fenotipici dei linfociti circolanti, e funzione citochinica stimolata dai mitogeni. Gli autori riferiscono robusti effetti cumulativi causati sia dal massaggio sia dalle condizioni di 'controllo' con il tocco delicato. Il gruppo sottoposto al massaggio bisettimanale risultava avere un potenziamento di OT, AVP, ACTH e cortisolo rispetto al gruppo a cui veniva somministrato bisettimanalmente il tocco delicato: tali cambiamenti perduravano per un intervallo di 3-4 giorni tra un trattamento e il successivo. È interessante notare, fatto sorprendente per gli autori del presente studio, che anche la condizione di

tocco delicato, comprendente un “accarezzamento delicato, sistematico e completo di un individuo per 45 minuti”, induceva anch’esso effetti positivi quantificabili sui parametri neuroendocrini e immunitari (Rapaport et al., 2012; si veda anche Diego et al., 2004). Il fatto che il tocco applicato bisettimanale dimostrasse un maggiore effetto moderatore sui livelli ormonali dello stress rispetto a quello somministrato una volta alla settimana evidenzia che quando si confrontano i risultati di tali studi è importante considerare gli effetti che può avere il “dosaggio”. È stato ripetutamente dimostrato che la stimolazione a bassa intensità dei nervi somatosensitivi cutanei, in particolare attraverso l’accarezzamento tattile, con il calore e con la pressione leggera, induce la liberazione di peptidi endogeni come l’OT e gli oppioidi, i quali promuovono il rilassamento e il benessere (Uvnäs-Moberg et al., 1996; Panksepp, 1988). Nei roditori, per esempio, è stato dimostrato che il massaggio dolce, l’accarezzamento e la manipolazione innescano la liberazione di OT a livello centrale e sono associati a un aumento della motivazione sociale nonché a una ridotta reattività fisiologica e comportamentale ai fattori di stress (Uvnäs-Moberg et al., 1996; Lund et al., 1999; Okabe et al., 2015). Analogamente, negli esseri umani il contatto cutaneo tra madre e bambino induce il rilascio di OT, riduce l’eccitazione fisiologica e aumenta l’interazione sociale (Uvnäs-Moberg et al., 2015). Nei primati non umani, il grooming sociale è stato collegato con il rilascio di endorfine, laddove la somministrazione di naloxone, antagonista degli oppioidi, aumentava in modo significativo la sollecitazione al grooming stesso (Keverne et al., 1989). A livello clinico, Bender et al. (2007) hanno osservato che una procedura di manipolazione spinale, in confronto alla manipolazione fittizia, produceva un significativo aumento dei livelli plasmatici di beta-endorfina. La liberazione avveniva rapidamente già entro 5 minuti di manipolazione.

Come si è visto sopra, sia il TMO che le altre terapie manuali richiedono, per definizione, che il professionista tocchi il corpo, pertanto a questo punto ci chiediamo: “cos’ha il contatto manuale di così speciale da risultare correlato, nel corso dei secoli, a un così elevato numero di osservazioni riguardo al suo valore terapeutico”?

Per la maggior parte delle persone, il senso del tatto è un senso discriminativo che, per esempio, permette di accorgersi quando una mosca si posa sul viso, oppure di distinguere la trama di una superficie che si sta toccando con la mano. Questa primarietà del tatto si riflette negli oggetti dei lavori di ricerca, infatti la maggior parte degli studi sui meccanocettori cutanei si concentrano sulla cute glabra delle mani o, in misura minore, sulle regioni periferiche del volto, forse rispecchiando l’importanza dell’azione di portare la mano alla bocca per nutrirsi o come primo comportamento esplorativo del neonato. Questo tipo di proprietà tattili si basano su un sistema a conduzione ‘veloce’ attraverso i nervi mielinizzati, necessario per le attività come la manipolazione di utensili o la rilevazione degli oggetti che entrano in contatto con il corpo, e collegato ai sistemi di controllo motorio che, a livello neurale, devono elaborare con precisione micrometrica le informazioni sensoriali afferenti ricevute dai meccanocettori ‘veloci’. Secondo scoperte relativamente recenti, tuttavia, (nell’uomo) esiste un sistema tattile ‘lento’ che dipende da una classe di fibre meccanosensibili amieliniche, a bassa soglia di attivazione, denominate afferenze c-tattili (CT), incapaci di fornire qualsiasi informazione discriminativa a causa della lenta velocità di conduzione delle fibre di tipo c. (La Fig. 1 illustra i due tipi di tocco e in che modo un tocco ‘simile a quello della prensione’ e un tocco di accarezzamento delicato attivano selettivamente il 1° o il 2° sistema tattile). Le CT sono state trovate solo nella cute dotata di peli, ovvero nell’intera superficie cutanea a eccezione della pelle glabra dei palmi delle mani e dei piedi, e si ipotizza che possano codificare le proprietà piacevoli e affiliative del tatto (Nordin, 1990; Vallbo et al., 1993, 1999; McGlone et al., 2012, 2014). Qui suggeriamo che il meccanismo neurobiologico alla base degli effetti terapeutici delle procedure di cura basate sul contatto manuale come il TMO coinvolga, in misura più o meno larga, le fibre CT.

## 5. Un presunto ruolo delle fibre CT nel TMO

La presenza di fibre nervose meccanosensitive amieliniche 'lente' nella cute - in contrasto con quelle meccano sensitive mieliniche 'veloci' che vengono generalmente considerate asservite al senso del tatto - è stata scoperta per la prima volta nel gatto da Zotterman negli anni Trenta (Zotterman, 1939). Queste afferenze tattili di tipo C (CT) sono state successivamente osservate in tutti i mammiferi finora studiati, ma fino a tempi molto recenti, non erano entrate nel 'lessico somatosensoriale', che tradizionalmente riconosce solo 4 sotto-modalità di sensibilità cutanea; il tatto, la temperatura, il dolore e il prurito. Tra queste, si è sempre pensato che il tatto dipendesse unicamente dalle fibre di tipo A-beta, mieliniche e a conduzione veloce, mentre si riteneva che le sottili fibre mieliniche A-delta e la fibre amieliniche di tipo C codificassero solo la nocicezione, il prurito e la termocezione. La scoperta di fibre CT che rispondono in modo ottimale ai movimenti di accarezzamento a bassa velocità, come lo spazzolamento delicato, ha aggiunto alla somatosensorialità una quinta sotto-modalità che viene attualmente sempre più riconosciuta (Vallbo et al., 1999; McGlone et al., 2014). La risposta di queste fibre è anche sensibile alla temperatura, infatti si attivano mostrando una preferenza per stimoli a temperatura cutanea, rispetto a stimoli più caldi o più freddi (Ackerley et al., 2014). Per quanto concerne in particolare il sistema delle fibre CT, gli stimoli a bassa velocità e di bassa intensità che attivano nella massima misura il nervo afferente primario, come dimostrato dalle registrazioni effettuate durante gli studi di microneurografia, sono proprio gli stimoli caratterizzati dalle velocità e intensità che risultano più piacevoli durante gli studi psicofisici sul tocco affettivo (Essick et al., 1999, 2008; Loken et al., 2009) e che determinano una ridotta eccitazione neurovegetativa (Fairhurst et al., 2014). La Fig. 2 illustra il rapporto tra la frequenza di attivazione delle fibre CT in risposta a un tocco di accarezzamento a diverse velocità e la risposta soggettiva al leccamento - si noti la somiglianza delle funzioni di risposta a U rovesciata.

È interessante notare che le terapie basate sul contatto manuale, come quelle osteopatiche, giudicate un intervento piuttosto piacevole dalla maggior parte di noi, sfruttano nel senso più ampio molti di questi stimoli che sollecitano le CT. Per quanto attiene all'efficacia clinica del TMO, la potenza della stimolazione tattile delle CT risulta ben correlata con la parte del corpo che viene toccata, oltre che con il tipo di tocco (dinamico, statico, grande/piccola forza). Sulla base di uno studio di visualizzazione genetica effettuato sui roditori, le CLTMS (leCT del roditore) risultano densamente distribuite sulla superficie dorsale del dorso, sulla testa e sulle orecchie, mentre sono più scarse negli arti distali e, come indicato anche da studi psicofisici e di neuroimaging sull'uomo, sono assenti nei siti dove la cute è glabra (Liu et al. 2007; Li et al., 2011). L'accarezzamento delicato è associato a una sensazione di piacere, ed è visto anche in comportamenti sociali più complessi come il corteggiamento, il grooming e le cure materne, ma il meccanismo neurobiologico che regola la risposta in vivo è stato studiato solo di recente. Sperimentando sui topi, Vrontou et al. (2013) hanno osservato che l'accarezzamento delicato attiva una popolazione di neuroni MRGPRB4+ che innervano esclusivamente la cute pelosa e che l'attivazione di questi neuroni attraverso un recettore geneticamente codificato sensibile ai farmaci agisce come un rinforzo positivo in un test condizionato sulla preferenza di luogo. In un recente studio psicofisico, in cui i partecipanti venivano toccati (con un tocco che stimolava o non stimolava le CT) e dovevano contestualmente guardare spezzoni di filmati e giudicare quanto ritenessero quel tocco piacevole per la persona che lo riceveva, i punteggi di piacevolezza erano più alti quando il tocco avveniva alla velocità preferita dalle fibre CT rispetto a quando era statico o più veloce (Walker and McGlone 2014). Inoltre, analogamente ai risultati riscontrati sui roditori, l'apprezzamento era topograficamente dipendente, con giudizi più alti quando venivano toccati i siti corporei prossimali (schiena e spalle) rispetto ai siti più distali (avambraccio e palmo). In linea con l'homunculus somatosensoriale (Penfield and Boldrey, 1937 Fig. 3A), che rappresenta anatomicamente la densità d'innervazione dei meccanoceettori a conduzione veloce e a bassa soglia d'attivazione, e in conformità con la proiezione delle fibre CT sulla corteccia dorsale



posteriore dell'insula, una parte paralimbica del cervello emotivo, proponiamo l'esistenza di un homunculus 'affettivo' situato nella corteccia insulare, preposto a mappare le proprietà edoniche del tocco delicato, in base all'ipotizzata maggiore densità d'innervazione delle fibre CT nelle parti corporee più prossimali (Fig. 3B).

Una proprietà cruciale delle fibre C in quanto classe di afferenze somatosensoriali è il loro influsso sull'affetto e l'emozione, molto ben riconosciuta per le fibre C più comunemente descritte, che codificano il dolore e prurito. Pertanto, le fibre CT sono preposte a segnalare al sistema nervoso centrale le informazioni di natura affettiva, fornendo il substrato neurobiologico per gli aspetti edonici positivi del tocco delicato (Olausson et al., 2008; McGlone et al., 2014). Gli studi di neuroimaging condotti su pazienti neuropatici che hanno perso tutti i nervi tattili 'veloci' del primo tipo, in confronto con controlli sani, hanno dimostrato che il tocco delicato dell'accarezzamento applicato sulla cute pelosa (dove sono abbondanti le fibre CT), ma non sulla cute dei palmi (dove non sono state rilevate fibre CT), produce in modo affidabile l'attivazione della corteccia posteriore dell'insula (interocettiva) e della corteccia orbitofrontale (gratificazione) in contrapposizione con la corteccia somatosensoriale primaria (McGlone et al. 2012; Olausson et al. 2002). Qui, insieme alle altre afferenze termiche, nocicettive e del prurito mediate dalle altre fibre di tipo C, si ritiene possano contribuire alla rappresentazione della condizione fisica del corpo a livello centrale (Craig, 2002, 2015; Bjornsdotter et al., 2010). Dal punto di vista della gratificazione, il vantaggio del tocco delicato non sta soltanto nel determinare lo stato affettivo, ma anche nel beneficio psicofisiologico più centrato sul corpo. Infatti, in un recente articolo D'Alessandro et al. (2016) hanno ipotizzato che il "paradigma interocettivo", un quadro teorico che spiega le possibili reciproche correlazioni della storia clinica del paziente con i segni e sintomi ad essa associati nella pratica clinica, sia mediato dalle afferenze CT che possono intervenire inducendo stati di sensitizzazione, a tutti i livelli, attraverso le vie interocettive.

## 6. Ricerche future

I neonati prematuri sono esposti a un ambiente non biologico, estraneo e potenzialmente pericoloso in confronto alla sicurezza e alla protezione fornita dall'utero - e ciò in un momento cruciale del neurosviluppo, quando il cervello intraprende una crescita esponenziale senza precedenti (per una recente revisione, si veda Silbereis et al., 2016). Anche se attualmente le unità di terapia intensiva neonatali (UTIN) si adoperano per fornire condizioni ambientali il più possibile naturali per il neonato pretermine, poiché è assodato che hanno un impatto positivo sulla maturazione del cervello e sugli esiti neurocomportamentali, non viene ancora apprezzata e compresa appieno l'importanza di una continua stimolazione fisica cutanea ai fini della prognosi dei neonati, nei termini degli esiti neurocomportamentali nel breve e lungo termine (Meaney, 2001; Smith, 2012). Se si considera la manipolazione terapeutica intenzionale dei neonati pretermine presso le UTIN, per esempio quando vengono sottoposti al TMO, la maggior parte del contatto manuale che essi ricevono è di tipo procedurale, e in realtà i neonati alti prematuri (GA <30) molto spesso ricevono stimoli tattili estremamente esigui, a tutti i livelli (Smith, 2012). Suomi (2011) ha condotto uno studio in cui alcuni neonati di scimmie Rhesus venivano separati dalla madre tramite uno schermo trasparente (una situazione simile a quella dell'incubatrice per i neonati) che consentiva loro di vedere, sentire e odorare la madre, ma non di toccarla, riscontrando un'attivazione cronica dell'asse HPA. Soltanto grazie all'introduzione di rapporti che prevedevano il contatto fisico tra pari questi cuccioli sono poi riusciti a svilupparsi normalmente. Un altro esempio del costo della separazione di un neonato dalla madre è stato riferito da Bystrova (2009), che ha osservato come, in molte parti del mondo, persiste l'uso di separare madre e bambino dopo la nascita. Lo studio è stato condotto su 176 coppie madre-neonato, randomizzate in quattro gruppi sperimentali: i) i neonati venivano collocati in contatto cutaneo con la madre dopo la nascita, ii) i neonati venivano vestiti e posti tra le braccia delle madri

dopo la nascita, iii) i neonati venivano tenuti nella nursery dopo la nascita e anche durante la permanenza delle madri nel reparto maternità, e iv) i neonati venivano tenuti nella nursery dopo la nascita. Dopo un anno, soltanto nel gruppo che aveva sperimentato il contatto cutaneo per 25-120 minuti dopo la nascita si evidenziava una ricaduta positiva sull'interazione madre-bambino, rispetto ai gruppi sottoposti alla separazione. Attualmente vi sono evidenze schiaccianti a favore del ruolo importante che il contatto fisico svolge durante lo sviluppo pre e post-termine, tuttavia nel caso dei pretermine, pur se vengono tenuti in vita dall'incubatrice, non si tiene in debito conto la misura in cui la mancanza di stimolazione tattile 'appropriata'; incide sullo sviluppo del cervello (e non bisogna dimenticare gli stimoli olfattivi, uditivi, vestibolari e gustativi che il feto riceve nel grembo materno). L'incubatrice non è cambiata molto dal 1870, quando è stata inventata dal medico Stéphane Tarnier il quale aveva scoperto che se i neonati prematuri venivano mantenuti in isolamento, con appropriati regimi igienici, adeguati protocolli alimentari e un'atmosfera calda e umida, i tassi di mortalità dei neonati di peso inferiore a 2 kg si riducevano dal 98% al 23%. Poiché questo articolo verte sul tocco, e in particolare sul tocco che attiva le fibre CT, si sottolinea che, nel complesso, le UTIN non devono concentrarsi soltanto sul mantenimento in vita del corpo fisico, ma devono riconoscere che lo stato mentale del neonato è altrettanto importante. In uno studio sui neonati pretermine (<26 settimane) Johnson et al. (2010) hanno osservato un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (ASD) nella media infanzia, potenzialmente legati a uno sviluppo cerebrale anormale in questa popolazione. Più recentemente, Kuzniewicz et al. (2014) hanno evidenziato che i disturbi ASD erano circa 3 volte più frequenti nei neonati pretermine <27 settimane, rispetto ai neonati a termine, commentando che quanto minore è il numero di settimane di gestazione rispetto al normale tanto maggiore è il rischio di ASD. La presunta correlazione con le fibre CT deve essere sottoposta a ulteriori rigorosi studi randomizzati e controllati da svolgersi presso le UTIN.

## 7. Conclusione

Da molto tempo nell'ambito delle CAM vengono riconosciuti gli effetti terapeutici del contatto manuale, riconosciuto benefico in molti interventi di terapia manipolativa (Terry et al., 2012; Lanaro et al., 2016; Franke et al., 2015). Come abbiamo visto, il senso del tatto svolge un ruolo fondamentale nell'allevamento e nell'attaccamento durante lo sviluppo, e in molte interazioni sociali e diadiche nell'età adulta, con un impatto positivo ben documentato sulla salute e sul benessere (House et al., 1988; Berscheid, 2003). Le osservazioni di Spitz riguardo all'importanza del tocco nella prima infanzia (Spitz, 1945, 1946) già evidenziavano che "all'inizio del nostro secolo, in uno dei più importanti orfanotrofi tedeschi il tasso di mortalità dei bambini nel primo anno di vita è pari al 71,5%" (Spitz 1945 p.1). Per questi bambini si provvedeva a soddisfare 'tutte' le necessità di base, ovvero venivano tenuti puliti, ben nutriti e al caldo, ma mancavano il contatto fisico, le coccole e le carezze. Spitz concluse che la loro capacità di sopravvivenza era inibita dall'assenza di tocco, e ciò ne impediva lo sviluppo fisico ed emotivo. In base alle evidenze riportate in una serie di approcci e studi di ricerca, ipotizziamo che il TMO potrebbe ridurre la liberazione di citochine e l'attività simpatica, creando una cascata di eventi biologici e neurologici addetti alla modulazione dei meccanismi infiammatori e neurovegetativi. Estrapolando da ciò che ora sappiamo circa le proprietà funzionali delle fibre CT, suggeriamo che i benefici riscontrati dopo l'applicazione dei tipi di manipolazione delicata, tipicamente somministrati ai neonati pre-termine durante il TMO, potrebbero essere in parte dovuti alla stimolazione selettiva di tali afferenze cutanee e, di conseguenza, potrebbero svolgere un ruolo cruciale e significativo nella cura perinatale.

Addivenire a una comprensione certa riguardo all'impatto, al tipo e alla qualità del tocco da usare in ambito clinico creerà opportunità per la ricerca e la terapia. Si può sostenere che l'efficacia delle specifiche modalità di contatto è diversificata e dipende dall'età della popolazione bersaglio (alta,

moderata o bassa prematurità) o dalla condizione clinica. Dal punto di vista della ricerca, sosteniamo che studiare il ruolo dei diversi tipi di tocco porterà luce sugli effetti fisiologici che la terapia può indurre sulla funzione cerebrale e lo sviluppo, sulla velocità di conduzione nervosa, sulla variazione dei biomarcatori e sulla modulazione del dolore dei neonati pre-termine. I risultati di questa ricerca potrebbero aprire nuove strade per la cura multimodale dei neonati pre-termine, integrando nelle cure mediche convenzionali il tocco basato sul lento accarezzamento che attiva le fibre CT. L'attuale incompleta conoscenza dei correlati sottesi alla terapia osteopatica basata sul contatto manuale può essere teoricamente migliorata dalle evidenze che stanno emergendo nel campo delle neuroscienze. Tuttavia, più approfondite ricerche sono necessarie per comprendere a pieno gli effetti biologici e clinici delle terapie osteopatiche nel campo della neonatologia.

# Ulteriori informazioni

---

## **Fonti di finanziamento**

McGlone e Walker sono stati finanziati da una borsa assegnata dal Leverhulme TrustProject, RPG-2013-058. Cerritelli & Esteves non hanno ricevuto alcun sostegno economico per questo progetto.

# Bibliografia

---

- Ackerley, R., Backlund Wasling, H., Liljencrantz, J., Olausson, H., Johnson, R.D., Wessberg, J., 2014. Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *J. Neurosci.* 34 (8), 2879–2883, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2847-13.2014>.
- Bagagiolo, D., Didio, A., Sbarbaro, M., Priolo, C.G., Borro, T., Farina, D., 2016. Osteopathic manipulative treatment in pediatric and neonatal patients and disorders: clinical considerations and updated review of the existing literature *Am. J. Perinatol.* 33 (11), 1050–1054.
- Baldini, S., Restani, L., Baroncelli, L., Coltelli, M., Franci, R., Cenni, M., Maffei, L., Beradi, N., 2013. Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role for insulin-like growth factor 1. *J. Neurosci.* 33 (28), 11715–11723.
- Bender, T., Nagy, G., Barna, I., Tefner, I., Kádas, E., Géher, P., 2007. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur. J. Appl. Physiol.* 100, 371–382.
- Berscheid, E., 2003. The human's greatest strength: other humans. In: Staudinger, U.M. (Ed.), *A Psychology of Human Strengths: Fundamental Questions and Future Directions for a Positive Psychology*. American Psychological Association, Washington D.C.
- Björnsdotter, M., Morrison, I., Olausson, H., 2010. Feeling good: on the role of C fiber mediated touch in interoception. *Exp. Brain Res.* 207 (3–4), 149–155, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2408-y>.
- Bystrova, K., 2009. Novel mechanism of human fetal growth regulation: A potential role of lanugo, vernix caseosa and a second tactile system of unmyelinated low-threshold C-afferents. *Med. Hypotheses* 72 (2), 143–146.
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Ciardelli, F., La Mola, E., Cozzolino, Renzetti, V., D'Incecco, C., Fusilli, C., Sabatino, P., Barlafante, G., 2013. Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 13, 65, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-65>.
- Cerritelli, F., Ginevri, L., Messi, G., Caprari, E., Di Vincenzo, M., Renzetti, C., Cozzolino, V., Barlafante, G., Foschi, N., Provinciali, L., 2015a. Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 23 (2), 149–156.
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., Cozzolino, V., D'Orazio, M., Lupacchini, M., Marinelli, B., Accorsi, A., Lucci, C., Lancellotti, J., Ballabio, S., Castelli, C., Molteni, D., Besana, R., Tubaldi, L., Perri, F.P., Fusilli, P., D'Incecco, C., Barlafante G., 2015b. A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms. *PLoS One* 10 (5), e0127370.
- Champagne, F.A., Meaney, M.J., 2007. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behav. Neurosci.* 121, 1353–1363.
- Conde-Agudelo, A., Díaz-Rossello, J.L., 2014. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 22 (April(4)), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002771.pub3> (CD002771).
- Conde-Agudelo, A., Díaz-Rossello, J.L., 2016. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Libr.* Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655–666, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn894>.
- Craig, A.D., 2015. *How Do You Feel?: An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self*. Princeton University Press, Princeton and Oxford.
- Cushing, B.S., Kramer, K.M., 2005. Mechanisms underlying epigenetic effects of early social experience: the role of neuropeptides and steroids. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 1089–1105.
- D'Alessandro, G., Cerritelli, F., Cortelli, P., 2016. Sensitization and interoception as key neurological concepts in osteopathy and other manual medicines. *Front. Neurosci.* 10 (2016).
- Dalili, H., Sheikhi, S., Shariat, M., Haghazarian, E., 2016. Effects of baby massage on neonatal jaundice in healthy Iranian infants: a pilot study. *Infant Behav. Dev.* 42 (February), 22–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infbeh.2015.10.009> (Epub 2015 Nov 29).
- Degenhardt, B.F., Johnson, J.C., Fossum, C., Andicochea, C.T., Stuart, M.K., 2014. Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain. *J. Spinal Disord. Tech.*, <http://dx.doi.org/10.1097/bsd.0000000000000231> (Epub ahead of print).
- Diego, M.A., Field, T., Sanders, C., Hernandez-Reif, M., 2004. Massage therapy of moderate and light pressure and vibrator effects on EEG and heart rate. *Int. J. Neurosci.* 114, 31–44.
- Essick, G.K., James, A., McGlone, F.P., 1999. Psychophysical assessment of the affective components of non-painful touch. *Neuroreport* 10, 2083–2087.
- Essick, G., McGlone, F.P., Dancer, C., Fabricant, D., Ragin, Y., Phillips, N., Jones, T., Guest, S., 2008. Quantitative assessment of pleasant touch. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34 (2), 192–203.
- Fairhurst, M.T., Löken, L., Grossmann, T., 2014. Physiological and behavioral responses reveal 9-month-old infants' sensitivity to pleasant touch. *Psychol. Sci.* 25 (5), 1124–1131, <http://dx.doi.org/10.1177/0956797614527114>.

Feldman, R., Rosenthal, Z., Eidelman, A.I., 2014. Maternal-preterm skin-to-skin contact enhances child physiologic organization and cognitive control across the first 10 years of life. *Biol. Psychiatr.* 75 (1), 56-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.012>.

Field, T., Schanberg, S., Scafidi, F., Bauer, C.R., Vega-Lahr, N., Garcia, R., Nystrom, J., Kuhn, C., 1986. Tactile stimulation effects on preterm neonates. *Pediatrics* 77, 654-658.

Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Dieter, J., Kumar, A., Schanberg, S., Kuhn, C., 2008. Insulin & insulin like growth factor-1 increased in preterm neonates following massage therapy. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 29, 463-466.

Franke, H., Fryer, G., Ostelo, R.W., Kamper, S.J., 2015. Muscle energy technique for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (CD009852).

Fryer, G., 2008. Special issue: osteopathic principles. *Int. J. Osteopath. Med.* 16 (1) (1e2).

Giles, P.D., Hensel, K.L., Pacchia, C.F., Smith, M.L., 2013. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J. Altern. Complement. Med.* 19, 92-96.

Guzzetta, A., Baldini, S., Bancale, A., et al., 2009. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J. Neurosci.* 29, 6042-6051.

Guzzetta, A., D'Acunto, M.G., Carotenuto, M., Berardi, N., Bancale, A., Biagioni, E., Boldrini, A., Ghirri, P., Maffei, L., Cioni, G., 2011. The effects of preterm infant massage on brain electrical activity. *Dev. Med. Child Neurol.* 53 (September (Suppl. 4)), 46-51.

Harlow, H.F., Harlow, M.K., 1962a. The effect of rearing conditions on behavior. *Bull. Menninger Clin.* 26 (5), 213-224.

Harlow, H.F., Harlow, M.K., 1962b. Social deprivation in monkeys. *Sci. Am.* 207, 136-146.

Harlow, H.F., Zimmermann, R.R., 1958. The development of affective responsiveness in infant monkeys. *Proc. Am. Philos. Soc.* 102, 501-509.

Harrison, L., Williams, A.K., Berbaum, M.L., Stem, J.T., Leeper, J., 2000. Physiologic and behavioral effects of gentle human touch on preterm infants. *Res. Nurs. Health* 23, 435-446.

Henley, C.E., Ivins, D., Mills, M., Wen, F.K., Benjamin, B.A., 2008. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopath. Med. Prim. Care* 2 (7).

Hellstrom, I.C., Dhir, S.K., Diorio, J.C., Meaney, M.J., 2012. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signaling cascade. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367 (1601), 2495-2510.

Hertenstein, M.J., Keltner, D., App, B., Bulleit, B.A., Jaskoka, A.R., 2006. Touch communicates distinct emotions. *Emotion* 6 (3), 528-533.

Hofer, M.A., 1994. Early relationships as regulators of infant physiology and behavior. *Acta Paediatr.* 83 (s397), 9-18.

House, J.S., Landis, K.R., Umberson, D., 1988. Social relationships and health. *Science* 241, 540-545.

Im, H., Kim, E., Cain, K.C., 2009. Acute effects of Yakson and gentle human touch on the behavioral state of preterm infants. *J. Child Health Care* 13, 212-226.

Jean, A.D., Stack, D.M., Fogel, A., 2009. A longitudinal investigation of maternal touching across the first 6 months of life: age and context effects. *Infant Behav. Dev.* 32, 344-349.

Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., 2010. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J. Pediatr.* 156 (4), 525-531.

Kasiri-Martino, H., Bright, P., 2016. Osteopathic educators' attitudes towards osteopathic principles and their application in clinical practice: a qualitative inquiry. *Man Ther.* 21, 233-240.

Keverne, E.B., Martensz, N.D., Tuite, B., 1989. Beta-endorphin concentrations in cerebrospinal fluid of monkeys are influenced by grooming relationships. *Psychoneuroendocrinology* 14 (1), 155-161.

Kuhn, C.M., Schanberg, S.M., 1998. Responses to maternal separation: Mechanisms and mediators. *Int. J. Dev. Neurosci.* 16, 261-270.

Kuhn, C.M., Pauk, J., Schanberg, S.M., 1990. Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev. Psychobiol.* 23 (5), 395-410.

Kuzniewicz, M., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E.M., Armstrong, M.A., Croen, L.A., 2014. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J. Pediatr.* 164 (1), 20-25.

Lanaro, D., Ruffini, N., Manzotti, A., Lista, G., 2016. Osteopathic manipulative treatment in the management of preterm infants: a systematic review. *Medicine (in press)*.

Lewis, J., 2012. A. T. Still: from the dry bone to the living man. Gwynedd, Wales: Dry Bone Press of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol. Med.* 13, 269-277.

Li, L., Rutlin, M., Abaira, V.E., Cassidy, C., Kus, L., Gong, S., Jankowski, M.P., Luo, W., Heintz, N., Koerber, H.R., Woodbury, C.J., Ginty, D.D., 2011. The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons. *Cell* 147, 1615-1627.

Licciardone, J.C., Kearns, C.M., Hodge, L.M., Bergamini, M.V., 2012. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC trial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 112, 596-605.

Licciardone, J.C., Minotti, D.E., Gatchel, R.J., Kearns, C.M., Singh, K.P., 2013a. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann. Fam. Med.* 11 (2), 122-129.

Licciardone, J.C., Kearns, C.M., Hodge, L.M., Minotti, D.E., 2013b. Osteopathic manual treatment in patients with diabetes mellitus and comorbid chronic low back pain: subgroup results from the OSTEOPATHIC trial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 113, 468-478.

Liu, Q., Vrontou, S., Rice, F.L., Zylka, M.J., Dong, X., Anderson, D.J., 2007. Molecular genetic visualization of a rare subset of unmyelinated sensory neurons that may detect gentle touch. *Nat. Neurosci.* 10, 946-948.

Loken, L.S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., Olausson, H., 2009. Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nat. Neurosci.* 12, 547-548.

Lund, I., Lundeberg, T., Kurosawa, M., Uvnäs-Moberg, K., 1999. Sensory stimulation (massage) reduces blood pressure in unanaesthetized rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* 78 (1), 30-37, [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1838\(99\)00055-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1838(99)00055-7).

Major, B., et al., 2015. Massage-like stroking boosts the immune system in mice. *Sci. Rep.* 5, 10913.

McGlone, F., Olausson, H., Boyle, J.A., Jones-Gotman, M., Dancer, C., Guest, S., Essick, G., 2012. Touching and feeling: differences in pleasant touch processing between glabrous and hairy skin in humans. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1782-1788.

McGlone, F., Wessberg, J., Olausson, H., 2014. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 82, 737-755.

Meaney, M.J., 2001. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1161-1192.

Meltzer, K.R., Standley, P.R., 2007. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 107, 527-536.

Menard, J.L., Champagne, D.L., Meaney, M.J.P., 2004. Variations of maternal care differentially influence 'fear' reactivity and regional patterns of cFos immunoreactivity in response to the shock-probe burying test. *Neuroscience* 129 (2), 297-308.

Meredith, R.M., 2015. Sensitive & critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neurodevelopmental disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 50, 180-188.

Miles, R., Cowan, F., Glover, V., Stevenson, J., Modi, N., 2006. A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants. *Early Hum. Dev.* 82, 447-455.

Moore, E.R., Anderson, G.C., Bergman, N., Dowswell, T., 2012. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003519.pub3> (CD003519).

Murgatroyd, C., Quinn, J.P., Sharp, H.M., Pickles, a, Hill, J., 2015. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene. *Transl. Psychiatr.* 5 (5), e560, <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.140>.

Nordin, M., 1990. Low-threshold mechanoreceptive and nociceptive units with unmyelinated (C) fibres in the human supraorbital nerve. *J. Physiol.* 426, 229-240.

Okabe, S., Yoshida, M., Takayanagi, Y., Onaka, T., 2015. Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neurosci. Lett.* 600, 22-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.05.055>.

Olausson, H., Lamarque, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., et al., 2002. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat. Neurosci.* 5 (9), 900-904, <http://dx.doi.org/10.1038/nn896>.

Olausson, H., Cole, J., Rylander, K., McGlone, F., Lamarque, Y., Wallin, B.G., Kramer, H., Wessberg, J., Elam, M., Bushnell, M.C., Vallbo, A., 2008. Functional role of unmyelinated tactile afferents in human hairy skin: sympathetic response and perceptual localization. *Exp. Brain Res.* 184, 135-140.

Panksepp, J., 1988. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford University Press, New York.

Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389-443.

Pizzolorusso, G., Cerritelli, F., Accorsi, A., Lucci, C., Tubaldi, L., Lancellotti, J., Barlafante, G., Renzetti, C., D'Incecco, C., Perri, F.P., 2014. The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: results from a RCT. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2014, 243539.

Porges, S.W., Furman, S.A., 2011. The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: A polyvagal perspective.

Posadzki, P., Lee, M.S., Ernst, E., 2013. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: a systematic review. *Pediatrics*, peds-2012.

Procianoy, R.S., Mendes, E.W., Silveira, R.C., 2010. Massage therapy improves neurodevelopment outcome at two years corrected age for very low birth weight infants. *Early Hum. Dev.* 86, 7-11.

Raith, W., Marschik, P.B., Sommer, C., Maurer-Fellbaum, U., Amhofer, C., Avian, A., Löwenstein, E., Soral, S., Müller, W., Einspieler, C., Urlesberger, B., 2016. General movements in preterm infants undergoing craniosacral therapy: a randomised controlled pilot-trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 13 (January (16)), 12.

Rapaport, M.H., Schettler, P., Bresee, C., 2012. A preliminary study of the effects of repeated massage on hypothalamic-pituitary-adrenal and immune function in healthy individuals: a study of mechanisms of action and dosage. *J. Alt. Comp. Med.* 18 (8), 789-797.

Ruffini, N., D'alessandro, G., Mariani, N., Pollastrelli, A., Cardinali, L., Cerritelli, F., 2015. Variations of high frequency

parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front. Neurosci.* 9, 272.

Scafidi, F.A., Field, T.M., Schanberg, S.M., Bauer, C.R., Tucci, K., et al., 1990. Massage stimulates growth in preterm infants: a replication. *Infant Behav. Dev.* 13 (2), 167–188.

Schanberg, S.M., Field, T.M., 1987. Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Dev.* 58 (6), 1431–1447.

Schander, A., Downey, H.F., Hodge, L.M., 2012. Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 237 (1), 58–63, <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2011.011220>.

Schander, A., Padro, D., King, H.H., Downey, H.F., Hodge, L.M., 2013. Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat. Res. Biol.* 11 (4), 219–226, <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2012.0021>.

Sharp, H., Pickles, A., Meany, M., Marshall, K., Tibu, F., Hill, J., 2012. Frequency of infant stroking reported by mothers moderates the effect of prenatal depression on infant behavioural and physiological outcomes. *PLoS One* 7 (10), e45446, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045446>.

Silbereis, J.C., Pochareddy, S., Zhu, Y., Li, M., Sestan, N., 2016. The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron* 89, 248–268.

Smith, J.R., McGrath, J., Brotto, M., Inder, T., 2014. A randomized-controlled trial pilot study examining the neurodevelopmental effects of a 5-week M Technique intervention on very preterm infants. *Adv. Neonatal. Care* 14 (3), 187–200.

Smith, J., 2012. Comforting touch in the very preterm hospitalized infant. *Adv. Neonatal. Care* 12 (6), 349–365.

Spitz, R., 1945. *Hospitalism: An Inquiry into the Genesis of Psychiatric Conditions in Early Childhood*. Yale University Press, New Haven, CT.

Spitz, R.A., 1946. Hospitalism: a follow-up report. In: Eissler, R.S. (Ed.), *The Psychoanalytic Study of the Child*, Vol. II. International Universities Press, New York.

Stack, D.M., Muir, D.W., 1990. Tactile stimulation as a component of social interchange—new interpretations for the still-face effect. *Br. J. Dev. Psychol.* 8, 131–145. Stack, D.M., Muir, D.W., 1992. Adult tactile stimulation during face-to-face interactions modulates five-month-olds' affect and attention. *Child Dev.* 63, 1509–1525.

Stark, J.E., 2013. An historical perspective on principles of osteopathy. *Int. J. Osteopath. Med.* 16 (1), 3–10.

Suchecky, D., Rosenfeld, P., Levine, S., 1993. Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat: the roles of feeding and stroking. *Dev. Brain Res.* 75 (2), 185–192.

Suomi, S.J., 2011. Risk, resilience and gene-environment interplay in primates. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 20 (4), 289–297.

Terry, R., Perry, R., Ernst, E., 2012. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. *Clin. Rheumatol.* 31 (1), 55–66.

Thomson, O.P., Petty, N.J., Moore, A.P., 2011. Clinical reasoning in osteopathy—more than just principles? *Int. J. Osteopath. Med.* 14, 71–76.

Thomson, O.P., Petty, N.J., Moore, A.P., 2014a. A qualitative grounded theory study of the conceptions of clinical practice in osteopathy e a continuum from technical rationality to professional artistry. *Man Ther.* 19 (1), 37–43.

Thomson, O.P., Petty, N.J., Moore, A.P., 2014b. Osteopaths' professional views: identities and conceptions—a qualitative grounded theory study. *Int. J. Osteopath. Med.* 17 (3), 146–159.

Uvnäs-Moberg, K., Alster, P., Lund, I., Lundeberg, T., Kurosawa, M., Ahlenius, S., 1996. Stroking of the abdomen causes decreased locomotor activity in conscious male rats. *Physiol. Behav.* 60 (6), 1409–1411, [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384\(96\)00226-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(96)00226-0).

Uvnäs-Moberg, K., Handlin, L., Petersson, M., 2015. Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Front. Psychol.* 6 (January), 1–16, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00529>.

Vallbo, A.B., Olausson, H., Wessberg, J., Norrsell, U., 1993. A system of unmyelinated afferents for innocuous mechanoreception in the human skin. *Brain Res.* 628, 301–304.

Vallbo, A.B., Olausson, H., Wessberg, J., 1999. Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. *J. Neurophysiol.* 81, 2753–2763.

Vickers, A., Ohlsson, A., Lacy, J.B., Horsley, A., 2004. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. *CochraneDatabase Syst. Rev.* 2 (CD000390).

Vrontou, S., Wong, A.M., Rau, K.K., Koerber, H.R., Anderson, D.J., 2013. Genetic identification of C fibres that detect massage-like stroking of hairy skin in vivo *Nature* 493 (7434), 669–673.

WHO, 2010. *Benchmarks for Training in Osteopathy*. World Health Organization. Walker, S.C., McGlone, F.P., 2013. The social brain: Neurobiological basis of affiliative behaviours and psychological well-being. *Neuropeptides* 47 (6), 379–393, <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.008>.

Walker, S.C., McGlone, F.P., 2014. Perceived pleasantness of social touch reflects the anatomical distribution and velocity tuning of C-tactile afferents: an affective homunculus. In: Programme No. 339.14. 2014 Neuroscience Meeting Planner, Washington, D.C : Society for Neuroscience Meeting, 2014. Online.



Walkowski, S., Singh, M., Puertas, J., Pate, M., Goodrum, K., Benencia, F., 2014. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One* 9 (3), e90132.

Ward, R., 1997. *Foundations for Osteopathic Medicine*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Zotterman, Y., 1939. Touch: pain and tickling: an electrophysiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J. Physiol.* 95, 1-28.

Van Oers, H.J., de Kloet, E.R., Whelan, T., Levine, S., 1998. Maternal deprivation effect on the infant's neural stress markers is reversed by tactile stimulation and feeding but not by suppressing corticosterone. *J. Neurosci.* 18 (23), 10171-10179.

# Allegati

---

- [Figura 1](#)
- [Figura 2](#)
- [Figura 3](#)

