

**IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO DA STRESS (PARTE II)**

*A cura di Paolo Castrogiovanni*

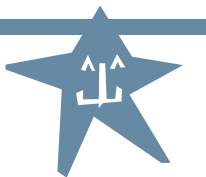
*Scritti di Annese, Bossini, Bonelli, Calossi, Castrogiovanni, Fernandez,  
Lombardelli, Mantero, Niolu, Pieraccini, Siracusano, Traverso*

*Direttore  
Gaspere Vella  
Direttore  
Associato  
Alberto  
Siracusano*

# NÓOS<sup>45</sup>

**AGGIORNAMENTI IN PSICHIATRIA**

VOL 12, N 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 2006



Il Pensiero Scientifico Editore

# NÓOCS

AGGIORNAMENTI IN PSICHIATRIA

Rivista quadrimestrale

*Direttore:*  
Gaspare Vella

*Direttore Associato:*  
Alberto Siracusano

*Comitato Scientifico:*  
Eugenio Aguglia, Alfredo Carlo Altamura,  
Giovanni Battista Cassano, Giuseppe Ferrari, Pierluigi Giordano,  
Giordano Invernizzi, Gabriel Levi, Carlo Maggini, Mario Maj,  
Giovanni Muscettola, Emilio Sacchetti, Michele Tansella

*Segreteria di Redazione:*  
Cinzia Niolu

*Segreteria Editoriale:*  
Manuela Baroncini

*Direttore Responsabile:*  
Francesco De Fiore

Iscritto al Registro della Stampa  
al n. 270/95 con ordinanza del  
Tribunale di Roma

*Finito di stampare:*  
Febbraio 2007

*Direzione, Redazione e  
Amministrazione:*  
Il Pensiero Scientifico Editore srl  
Via Bradano 3/c, 00199 Roma  
Tel. (+39) 06 862821  
Fax (+39) 06 86282250  
Internet: <http://www.pensiero.it>  
E-mail: [pensiero@pensiero.it](mailto:pensiero@pensiero.it)

*Fascicolo singolo:* € 20,00

*Progetto grafico ed  
Impaginazione:*  
Sudler & Hennessey  
Milano

*Stampa:*  
Tipografia Grafica 10  
Via G. Antonucci  
06012 Città di Castello (PG)

*Garanzia di riservatezza per gli abbonati*

L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a Il Pensiero Scientifico Editore, ufficio Promozione, via Bradano 3/c, 00199 Roma.

Le informazioni custodite nell'archivio verranno utilizzate al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (legge 675/96 tutela dati personali).



Il Pensiero Scientifico Editore

Con accreditamento  
della Società Italiana di  
Psichiatria

# NÓOS

AGGIORNAMENTI IN PSICHIATRIA

Volume 12, Numero 3, Settembre-Dicembre 2006

## IL DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS (PARTE II)

A cura di  
Paolo Castrogiovanni

### *Sommario*

<b>Prefazione</b>	<b>213</b>
PAOLO CASTROGIOVANNI	
<hr/>	
<b>Epidemiologia degli eventi traumatici e del Disturbo post-traumatico da stress</b>	<b>215</b>
ALESSIA LOMBARDELLI, SARA CALOSSÌ, PASQUA MARIA ANNESE, FULVIO PIERACCINI	
<hr/>	
<b>Approcci psicoterapeutici specifici</b>	<b>221</b>
LETIZIA BOSSINI, ISABELLA FERNANDEZ, MARIO MANTERO	
<hr/>	
<b>L'obiettivazione del Disturbo post-traumatico da stress: assesement, dati neuropsicologici, brain imaging e risvolti medico-legali</b>	<b>231</b>
LETIZIA BOSSINI, GIOVANNI BONELLI, GIOVANNI BATTISTA TRAVERSO	
<hr/>	
<b>Trattamento farmacologico del Disturbo post-traumatico da stress</b>	<b>243</b>
ALBERTO SIRACUSANO, CINZIA NIOLU	
<hr/>	

# NÓOS

AGGIORNAMENTI IN PSICHIATRIA

Sul prossimo quaderno  
Gennaio-Aprile 2007

## **IL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO**

A cura di  
Filippo Bogetto

### *Sommario*

#### **Prefazione**

FILIPPO BOGETTO

#### **Farmacoterapia del Disturbo ossessivo-compulsivo: la fase acuta**

GIUSEPPE MAINA, ENRICO PESSINA

#### **Il trattamento farmacologico a lungo termine del Disturbo ossessivo-compulsivo**

FRANCESCO CATAPANO, FRANCESCO PERRIS

#### **Trattamento cognitivo-comportamentale del Disturbo ossessivo-compulsivo: stato attuale e prospettive future**

UMBERTO ALBERT, VIRGINIA D'AMBROSIO,  
SYLVIA RIGARDETTO

#### **Terapie alternative nel Disturbo ossessivo-compulsivo resistente**

DONATELLA MARAZZITI, GIORGIO CONSOLI,  
BERNARDO DELL'OSSO, MARIO CATENA

#### **La psicoeducazione come strumento di intervento sulla famiglia del paziente con Disturbo ossessivo-compulsivo**

PAOLA SARACCO, UMBERTO ALBERT, GIUSEPPE MAINA



In copertina:  
opera di  
Ugo Nespolo  
Tecnica: Acrilico su legno  
Si ringrazia l'Autore  
per la gentile  
concessione.

*“Tutte le cose erano insieme; poi venne la mente (ὁ νοῦς)  
e le dispose in ordine”*

*(Anassagora, Diog. Laer., Vite dei Filosofi, II, cap. III)*

*I limiti della nostra conoscenza psichiatrica ci fanno descrivere, in molti modi e con metodi diversi, la co-presenza, nel biologico, del somatico e dello psichico.*

*Abbiamo scelto la parola NÓOS, mente, per indicare lo spazio, il tempo e la trama di quel che ci appare un intreccio significativo della natura umana, nel suo benessere o nel suo malessere; e, pertanto, l'analisi delle componenti di questo intreccio, e del loro modo di correlarsi, ci sembra irrinunciabile nella teoria e nella pratica clinica.*

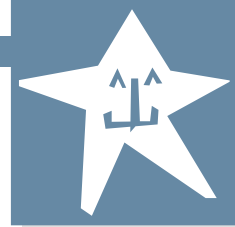
*NÓOS vuole costituire uno strumento ed un'occasione di incontro e di confronto dei diversi stili della ricerca psichiatrica, al fine di “aggiornare”, di trattare, cioè, i temi psichiatrici esponendo i dati recenti e corrispondendo all'esigenza del tempo presente; esigenza che ci sembra essere quella di un orientamento, metodologicamente fondato, che escluda tanto un eclettismo acritico, quanto un cieco riduttivismo, e che si sforzi di correlare i fenomeni somatici con i fenomeni psichici e psicopatologici (e viceversa), nella speranza di una prossima capacità di integrare ogni ordine di fenomeni in una visione, realistica e terapeuticamente efficace, dell'uomo come un tutto unico.*

*In tale ottica, ciascun numero della rivista, che avrà cadenza quadrimestrale, si occuperà di un argomento monotematico, di particolare attualità, e verrà affidato a singoli curatori.*

*Gaspare Vella  
Alberto Siracusano*

La pubblicazione  
di questa rivista  
è resa possibile  
grazie al sostegno  
di Lundbeck Italia S.p.A.

## Prefazione



*Il Post-traumatic Stress Disorder (PTSD), da cui la non felice traduzione in lingua italiana Disturbo post-traumatico da stress (DPTS), ha tardato ad essere accettato dalla psichiatria italiana come entità nosografia autonoma, etimologicamente determinato da un evento traumatico. Nonostante la possibilità di quadri psicologici insorti in coincidenza non solo cronologica con stress intensi fosse nota da tempo (lo stesso Freud ne ammetteva l'esistenza), la notorietà del DPTS è dovuta in buona misura alla osservazione delle conseguenze psicopatologiche sui reduci della guerra del Vietnam. Questo legame fra eventi estremi (come quelli bellici), se ha contribuito alla conoscenza del DPTS, ha costituito nello stesso tempo il suo limite – una sorta di “peccato originale” – inducendo molti a pensare che, per l'Italia, recentemente non più coinvolta in situazioni belliche, il disturbo in questione fosse scarsamente pertinente. Si aggiunga che il pensiero psicodinamico, dominante per molti decenni nella cultura psichiatrica italiana, orientato a valorizzare le dinamiche psicologiche, e quindi la individualità del singolo nella sua reazione agli eventi, mal si prestava ad accettare le omologazioni che inesorabilmente la malattia, in quanto tale, opera su tutti coloro che ne sono affetti.*

*Nel corso degli ultimi anni tuttavia anche gli psichiatri italiani hanno “aperto gli occhi” sulla realtà clinica nel PTSD, dovendone riconoscere quei motivi d'interesse che ne fanno uno dei disturbi più ricchi di sollecitazioni per una riflessione psicopatologica ad ampio raggio che, in buona misura, travalica i confini della patologia in questione.*

*Intanto, la sua prevalenza a livello epidemiologico viene stimata da alcune indagini superiore addirittura a quella della depressione e sicuramente a quella di altri disturbi d'ansia. Il dato epidemiologico, unitamente alla gravità del quadro clinico e alla sua cronicità, sollecita la necessità di una sua approfondita conoscenza che consenta di evitare i così frequenti errori diagnostici così come interventi terapeutici aspecifici e inefficaci.*

*La terapia del PTSD si è andata sempre più definendo nella sua specificità, sia dal punto di vista farmacoterapeutico che psicoterapeutico, per cui interventi generici che non facciano riferimento alle conoscenze acquisite a livello internazionale non sono più ammessi.*

*Un secondo elemento di interesse per il DPTS discende dall'essere questo disturbo l'unico fra quelli mentali per il quale l'agente eziologico è noto (il trauma) e facilmente individuabile prima che il quadro clinico conclamato insorga. Questa peculiare caratteristica può consentire – caso unico per la psichiatria e raro in tutta la medicina – di tentare interventi preventivi sulle popolazioni a rischio (quelle che sono state colpite dall'evento traumatico) così da indurre un decremento dei dati di prevalenza. E gli psichiatri non dovrebbero perdere anche questa occasione di rivendicare il loro ruolo nella prevenzione delle conseguenze di eventi traumatici, delegando gli interventi ad altre competenze certamente di meno diretta pertinenza.*

*Ma, a mio avviso, il motivo di maggiore interesse per il DPTS è relativo alla*

*occasione che lo studio di questo disturbo offre di “aprire una finestra” sul mondo della “psicopatologia post-traumatica”. Chi si avvicina, animato da una curiosità scientifica e clinica, sgombra da pregiudizi, al DPTS rimane impressionato dalla quantità di spunti di riflessione e di aperture conoscitive su altri settori del sapere che questa patologia offre: dalla neurobiologia alla psicologia, dalla fisiologia alla filosofia, dalla fenomenologia alla neurochimica, dalla psicologia sperimentale ai modelli del normale funzionamento della mente umana. Penso che nessun altro disturbo mentale, pur nella ricchezza di insegnamenti che ognuno di essi offre, sia di così fertile stimolo per la cultura psichiatrica.*

*Attraverso il DPTS la mente si apre allo scenario di una psicobiologia nella quale i confini fra ciò che è psicologico e ciò che è biologico sfumano fino a scomparire e mente-cervello-risposta-apprendimento-memoria diventano un tutt'uno, articolato in vari anelli di una catena che acquisisce una unitarietà palpabile. Il cervello leso nella sua struttura (e non soltanto nella sua funzione) a causa di un evento “psicologico” è una evidenza tangibile con le tecniche di brain-imaging che pone lo psichiatra di fronte alla incontrovertibile unitarietà fra psicologico e biologico. Ma, attraverso il DPTS, lo scenario si apre, o meglio si riapre con un’ottica nuova, sul mondo degli eventi e del rapporto che con essi stabilisce l’esistenza umana nel suo dispiegarsi, inesorabilmente articolato in una serie di incontri-scontri con la realtà. E la riflessione si sposta sull’approfondimento della conoscenza psicologica e psicopatologica del caleidoscopio degli eventi di vita, costringendo ad abbandonare le genericità della concezione dei così detti “life events” e mettendo in ineludibile evidenza tutta una serie di articolazioni del rapporto fra eventi e malattia, fra eventi e persona, fra eventi e cervello. Specialmente se ne deriva la necessità di una caratterizzazione degli eventi stessi non più meramente quantitativa (gravità) o contenutistica (perdita, minaccia, ecc.), ma riferita alle modalità con cui essi si rapportano alla persona che li vive o li subisce. È soltanto all’interno di una siffatta analisi, più approfondita e articolata, che si possono definire le specificità delle varie sottocategorie di “life events”, fra le quali quella dell’“evento traumatico” si ritaglia uno spazio tutto suo, isolandosi dal più ampio ed aspecifico ambito degli eventi “gravi”. E così lo scenario si apre ancora, andando ad abbracciare il campo estesissimo dello “spettro” del trauma, in una rivisitazione più scientificamente fondata di tutti quei disturbi e, più in generale, di tutte quelle condizioni umane in cui gli eventi traumatici sensu strictu rivestono un ruolo determinante.*

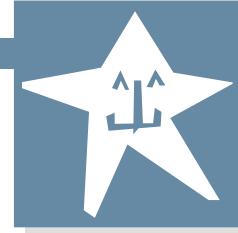
*Questo numero di NOOς ha l’ambizioso intento di introdurre il lettore alle problematiche del DPTS, sperando di riuscire a suscitare anche in lui l’interesse per questo articolato settore di conoscenza e a favorire un’apertura a tutta la vasta gamma di rimandi euristicamente significativi che esso propone, in funzione di una formazione psicopatologica e neuroscientifica più ampia e profonda.*

Paolo Castrogiovanni

Cattedra di Psichiatria

U.O. Psichiatria Universitaria, Dipartimento di Neuroscienze,  
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Siena

# Epidemiologia degli eventi traumatici e del Disturbo post-traumatico da stress



ALESSIA LOMBARDELLI, SARA CALOSSÌ,  
PASQUA MARIA ANNESE, FULVIO PIERACCINI

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria,  
Università degli Studi di Siena

## RIASSUNTO

L'osservazione della globalità delle casistiche oggi disponibile mostra che la prevalenza del Disturbo post-traumatico da stress (DPTS) oscilla dall'1% al 9% nella popolazione generale e può raggiungere il 50-60% in sottogruppi di soggetti esposti a traumi considerati di particolare gravità. Gli studi epidemiologici indicano inoltre come il DPTS colpisca maggiormente il sesso femminile e come la possibilità di essere esposti ad un evento potenzialmente traumatico sia molto comune nella popolazione generale, con percentuali variabili dal 39% fino a quasi al 90%.

*Parole chiave:* Disturbo post-traumatico da stress, evento traumatico, epidemiologia.

## SUMMARY

Epidemiological studies point to a prevalence of post-traumatic stress Disorder (PTSD) ranging from 1% to 9% in the general population. This percentage reaches 50-60% in groups of subjects exposed to particularly traumatic events and shows gender difference being the disorder more frequent among women. Moreover a percentage of the general population as high as 39-90% is reported being exposed to potentially traumatic events.

*Key words:* post-traumatic stress Disorder, traumatic event, epidemiology.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 215-220

L'epidemiologia, più di qualsiasi altra disciplina, ha contribuito a chiarire la controversia circa la legittimità del Disturbo post-traumatico da stress (DPTS). Trattandosi di una scienza osservazionale, essa ha fornito dati sulla prevalenza e sul decorso longitudinale del DPTS tenendo in considerazione anche i fattori sociali che spesso hanno creato confusione nel corso dell'osservazione clinica, e ha contribuito a comprendere la comorbilità e le caratteristiche dei soggetti a rischio di sviluppare DPTS dopo un trauma.

Tutt'oggi, comunque, la prevalenza del DPTS varia molto in relazione alle diverse pubblicazioni, alla popolazione esaminata, alle caratteristiche dello stressor, ai criteri diagnostici di riferimento e alla metodologia utilizzata per la rilevazione dei dati.

Storicamente le prime valutazioni sulla prevalenza di questo disturbo hanno riguardato campioni di soggetti considerati ad alto rischio in quanto esposti a specifici tipi di trauma generalmente estremi, come combattimenti, prigionia, torture o gravi disastri naturali. Nei veterani del Vietnam, la popolazione più estesamente studiata, la prevalenza del DPTS oscilla tra il 15% e il 30%. Il National Vietnam Veterans' Readjustment Survey (NVVRS)<sup>1</sup> ha valutato la prevalenza del DPTS in 3016 veterani: il 15% di tutti coloro che erano stati coinvolti attivamente in operazioni belliche sviluppa il DPTS, mentre la prevalenza si abbassava fino al 3% nei veterani che non avevano combattuto.

In un gruppo di soggetti italiani sopravvissuti alla deportazione in campi di concentramento nazisti si è evidenziata una prevalenza di DPTS nel corso della vita pari al 35,3% e del disturbo in atto pari al 25,5%<sup>2</sup>.

Altri studi, compiuti a distanza di 50 anni sui sopravvissuti all'Olocausto, hanno rivelato una prevalenza del DPTS nel corso della vita del 74%, così come ricerche recenti sugli adolescenti bosniaci dopo la guerra in Bosnia Erzegovina del 1992-1995 hanno evidenziato una prevalenza del DPTS variabile tra il 56,7% (per coloro che erano rimpatriati dopo essersi rifugiati in paesi stranieri) ed il 68,1% (tra i profughi deportati internamente). La prevalenza del disturbo in questa popolazione rimaneva ancora molto alta a distanza di tre anni dalla fine del conflitto bellico<sup>3</sup>.

Uno studio effettuato su adulti kossovaresi albanesi due anni dopo la fine della guerra mostra tassi di prevalenza del DPTS intorno al 14,1%<sup>4</sup>.

Il 54% dei bambini palestinesi esposti a bombardamenti soffre di una grave forma di DPTS con un tasso di prevalenza ancora maggiore nel sesso femminile (58%)<sup>5</sup>.

In un campione di popolazione adulta esposta alla guerra coloniale del Portogallo durata dal 1961 al 1975, è stata rivelata una prevalenza di DPTS del 7,8% con una significativa differente distribuzione del disturbo tra i due sessi: 4,8% nei maschi, 11,4% nelle femmine. Inoltre dallo studio si rileva che dell'11,6% della popolazione maschile che aveva preso parte ai combattimenti, ben il 9,9% aveva sviluppato il DPTS<sup>6</sup>. Ricerche recenti mostrano come, dopo gli attentati terroristici in Francia del 1995 e del 1996, la prevalenza del DPTS nei soggetti esposti venisse stimata intorno al 31%<sup>7</sup>, così come, dopo l'11 settembre 2001, fra i membri degli equipaggi delle compagnie americane della East e West Coast oscillasse tra il 18,3 ed il 19,1%<sup>8</sup>. Nonostante la oggettiva drammaticità, l'attentato dell'11 settembre ha però



avuto un effetto molto diverso fra gli stessi abitanti di New York, in particolare fra coloro che erano residenti a Manhattan, a testimonianza di come anche un evento per definizione traumatico possa avere un significato e delle conseguenze diverse a seconda delle persone che colpisce. Infatti in un periodo compreso fra la quinta e l'ottava settimana dopo il crollo delle torri gemelle si è verificato un grande aumento di nuovi casi di DPTS, ma anche un discreto aumento del numero di nuovi casi di Depressione maggiore. La differenza tra i predittori di sviluppo dei due disturbi sta proprio nell'esposizione al trauma: gli abitanti che si trovavano a sud di Canal Street, che quindi più di altri erano vicini all'evento e che hanno avuto una esposizione più diretta, hanno triplicato la loro percentuale di rischio di sviluppare un DPTS, mentre l'insorgenza della depressione era soprattutto legata ad eventi di perdita conseguenti all'evento.

Uno studio effettuato in Kenya dopo l'attentato terroristico di Nairobi ha valutato la prevalenza di DPTS, tra coloro che si trovavano nei pressi dell'ambasciata americana, attorno al 35%<sup>9</sup>. I dati riportati concordano con quelli provenienti da altri studi riguardanti popolazioni occidentali vittime del terrorismo.

Già dai primi anni del secolo scorso la letteratura riporta dati su eventi catastrofici naturali, come lo studio di Stierlin che nel 1911 evidenziò un pattern sintomatologico comune ai soggetti sopravvissuti al terremoto di Messina del 1907. Successivamente alla definizione del DPTS del DSM-III<sup>10</sup> sono state condotte ricerche su vari tipi di disastri naturali che hanno fornito, all'interno di una popolazione ben definita, alcune delle prime evidenze circa la prevalenza del DPTS e della sua etiologia<sup>11</sup>. In tempi più recenti, studi su vasta scala hanno contribuito a chiarire l'importanza del gradiente di esposizione e dei fattori sociali nello sviluppo della patologia post-traumatica.

A tal proposito Norris et al.<sup>12</sup> hanno evidenziato un aumento della prevalenza del DPTS nelle vittime dell'uragano Paulina in Messico e dell'uragano Andrew negli Stati Uniti, verificando una sostanziale differenza tra le due popolazioni nella presentazione clinica del disturbo.

Favaro et al.<sup>13</sup> hanno indagato la prevalenza di DPTS in un gruppo di sopravvissuti al crollo della diga del Vajont 36 anni dopo il disastro. La frequenza lifetime del disturbo conclamato è risultata del 26%, mentre il 33% del campione mostrava sintomi post-traumatici.

Recenti rassegne hanno mostrato che una definizione meno restrittiva degli "eventi stressanti" del Criterio A per il DPTS del DSM-IV<sup>14</sup> ha incrementato il numero di eventi traumatici sperimentati dalla popolazione generale, soprattutto civile, che possono essere utilizzati per diagnosticare il DPTS e, di conseguenza, il numero di casi, con ovvie ripercussioni sui dati epidemiologici<sup>15</sup>.

Negli Stati Uniti uno studio di comunità nella popolazione generale fra i 15 e i 54 anni ha rilevato una prevalenza lifetime del 7,8%<sup>16</sup>, stime che aumentano fino al 13,8% nei campioni femminili<sup>17</sup>. La maggior parte della letteratura<sup>17-19</sup> concorda infatti nel ritenere la donna maggiormente a rischio di sviluppare DPTS (con un rapporto praticamente doppio), sulla cui prevalenza sembra influire anche il tipo di trauma subito: il 25,8% dei soggetti di

nesso femminile esposti ad aggressioni fisiche, stupri, violenze sessuali o altri tipi di traumi criminosi sviluppa il disturbo, mentre la prevalenza si abbassa fino al 9,7% nelle donne vittime di altri tipi di eventi<sup>20</sup>.

Le percentuali di DPTS nella popolazione generale variano inoltre esaminando le diverse fasce di età con una prevalenza fino al 16,6% nei bambini<sup>21</sup> e tra l'1% ed il 3% negli adolescenti<sup>22</sup>.

Le stime epidemiologiche variano inoltre considerando popolazioni con problematiche sociali ed economiche diverse.

Un'indagine compiuta su studenti universitari israeliani rileva una prevalenza di DPTS del 6%<sup>23</sup>, mentre tale percentuale sale fino al 11,2% in un campione proveniente da 4 città povere del Messico<sup>24</sup>, e al 21,9% in una tribù indiana del Sud-Ovest degli USA<sup>25</sup>.

Infine uno studio condotto su giovani tedeschi tra i 14 e i 24 anni rileva una prevalenza di DPTS considerevolmente più bassa (dall'1% al 2,2%) di quella riportata da analoghe ricerche negli Stati Uniti<sup>26</sup>.

Alcuni autori, focalizzando l'attenzione su particolari categorie di lavoratori sottoposti ad un più alto rischio di eventi traumatici, hanno sottolineato come un terzo degli autisti di autobus pubblici della città di Montreal aveva subito, nel corso della vita, un evento traumatico (nella maggior parte dei casi sul posto di lavoro) come serie minacce ed aggressioni<sup>27</sup>: il 12% di questi soggetti presentava DPTS. Un ulteriore studio su una categoria di lavoratori è stato condotto da Seedat et al.<sup>28</sup> che hanno riscontrato una prevalenza di DPTS nel personale militare in servizio presso la Difesa Nazionale Sudafricana, vittima di aggressioni fisiche o punizioni con lesioni corporali.

La maggior parte della letteratura sottolinea come la possibilità di essere esposti ad un evento potenzialmente traumatico sia molto comune nella popolazione generale, con percentuali variabili dal 39% fino a quasi al 90% e come una larga parte di individui sperimenti più di un trauma nel corso della propria vita<sup>29</sup>. Nel National Comorbidity Study (NCS), effettuato sulla popolazione generale statunitense, è emerso che il 41,2% delle donne e il 61% degli uomini è stato esposto ad eventi traumatici<sup>16</sup>. Questi risultati sono stati replicati in altri studi epidemiologici effettuati in diversi stati, come l'Australia, dove Creamer<sup>30</sup> ha evidenziato percentuali simili, anche se spesso è difficile confrontare i dati ottenuti dai differenti studi a causa delle metodologie utilizzate e dei criteri diagnostici applicati. Rimane quindi il dubbio che la reale prevalenza nella popolazione generale degli eventi traumatici sia più alta di quella riportata in letteratura.

La probabilità di sviluppare il DPTS appare fortemente legata al tipo di trauma esperito: l'NCS<sup>16</sup> riporta un'alta prevalenza del disturbo tra le vittime di stupro e abusi sessuali (65% degli uomini e 46% delle donne), di aggressioni e maltrattamenti fisici nel sesso maschile (22%) e di maltrattamenti fisici o minacce di morte nel genere femminile (rispettivamente 49% e 33%). Similmente lo studio di Breslau<sup>31</sup> del 1998 ha evidenziato come il più alto rischio di sviluppare DPTS fosse associato a violenze fisiche, incluso lo stupro, e a morte violenta di una persona cara.

Eccetto alcuni studi relativi a campioni selezionati (come le vittime della strage del Vajont), nessuna indagine di comunità è mai stata condotta sulla



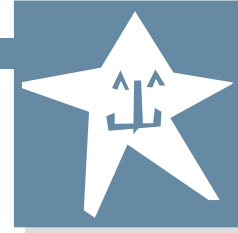
popolazione italiana, su cui non possiamo trasferire i dati della letteratura, derivati da ricerche eseguite in altri paesi, e dove manca tuttora una indagine epidemiologica che stabilisca la reale prevalenza del disturbo nel nostro paese. Il motivo di tale scarsità di dati è probabilmente da attribuire al fatto che spesso il DPTS non è riconosciuto come disturbo mentale sia dai medici di famiglia sia dagli stessi pazienti, e talvolta non è diagnosticato neppure dagli psichiatri.

## Bibliografia

1. Kulka RA, Schlenger WE, Fairbank JA, et al. Trauma and Vietnam war generation: report of finding from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. New York: Brunner-Mazel, 1990.
2. Favaro A, Rodella FC, Colombo G, Santonastaso P. Post-traumatic stress disorder and major depression among Italian Nazi concentration camp survivors: a controlled study 50 years later. *Psychol Med* 1999; 29: 87-95.
3. Hasanovic M, Sinanovic O, Pavlovic S. Acculturation and psychological problems of adolescents from Bosnia and Herzegovina during exile and repatriation. *Croat Med J* 2005; 46: 105-15.
4. Ahern J, Galea S, Fernandez WG, Koci B, Waldman R, Vlahov D. Gender, social support, and posttraumatic stress in postwar Kosovo. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 762-70.
5. Qouta S, Punamaki RL, El Sarraj E. Prevalence and determinants of PTSD among Palestinian children exposed to military violence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12: 265-72.
6. De Albuquerque A, Soares C, De Jesus PM, Alves C. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Assessment of its rate of occurrence in the adult population of Portugal. *Acta Med Port* 2003; 16: 309-20.
7. Veger P, Dab W, Lamping DL, et al. The psychological impact of terrorism: an epidemiologic study of post-traumatic stress disorder and associated factors in victims of the 1995-1996 bombings in France. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1384-9.
8. Lating JM, Sherman MF, Lowry JL, Everly GS Jr, Peragine TF. PTSD reactions and coping responses of East Coast and West Coast American Airlines flight attendants after September 11: a possible psychological contagion effect? *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 876-9.
9. Njenga FG, Nicholls PJ, Nyamai C, Kigamwa P, Davidson JR. Post-traumatic stress after terrorist attack: psychological reactions following the US embassy bombing in Nairobi: Naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 328-33.
10. American Psychiatric Association. DSM-III-R Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1987.
11. McFarlane A. The contribution of epidemiology to the study of traumatic stress: *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 39: 874-82.
12. Norris FH, Perilla JL, Murphy AD. Post-disaster Stress in the United States and Mexico: a cross-cultural test of the multicriterion conceptual model of Posttraumatic Stress Disorder. *J Abnorm Psychology* 2001; 110: 553-63.
13. Favaro A, Zaetta C, Colombo G, Santonastaso P. Surviving the Vajont disaster: psychiatric consequences 36 years later. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 227-31.
14. American Psychiatric Association. DSM IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
15. Van Loey NE, Van Son MJ. Psychopathology and psychological problems in patients with burn scars: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 245-72.
16. Kessler R, Sonnega A, Bromet E, et al. Post-traumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-60.
17. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, et al. Psychiatric sequelae of Post-traumatic Stress Disorder in woman. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 81-7.

18. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Post-traumatic Stress Disorder in the general population: findings of the Epidemiologic Catchment Area survey. *N Engl J Med* 1987; 317: 1630-4.
19. Hidalgo RB, Davidson RT. Post-traumatic Stress Disorder: epidemiology and health related consideration. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 5-13.
20. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky B, et al. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic disorder in a representative sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 984-91.
21. Costello EJ, Erkanli A, Fairbank JA, Angold A. The prevalence of potentially traumatic events in childhood and adolescence. *J Trauma Stress* 2002; 15: 99-112.
22. Cuffe SP, Addy CL, Garrison CZ, et al. Prevalence of PTSD in a community sample of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 147-54.
23. Amir M, Sol O. Psychological impact and prevalence of traumatic events in a student sample in Israel: the effect of multiple traumatic events and physical injury. *J Trauma Stress* 1999; 12: 139-54.
24. Norris FH, Murphy AD, Baker CK, Perilla JL, Rodriguez FG, Rodriguez Jde J. Epidemiology of trauma and posttraumatic stress disorder in Mexico. *J Abnorm Psychol* 2003; 112: 646-56.
25. Robin RW, Chester B, Rasmussen KJ, Jaranson JM, Goldman D. Prevalence and characteristics of trauma and post-traumatic stress disorder in a southwestern American Indian community. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1582-8.
26. Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 46-59.
27. Boyer R, Brunet A. Prevalence of post-traumatic stress disorder in bus drivers. *Sante Ment Que* 1996; 21: 189-208.
28. Seedat S, le Roux C, Stein DJ. Prevalence and characteristics of trauma and post-traumatic stress symptoms in operational members of the South African National Defence Force. *Mil Med* 2003; 168: 71-5.
29. Caldirola D, Migliarese G. L'epidemiologia e i fattori di rischio, In: Bellodi L, Castrogiovanni P, Mantero M, Muscettola G, eds. *Il disturbo post traumatico da stress*. Pisa: Pacini Editore 2002: pp 103-5.
30. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med* 2001; 31: 1237-47.
31. Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, et al. Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 626-32.

## Approcci psicoterapeutici specifici



LETIZIA BOSSINI, ISABELLA FERNANDEZ,  
MARIO MANTERO

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria,  
Università degli Studi di Siena

### RIASSUNTO

Verrà illustrata l'applicazione delle principali metodiche d'intervento psicoterapeutico come l'approccio cognitivo-comportamentale e la psicoterapia ad orientamento psicodinamico nel trattamento del Disturbo post-traumatico da stress (DPTS).

Particolare rilievo verrà dato alla illustrazione di interventi psicoterapeutici specifici e all'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) che si è rivelato uno degli interventi più mirati al nucleo psicobiologico del DPTS.

*Parole chiave:* EMDR, psicoterapia, DPTS.

### SUMMARY

The application of main psychotherapeutic approaches, such as cognitive behavioral and psychodynamic therapies, in the field of post-traumatic stress Disorder (PTSD) is described.

A particular stress is put on approaches specific to PTSD. Among them Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is considered as a mean of intervention closely aimed to the psychobiological core of the disorder.

*Key words:* EMDR, psychotherapy, PTSD.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 221-230

## INTRODUZIONE

Quando una persona ricorda un evento, di solito non rivive anche le sensazioni fisiche, le emozioni, le immagini, gli odori o i suoni associati ad esso. Solitamente, gli aspetti ricordati di un'esperienza si coagulano in una narrativa coerente, magari arricchita di stati d'animo particolari, che possono a loro volta influenzare il ricordo, ma mai, in nessun caso, ricordare significa rivivere. Proprio quest'ultima caratteristica connota il Disturbo post-traumatico da stress (DPTS): non si ricorda l'evento, lo si rivive, come se il tempo non fosse passato. I ricordi "impliciti" di un evento traumatico presentano una qualità assai diversa. Quando un trauma viene ricordato, la persona "ha" l'esperienza: viene cioè trascinata dagli elementi sensoriali o emotivi dei traumi passati.

La psicoterapia si concentra soprattutto sulla costruzione di una narrativa che spieghi perché la persona sente in un modo particolare, con l'aspettativa che, comprendendone il contesto, i sintomi (sensazioni, percezioni, reazioni emozionali e fisiche) spariscano; alla luce delle più recenti acquisizioni neurobiologiche, però, l'ipoattivazione dell'area di Broca potrebbe interferire, non poco, con i normali percorsi psicoterapici e potrebbe sottolineare l'importanza di alcune tecniche psicoterapiche ove la verbalizzazione è più limitata come le tecniche di decondizionamento e l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). L'impossibilità che il paziente avverte nella costruzione di una narrativa coerente quando gli viene chiesto di parlare del trauma e il profondo stato di angoscia che accompagna il rievocarlo potrebbero, inoltre, essere le cause per gli elevati tassi di drop-out che si rilevano anche per le terapie psicologiche<sup>1</sup>. Nonostante questo la maggior parte delle linee-guida riportano la psicoterapia come intervento di elezione per la cura del PTSD, riservando solo ai casi più gravi l'associazione con la farmacoterapia.

I trattamenti psicoterapeutici del DPTS si possono dividere in:

- 1) adattamenti terapeutici di tecniche già usate per il trattamento di altri disturbi;
- 2) trattamenti specifici concepiti per la cura dei sintomi post-traumatici.

Molti approcci psicoterapeutici potrebbero essere utili nel trattamento del DPTS e vi sono molte indicazioni aneddotiche sul loro utilizzo con successo, ma gli studi clinici controllati sono in genere insufficienti per fare una valutazione scientifica della loro efficacia<sup>2</sup>.

Tra le tecniche psicoterapeutiche ad oggi prive di adeguato background di ricerca ricordiamo la terapia di coppia e familiare, la riabilitazione psicosociale, l'arteterapia e lo psicodramma.

Qui sotto sono riportate le terapie il cui effetto sui sintomi post-traumatici è consolidato da lunga data e/o confermato da un sufficiente numero di pubblicazioni scientifiche.

## PSICOTERAPIA ANALITICA

Breuer e Freud<sup>3</sup>, come noto, hanno contribuito in maniera fondamentale alla comprensione dei sintomi post-traumatici, cui riconducevano il concetto ori-



ginale di isteria. L'approccio freudiano si basava sull'ascolto del paziente attraverso il metodo delle associazioni libere e considerava l'amnesia per le memorie traumatiche come una difesa dall'ansia derivante dai ricordi rimossi. Freud capì che la terapia dei sintomi isterici doveva incentrarsi sull'elaborazione del trauma. Ciò avveniva innanzitutto attraverso la formazione di una specifica relazione terapeutica cui contribuiva il concetto fondamentale di transfert per cui il paziente riproponeva nella terapia e nei confronti del terapeuta l'esperienza emotiva infantile vissuta nei confronti dei genitori. L'analisi del transfert è dunque il fulcro delle interpretazioni psicoanalitiche che formano la terapia freudiana. Al transfert il terapeuta risponde con il proprio transfert (controtransfert).

In una storica dipartita dalle originali osservazioni sull'abuso sessuale, Freud si allontanò dal concetto di trauma come fatto realmente accaduto e lo considerò come il frutto di una fantasia o di un'immagine interna infantile. Di fronte alle emergenze psichiatriche legate ai soldati della I° guerra mondiale, Freud concettualizzò il trauma come "una rottura della barriera protettiva degli stimoli"<sup>4</sup>. Per Freud i sintomi intrusivi erano tentativi di sintomi ripetuti allo scopo di controllarli.

Attualmente sono disponibili vari modelli di trattamento psicodinamico breve<sup>5</sup> in cui varie tecniche possono venire di volta in volta integrate secondo le problematiche del paziente.

La psicoterapia interpersonale prende invece in considerazione le relazioni del paziente piuttosto che il transfert.

In ogni caso il rapporto di transfert con il paziente affetto da DPTS è particolarmente difficile poiché il paziente teme il confronto con i ricordi traumatici e li evita anche per paura di essere sopraffatto dalle emozioni ad essi collegate, oltre che essere in scarso controllo dei propri impulsi e talvolta incapace di funzionare socialmente. Esistono quindi delle controindicazioni relative a questo tipo di trattamento a causa delle possibili limitazioni emotive dei pazienti con DPTS.

Oltre ai sintomi veri e propri, le teorie psicoanalitiche aiutano a capire i fenomeni di erotizzazione e rivittimizzazione. Complessivamente le terapie psicoanalitiche e psicodinamiche hanno difficoltà a generare dati utilizzabili nella ricerca e, pur avendo un grande significato culturale<sup>6</sup>, la loro efficacia non è stata dimostrata in modo conclusivo.

## L'IPNOSI

Questo storico e brillante approccio ai contenuti psichici profondi della memoria emotiva appare a tutt'oggi un efficace strumento di cura per il DPTS, anche se non vi sono abbastanza prove scientifiche per decretarne la validità in modo conclusivo. Alcuni punti dell'approccio ipnotico sono di fondamentale importanza per lo studio dei traumi. Innanzi tutto è stata riscontrata un'elevata inducibilità ipnotica nei soggetti affetti da DPTS<sup>7</sup>. Inoltre, vari studi indicano come l'ipnosi sia facilmente integrata a trattamenti di altro tipo (psicodinamico, cognitivo-comportamentale e farmacoterapeutico)

con un effetto potenzialmente sinergico<sup>8</sup>. Data la fondamentale importanza delle memorie traumatiche in ogni forma di terapia del DPTS, l'ipnosi può fornire una cornice protetta per la ricostruzione di queste memorie che possono venire usate poi in altri contesti terapeutici. Ciò vale specialmente per quei soggetti con frammentazione e amnesia per gli eventi relativi al trauma. D'altra parte questo potenziale della terapia ipnotica va considerato con cautela, data la possibilità che i ricordi vengano distorti e amplificati fino a consolidare la convinzione del soggetto circa la loro veridicità.

Spiegel ha sviluppato un approccio ai sintomi post-traumatici che si articola in 8 fasi (confronto, confessione, consolazione, esperienza conscia, condensazione, concentrazione e, infine, della congruenza ovvero dell'integrazione dei vari aspetti della realtà incluse le memorie traumatiche).

Un tema scottante relativo all'ipnosi applicata a vittime di traumi è quello relativo alle false memorie, ovvero al fatto che, come indicato da alcuni studi, l'ipnosi possa facilitare la produzione di memorie vere e false allo stesso modo, specialmente in individui altamente ipnotizzabili. Ciò può essere facilitato da certi atteggiamenti inquisitori del terapeuta. D'altra parte va detto che anche gli individui non ipnotizzati sono suscettibili a manipolazioni e distorsioni della propria memoria.

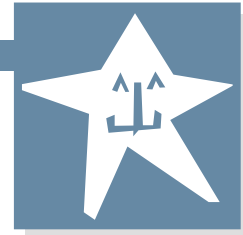
Malonado e Spiegel ricordano che le memorie emerse sotto ipnosi vanno trattate con "giudizio terapeutico"<sup>9</sup>. Per concludere, l'efficacia dell'ipnosi è derivabile dalla relazione stessa di questo trattamento con la psicotraumatologia, essendo da oltre 150 anni il trattamento principe dei sintomi post-traumatici. Abbondano quindi casi clinici e singole descrizioni di trattamenti terapeutici, ma mancano studi controllati e vi possono essere delle controindicazioni alla loro applicazione come avvertono Cardena et al.<sup>10</sup> tra cui debolezza dell'Io, scarsa tolleranza dell'ansia e delle frustrazioni, scarsa capacità d'introspezione, deficitari esami di realtà, bassa intelligenza e difficoltà di controllo degli impulsi. Per queste possibili limitazioni è necessario adattare i vari trattamenti ai singoli pazienti.

## TERAPIA DI GRUPPO

La terapia di gruppo si è dimostrata importante nell'aiutare i pazienti reduci da esperienze traumatizzanti collettive o paragonabili. Ciò è stato notato per i veterani del Vietnam e per le vittime di abusi sessuali<sup>11</sup>. L'assetto grupppale infatti appare particolarmente adatto alla gestione del paziente post-traumatico prima ancora che si possa qualificare la tecnica del gruppo come psicodinamica o cognitivista. In ogni caso i pazienti si confronteranno sul trauma comune o simile ("uncovering") e adotteranno un atteggiamento non giudicante, offrendo invece supporto reciproco. Nel gruppo si tende a condividere anche problemi legati al qui ed ora come le relazioni interpersonali e l'adattamento psicosociale ("covering")<sup>12</sup>.

In generale la terapia di gruppo sembra porti a buoni esiti clinici nel DPTS, ma non si hanno indicazioni chiare se ciò sia legato alla tecnica impiegata o all'effetto generico del setting grupppale.

## TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE



Questo approccio focalizzato sul sintomo può svilupparsi attraverso varie tecniche terapeutiche specifiche o comuni anche al trattamento di altri disturbi.

In generale si può affermare che ogni tecnica ha l'obiettivo di ridurre la paura generalizzata nel DPTS e si appoggia sul concetto per cui la riattivazione *in vitro* dell'ansia e all'interno di una relazione terapeutica protettiva porti ad un'abitudine allo stimolo ansiogeno e quindi al diminuire del sintomo ansioso<sup>13</sup>.

La terapia di esposizione, la desensibilizzazione sistematica, la terapia cognitiva e il training di inoculazione di stress sono supportati da una messe di studi controllati e scientificamente validi<sup>14</sup>.

L'esposizione, secondo questa fonte, è da considerarsi il trattamento di elezione in questo approccio a meno che non vi siano controindicazioni specifiche legate soprattutto al livello di ansia del paziente e al fatto che la terapia possa inizialmente incrementarlo. La terapia puramente cognitiva, d'altra parte, appare utile ad aiutare il paziente a riformulare le proprie idee e valutazioni sul trauma, ma insufficiente a migliorare significativamente i sintomi del DPTS se disgiunta da una componente di esposizione.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 221-230

## TERAPIE ECLETTICHE

Con questo termine s'intende un approccio trattamentale che integri più tecniche in modo da fornire al paziente una possibilità di cura che contenga il meglio d'ogni singola terapia.

A ciò si aggiunga una componente creativa e catartica che mira a personalizzare le fasi cruciali del trattamento.

In questo modo il paziente può decidere di costruire degli aspetti totalmente individuali del percorso terapeutico, fino a ideare e celebrare un vero e proprio rituale di congedo dall'esperienza traumatica ed entrare in una fase proficua di elaborazione del lutto ad essa collegato.

La forza lesiva dei traumi, infatti, da una prospettiva antropologica e sociale, non risiede solo nelle proprietà intrinseche dell'agente traumatizzante o nelle suscettibilità dell'individuo esposto, ma anche nella "mancanza di rituali di elaborazione del trauma e di sistemi di supporto all'interno della società colpita"<sup>15</sup>.

Un esempio di questo tipo di approccio è fornito dalla terapia breve ideata da Gersons<sup>16</sup>.

Questo percorso terapeutico prevede una serie di fasi di psicoeducazione, di riesposizione, di integrazione e di congedo che mira sia alla risoluzione dei sintomi del DPTS sia al superamento del trauma. Nella fase di psicoeducazione viene coinvolto anche il partner del paziente. La fase di esposizione può avvalersi di varie tecniche come la CBT, l'EMDR o altro. La seconda parte del trattamento mira alla ripresa della prospettiva storica sulla propria esistenza con un distacco dall'evento traumatico dopo che questo è stato ricollocato nella memoria in modo meno disfunzionale.

Il rituale d'addio che chiude la terapia consiste in un intimo rito funebre espletato con oggetti e memorabilia dell'evento che serve a ristabilire l'ordine naturale delle cose. Riconsegnare il trauma alla morte ed il paziente alla vita. In questo approccio è evidente il riconoscimento dell'evento traumatico e delle sue sequele come espressione della più elevata complessità bio-psico-sociale<sup>17</sup>. Si tratta infatti di un iter terapeutico ideato da Gersons per aiutare le vittime di traumi gravi e quindi portatori di estremo disadattamento psicosociale.

## EMDR: nuovo sviluppo nella psicoterapia del DPTS

Negli ultimi anni è stato strutturato un nuovo trattamento psicoterapeutico per il DPTS che è stato oggetto di una grande ricerca scientifica e studi sulla sua efficacia. L'EMDR è usato fundamentalmente per accedere, elaborare e portare a una risoluzione adattiva i ricordi di esperienze traumatiche che stanno alla base di disturbi attuali del paziente sotto forma di informazione immagazzinata in modo non funzionale. Nonostante il cervello abbia un sistema innato di elaborazione dell'informazione, secondo questo modello questa elaborazione a volte non avviene come dovrebbe in seguito a certe esperienze traumatiche, e l'informazione rimarrebbe racchiusa in una rete neurale con le stesse emozioni, convinzioni, sensazioni fisiche che esistevano al momento dell'esperienza originale. L'esperienza in questi casi non viene immagazzinata nella memoria in modo integrato, rimanendo sulla soglia, e questo materiale viene così sollecitato in modo disfunzionale dai vari stimoli. Questo fattore è quello che probabilmente provoca i pensieri intrusivi, i flashback e la risposta a stimoli condizionati. A supporto di questo modello troviamo le ultime teorie sulla memoria<sup>18</sup> dove si ipotizza che le esperienze che forniscono una certa base alla patologia sono state conservate senza essere elaborate a sufficienza.

L'EMDR è un metodo terapeutico che attraverso la doppia focalizzazione (facendo focalizzare il paziente sugli elementi più significativi dell'esperienza traumatica e in contemporanea sui movimenti oculari o altre forme di stimolazione bilaterale) permette una elaborazione accelerata di tali esperienze. L'EMDR si basa quindi sulla stimolazione bilaterale alternata (stimolazione destra-sinistra) mentre il paziente si focalizza sull'immagine più disturbante dell'esperienza traumatica, sulle convinzioni negative e nota il disturbo emotivo localizzandolo a livello corporeo. Nonostante la stimolazione destra-sinistra data da movimenti oculari o da altre forme di stimolazione bilaterale sia uno degli aspetti più noti che hanno caratterizzato l'EMDR, questo metodo è molto complesso e articolato.

L'EMDR apparentemente deve la sua efficacia al fatto che si basa su un meccanismo innato del cervello e quindi la desensibilizzazione e la ristrutturazione cognitiva che avvengono durante le sedute di EMDR sarebbero il risultato dell'elaborazione adattiva a livello neurofisiologico.

Infatti, da quando è stato strutturato come metodo terapeutico, nel 1989, gli psicoterapeuti che lo applicano hanno potuto osservare che l'EMDR ha la capacità di facilitare profondi cambiamenti terapeutici molto rapidamente,



indipendentemente dal numero di anni trascorsi dall'evento traumatico. In una seduta di EMDR come terapeuti ci troviamo ad osservare il processo accelerato di elaborazione dell'informazione dove sono evidenti le manifestazioni della desensibilizzazione emotiva e della ristrutturazione cognitiva che avviene man mano che c'è la stimolazione bilaterale alternata.

## La ricerca sull'EMDR

Dal 1987, anno del primo studio sugli effetti dei movimenti oculari sull'elaborazione del trauma da parte di Francine Shapiro, la ricerca sull'EMDR ha fatto un lungo percorso arrivando ad essere il trattamento che è stato più oggetto di ricerca per il DPTS<sup>19</sup> e attualmente vengono esplorate altre applicazioni attraverso studi e lavori sperimentali. Nel 2000, la banca dati più utilizzata sul DPTS, la PILOTS Database del Dartmouth Veteran Administration Hospital, registrò più studi clinici controllati sull'EMDR che su qualsiasi altro trattamento del DPTS, compresi quelli farmacologici. I risultati di queste ricerche erano così significativi che 3 metanalisi, vale a dire studi su tutti gli studi pubblicati, conclusero che l'EMDR era efficace almeno quanto le migliori terapie esistenti, ma che rispetto a queste sembrava più tollerata e rapida<sup>20</sup>.

Nel 1995 il Dipartimento di Psicologia Clinica dell'American Psychological Association ha indicato l'EMDR quale modalità empiricamente convalidata, e probabilmente efficace, nel trattamento del DPTS<sup>21</sup>.

In una recente valutazione (giugno 2002) dell'American Psychological Association viene affermato che sembrano esserci sufficienti dati per considerare l'EMDR un trattamento efficace del DPTS in popolazioni civili<sup>22</sup>.

Inoltre, l'International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS) ha recentemente valutato l'EMDR efficace per i DPTS con una classificazione A/B<sup>23</sup>. Le linee-guida dell'ISTSS indicano come l'EMDR sia supportato da una ricerca più ampia di quella relativa a quasi tutte le altre terapie per i DPTS.

Oltre alle ricerche menzionate, l'efficacia dell'EMDR è stata documentata da studi con strumentazione SPECT condotti presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Boston da Bessel van der Kolk. Egli ha riscontrato cambiamenti nei soggetti affetti da DPTS in seguito ad una seduta con l'EMDR. Scansioni pre-post trattamento indicano dei miglioramenti a livello neurofisiologico.

Nell'edizione di dicembre del Journal of Clinical Psychology (Volume 58, Issue 12, 2002), dedicata all'EMDR, è stata pubblicata la prima ricerca che valuta gli effetti dell'EMDR a livello della risposta neuroendocrina<sup>24</sup>. I risultati pre-post trattamento dimostrano un miglioramento della sintomatologia, un aumento dei livelli basali di cortisolo e una ipersuppressione del cortisolo più attenuata in risposta al test di soppressione del dexametasone. Questi risultati supportano l'efficacia dell'EMDR nei miglioramenti dei sintomi da DPTS.

Recentemente il Ministero della Salute italiano ha pubblicato il conciso Clinical evidence – la fonte delle migliori prove di efficacia per la pratica clinica dove l'EMDR viene segnalato con lo stesso livello di utilità della sertralina per il trattamento del DPTS<sup>25</sup>.

Il Veterans Health Affaire National Clinical Practice Guideline Council e il Ministero della Difesa USA (2003) hanno pubblicato le linee-guida per la pratica clinica dove viene riportato che la terapia cognitiva, la terapia di esposizione, *stress inoculation training* e l'EMDR sono fortemente indicati per il trattamento del PTSD con popolazioni militari e non-militari. Tutti questi approcci hanno avuto una valutazione "A" che implica che questi tipi di intervento sono sempre indicati e accettabili e che le linee-guida del Veterans Affaire e il Ministero della Difesa americano lo consigliano fortemente<sup>26</sup>.

## Gli elementi base dell'EMDR

L'intervento con EMDR è strutturato in 8 fasi che sono: anamnesi e raccolta informazioni, preparazione del paziente, assessment, desensibilizzazione, installazione della cognizione positiva, scansione corporea, chiusura e rivalutazione.

Il lavoro terapeutico si svolge quindi su diversi piani focalizzandosi soprattutto sul ricordo e su tutti gli elementi associati all'evento traumatico (gli aspetti più angoscianti di quel ricordo, i pensieri negativi associati ad esso, le emozioni, le sensazioni fisiche).

Le componenti del protocollo su cui impostare il trattamento e che il terapeuta segue costituiscono gli "elementi di base" da cui partire con la stimolazione bilaterale e questi sono: l'immagine che corrisponde alla parte peggiore o più disturbante dell'evento; la cognizione negativa che corrisponde alle parole che il paziente collega all'immagine del trauma e che esprimono la convinzione attuale negativa che ha di sé e che continua ad influenzarlo nel presente e quella positiva per stimolare le informazioni alternative adattive, che per interiorizzare pensieri positivi circa la propria persona.

Un altro elemento importante è l'emozione o il disturbo emotivo che prova nel richiamare l'immagine associata alla cognizione negativa e dove localizza questo disturbo nel corpo, che viene misurato con la scala delle Unità Soggettive di Disturbo (SUD) di Wolpe (da 0 che corrisponde all'assenza di disturbo sino a 10 che indica il massimo livello di intensità del disagio).

L'utilizzo dell'EMDR è diventato molto importante nei casi di disastri collettivi dove viene applicato con i programmi di Assistenza Umanitaria (Humanitarian Assistance Programms dell'Associazione Internazionale EMDR – EMDRIA): è stato applicato con i superstiti della bomba di Oklahoma City, con i familiari delle vittime dell'incidente aereo del volo TWA nella zona di Long Island, con i superstiti del terremoto in Turchia. Subito dopo il disastro dell'11 settembre 2001, a New York, il trattamento con EMDR è stato applicato ai sopravvissuti che erano riusciti a porsi in salvo nell'attacco e nel crollo delle Torri Gemelle e soprattutto è stato utilizzato per trattare i parenti delle persone rimaste uccise. Negli Stati Uniti, e in particolare a New York, più di 500 terapeuti volontari formati all'applicazione dell'EMDR hanno costituito una task force per lavorare con la popolazione nelle zone del disastro.

In Italia i programmi di assistenza umanitaria sono gestiti dall'Associazione per l'EMDR in Italia ([www.emdritalia.it](http://www.emdritalia.it)) che ha lavorato sul campo con le



vittime e i soccorritori coinvolti nell'esplosione di gas di Via Ventotene (Roma, dicembre 2001), l'incidente aereo Pirelli (Milano, aprile 2002) dove oltre alla popolazione adulta si è lavorato con i 236 bambini della scuola elementare nei pressi del Palazzo Pirelli. Un grosso progetto di intervento è stato realizzato con i bambini della scuola elementare di San Giuliano (Molise, ottobre 2002) sopravvissuti al crollo della loro scuola e alla morte dei loro compagni in seguito al terremoto.

*Riassumendo i risultati delle ricerche condotte in questi 15 anni sull'EMDR:* è stato evidenziato che dal punto di vista clinico e diagnostico il paziente non presenta più la sintomatologia tipica del DPTS, già dopo poche sedute. Questo è evidenziato da varie fonti e caratteristiche della ricerca sull'EMDR: confronto della sua efficacia con altri trattamenti, valutazioni pre-post trattamento con relativo follow-up e metanalisi sulle ricerche realizzate sull'EMDR, pubblicate sui giornali scientifici di psicologia e psichiatria. Uno studio riporta anche un parallelismo fra miglioramento clinico e recupero della funzione del Giro del cingolo anteriore e della corteccia prefrontale, normalmente inibite nei soggetti con DPTS<sup>27</sup>; sembra inoltre che al miglioramento clinico segua parallelamente il miglioramento delle funzioni mnesiche<sup>28</sup>; un altro studio dimostra come con la EMDR sia possibile normalizzare i livelli di glucocorticoidi<sup>24</sup>.

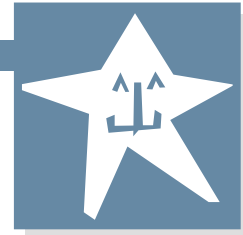
Questo apre delle strade molto promettenti dal punto di vista scientifico per la psicoterapia, permettendo, con l'approfondimento dell'applicazione delle tecniche di brain imaging per la valutazione delle modificazioni indotte dalla psicoterapia, di dimostrare come il meccanismo d'azione possa essere essenzialmente psico-biologico.

## Bibliografia

1. Hembree EA, Foa EB, Dorfman NM, Street GP, Kowalski J, Tu X. Do patients drop out prematurely from exposure therapy for PTSD? *J Trauma Stress* 2003; 16: 555-62.
2. Schnyder U. Psychotherapies for PTSD. An overview. *The Italian Journal of Psychiatry and Behavioural Sciences*, 2001.
3. Breuer J, Freud S. Studies on hysteria. In: Strachey J, ed. The standard edition of the complete works of Sigmund Freud. Vol. 2. London: Hogarth Press; 1955.
4. Freud S. Beyond the pleasure principle. In: Strachey J, ed. The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. Vol. 18. London: Hogarth Press; 1955: pp 1-64.
5. Horowitz MD, Solomon GF. A prediction of delay stress response syndrome in Vietnam veterans. *J Soc Issues* 1975; 4: 67-79.
6. Kudler HS, Blank AS Jr, Kupnick JL. In: Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, eds. Practice Guidelines from the international Society for Traumatic Stress Studies. Effective Treatments. New York: Guilford Press; 2000.
7. Spiegel D, Hunt T, Dondershine HE. Dissociation and hypnotizability in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 301-5.
8. Kirsch J, Capafons A, Cardena E, Amigò S. Clinical hypnosis and self regulation: an introduction. In: Clinical hypnosis and self regulation therapy. Washington DC: American Psychological Association; 1999: pp 3-18.
9. Maldonado JR, Spiegel D. Treatment of post traumatic stress disorder. In: Lyn SJ, Rhue JW. Dissociation clinical and theoretical perspectives. New York: Guildorf Press; 1994: pp 215-41.

10. Cardena E, Maldonado J, van der Hart O, Spiegel D. In: Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, eds. Practice Guidelines from the international Society for Traumatic Stress Studies. Effective Treatments. New York: Guilford Press; 2000: pp 247-79.
11. Allen SN, Bloom SL. Group and family treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North America* 1994; 17: 425-37.
12. Herman J. Trauma and recovery. New York: Basic Books; 1992.
13. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford, CA: Stanford University Press; 1958.
14. Rothbaum BO, Hodges L, Alacorn Ready D, et al. Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam Veterans. A case study. *J Trauma Stress* 1999; 23: 507-25.
15. Raifman LJ. Problems of diagnosis and legal causation in courtroom use of post traumatic stress disorder. *Behavioural Science and the Law* 1983; 1: 115-130.
16. Gersons BPR, Carlier IVE, Lamberts RD, van der Kolk BA. A randomized clinical trial of brief eclectic psychotherapy in police officers with posttraumatic stress disorder. *J Traum Stress* 2000; 13: 333-47.
17. van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L, eds. Traumatic stress: the effect of overwhelming experience on mind, body, and society. New York: Guilford Press; 1996.
18. van der Kolk BA. The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 1: 253-65.
19. Shapiro F. Efficacy of the eye movement desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *J Traum Stress* 1989a; 2: 199-223.
20. Servan-Schreiber D. Guarire. Milano: Sperling & Kupfer Editori; 2003: pp 93-107.
21. Chambless DL, Baker MJ, Baucom DH, et al. Update on empirically validated therapies, II. *The Clinical Psychologist* 1998; 51: 3-16.
22. Anonimo. Clinician's Research Digest. Review of special January issue on EMDR. American Psychological Association 2002; June issue.
23. Chemtob CM, Tolin DF, van der Kolk BA, Pitman RK. Eye movement desensitization and reprocessing. In: Foa EA, Keane TM, Friedman MJ, eds. Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies. New York: Guilford Press; 2000: pp 139-55, 333-5.
24. Heber R, Kellner M, Yehuda R. Salivary cortisol levels and the cortisol response to dexamethasone before and after EMDR: a case report. *J Clin Psychology* 2002; 58: 1521-30.
25. Anonimo. Clinical evidence. 2 ed. italiana. La fonte delle migliori prove di efficacia per la pratica clinica. Ministero della Salute, Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza, 2003.
26. Anonimo. Clinical practice guideline for the management of post-traumatic stress. USA veterans Affairs and Department of Defense 2003. [www.oqp.med.va.gov/cpg/PTSD/PTSD\\_Base.htm](http://www.oqp.med.va.gov/cpg/PTSD/PTSD_Base.htm)
27. Levin P, Lazrove S, van der Kolk BA. What psychological testing and neuroimaging tell us about the treatment of Post-traumatic Stress Disorder with EMDR. *J Anx Disorders* 1999; 13: 159-72.
28. Andrade J, Kavanaugh D, Baddeley A. Eye movement and visual imagery: a working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychology* 1997; 36: 209-23.

# L'obiettivazione del Disturbo post-traumatico da stress: assessment, dati neuropsicologici, brain imaging e risvolti medico-legali



LETIZIA BOSSINI, GIOVANNI BONELLI,  
GIOVANNI BATTISTA TRAVERSO

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria,  
Università degli Studi di Siena

## RIASSUNTO

Al fine di rendere oggettivabile la sintomatologia riferita dal paziente, sono state costruite misurazioni di tipo psicologico, interviste cliniche strutturate e scale di autovalutazione, specifiche per i soggetti che hanno subito un evento traumatico. L'uso delle scale sintomatologiche, analizzate nel corso della trattazione, è finalizzato fondamentalmente alla valutazione della gravità riferita ai singoli sintomi e alla gravità globale del disturbo; tali strumenti permettono inoltre di seguire in modo oggettivo l'andamento della sintomatologia al follow-up e di valutare la compromissione funzionale.

Gli studi degli ultimi anni hanno dimostrato come il Disturbo post-traumatico da stress (DPTS) rappresenti l'esempio estremo della capacità degli eventi esterni di produrre cambiamenti strutturali e funzionali di lunga durata. Tali alterazioni, che si riflettono anche in disfunzioni mnesiche e attentive, hanno reso sempre più evidente l'importanza di effettuare, tramite test neuropsicologici standardizzati una valutazione delle alterazioni delle funzioni cognitive.

La obiettivazione della diagnosi di DPTS e la rilevazione di specifici sintomi ascrivibili alla sfera cognitiva permettono infine un riconoscimento di questo disturbo in termini medico-legali.

*Parole chiave:* assessment, neurobiologia, brain imaging.

## SUMMARY

With the aim of objectiving self reported symptomatology following a traumatic event psychometric scales, structured clinical interviews and self-administration questionnaires have been designed.

Such scales are here considered and serve to evaluating single symptom and global disorder severity. Moreover they can be employed in objective follow-ups and functioning compromise evaluation. Recent years have witnessed studies showing as post-traumatic stress Disorder (PTSD) can be regarded as the extreme consequence of traumatic life events in term of long lasting sequelae. Such consequences, not sparing memory and attentive functions, point out the importance of assessing cognitive functions by means of standardised neuropsychological batteries. Objective diagnosis and cognitive impairment assessment allow the legal recognition of the disorder.

*Key words:* assessment, neurobiology, brain imaging.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 231-241

La obiettivazione della diagnosi di Disturbo post-traumatico da stress (DPTS) e la rilevazione di specifici sintomi ascrivibili della sfera cognitiva (deficit mnesici caratteristici) si può ottenere tramite la valutazione clinica e neuropsicologica operata con strumenti standardizzati. La standardizzazione degli strumenti permette l'oggettivazione del quadro clinico in termini qualitativi e di gravità ed è di fondamentale importanza per le eventuali implicazioni medico-legali che alcune tipologie di evento traumatico possono avere.

## ASSESSMENT

La valutazione psicométrica in psichiatria è fondamentale perché permette da un lato la comprensione del disturbo nella sua totalità e dall'altro l'oggettivazione della sintomatologia e quindi della diagnosi. Se questo principio è valido per tutti i disturbi psichiatrici, diventa fondamentale per il DPTS, disturbo che solo recentemente ha acquisito autonomia nosografica e che, purtroppo ancora troppo spesso, è scarsamente riconosciuto, viste le sue numerose sovrapposizioni sintomatologiche con altri disturbi appartenenti ad altre categorie nosografiche.

Sono stati messi a punto strumenti psicometrici specifici per soggetti esposti ad eventi traumatizzanti sotto forma di misurazioni di tipo psicologico, interviste cliniche strutturate e scale di autovalutazione (tabella I).

Sono suddivisibili in scale diagnostiche, sintomatologiche e di valutazione globale. All'interno di questa distinzione sono rintracciabili scale in autovalutazione e scale in eterovalutazione. Le scale etero-somministrate hanno in verità un uso limitato dal momento in cui richiedono tempo e abilità da parte di un intervistatore qualificato.

Alcune di esse, come la Short Screening Scale for DSM-IV PTSD altrimenti detta la "scala dei sette sintomi" e la TOP-8 (*Eight-item treatment-outcome post-traumatic stress disorder*), sono state compilate allo scopo di valutare il DPTS tramite una breve intervista, e possono anche essere utilizzate come strumenti di previsione della probabilità che il DPTS si verifichi in individui sottoposti a traumi.

Le scale diagnostiche, per lo più costruite facendo riferimento al DSM, permettono, grazie all'individuazione di una soglia, di formulare la diagnosi di DPTS, valutando la frequenza e la gravità di ciascun sintomo, l'impatto sulla vita sociale e lavorativa, la gravità complessiva del disturbo e il miglioramento rispetto alla valutazione basale.

Esempi di scale diagnostiche in eterovalutazione sono la Diagnostic Interview Schedule (DIS), la Structured Clinical Interview per il DSM-III-R (SCID), la Structured Interview per il DPTS (SI-PTSD), la Clinical Administered PTSD Scale (CAPS). Tra le più usate in regime di autovalutazione troviamo SRS-PTSD (Self-Rating Scale for PTSD) e la Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) specifica per i bambini.

L'uso delle scale sintomatologiche è finalizzato fondamentalmente alla valutazione della gravità riferita ai singoli sintomi e della gravità globale del disturbo e, in molti casi, permettono di seguire in modo oggettivo l'andamento della sinto-



matologia al follow-up; in nessun caso, però, possono essere impiegate per la formulazione della diagnosi. Esempi di questa tipologia di scale sono la Impact of Event Scale (IES) e la Davidson Trauma Scale (DTS), ambedue in autovalutazione. L'importanza delle scale di valutazione globale è relativa all'enorme compromissione funzionale dei soggetti esposti ad eventi traumatici secondo la definizione del DSM-IV che va a peggiorare enormemente la loro qualità di vita. Oltre all'indagine relativa alla sintomatologia specificamente appartenente al disturbo sembra fondamentale indagare anche la qualità di vita di questi soggetti e le loro capacità neuropsicologiche.

**Tabella I. – Scale di valutazione per il Disturbo post-traumatico da stress<sup>1</sup>.**

#### **DIAGNOSTICHE**

Diagnostic Interview Schedule (DIS)	
Structured Clinical Interview per il DSM-III-R (SCID)	
Clinical Administered PTSD Scale (CAPS)	
Post Traumatic Diagnostic Scale (PTSDS)	<i>self rating</i>
Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)	<i>self rating</i>
Structured Interview per il PTSD (SI-PTSD)	
SRS-PTSD (Self-Rating Scale for PTSD)	<i>self rating</i>
PTSD Interview (PTSD-I)	
SIP (Self-rating Inventory for Posttraumatic Stress Disorder)	<i>self rating</i>

#### **SINTOMATOLOGICHE**

Short Screening Scale for DSM-IV PTSD	
Treatment Outcome PTSD Scale (TOP-8)	
Impact of Event Scale (IES)	<i>self rating</i>
Davidson Trauma Scale (DTS)	<i>self rating</i>
Mississippi Scale (MSS)	
Purdue Post-traumatic Stress Scale	<i>self rating</i>
Peritraumatic Dissociation Experiences Questionnaire (PDEQ)	<i>self rating</i>

#### **VALUTAZIONE GLOBALE**

Duke Global Rating Scale (DRGP)	
---------------------------------	--

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 231-241

## OBIETTIVAZIONE DELLA MEMORIA E TEST NEUROPSICOLOGICI

Dal punto di vista neuroanatomico, le strutture deputate alla elaborazione e all'immagazzinamento della memoria sono: il lobo temporale mediale e l'ippocampo, l'amigdala, il diencefalo, la corteccia prefrontale e il sistema colinergico della base del telencefalo. Ognuna di queste strutture riveste un ruolo

peculiare nell'acquisizione delle informazioni, nella successiva formazione della traccia mnemonica e nell'immagazzinamento della stessa. L'ippocampo e il lobo temporale mediale (corteccia peririnale, corteccia paraippocampale) partecipano al processo di consolidamento della traccia mnemonica. Questa funzione è svolta soprattutto dall'ippocampo tramite il giro ippocampale, che è ampiamente connesso, sia in via afferente che in via efferente, con molte aree corticali. L'amigdala, grazie alle sue estese connessioni con i vari sistemi sensoriali e grazie anche alle fibre che invia all'ippocampo (responsabile delle risposte emotive), riveste un ruolo importante nell'associazione di memorie formati da diverse modalità sensoriali e nell'associazione fra l'apprendimento, la memoria e lo stato emotivo del soggetto. Sembra che l'amigdala abbia anche un ruolo nell'associazione dello stimolo con il rinforzo e la presenza di fibre nervose di oppiati endogeni, che la connettono con le aree sensoriali, supportano l'ipotesi che sostiene che, in risposta a stati emotivi generati nell'ipotalamo, le fibre nervose liberano oppioidi nelle aree sensoriali con la conseguente facilitazione o meno della formazione della traccia mnemonica. Non è chiaro quale sia il contributo specifico del diencefalo nella memoria; si presume che vi sia in qualche modo implicato, tenendo in considerazione la presenza di un'amnesia globale caratteristica della sindrome di Korsakoff in cui il danno organico è situato a livello del diencefalo mediale (corpi mammillari e nucleo medio dorsale). La corteccia prefrontale si occupa, invece, di organizzare gli eventi secondo un ordine temporale tramite le molte connessioni con le strutture del lobo temporale mediale e dell'ippocampo. Non è coinvolta nella memorizzazione a lungo termine in generale, ma è implicata in modo specifico nell'organizzazione temporale e spaziale del comportamento e una lesione a questo livello rende il soggetto impossibilitato a collocare gli eventi nell'appropriato contesto temporale. Infine, il sistema colinergico della base del telencefalo, con i suoi nuclei, rappresenta il maggiore input colinergico all'amigdala, all'ippocampo e alla neocorteccia; un danno, ad esempio, a livello del nucleo basale di Meynert, come si verifica nel morbo di Alzheimer, è responsabile di un'alterazione della memoria a breve termine.

In campo psichiatrico, lo studio neuropsicologico, che indaga le relazioni esistenti tra il comportamento e le funzioni cerebrali, permette di integrare le indagini relative alle cause dei diversi quadri psicopatologici rispetto a pattern biologico-organici, facilitando una diagnosi differenziale tra disturbi psichiatrici e patologie organiche cerebrali (ad esempio demenza e pseudo-demenza depressiva, disturbi di personalità borderline e/o antisociali e sindrome frontale, ecc.), oppure di verificare situazioni di comorbilità tra patologie psichiatriche e neurologiche e quindi l'influenza dei diversi fattori nel produrre la disabilità, della quale, tra l'altro, permette di effettuare un "assessment" utile nella formulazione e nella verifica dei progetti terapeutico-riabilitativi.

Nei criteri diagnostici del DSM-IV-TR<sup>2</sup> per il DPTS si legge l'importanza data ai meccanismi neuropsicologici di risposta agli eventi traumatici, che concorrono, insieme alle specifiche modalità con cui un evento si verifica, non solo allo sviluppo del quadro clinico ma anche al decorso e all'esito del trattamento (farmacologico e non) del disturbo.



Tutto il quadro clinico del DPTS, nella sua unitarietà, può essere letto in chiave neuropsicologica, facendo riferimento alle anomalie nei meccanismi di fissazione della memoria quando l'oggetto è l'evento traumatico ovvero la "memoria traumatica".

Il ricordo dell'evento e le risposte ad esso (cognitive, emotive, fisiologiche) vengono vissuti come se l'evento continuasse ad accadere, al di fuori del "dove e quando" del trauma, attraverso flashback, incubi, ricordi (spiacevoli, ricorrenti, intrusivi) (Criterio B), che a loro volta possono diventare una nuova fonte di ansia, tale da indurre condotte di evitamento (tentativi di cacciare i pensieri e i ricordi) (Criterio C). Tutto ciò concorre, da un lato, al distacco affettivo ed emotivo caratteristico del disturbo, dall'altro ai disturbi della sfera cognitiva (difficoltà a concentrarsi, deficit mnesici, ecc.). È come se il soggetto fosse rimasto bloccato al momento dell'evento in termini sia neuropsicologici che clinici: gli stessi sintomi, che sono presenti in qualsiasi situazione di pericolo, permangono nel soggetto che ha sviluppato il DPTS indipendentemente dal tempo trascorso dall'evento (blocco della temporalità).

Uno dei fattori predittivi per lo sviluppo del disturbo e per la sua gravità sembra essere la presenza di dissociazione peritraumatica, caratterizzata da derealizzazione, depersonalizzazione e le successive lacune mnesiche. Tale deficit riguarda la memoria che ci permette di formare i ricordi coscienti delle esperienze e di richiamarli in seguito alla memoria; è questa la cosiddetta memoria esplicita, o dichiarativa, ovvero è ciò che comunemente viene chiamato "ricordo". Questo tipo di memoria, indipendentemente dalla presenza di dissociazione peritraumatica, sembra comunque essere deficitario nei soggetti con PTSD i quali anche clinicamente manifestano enormi difficoltà di verbalizzazione relativamente al trauma.

Invece particolarmente attiva sembra essere la componente implicita, "non dichiarativa", della memoria. La reazione emotiva al trauma viene codificata da strutture sottocorticali, che sfuggono all'inibizione corticale, che si esprimono, dal punto di vista neuropsicologico, nei processi funzionali di memoria non dichiarativa o implicita. Questa si esplica al di fuori della consapevolezza, è correlata ad apprendimenti motori ed emotivi automatici e non necessita di un richiamo cosciente per essere espressa, in quanto la memoria emotiva richiama i ricordi impliciti in maniera automatica, in presenza di stimoli trigger. In contrasto con la sensazione di "non riuscire a togliersi dalla mente l'evento", i pazienti con PTSD spesso riferiscono soggettivi deficit mnesici. Da qui l'importanza dell'attenta valutazione dei meccanismi della memoria mediante test neuropsicologici standardizzati.

Un esempio di breve batteria di test neuropsicologici che possono essere di ausilio per indagare gli aspetti cognitivi del PTSD può essere dato dai test indicati in tabella (tabella II).

Lo Span di parole bisillabiche<sup>3</sup> valuta la memoria uditivo-verbale a breve termine mediante la lettura di serie progressivamente più lunghe di parole, che il soggetto deve ripetere.

Il Wechsler Memory Scale forma I è un test utilizzato per la determinazione della memoria verbale a lungo termine; valuta la capacità di ripetizione immediata e differita di coppie di parole, alcune delle quali sono definite

“facili”, in quanto associate secondo criteri logici, altre difficili”, in quanto non presentano alcun criterio di associazione. Vengono effettuate tre prove, e dopo circa 20 minuti dall’ultima, al soggetto è richiesto di fare un richiamo delle coppie di parole. Quest’ultima frazione valuta la memoria differita. Il Test delle Matrici Attenzionali<sup>4</sup> è utilizzato per valutare la capacità di selezione in una condizione di ricerca visiva (attenzione selettiva).

**Tabella II. – Batteria di test neuropsicologici.**

Span di parole bisillabiche	Memoria verbale a breve termine
Wechsler Memory Scale	Memoria verbale a lungo termine
Span di Corsi	Memoria visuo-spaziale a breve termine
Cubi di Corsi Supra Span	Memoria visuo-spaziale a lungo termine
Matrici Attenzionali	Attenzione selettiva

## OBIETTIVAZIONE DELLA MEMORIA E BRAIN IMAGING NEL DPTS

Negli ultimi anni le tecniche di brain imaging, che permettono di studiare l’encefalo umano a livello strutturale e funzionale con tecniche non invasive, sono state utilizzate per la valutazione anche dei pazienti affetti da DPTS. Il riscontro di alterazioni anatomiche e/o squilibri funzionali, in particolari aree cerebrali, consente di formulare ipotesi patogenetiche più vicine alla realtà.

Il presupposto è che l’evento traumatico, correlato al DPTS, possa indurre modificazioni funzionali (sistemi neurotrasmettitoriali), neurostrutturali (mediate da fattori oncogeni) e neuroanatomiche.

Ad oggi gli studi presenti in letteratura hanno fornito dei risultati che, da una parte, hanno contribuito a sottolineare l’autonomia nosografia del DPTS e, dall’altra, permettono una migliore comprensione del disturbo stesso in termini strettamente biologici e danno quindi ragione ad una serie di interventi terapeutici.

### Brain imaging funzionale

Le prime valutazioni PET sono state condotte su veterani del Vietnam con DPTS. In generale i vari studi hanno evidenziato l’attivazione emisferica destra a livello della corteccia orbitofrontale mediale, insulare, del lobo temporale mediale, dell’amigdala e del giro del cingolo. Inoltre, è stato riscontrato un incremento del flusso ematico nella corteccia visiva secondaria di destra ed un incremento nella corteccia frontale inferiore sinistra (area di Broca). Tutte queste modificazioni funzionali sono risultate significative anche negli studi controllati. La preponderanza dell’attivazione nel lato destro confermerebbe un dato già noto, ossia il coinvolgimento preferenziale dell’emisfero destro nell’ansia e in altri stati emozionali avversi. L’attivazio-



ne dell'amigdala sostiene l'ipotesi di un suo coinvolgimento nella patogenesi dei sintomi del DPTS. L'attivazione dell'amigdala, struttura preposta all'acquisizione delle memorie traumatiche, deprime per la qualità affettivo-percettiva delle stesse, corrisponde alla ridotta attivazione dell'area di Broca, essenziale nell'elaborazione linguistica e sintattica delle informazioni da memorizzare, che giustifica la difficoltà dei pazienti con DPTS a strutturare cognitivamente le loro esperienze traumatiche. Infine, l'aumentato flusso ematico a livello della corteccia visiva secondaria suggerisce che l'attivazione delle aree cerebrali sensorie è alla base dei fenomeni di "re-experiencing" propri del DPTS<sup>5-7</sup>

Più recenti sono gli studi che hanno valutato la funzionalità cerebrale dei pazienti con DPTS tramite risonanza magnetica funzionale. I risultati riportano una ridotta attivazione a livello di talamo, giro anteriore del ginkolo, e del lobo frontale mediale<sup>8</sup> oltre all'iperattivazione dell'amigdala, confermando quindi gli studi precedenti<sup>9-11</sup>.

## Brain imaging strutturale e correlati neuroanatomici

Le tecniche di brain imaging strutturale (TAC, RM) consentono una valutazione sul piano strettamente morfologico (modificazione di volume e/o forma delle strutture encefaliche).

Molti sono gli studi che hanno prestato attenzione alle modificazioni neuroanatomiche che si manifestano nel PTSD. Da una panoramica della letteratura emergono numerose alterazioni a carico di aree cerebrali diverse con dati, peraltro, non univoci né replicati nella maggior parte dei casi. I dati più replicati sono prevalentemente riferiti alle alterazioni ippocampali.

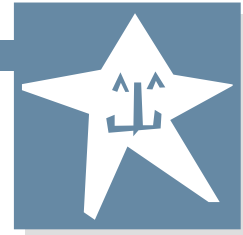
Le modificazioni neuroanatomiche a carico dell'ippocampo sono state studiate mediante tecniche di RM che hanno evidenziato una significativa atrofia ippocampale. Per alcuni autori l'atrofia aveva una prevalenza di lato (riduzione che varia dal 5% al 12% del volume ippocampale di sinistra rispetto ai soggetti-controllo in soggetti con abuso sessuale; riduzione dell'8% del volume ippocampale di destra in veterani del Vietnam)<sup>12-15</sup> ed era strettamente correlata con la gravità del sintomo dissociativo. In altri studi non è stata confermata l'asimmetria dell'atrofia ma una riduzione significativa (26%) di entrambi gli ippocampi<sup>16</sup>.

Nel tentativo di dare una spiegazione eziopatogenetica dell'atrofia ippocampale riscontrata, alcuni studi hanno individuato come fattore principale l'esposizione ai glucocorticoidi<sup>17</sup>. Una prolungata esposizione ai glucocorticoidi comporterebbe una riduzione del volume ippocampale e deficit di memoria. L'ippocampo ha abbondanti quantità di recettori per i corticosteroidi ed è il principale obiettivo per l'azione dei glucocorticoidi. Mentre l'esposizione a livelli di base è necessaria per la sua normale funzionalità, una prolungata e massiccia esposizione genera effetti negativi, quali atrofia dendritica, neurotossicità e compromissione dell'abilità dei neuroni a sopravvivere ai danni concomitanti dovuti alle eccessive concentrazioni di glutammato sinaptico, calcio citosolico libero e ai danni ossidativi e citoscheletrici. Da altri studi

condotti da Sapolsky<sup>18</sup> su alcuni primati si evince anche che i danni associati ad una prolungata esposizione ai glucocorticoidi interessano solamente le regioni CA2 e CA3, mentre la regione CA1, il subiculum ed il giro dentato rimangono relativamente intatti. Il meccanismo di danno ippocampale, attribuito ad alti livelli di glucocorticoidi che si avrebbero nel momento del trauma, non è condiviso da altri autori perché la maggior parte degli studi neuroendocrini ha dimostrato che il totale del cortisolo circolante è più basso nei pazienti con PTSD rispetto a quello di altri gruppi; i campioni di urina alle 24h mostrano bassi livelli di cortisolo in soggetti con DPTS<sup>19</sup>. Secondo Yehuda il meccanismo di atrofia ippocampale è dovuto ad un'alterazione dell'asse Ipotalamico-Pituitario-Surrenale (HPA), causata non dai bassi livelli di cortisolo bensì da un aumento del feedback negativo dell'asse stesso. Infatti nei sopravvissuti a traumi ed affetti da DPTS si sono riscontrati bassi livelli di cortisolo ma un aumentato numero ed elevata sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi. I bassi livelli di cortisolo non sono altro che la conseguenza di un aumento del feedback di cortisolo sulla ghiandola pituitaria e possibilmente sull'ipotalamo. Applicando la teoria dell'aumentato feedback negativo alla riduzione del volume ippocampale si può affermare che se la sensibilità dei recettori ippocampali per i glucocorticoidi aumenta, allora aumenta la vulnerabilità dell'ippocampo all'atrofia anche in assenza di elevati livelli di cortisolo. Quindi è l'attivazione dei recettori dei glucocorticoidi e non propriamente i livelli di cortisolo che portano alla cascata di eventi il cui risultato è la degenerazione neuronale. Tuttavia altri studi hanno rilevato, alti livelli di cortisolo, in alcuni casi di DPTS correlati ad eventi bellici<sup>20</sup> e, più recentemente, in casi di abusi sessuali nell'infanzia<sup>21</sup>. Quindi la controversia è ancora aperta anche alla luce della inusuale capacità di rigenerazione neuronale che sembra mostrare l'ippocampo. È stato dimostrato che i cambiamenti ambientali possono modulare la neurogenesi nel giro dentato e possono rallentare il decadimento naturale correlato all'età<sup>22</sup>. Questi studi aumentano la possibilità che lo stress cronico del DPTS (collegato allo stress della continua ri-esperienza dei sintomi e dei ricordi traumatici) possa inibire la capacità di neurogenesi. Ciò spiegherebbe la negatività dei dati riferiti all'atrofia ippocampale nei soggetti affetti da DPTS di durata relativamente breve<sup>23</sup> e supporterebbe l'esigenza di un intervento precoce al fine di evitare la cronicizzazione. Indubbiamente gli studi e le ipotesi sui danni ippocampali provocati dal DPTS necessitano di ulteriori approfondimenti poiché ancora molte sono le aree di incertezza:

- ◆ la natura dei cambiamenti neuroanatomici che porta ad un più piccolo volume ippocampale;
- ◆ la storia dell'individuo con un ridotto volume ippocampale;
- ◆ l'importanza e il ruolo dei glucocorticoidi nel processo che conduce all'atrofia;
- ◆ lo stato e il ruolo dell'asse HPA nel DPTS;
- ◆ la potenziale neuroplasticità (rigenerazione?) ippocampale.

## OBIETTIVAZIONE DEL DANNO: VALUTAZIONE MEDICO-LEGALE DEL DPTS



Qualora l'accertamento della presenza in un soggetto di un quadro clinico ascrivibile ad un DPTS si dimostri dipendere da un "danno ingiusto" procurato all'individuo portatore del disturbo, chi ha cagionato il danno deve risarcirlo a norma di legge (art. 2043 c.c.).

Il problema della valutazione medico-legale del danno alla persona, in conseguenza di molteplici sentenze emesse sia da parte della Corte di Cassazione sia da parte della Corte Costituzionale, ha mutato radicalmente la propria fisionomia negli ultimi venticinque anni e non ha ancora raggiunto il suo assetto definitivo. In particolare, da una forma di tutela che prevedeva in generale, come risarcibili, soltanto i danni patrimoniali ("il danno risarcibile... è costituito dalla differenza fra il valore del patrimonio del danneggiato dopo l'evento dannoso ed il valore che il patrimonio stesso avrebbe attualmente qualora l'evento dannoso non si fosse verificato")<sup>24</sup>, si è passati, attraverso un complesso processo di crisi, dottrinario e giurisprudenziale, della concezione tradizionale, ad un superamento, che ha visto la valorizzazione dell'art. 3 della Costituzione (che afferma l'universalità del principio di eguaglianza, escludendo ogni discriminazione nei confronti delle fasce sociali più deboli), e dell'art. 32 della Costituzione (attraverso il quale viene sancito il diritto alla salute e alla integrità come vero e proprio diritto soggettivo dell'individuo), ad una concezione di tutela del leso "personalistica e concreta, avente come punto di riferimento il singolo individuo e come obiettivo la tutela non solo dei suoi diritti patrimoniali ma anche, e prima ancora, della sua persona"<sup>25</sup>.

Sulla scorta di quanto sopra si pongono le basi per il risarcimento del così detto "danno alla salute", ovvero "danno biologico", concetti che, seppur non del tutto sovrapponibili, vengono oggi spesso considerati come sinonimi<sup>26</sup> e si applicano in tema di risarcimento del danno da responsabilità civile, così come anche in tema di risarcimento del danno in materia di assicurazioni sociali (vedi D.lgs. 23 febbraio 2000 n°3, che, all'art. 13, estende alla tutela dell'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali il parametro del danno biologico inteso come lesione all'integrità psicofisica della persona suscettibile di valutazione medico-legale).

È evidente che, sulla base delle precedenti considerazioni, e consensualmente all'affermazione del danno biologico nella sua unitaria accezione di nocimento alla integrità psicofisica della persona in sé e per sé considerato (vedi sentenza n. 184 del 1986 della Corte Costituzionale), anche il "danno psichico" è risarcibile, e deve essere distinto dalla categoria del "danno morale".

Come si può facilmente comprendere il DPTS, in quanto patologia psichiatrica conseguente ad evento psico-traumatizzante agente dall'esterno, risulta di fatto uno dei quadri clinici di fronte ai quali il medico-legale, o meglio lo psichiatra forense, più frequentemente si trova a confrontarsi ai fini valutativi. Si tratta di una operazione certamente non semplice anche per il complesso, e a nostro avviso non del tutto risolto, problema dell'accertamento di una eventuale "predisposizione personale" nei confronti dello sviluppo di una

reazione psicogena, e delle eventuali “pre-esistenze” morbose, fattori che, da una parte, possono favorire, attraverso un meccanismo di scompenso, l’estrinsecazione del disturbo psicopatologico conclamato, e dall’altro possono rappresentare veri e propri disturbi pre-esistenti, da considerarsi in comorbidità con gli eventuali postumi dell’evento psico-traumatizzante sotto analisi.

Ad ogni modo, procedendo secondo il consueto metodo valutativo medico-legale, così come sostenuto da tutti gli autori (vedi, ad esempio, Buzzi e Vanini, che si sono occupati specificamente del problema in una recente monografia), è necessario, in primo luogo, procedere alla “validazione del nesso causale tra evento di rilievo giuridico e manifestazioni psicopatologiche che ad esso vengono imputate, attraverso l’accurata e puntuale analisi della compatibilità patogenetica, sintomatologica, soggettiva e semeiologica obiettiva del quadro clinico rispetto ai comprovabili contenuti psico-traumatizzanti dell’evento medesimo”<sup>27</sup>.

In secondo luogo, superata positivamente la fase precedente, si procede alla stima percentuale del *danno biologico permanente risarcibile*, operazione che, secondo gli autori sopra citati, deve effettuarsi attraverso previa stima percentuale del *danno biologico permanente tabellare* (che si riferisce alla portata invalidante dell’evento indipendentemente dal tipo e dall’entità dello stesso) e successiva individuazione del *coefficiente di rilevanza dell’evento* (elemento che si riferisce alla valutazione della relativa rilevanza psico-traumatica degli eventi sul peculiare aspetto psico-comportamentale di quell’individuo, tenendo conto della carica patogena intrinseca dell’evento, della sua durata, dell’eventuale ripetitività e dei riflessi di ordine economico prodotti sull’individuo dall’evento in questione).

In tale ottica, il danno biologico permanente risarcibile si ottiene moltiplicando la percentuale del danno biologico permanente tabellare per il coefficiente di rilevanza dell’evento.

È chiaro che ai fini della buona riuscita di una operazione così complessa ed impegnativa sarà del tutto indispensabile pervenire preventivamente ad un’accurata diagnosi clinica attraverso l’utilizzo di tutti gli strumenti a disposizione elencati nei precedenti paragrafi, eventualmente corroborati dalle specifiche, sofisticate tecniche di brain imaging attraverso le quali sembra anche possibile dimostrare, sul piano neuroanatomico cerebrale, l’esistenza di un DPTS cronico.

## Bibliografia

1. Conti L. Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria. Firenze: SEE Editrice, 1999.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical of mental disorders. Fourth Edition-Text Revised (DSM IV-TR) Washington DC: A.P.A., 2000.
3. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. Ital J Neurol Sci 1987; 6 (suppl. 8): 21-120.
4. Denes D, Pizzamiglio L, eds. Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi. Bologna: Zanichelli Ed., 1996.
5. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, et al. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. J Psychiatry Neurosci 2005; 30: 127-32.

6. Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, et al. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 233-41.
7. Vermetten E, Bremner JD. Olfaction as a traumatic reminder in posttraumatic stress disorder: case reports and review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 202-7.
8. Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1920-2.
9. Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, et al. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 932-42.
10. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 273-81.
11. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 769-76.
12. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997; 27: 951-9.
13. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 973-81.
14. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 23-32.
15. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 924-32.
16. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1091-9.
17. Sapolsky RM. Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus* 2001; 11: 90-1.
18. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 1990; 10: 2897-902.
19. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 171-80.
20. Pitman RK, Orr SP. Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 245-7.
21. Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med* 1995; 57: 105-15.
22. Kempermann G, Khunn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1998; 386: 493-5.
23. Bonne O, Brandes D, Moshe Gomori J, et al. Longitudinal MRI Study of Hippocampal Volume in Trauma Survivors With PTSD. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1248-51.
24. Gentile G. Problemi insoluti nella valutazione del danno alla persona. *Resp Civ Prev* 1951; 290.
25. Busnelli FD. Diritto alla salute e tutela risarcitoria. In: *Tutela della salute e diritto privato*. Milano, 1978, 53.
26. Baima Bollone P. *Medicina Legale*. Torino: G. Giappichelli Editore, 2002.
27. Buzzi F, Vanini M. *Il danno biologico di natura psichica. Definizione e valutazione medico-legale*. Padova: CEDAM, 2001.



# Trattamento farmacologico del Disturbo post-traumatico da stress



ALBERTO SIRACUSANO, CINZIA NIOLU

Dipartimento di Neuroscienze, Cattedra di Psichiatria,  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

## RIASSUNTO

Nell'affrontare il tema del trattamento del Disturbo post-traumatico da stress (DPTS) è necessario prendere in considerazione, in primo luogo, le particolarità della presentazione sintomatologica del disturbo, nel quale troviamo, variamente mescolati, sintomi d'ansia, di panico, depressivi, dissociativi, evitamenti, alterazioni mnesiche.

Le linee-guida per il trattamento del DPTS, tracciate dalla International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS), indicano una serie di step, che vedono ai primi posti, nei criteri di scelta, il debriefing psicologico e la psicoterapia cognitivo-comportamentale, seguiti dal trattamento farmacologico e da altri approcci psicoterapeutici, riabilitativi, psicosociali (EMDR, ipnosi, terapia di coppia e di gruppo, psicoterapia psicoanalitica). Appare evidente la preponderanza di trattamenti di tipo psicologico, di varie cornici epistemologiche; in particolare la psicoterapia cognitivo-comportamentale viene considerata di prima scelta rispetto al trattamento farmacologico, anche nella profilassi (trattamento delle prime fasi dell'Acute Stress Disorder, ASD). Negli ultimi anni, in concomitanza con il rilievo particolare dato alla dissociazione peritraumatica quale fattore di rischio per lo sviluppo di DPTS, l'EMDR e l'ipnosi stanno assumendo una posizione di maggior rilievo tra le scelte terapeutiche. Il razionale della scelta del trattamento farmacologico risiede sulle evidenze, sempre più numerose, di una serie di anomalie a carico dei diversi sistemi psicobiologici. I dati più significativi in questo senso riguardano alterazioni dei meccanismi noradrenergici e dell'asse ipotalamo-ipofisi-adrenocorticale (HPA). Inoltre, determinante per la scelta del trattamento farmacologico è l'alto tasso di comorbidità del DPTS con altri disturbi psichiatrici che rispondono alla terapia farmacologica (depressione, disturbo di panico). Altro dato emergente è la necessità di iniziare la terapia (psicologica e farmacologica), entro le 72 ore successive all'evento traumatico, come profilassi per i soggetti che sviluppano un ASD.

*Parole chiave:* trauma, debriefing psicologico, terapia cognitivo-comportamentale, EMDR, ipnosi, dissociazione peritraumatica, comorbidità, ASD.

## SUMMARY

In dealing the issue of treatment for post-traumatic stress Disorder (PTSD) we need to consider the complex symptomatological features of the disorder. Here we find, mixed up together, symptoms of anxiety, panic, depression, dissociation, avoidance, memory impairment. The Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS) guidelines suggest some steps: on the top psychological debriefing and cognitive-behavioral therapy (CBT), followed by pharmacological treatment and some other approaches: psychosocial and rehabilitative techniques, eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), hypnosis, couple and group psychotherapies, psychoanalytic psychotherapy. In the last years, many data from the research give strong advice for starting CBT and pharmacological treatment soon after trauma (within 72 hours) just to manage peritraumatic dissociation, high risk factor for the development of PTSD. Moreover, when approaching to the treatment of PTSD, it's important to consider comorbidity with other axis I and II disorders and with substance abuse.

*Key words:* trauma, psychological debriefing, cognitive-behavioral therapy, EMDR, hypnosis, peritraumatic dissociation, comorbidity, Acute Stress Disorder – ASD.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 243-276

## INTRODUZIONE

Affrontare la questione del trattamento farmacologico del Disturbo post-traumatico da stress (DPTS) richiede il dover prendere in considerazione, in primo luogo, le particolarità della presentazione sintomatologica del disturbo, nella quale troviamo, variamente mescolati, sintomi d'ansia, sintomi di panico ed evitamenti, sintomi depressivi, sintomi dissociativi, alterazioni mnesiche. In relazione a tale multiformità sintomatologica si pongono questioni di "specificità diagnostica" del DPTS (*trauma-spectrum psychiatric disorders*), delle vaste aree di sovrapposizione con altri disturbi psichiatrici nei quali sono presenti questi stessi sintomi: i disturbi dissociativi<sup>1</sup>, il disturbo di panico (DP)<sup>2</sup>, il disturbo borderline di personalità<sup>3</sup>, la depressione maggiore.

La International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS) ha provveduto, nel 1997, alla stesura di alcune linee-guida per il trattamento del DPTS, pubblicate nel 1999<sup>4</sup> le quali si articolano fundamentalmente così:

- ◆ debriefing psicologico,
- ◆ terapia cognitivo-comportamentale,
- ◆ farmacoterapia,
- ◆ trattamento del DPTS pediatrico,
- ◆ EMDR e altri approcci ateoretici al trattamento dei DPTS,
- ◆ psicoterapia di gruppo del DPTS,
- ◆ psicoterapia psicoanalitica del DPTS,
- ◆ trattamento in ambito di ricovero del DPTS,
- ◆ tecniche di riabilitazione del DPTS,
- ◆ terapia di coppia e familiare,
- ◆ ipnosi,
- ◆ terapie artistiche e creative.

Appare evidente la preponderanza dei trattamenti di tipo psicologico, individuali, di coppia e familiari, di varie cornici epistemologiche; in particolare, la terapia cognitivo-comportamentale viene considerata di prima scelta rispetto al trattamento farmacologico.

In generale, nella grande maggioranza degli studi sul trattamento del DPTS, le terapie psicologiche risultano avere una maggiore efficacia rispetto a quelle farmacologiche e hanno un minor tasso di drop-out. Questi dati sono probabilmente in parte da attribuire sia al fatto che nel passato venivano utilizzati in prevalenza farmaci antidepressivi (TCA, IMAO) e ansiolitici (BDZ) con un basso profilo di tolleranza e con effetti collaterali pesanti, sia al fatto che questi agivano genericamente sugli aspetti depressivi e ansiosi del paziente con DPTS, senza intaccarne il nucleo specifico (iperarousal e/o dissociativo), sia al fatto che spesso, soprattutto negli studi più datati, i pazienti selezionati come campione abusavano di droghe e/o di alcool, con evidenti effetti di interazione negativa sull'efficacia del farmaco testato.



D'altro canto, le diverse psicoterapie indicate dalle linee-guida sembrano abbracciare, oltre agli aspetti più strettamente sintomatici e la struttura cognitivo-emozionale del soggetto con DPTS, tutti i settori della sua vita quotidiana, intaccati e spesso gravemente alterati dall'insorgenza del disturbo: la coppia, la famiglia, le relazioni sociali e professionali.

## RAZIONALE, BERSAGLI, UTILITÀ DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

L'utilizzo della terapia farmacologica pertanto, secondo i membri della task force e diversi altri autori, non è ritenuto automatico né di scelta nel trattamento del DPTS, mentre vengono privilegiati gli approcci di tipo psicologico.

Tuttavia è evidente come in alcune circostanze il farmaco risulti di più facile somministrazione rispetto ad un trattamento psicologico, inoltre l'avvento degli SSRI, con la loro selettività di azione sia sulla serotonina che su alcune dimensioni più "centrali" del DPTS (impulsività, aggressività), l'impiego di altre sostanze con obiettivi analoghi (anticonvulsivanti, litio, stabilizzatori dell'umore), e alcuni approfondimenti di tipo neurobiologico sui meccanismi di insorgenza del disturbo hanno ridefinito, in parte, la questione dell'impiego dei farmaci nel DPTS.

Il razionale della scelta degli psicofarmaci sembrerebbe riporre sulle evidenze, sempre più numerose, di una serie di anomalie a carico di diversi sistemi psicobiologici in questi pazienti. I dati più significativi in questo senso riguardano alterazioni dei meccanismi adrenergici e dell'asse ipotalamo-ipo-fisario-adrenocorticale (HPA), l'aumento dell'attività fisiologica.

Un altro elemento che favorirebbe la scelta di un trattamento psicofarmacologico è il riscontro di una frequentissima comorbilità con altri disturbi psichiatrici che rispondono ai farmaci (depressione maggiore, DP)<sup>5-7</sup>.

Da un punto di vista strettamente clinico, un altro elemento a favore dell'utilizzo della terapia farmacologica sta nell'evidenza che, una volta ridotti i sintomi di iperarousal, il paziente risulta coinvolto con maggiore efficacia nella psicoterapia.

L'insieme di questi dati farebbe del trattamento farmacologico una delle importanti opzioni della terapia del DPTS, il quale pertanto sembrerebbe più indicato in alcune situazioni: in combinazione con gli approcci psicologici, nei pazienti contemporaneamente depressi, nei pazienti non responder alle terapie psicologiche e, più in generale, in tutte quelle situazioni in cui il trattamento psicoterapico non sia facilmente disponibile.

Nella pratica clinica, è importante definire con sufficiente esattezza che tipo di effetti ci si aspetta di ottenere con la terapia farmacologica, ovvero quali siano gli obiettivi dei singoli farmaci utilizzati. Secondo la maggior parte degli autori, i goal della terapia farmacologica del DPTS sono, nell'ordine:

- ◆ migliorare i sintomi core del DPTS (*re-experiencing, avoidance/emotional numbing, hyperarousal*);
- ◆ migliorare il funzionamento;

- ◆ migliorare la sintomatologia dei disturbi psichiatrici (depressione, disturbo d'ansia, uso di sostanze) associati al DPTS;
- ◆ prevenire le ricadute<sup>8</sup>.

Recentemente sono stati proposti schemi di trattamento per la fase acuta dell'Acute Stress Disorder (ASD), considerati, allo stesso tempo, profilattici sullo sviluppo successivo di DPTS<sup>9</sup>. Tali schemi, da applicare a partire dalle primissime ore successive all'evento traumatico, prevedono interventi sia di tipo farmacologico che psicoterapeutico.

Il trattamento psicoterapeutico prevede una seduta di psicoterapia cognitivo-comportamentale entro 72 ore dall'evento (fase acuta); come profilassi si raccomanda di iniziare il trattamento entro 2-5 settimane dall'evento, con una frequenza di 3-4 sedute a settimana.

Il trattamento farmacologico viene suddiviso in step successivi, seguendo sia criteri temporali che di presentazione clinica. La somministrazione di un beta-bloccante (propranololo 40 mg/2-3-4 volte die) a partire da qualche ora dopo l'evento, per un periodo di 10-20 giorni, sembra ridurre il rischio di sviluppare sintomi di DPTS a distanza di un mese, e sembra produrre una riduzione della risposta fisiologica ai *reminder* a tre mesi<sup>10,11</sup>. Due studi controllati, condotti in reparti di terapia intensiva su pazienti critici, evidenziano come la somministrazione prolungata di glucocorticoidi risulti in una riduzione statisticamente significativa del rischio di sviluppare DPTS. Questo effetto protettivo potrebbe essere spiegato con un impairment indotto dal cortisolo sulla rievocazione delle memorie traumatiche<sup>12</sup>.

Se sono presenti disturbi del sonno, si raccomanda l'aggiunta di basse dosi di trazodone (50-150 mg alla sera), mentre è sconsigliato l'impiego delle benzodiazepine.

Se i sintomi sono di particolare gravità e persistono per oltre un mese, si consiglia l'introduzione di un adrenergico (2-3 mg prima di dormire), mentre l'aggiunta di uno stabilizzatore è da prendere in considerazione nel caso siano presenti e persistenti sintomi di aggressività-rabbia.

Date la molteplicità delle alterazioni psicologiche e la ricchezza e multiformità delle manifestazioni sintomatologiche del DPTS (sintomi d'ansia, sintomi depressivi, sintomi somatoformi, sintomi dissociativi), diverse classi di psicofarmaci sono state utilizzate per il trattamento nel corso del tempo, con diversi target:

- ◆ antidepressivi, delle diverse classi: TCA, SSRI, IMAO, trazodone, nefazodone;
- ◆ antiadrenergici: alfa-2 agonisti (clonidina), beta-antagonisti (propranololo), alfa-1 antagonisti (prazosina);
- ◆ stabilizzatori dell'umore e anticonvulsivanti: litio, carbamazepina, valproato, lamotrigina;
- ◆ benzodiazepine;
- ◆ antipsicotici.

La task force ha messo a punto una graduatoria di questi farmaci (tabella I):

A) SSRI (sertralina /fluoxetina-livello A; paroxetina/fluvoxamina-livello B):



trattamento considerato di prima scelta;  
riducono sintomi DPTS, inducono un miglioramento globale;  
efficaci sulle sindromi di comorbidità;  
relativamente pochi effetti collaterali;  
sembrano meno efficaci sui veterani del Vietnam rispetto ad altri DPTS.

- B) IMAO (fenelzina-livello A; moclobemide-livello B):  
efficaci sui sintomi del cluster B;  
qualche effetto sui sintomi del cluster C;  
miglioramento globale;  
sembrano avere efficacia sovrapponibile sui veterani Vietnam e su altri DPTS;  
efficaci su sintomi di depressione e di panico;  
effetti collaterali pesanti, restrizioni dietetiche.
- C) TCA (impramina/amitriptilina-livello A; desipramina-livello B):  
target sovrapponibile agli IMAO, meno efficaci;  
meno effetti collaterali degli IMAO, più degli SSRI;  
maggiore efficacia degli SSRI sui veterani combattenti.
- D) ANTIADRENERGICI (clonidina/propranololo-livello C):  
riducono arousal, riesperienza del trauma, forse sintomi dissociativi;  
abbastanza sicuri (monitoraggio funzione cardiaca, pressione arteriosa).
- E) ANTICONVULSIVANTI (carbamazepina/valproato-livello B):  
riducono sintomi del cluster D (entrambi), sintomi del cluster B (solo carbamazepina), sintomi del cluster C (solo valproato);  
effetti collaterali significativi.
- F) BENZODIAZEPINE (alprazolam-livello B; clonazepan-livello C):  
effetto anti-arousal tipico, senza ridurre i sintomi dei cluster B o C;  
controindicate in pazienti con abuso presente o passato di alcool/farmaci;  
rallentamento motorio e sintomi depressivi;  
come monoterapia, nessun vantaggio rispetto alle altre classi di farmaci;  
efficaci come trattamento aggiuntivo sui disturbi del sonno o su sintomi d'ansia.
- G) ALTRI SEROTONINERGICI: (nefazodone-livello B; trazodone-livello C; ciproptadina/buspirone-livello F):  
nefazodone: sonno e aggressività;  
trazodone: in unione a SSRI per controllare l'insonnia indotta da questi.
- H) ANTIPSICOTICI (tioridazina/clozapina/risperidone-livello F):  
non farmaci di prima scelta (report aneddotici);  
utili nei not-responders ai farmaci di prima scelta;  
effetti collaterali.

**Tabella I. – Sintomi target.**

<b>SINTOMO TARGET</b>		<b>FARMACO</b>
SINTOMI NUCLEARI	<b>CLUSTER B Re-experiencing</b>	Carbamazepina Fenelzina Fluoxetina Fluoxamina Moclobemide Nefazodone Paroxetina Sertralina Neurolettici
	<b>CLUSTER C Avoidance</b>	(Fenelzina) Fluoxetina Fluoxamina Nefazodone Paroxetina Neurolettici Escitalopram
	<b>CLUSTER D Iperarousal</b>	Carbamazepine Fluoxetina Fluoxamina Moclobemide Nefazodone Paroxetina Sertralina Valproato Clonidina Benzodiazepine Propanololo Neurolettici Escitalopram
AGGRESSIVITÀ/IRRITABILITÀ		Carbamazepina Litio Nefazodone Risperidone
DEPRESSIONE		(Buspirone) Fluoxetina Fluoxamina Nefazodone Triciclici
ANSIA		Benzodiazepine (Buspirone) Nefazodone Neurolettici
SONNO		Benzodiazepine (Buspirone) Fluoxamina Nefazodone Trazodone Triciclici Neurolettici
SINTOMI PSICOTICI		Neurolettici

## STUDI SUI FARMACI

### Antidepressivi

Tra le diverse classi di farmaci sperimentate, nel corso del tempo, per il trattamento del DPTS, gli antidepressivi (AD) sembrano, a tutt'oggi, quelli più efficaci.

Uno studio recente, in particolare, sottolinea tale supremazia, mettendo a confronto 12 diversi AD nel trattamento di 72 veterani con diagnosi di DPTS e Depressione Maggiore<sup>13</sup>. In questo studio, il 50% dei pazienti mostrava un miglioramento significativo della CGI con la terapia antidepressiva, per la maggior parte SSRI.

### Triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati utilizzati nel trattamento del DPTS a partire dalla metà degli anni '80 (tabella II). Le sostanze più comunemente impiegate nei vari studi sono l'amitriptilina (AMI), l'imipramina (IMI), la desipramina (DESI), la doxepina (DOXE). I pazienti per la maggior parte erano Veterani di guerra: alcuni della II Guerra Mondiale (pochi), del Vietnam e della Guerra in Corea.

Gli studi sono generalmente in aperto, la diagnosi di DPTS è fatta per lo più secondo i criteri del DSM-III, quasi sempre i pazienti selezionati presentavano, contemporaneamente, un abuso di alcool e/o di sostanze.

L'AMI viene indicata da molti studi come più efficace rispetto ad IMI, DESI e DOXE, soprattutto su determinati sintomi: insonnia, flashback, incubi, depressione, ansia, panico<sup>14-16</sup>. Minore efficacia, in generale, sembra avere sui sintomi più direttamente collegati al trauma, lievemente maggiore sull'evitamento rispetto all'intrusività<sup>17</sup>.

Uno studio controllato contro placebo evidenzia una significativa superiorità dell'AMI rispetto al placebo, valutata dai punteggi della Impact of Event Rating Scale (IES), della Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), della Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), della Clinical Global Impression (CGI)<sup>5</sup>; un altro studio, condotto in doppio cieco su 62 veterani, evidenzia una particolare efficacia dell'AMI anche sull'anoressia, la perdita della libido, l'ipocondria, oltre a confermare i dati degli studi in aperto sull'insonnia, sulla depressione e sui flashback. Scarsa efficacia rispetto al placebo, invece, viene rilevata nel medesimo studio sull'ansia psichica, sull'ansia somatizzata, sul senso di colpa, sui disturbi della memoria e dell'attenzione/concentrazione<sup>17</sup>.

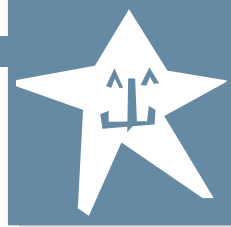
L'IMI si è dimostrata superiore al placebo su un campione di 60 veterani, in uno studio di confronto con la fenelzina, in doppio cieco contro placebo<sup>18</sup>. Nel medesimo studio, la IMI era meno efficace della fenelzina sui sintomi intrusivi, valutati con la IES. Quest'ultimo dato è stato confermato da uno studio successivo<sup>19</sup>.

Gli altri TCA, nei pochi studi a nostra disposizione, mostrano una efficacia generica sui sintomi depressivi, spesso associati al DPTS, ma non sui sintomi nucleari del disturbo<sup>15,16,20,21</sup>.



**Tabella II. Studi sugli antidepressivi triciclici.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONE	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1985	Birkhmer et al.	14 veterani Vietnam 1 veterano II guerra mondiale (80 % abuso di alcol) DSM-III	Aperto Retrospektivo	AMI (10) Da 100 a 150 Mg/die Da 2 sett. A 11 mesi IMI (7) Da 150 a 300 Mg/die 4-6 Settimane	Studio retrospektivo di cartelle cliniche	AMI efficace sul sonno ma non sui sintomi depressivi, flashback e incubi; IMI non miglioramenti significativi
1985	Falcon et al.	17 veterani PTSD (DSM-III) (5 abuso di alcol e/o marijuana 3 DAP, 2 GAD)	Aperto	AMI (=10) DESI (=4) AMI (=2) DOXE (=1) 198.5 mg./die dose media FU da 3 mesi A 3 anni	CGI per valutazione gravità	AMI significativamente più efficace di altri. Sintomi più recettivi: insonnia, umore depresso, incubi, flashback, panico, ansia. Pazienti con abuso di sostanza sono meno sensibili
1986	Bleich et al.	25 veterani PTSD (DSM-III)	Aperto	AMI (14) 139mg/die 6,5 mesi DOXE (7) 100mg/die 7 settimane MAPROT. 150mg/die CLOMI 150mg/die	Studio retrospektivo di cartelle cliniche	AMI 4 buona risposte: completa remissione sintomi, migliore funzionamento psicosociale DOXE 1 buona risposta, 4 moderate CLOMI 1 risp. moderata. Effetti migliori su: sonno, incubi alert, startle resp, difficoltà di memoria e di concentrazione
1986	Blake et al.	2 maschi ustione 1 femmina Incidente auto	Case report	DOXE 300mg/die 2 sett.+50mg/die per 12mesi FU IMI 200mg/die 4mesi IMI 75-150 mg/die 3mesi	Colloquio clinico dosaggio plasmatico TCA	1° CASO: dopo un anno parziale ritorno dei sintomi (sospensione farmaci) 2° CASO: non compliance 3° CASO: bene al follow-up
1986	Kauffmann et al.	8 maschi non specifica tipo di trauma PTSD (DSM-III) 7 abuso alcol		Desipramina Dosaggio non precisato	IES, HAM-D, HAM-A, BDI, Eysenck PQ Meyers-Briggs Personal. Quest.	Punteggi HAM.D e BDI migliorano significativamente; HAM-A migliora; IES: scala intrusività 4 pz. Migliorano 25%, scala EVITAMENTO 3pz. Migl. 25%
1988	Shestatzky et al.	13 veterani israeliani PTSD (DSM-III)	Doppio cieco controllato vs. placebo 4 settimane	Fenelzina 66mg/die		Fenelzina non superiore al placebo



**Tabella II. (Segue)**

ANNO	AUTORI	CAMPIONE	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1988	Frank et al.	46 veterani PTSD (DSM-III-R) 12 drop out	Random vs. placebo 4 settimane	IMI (12) 225mg/die fenelzina (11) 66 mg/die (dosi medie) placebo (11)	IES, CGI, TOP8, CAPS	IMI e FEM > placebo FEN > IMI sui sintomi intrusivi IES
1989	Reist et al.	18 veterani (27 iniziano) tra 28 e 64 anni PTSD (DSM-III) 14 anche disturbi aff., 11 anche abuso alcol	Doppio cieco controllato vs. placebo 25 settimane	DESI 1 mg/die 4 settimane	IES, HAM.D, HAM-A, Beck Depression Inventory, Structured Clinical Interview per DSM-III e DSM-III-R	DESI > Placebo sui sintomi depressivi statisticamente significativo, ma non sul punteggio IES
1990	Davison et al.	46 veterani PTSD (DSM-III)	Controllato vs. placebo 8 settimane	AMI 169 mg/die	IES, CGI HAM-D, HAM-A	AMI > placebo su punteggi IES, HAM-A, HAM.D, CGI
1991	Kosten et al.	61 veterani	Controllato vs. placebo	IMI (23) 200-300 mg/die fenelzina (19) 60-75 mg/die placebo (18)	IES, Structured Clinical Interview for DSM-III (SCID) Schedule for affective disorders and schizophrenia (SADS)	IMI e fenelzina migliorano significativamente i sintomi della IES; i sintomi della IES; sintomi d'ansia della Covi scale non migliorano sintomi intrusivi (incubi, flashback, ricordi intrusivi) = fenelzina miglioramento significativo sintomi di evitamento (appiattimento emotivo, repressione attiva dei ricordi) = miglioramento solo con fenelzina, non con IMI
1993	Davidson et al.	62 veterani PTSD (DSM-III)	Doppio cieco controllato contro placebo	AMI (33) 160,7 mg placebo (29) 201,9 mg 55 completano 4 settimane (29 AMI, 26 placebo) 46 completano 8 settimane (24 AMI, 22 placebo;)	CGI, HAM-D, HAM-A, IES, Eysenck Personality Inventory	Sintomi bersaglio AMI: umore depresso insonnia anoressia perdita libido, ipocondria, flashbacks. Scarsa risposta alla AMI: diminuzione di concentrazione e memoria, ansia somatizzata, ansia psichica, colpa

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 243-276

## Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)

Negli ultimi anni si sono accumulati sempre più dati relativi all'impiego degli SSRI nel trattamento del DPTS (tabella III): questa classe di farmaci si è dimostrata efficace e meglio tollerata dai pazienti rispetto ai TCA, e non richiede le restrizioni dietetiche necessarie nella terapia con gli IMAO. Attualmente, la paroxetina e la sertralina sono gli unici farmaci approvati dal Food And Drug Administration (FDA) per il trattamento del DPTS.

La fluoxetina è una delle molecole, appartenente a questa classe di farmaci, maggiormente studiata nel trattamento del DPTS. Nella quasi totalità degli studi il farmaco determina un miglioramento significativo del quadro clinico<sup>22-29</sup>.

Uno studio recente evidenzia un'azione della fluoxetina sulla disregolazione autonoma, caratterizzante i pazienti con DPTS<sup>30</sup>. Infatti questi soggetti presentano una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, conseguente ad un aumento dell'attività simpatica e ad una riduzione di quella parasimpatica<sup>31,32</sup>. I pazienti che rispondevano alla terapia, relativamente ai parametri psicopatologici, mostravano anche una regolarizzazione dell'attività autonoma.

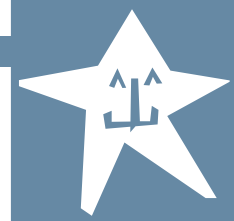
Il farmaco si mostra particolarmente attivo su alcuni cluster sintomatologici: oltre al miglioramento, costante, dell'*iperarousal*, i dati indicano una efficacia significativa sui sintomi di *avoidance/numbing*, generalmente i più resistenti al trattamento con antidepressivi. Alcuni studi mostrano, inoltre, una riduzione dell'aggressività<sup>26,27</sup>.

Molti autori suggeriscono di utilizzare la fluoxetina a dosaggi più alti rispetto a quelli efficaci nella terapia della depressione: i pazienti con DPTS sembrano rispondere meglio ad un dosaggio più elevato e dopo tempi di trattamento più lunghi<sup>25,26</sup>. Un altro dato di notevole interesse è la diversa risposta di gruppi clinici separati secondo il tipo di trauma: la categoria di pazienti con traumi non legati alla guerra sembra rispondere meglio rispetto a quella dei veterani<sup>24,25</sup>. Questo rilievo suggerisce che può essere importante considerare il tipo di trauma nella valutazione e nella scelta terapeutica, e che la cronicità e la resistenza ai trattamenti farmacologici precedenti possono influire negativamente sulla risposta alla fluoxetina.

Studi in aperto<sup>33-35</sup> e più recenti studi in doppio cieco<sup>36-38</sup> hanno mostrato una buona efficacia della sertralina nel trattamento del DPTS. I miglioramenti sono evidenti sia in campioni costituiti da civili<sup>33</sup> che da veterani<sup>35</sup>, ed è evidente una risposta migliore alla sertralina rispetto al placebo<sup>36-38</sup>. I dati ottenuti dagli studi in doppio cieco indicano che il farmaco determina una riduzione dei punteggi ottenuti con le scale di valutazione CAPS-2 e CGI, oltre ad un buon effetto sui sintomi nucleari del DPTS, in particolare sul cluster *reexperiencing/intrusion*.

Negli ultimi tre anni la letteratura si è arricchita di dati su questo farmaco, derivanti in massima parte da due studi multicentrici svolti in 12 e 14 centri statunitensi<sup>39-43</sup>. Il farmaco è al momento attuale largamente riconosciuto come efficace nel trattamento dei sintomi nucleari del DPTS e nel miglioramento della qualità della vita; sembra, inoltre, in grado di mantenere i risultati nel trattamento a lungo termine, diminuendo il rischio di ricadute; è ben tollerato a dosi comprese tra i 50 e i 200 mg al giorno.

La fluvoxamina non solo conferma i suoi effetti antidepressivi e ansiolitici,



**Tabella III. Studi sugli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1998	Marshall et al.	<b>Civili</b> PTSD cronico DSM-III-R (N=17; 4 M; 3 F); età media: 38 aa, 4 drop-out (non per effetti indesiderati)	Aperto. Durata: 12 mesi (wash-out di 4 settimane)	Paroxetina: dosaggio: VI settimana: 28 mg/die VIII settimana: 38 mg/die XII settimana: 42,5 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davison Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Impact of Event Scale (IES)</li> <li>• Clinical Global Impression scale (CGI)</li> <li>• Hamilton Rating Scale for Depression end Anxiety</li> <li>• Symptom checklist-90</li> <li>• Brief Physical and sexual Abuse Questionnaire</li> <li>• Sheenan Disability Scale (SDS)</li> </ul>	La paroxetina si è dimostrata efficace nel trattamento dei sintomi del PTSD cronico (> 3 mesi). Nel gruppo dei pazienti che hanno completato lo studio e che hanno risposto alla terapia i sintomi di iperarousal e di evitamento sono migliorati entro l'ottava settimana, mentre gli <i>intrusive symptoms</i> hanno mostrato un miglioramento più graduale nelle 12 settimane. La paroxetina è efficace sia nei maschi che nelle femmine. Ben tollerata.
2001	Marshall et al.	<b>Misti</b> PTSD cronico DSM-IV N=183 (20 mg-die) (F=126; M=57) N= 182 (40 mg-die) (F= 127; M=55) <b>Controllo</b> N= 186 (F=124; M= 62) Età media dell'intero campione (pazienti trattati con placebo e pazienti trattati con paroxetina) = 41,8 aa	Studio multicentrico, placebo controllo. Durata: 12 settimane	Paroxetina (20 mg-die) Paroxetina (40 mg-die) Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Global Impression scale (CGI)</li> <li>• Davidson Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Clinician Administered PTSD scale part 2 (CAPS-2)</li> <li>• Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</li> <li>• Sheenan Disability Scale (SDS)</li> <li>• Treatment Outcome PTSD scale (TOP-8)</li> </ul>	La paroxetina rispetto al placebo ha determinato un miglioramento significativo della sintomatologia del PTSD (re-experiencing, avoidance/numbing, iperarousal), del funzionamento e della sintomatologia depressiva. La risposta al trattamento non varia a seconda del tipo di trauma, della durata del trauma, della gravità baseline del PTSD e dei sintomi depressivi.
2001	Tucker et al.	<b>Misti</b> PTSD cronico DSM-IV N=151 (F= 66,2%; M= 33,8%) Età media= 39,8 aa <b>Controllo</b> N=156 (F= 65,4%; M= 34,6%) Età media= 41,9 aa	Studio multicentrico, placebo controllo. Durata: 12 settimane	Paroxetina (20-50 mg/die). Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinician Administered PTSD scale part 2 (CAPS-2)</li> <li>• Global Impressions-Global Improvement scale (CGI-I)</li> <li>• Davidson Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Sheenan Disability Scale (SDS)</li> <li>• Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</li> <li>• Treatment Outcome PTSD Scale (TOP-8)</li> </ul>	La paroxetina rispetto al placebo ha determinato un miglioramento significativo di tutte le variabili valutate. I pazienti trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con placebo hanno mostrato un miglioramento in ciascuno dei tre sintomi cluster del PTSD. Sia i maschi che le femmine hanno una risposta simile al trattamento con paroxetina. La paroxetina risulta ben tollerata.

Tabella III. (Segue)

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2001	Davidson et al.	<b>Misti</b> PTSD DSM-III-R (N= 100) (F=84%; M=16%) Età media= 37,6+/-11,1 aa <b>Controllo</b> (N= 108) (F= 72%; M=28%) Età media= 36,6+/- 10,1 aa	Studio multicentrico, placebo controllo. Durata: 12 settimane	Sertralina (50 a 200 mg/die) Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davidson Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Impact of Event Scale (IES)</li> <li>• Clinical Global Impression Severity (CGI-S)</li> <li>• CGI-Improvement (CGI-I)</li> <li>• Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)</li> <li>• Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)</li> <li>• Clinician Administered PTSD scale part 2 (CAPS-2)</li> </ul>	<p>La sertralina ha mostrato una maggiore efficacia del placebo nel trattamento del PTSD.</p> <p>Il trattamento con sertralina ha determinato un miglioramento significativo sulle scale CAPS-2, DTS, CGI-I/S e sulla scala IES.</p> <p>La sertralina è ben tollerata (il 9% dei pazienti trattati con sertralina discontinua il trattamento rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo).</p>
2006	Davidson et al.	<b>Misti</b> PTSD DSM-IV N=179 (venlafaxina ER); N= 173 (sertralina) <b>Controllo</b> N= 179	Studio multicentrico, doppio cieco. Durata:12 settimane	Sertralina (50 a 200 mg/die). Venlafaxine ER (37.5 a 300 mg/die). Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davison Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Clinical Global Impression Severity (CGI-S)</li> <li>• 17-item Clinical Administered PTSD (CAPS-SX 17)</li> <li>• Global Assessment of Functioning (GAF)</li> <li>• Effects of Stress Scale (SVS)</li> <li>• Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)</li> <li>• Quality of Life Enjoyment and Life Satisfaction Short Form (Q-LES-Q-SF)</li> </ul>	<p>La percentuale di remissione alle dodicesima settimana era del 30,2% per la venlafaxina ER (P&lt;0.05 vs. placebo), del 24,3% per la sertralina e del 19,6% per il placebo.</p> <p>I pazienti trattati con venlafaxina ER rispetto a quelli trattati con placebo hanno mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia del PTSD, della sintomatologia depressiva e della qualità della vita.</p> <p>La venlafaxina ER risulta ben tollerata.</p>

ma determina un miglioramento dei sintomi propri del DPTS, quali il rivivere l'evento traumatico, l'evitamento di stimoli che ricordano il trauma, l'aumentato arousal. Di particolare interesse è l'effetto sul sintomo *evitamento*, che ha sempre mostrato una scarsa risposta al trattamento. Tuttavia, i dati disponibili sono ancora relativamente scarsi, e consistono in studi in aperto e campioni troppo piccoli<sup>44-47</sup>.

In conclusione, la fluvoxamina sembra essere un farmaco molto promettente nel trattamento del DPTS, sia nei civili che nei veterani. Un unico studio<sup>47</sup> mostra scarsi effetti del farmaco su un campione di veterani: questo risultato



**Tabella III. (Segue)**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2006	Robert et al.	Veterani, militari (N=25)	Studio prospettico, in aperto. Durata: 20 mesi	Escitalopram (10 mg/die per 4 settimane, 20 mg/die per le restanti)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Davidson Trauma Scale (DTS)</li><li>• Clinical Global Impression Severity (CGI-S)</li><li>• CGI-Improvement (CGI-I)</li><li>• Clinical Administered PTSD scale Symptom Version (CAPS-SX)</li></ul>	L'escitalopram ha mostrato una buona efficacia globale (CGI-I 1 o 2, HAM-D e DTS migliorate significativamente alla fine dello studio, $p=.0063$ e $p=.0004$ rispettivamente). Il punteggio globale della CAPS-SX si è ridotto significativamente alla fine dello studio ( $p=.0002$ ), in particolare ridotti significativamente risultano i punteggi della CAPS-C avoidance/numbing e della CAPS-D hyperarousal ( $p=.0171$ e $p=.0001$ rispettivamente), mentre quelli della CAPS-B reexperiencing hanno mostrato un trend di significatività ( $p=.0593$ ). L'escitalopram ha mostrato un buon profilo di tollerabilità: solo 4 pazienti hanno discontinuato lo studio precocemente per effetti collaterali, tra i quali i più comuni osservati sono stati lievi disturbi gastrointestinali.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº005  
3:2006; 243-276

sembra però trovare una spiegazione nelle caratteristiche stesse del campione analizzato: si trattava, infatti, di veterani della seconda guerra mondiale, di età avanzata, con una durata di malattia pluri decennale, già sottoposti a diversi trattamenti con scarsi risultati. Studi controllati in doppio cieco dovranno confermare l'utilità della fluvoxamina nel trattamento dei sintomi del DPTS.

La paroxetina, come la sertralina, è l'unico farmaco approvato dalla FDA per il trattamento del DPTS<sup>48</sup>. In due studi placebo controllo della durata di 12 settimane si è osservato nei pazienti trattati con paroxetina (dosaggio 20-50 mg/die) un miglioramento significativo del punteggio totale della CAPS-2 e della CGI-I<sup>49,50</sup>.

Studi recenti di neuroimaging hanno mostrato, dopo 1 anno di trattamento con paroxetina, un incremento del 5% del volume dell'ippocampo, area cerebrale coinvolta, come si sa, nella fisiopatologia del DPTS. Accanto a questo dato neuroanatomico, si osservava un miglioramento del 35% nei test di valutazione della funzione di memoria dichiarativa verbale. Allo stesso tempo, i pazienti riferivano

un miglioramento soggettivo delle performance cognitive e professionali<sup>51</sup>. Il citalopram ha mostrato effetti favorevoli sia in studi in aperto sia in trial controllati, nonostante, come accade anche per gli altri SSRI, la sua efficacia si sia dimostrata inferiore nei veterani di guerra con DPTS cronico<sup>52-54</sup>. Un lavoro recente, in aperto, indica un ruolo dell'escitalopram (S-enantiomero del citalopram) nel trattamento soprattutto dei sintomi avoidance/numbing e iperarousal; l'efficacia sui sintomi depressivi appare modesta; l'influsso sui disturbi del sonno sembra positivo. Inoltre, il profilo di tolleranza sembra soddisfacente. Naturalmente tale studio necessita di ulteriori convalide da studi randomizzati in doppio cieco<sup>55</sup>.

### IMAO

I primi studi relativi all'impiego di farmaci con attività inibitoria sulle monoaminoossidasi nel trattamento del DPTS risalgono all'inizio degli anni '80, periodo in cui tali farmaci venivano largamente utilizzati. Molti di essi riportano risultati soddisfacenti, ma considerano un numero di pazienti molto ristretto<sup>56-61</sup>, altri non confermano miglioramenti così marcati<sup>62,63</sup>.

Gli studi in aperto a nostra disposizione forniscono dati contraddittori:

**Tabella IV. Studi sulla fenelzina (IMAO).**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1996	Weizman et al.	<b>Veterani</b> PTSD DSM-III-R (n=10) Età: 42,5±6,1 aa <b>Controlli</b> (n=10) età: 41,1±6,1 aa	Aperto. Durata: 4 settimane	Fenelzina 30-60 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revised PTSD Inventory.</li> <li>Impact of Event Scale.</li> <li>Beck Depression Inventory.</li> <li>State-Trait Anxiety Inventory.</li> </ul>	Dal punto di vista clinico, lo studio non ha rilevato effetti benefici del trattamento con fenelzina in pazienti con PTSD.
1987	Davidson et al.	<b>Veterani</b> PTSD DSM-III N=10 Età: 45,7±12,8aa	Aperto. 4-6 settimane	Fenelzina 45-60 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamilton Anxiety scale (HAM-A)</li> <li>Impact of Events Scale (IES)</li> <li>Global improvement scale</li> </ul>	Tre dei cinque sintomi migliorati di più del 50% sono specifici per il PTSD (ricordi intrusivi, estraneamento dagli altri, agire come se il trauma si ripropone).
1987	Lerer et al.	<b>Veterani</b> PTSD DSM-III N=22 M 20-44 aa	Aperto. 4-18 settimane	Fenelzina 60 mg/die (range: 30-90 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>PTSD scale (DSM-III)</li> <li>Hamilton Depression Scale (HAM-D)</li> <li>Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)</li> </ul>	In seguito a somministrazione di fenelzina si verifica un miglioramento parziale e transitorio della sintomatologia, ma il farmaco non cambia sostanzialmente il decorso della malattia, non determinando una remissione clinicamente significativa.



Davidson et al.<sup>64</sup> hanno ottenuto miglioramenti sintomatici, al contrario Lerer et al.<sup>65</sup> non hanno ottenuto alcuna riduzione sostanziale dei sintomi, se non relativamente ai disturbi del sonno.

Allo stesso modo gli studi in doppio cieco non forniscono dati univoci: Shestatzky et al.<sup>66</sup> non hanno rilevato alcuna risposta clinica apprezzabile, mentre Frank et al.<sup>18</sup> e Kosten et al.<sup>19</sup> riportano un miglioramento significativo della sintomatologia dopo trattamento con fenelzina. In entrambi i casi viene effettuato un confronto fra la fenelzina, l'IMI e il placebo e i risultati mostrano una maggiore efficacia della fenelzina soprattutto per i ricordi intrusivi e l'evitamento.

Altri studi hanno valutato l'efficacia di inibitori reversibili della monoamina ossidasi A, quali brofaromina e moclobemide. La brofaromina (150 mg/die) non ha ottenuto miglioramenti superiori al placebo<sup>67</sup>, come anche la moclobemide si è mostrata di poco superiore<sup>68</sup>. Uno studio in aperto, al contrario, mostra miglioramenti sui sintomi del DPTS in un campione di venti soggetti che, però, assumevano contemporaneamente altri farmaci<sup>69</sup>.

### Altri antidepressivi (tabelle IV-VII)

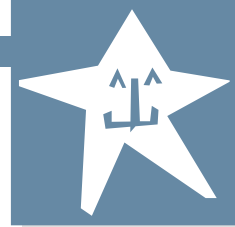
La mirtazapina ha mostrato effetti positivi nel trattamento del DPTS sia in un open trial<sup>70</sup> sia in uno studio placebo controllo<sup>71</sup>. Entrambi questi lavori hanno valutato l'efficacia di questo antidepressivo di nuova generazione per un breve

**Tabella V. Studi sui rima.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1994	Katz et al.	46 veterani	Randomizzato, doppio cieco contro	Brofaromina 150 mg/die 14 settimane	• CAPS, IES, DTS	BRO lievemente > placebo soprattutto su PTSD di > durata 30% di risposta al placebo
1995	Baker	113	Randomizzato, controllato in doppio cieco contro placebo 12 settimane	Brofaromina 150mg/die	• CAPS, IES, DTS	Brofaromina non superiore al placebo (30% di risposta al placebo)
1997	Neal	20	In aperto 12 settimane	Moclobemide 600mg/die		Miglioramento dei sintomi PTSD
1999	Blakeney	25 bambini ustionati 2-19 anni ASD (DSM-IV)	Doppio cieco 1 settimana	IMI 1mg/kg/die max 100 Idrato di cloralio 25 mg/kg/die max 500		IMI > idrato di cloralio sui sintomi ASD: 83% VS. 38%

**Tabella VI. Studi su nefazodone, mirtazapina, venlafaxina.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1998	Hertzberg et al.	10 veterani PTSD (DSM-IV) (9 Vietnam maschi, 1 Guerra del Golfo maschio) 2 storia di abuso di sostanze 8 DM	In aperto 12 settimane trial 4 settimane FU	Nefazodone. Baseline: 100mg/die. Dose massima: 600mg/die. Dose media: 490mg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPS-1</li> <li>• DTS</li> <li>• PSQI</li> <li>• BDI</li> <li>• HAM-D</li> <li>• GAF</li> <li>• CGI</li> <li>• Combat Exposure Scale</li> <li>• MISS</li> </ul>	<p>Riduzione statisticamente significativa di tutte le rating scales sintomatologiche alla settimana 12; re-experiencing (DTS) migliora significativamente al FU (sett.16); riduzione intensità e frequenza della rabbia (CAPS e DTS). Efficacia su alcuni sintomi del PTSD cronico, compresi sonno e rabbia. Depressione ridotta significativamente al HAM-D, non al BDI</p>
2000	Davis et al.	36 veterani, maggioranza maschi Vietnam, 1 femmina, 1 maschio guerra del Golfo, 1 II guerra mondiale PTSD cronico (DSM-IV) con o senza comorbidità con DM, no BD, no abuso di sostanze	In aperto 8 settimane	Nefazodone. Baseline: 100mg/die. Dose massima: 600mg/die dosaggio flessibile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPS (baseline, settimana 4 e 8)</li> <li>• CGI (baseline, sett. 4 e 8)</li> <li>• HAM-D (baseline, ogni settimana)</li> <li>• HAM-A (baseline, ogni settimana)</li> </ul>	<p>31 pz. completano 4 settimane 5 pz. drop out per effetti collaterali 5 drop out tra sett. 4 e 8 per effetti collaterali o non responder. 26 pz. completano le 8 settimane. Riduzione significativa del punteggio totale del CAPS e nelle 3 sottoscale; miglioramento più significativo alla settimana 4. Riduzione significativa della HAM-A e della HAM-D. Azione sui core-symptoms (re-experiencing). Ben tollerato.</p>
2000	Zisook et al.	19 veterani Vietnam maschi PTSD (DSM-IV) cronico, resistente al trattamento. Non psicotici. No abuso o dipendenza da sostanze	In aperto 12 settimane	Nefazodone. Baseline: 100mg/die. Dose massima: 300mg/die dosaggio flessibile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINI</li> <li>• CAPS(baseline, fine studio)</li> <li>• CGI-S</li> <li>• CGI-I (settimanalmente)</li> <li>• BDI</li> <li>• HAM-D</li> <li>• SPRAS(baseline, fine studio)</li> <li>• PSQI (baseline, fine studio)</li> <li>• Likert scales</li> </ul>	<p>3 drop out alle settimane 4, 5, 8 per mancanza di efficacia e irritabilità. 1 drop out alla sett. 9 per effetti collaterali (ipotensione, vertigini). 15 completano lo studio: FU di 12 settimane (dose media 424mg/die). Ben tollerato (effetti collaterali lievi e transitori). Riduzione significativa dei punteggi della CGI-S, dei punteggi di frequenza e intensità della CAPS; riduzione del 37% dei punteggi medi della HAM-D e della SPRAS. Efficace sui core-symptoms: re-experiencing, numbing, iperarousal. Risposta rapida: intensità da "grave" a "moderata" tra sett. 2 e 3, da "moderata" a "lieve" tra la 6 e la 8. Miglioramento della qualità di vita (sonno, sessualità)</p>



**Tabella VI. (Segue)**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2001	Smajkic et al.	<b>CIVILI</b> Rifugiati. PTSD con sintomi depressivi DSM-III-R N=32 (F= 18 con età media= 54,11 aa; M= 14 con età media= 47,78 aa)	Aperto. Durata: 6 settimane	Paroxetina (N= 12) (dose 20 mg-die) Sertralina (N= 15) (dose: da 50 mg-die a 100mg-die) Venlafaxina (N= 5, non includendo gli 8 pazienti che droppano causa effetti avversi) (dose: 75 mg/die a 150 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTSD Symptoms Scale</li> <li>• Beck Depression Inventory (BDI)</li> <li>• Global Assessment Functioning (GAF)</li> </ul>	<p>La venlafaxina è associata ad un miglioramento statisticamente significativo della gravità di tutti i sintomi del PTSD e nella valutazione globale di funzionamento (<math>p &lt; .05</math>) fra 5 dei 13 pazienti, ma non ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi depressivi. I pazienti riceventi venlafaxina presentano un'alta percentuale di effetti avversi.</p> <p>I pazienti riceventi sertralina o paroxetina mostrano una maggiore riduzione dei sintomi del PTSD (<math>p &lt; .001</math>), e nessuno dei pazienti droppa.</p>
2003	Davison et al.	<b>MISTI</b> PTSD DSM-IV (n=17) Controlli (n=9)	Placebo controllo, doppio cieco. Durata: 8 settimane	Mirtazapina (15 a 45 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Anxiety Scale (HADS-A)</li> <li>• Hospital Depression Scale (HADS-D)</li> <li>• Davison Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Short PTSD Rating Interview (SPRINT)</li> <li>• Interviewer-Administered Structured Interview for PTSD (SIP)</li> <li>• Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)</li> </ul>	<p>In seguito a somministrazione di mirtazapina si osserva un miglioramento significativo rispetto a diverse misure relative al PTSD, nonché all'ansia in generale.</p>
2005	Won Kim et al.	<b>CIVILI</b> PTSD DSM-IV N=12 (M=9 con età media 34,9 aa; F= 3 con età media 32,7 aa)	Aperto Durata: 24 settimane	Mirtazapina (da 27,2 a 35,7 mg-die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impact of Events Scale-Revised (IES-R)</li> <li>• Short PTSD Rating Interview (SPRINT)</li> <li>• Interviewer-Administered Structured Interview for PTSD (SIP)</li> <li>• Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</li> </ul>	<p>Il punteggio delle quattro scale si riduce significativamente al termine delle 24 settimane. Il miglioramento maggiore si riscontra nell'ottava settimana. La mirtazapina può essere utile sia nel trattamento a breve termine che nel trattamento a lungo termine.</p>

periodo di tempo di trattamento, 8 settimane. In un lavoro più recente<sup>72</sup>, si è osservato che il trattamento con mirtazapina per un periodo di tempo più lungo, 24 settimane, comporta o un ulteriore miglioramento della sintomatologia o un mantenimento degli effetti raggiunti nelle prime 8 settimane di follow-up.

Tabella VI. (Segue)

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2006	Davidson et al.	<b>Misti</b> PTSD DSM-IV N=179 (venlafaxina ER); N= 173 (sertralina) <b>Controllo</b> N= 179	Studio multicentrico, doppio cieco. Durata:12 settimane	Sertralina (50 a 200 mg/die). Venlafaxine ER (37.5 a 300 mg/die). Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davison Trauma Scale (DTS)</li> <li>• Clinical Global Impression Severity (CGI-S)</li> <li>• 17-item Clinical Administered PTSD (CAPS-SX 17)</li> <li>• Global Assessment of Functioning (GAF)</li> <li>• Effects of Stress Scale (SVS)</li> <li>• Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)</li> <li>• Quality of Life Enjoyment and Life Satisfaction Short Form (Q-LES-Q-SF)</li> </ul>	La percentuale di remissione alle dodicesima settimana era del 30,2% per la venlafaxina ER (P<0.05 vs. placebo), del 24,3% per la sertralina e del 19,6% per il placebo. I pazienti trattati con venlafaxina ER rispetto a quelli trattati con placebo hanno mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia del PTSD, della sintomatologia depressiva e della qualità della vita. La venlafaxina ER risulta ben tollerata.

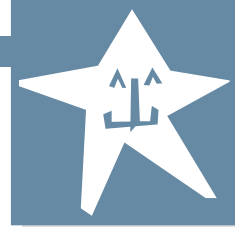
Recentemente l'antidepressivo NaSSA mirtazapina ha mostrato risultati positivi in uno studio pilota condotto su sei pazienti con DPTS cronico grave<sup>70</sup>.

Si conosce un unico contributo in letteratura sull'utilizzo della venlafaxina, un antidepressivo di nuova generazione con attività mista noradrenergica e serotoninergica. Anche la venlafaxina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del DPTS In un case report su un soggetto di cinquant'anni, veterano del Vietnam, con diagnosi di DPTS (DSM-IV) e depressione maggiore, resistente al trattamento con altri farmaci si è osservato che la somministrazione di Venlafaxina (dosaggio di 225 mg/die) produceva un miglioramento del tono dell'umore, una riduzione dell'ansia, un miglioramento della qualità e della quantità di sonno, una diminuzione dell'evitamento e dell'irritabilità, un miglioramento della *startle response*<sup>73</sup>. In uno studio multicentrico, doppio cieco, si valuta l'efficacia della venlafaxina ER (extended release), della sertralina e del placebo in un campione di pazienti adulti con diagnosi di DPTS secondo il DSM-IV. I pazienti randomizzati ricevano per un periodo di 12 settimane venlafaxina ER (37,5-300mg/die), sertralina (25-200 mg/die) o placebo. La percentuale di remissione alle 12 settimane era del 30, 2% (P 0,05 vs placebo) per la venlafaxina ER, 24,3 % per la sertralina e 19.6% per il placebo. I risultati ottenuti da questo lavoro dimostrano che i pazienti trattati con venlafaxina ER rispetto a quelli trattati con placebo hanno mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia del DPTS<sup>74</sup>.

Un farmaco promettente nel trattamento del DPTS è il nefazodone.

Attualmente i dati a nostra disposizione derivano solo da studi in aperto<sup>75-79</sup>.

Il Nefazodone sembra avere una buona efficacia e tollerabilità, con relativamente



**Tabella VII. Studi sui neurolettici atipici.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2005	Kozaric-Kovacic et al.	Veterani PTSD con sintomi psicotici DSM-IV N=26 (M)	Open trial Durata: 6 settimane	Risperidone N=7 (2 mg/die) N= 19 (4 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)</li> <li>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</li> <li>PTSD-Interview (PTSD-I)</li> <li>Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)</li> <li>Patient Global Impression of Improvement scale (PGI-I)</li> </ul>	<p>I pazienti trattati con risperidone hanno mostrato alla terza e alla sesta settimana una riduzione significativa del punteggio totale e del punteggio delle sottoscale della PANSS, della PTSD-I e della CGI-S rispetto alla baseline.</p> <p>Tra la terza e la sesta settimana non si riscontra una differenza significativa dei punteggi totali e delle sottoscale della PANSS, della PGI-I e del DIEPSS.</p>
2004	Bartzokis et al.	Veterani PTSD cronico DSM-IV N= 33 (M) Controllo N= 32	Placebo controllo, doppio cieco. Durata: 16 settimane	Risperidone (1-3 mg/die) in aggiunta al trattamento (antidepressivo, ansiolitico, ipnotico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)</li> <li>Hamilton Depression Scale (HAM-D)</li> <li>Clinician Administered PTSD scale (CAPS)</li> <li>Positive and Negative Syndrome Scale-Positive subscale (PANSS-P)</li> <li>Extrapyramidal symptoms (EPS); Barnes Akathisia</li> </ul>	48 pazienti completano i 4 mesi di studio. I pazienti trattati con risperidone in aggiunta rispetto a quelli trattati con placebo mostrano un miglioramento significativo nel punteggio della CAPS-totale e della sottoscala CAPS-D (iperarousal) e presentano anche un miglioramento significativo nel punteggio dell'HAM-A e della PANSS-P.
2005	Siddiqui et al.	Veterani PTSD cronico N= 2 (M)	Brief report	Ziprasidone (60 mg due volte-die a 80 mg due volte-die)		Miglioramento dei sintomi intrusivi, dei flashback, dell'umore e del sonno. Dopo 4 o 6 mesi le condizioni rimangono stabili, sintomi quali iperarousal e re-experiencing continuano ad essere sotto controllo.

IL DISTURBO  
POST-TRAUMATICO  
DA STRESS

Nº05  
3:2006; 243-276

scarsi effetti collaterali gastrointestinali e sessuali; produce un precoce e sostanziale miglioramento del sonno<sup>75,77</sup>; più di uno studio riporta un miglioramento della qualità della vita, anche per quanto riguarda la funzione sessuale<sup>75,77</sup>. La sua efficacia sembra equivalente sui tre cluster sintomatologici del DPTS: in due studi<sup>75,78</sup>, il farmaco sembra agire in maniera più accentuata sull'*hyperarousal*,

**Tabella VII. (Segue)**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
2003	Hamner	Veterani PTSD DSM-IV N=20 (M)	Aperto. Durata: 6 settimane	Quetiapina (dose: 25-300 mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical Global Impression (CGI)</li> <li>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</li> <li>Clinician Administered PTSD scale (CAPS)</li> <li>Hamilton Depression Scale (HAM-D)</li> </ul>	Il trattamento con quetiapina determina un miglioramento significativo del punteggio totale della CAPS e della PANSS.
2001	Petty et al.	Veterani PTSD DSM-IV N= 48 (30 hanno completato lo studio)	Aperto. Durata: 8 settimane	Olanzapina (5mg/die fino ad un max 20mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) and the Clinical Global Impressions Improvement scale. Secondary outcome measures included the Hamilton Rating Scales for Depression (HRSD) and Anxiety (HRSA).</li> </ul>	I pazienti trattati con olanzapina presentano un miglioramento di tutti e tre i cluster del PTSD.
2002	Stein et al.	Veterani PTSD DSM-IV N= 19 (M) (pazienti senza risposta a trattamento con SSRI)	Doppio cieco. Durata: 8 settimane	Olanzapina o placebo come aggiunta al trattamento		I pazienti trattati con olanzapina in aggiunta hanno mostrato miglioramento significativo della sintomatologia PTSD, della depressione e del sonno.

dato però non confermato da altri studi; sono contrastanti I dati sull'entità e il tempo di insorgenza dell'effetto sul cluster B (*re-experiencing*)<sup>76,78</sup>.

Lo studio più vasto sul nefazodone è quello di Hidalgo et al.<sup>77</sup>, in cui vengono riportati I dati ottenuti da sei diversi trial in aperto. Date le differenze presenti nei vari studi (differenze demografiche, tipo di trauma, uso di diverse scale di valutazione), gli autori derivarono una misura comune che permettesse la confrontabilità dei risultati, come la percentuale di variazione tra I punteggi iniziali e finali. In questo studio, come in altri, il nefazodone ha mostrato un ampio spettro di azione, con uguale efficacia sui tre cluster sintomatologici e ha determinato un miglioramento significativo di un'altra funzione caratteristicamente alterata nel DPTS, il sonno. Dallo studio risulta che le donne rispondono meglio degli uomini. Va considerato, però, che la maggior parte dei soggetti di sesso maschile dello studio era veterana, mentre le donne erano vittime di eventi traumatici non legati alla guerra. Dal momento che il ristretto campione maschile con traumi non di origine bellica ha risposto meglio dei veterani, ma non tanto quanto il campione di sesso femminile, va considerata la possibilità che, oltre al



nesso, anche il tipo di trauma possa spiegare questa differenza. La risposta più modesta osservata nel campione dei veterani può anche essere legata, però, alla presenza di un sottogruppo abbastanza numeroso di soggetti con un quadro sintomatologico particolarmente grave, e una storia di resistenza a diversi farmaci precedentemente utilizzati. Inoltre, i soggetti più giovani sembrano rispondere meglio al trattamento, fenomeno, questo, attribuibile a diverse cause.

Studi in doppio cieco dovranno definire meglio l'efficacia del nefazodone nel trattamento del DPTS, per confermare questi dati preliminari promettenti.

Scarsi i dati sul trazodone, farmaco con attività serotoninergica mista simile al precedente<sup>80-82</sup>. Il farmaco sembra migliorare la sintomatologia, tuttavia i risultati non appaiono tanto soddisfacenti quanto quelli ottenuti con il nefazodone.

Un unico studio in aperto esiste, a nostra conoscenza, sul trattamento del DPTS con il bupropione, farmaco che inibisce selettivamente il reuptake della dopamina, ha una scarsa affinità per i recettori serotoninergici ed esercita attività inibitoria sul *firing* della norepinefrina da parte delle cellule del *locus coeruleus*.<sup>83,84</sup> Lo studio, condotto su 17 veterani di guerra con diagnosi di DPTS (DSM-IV), mostra una generale buona tollerabilità del farmaco (18% drop-out), ma contemporaneamente uno scarso effetto terapeutico. Una buona efficacia si è riscontrata solo sui sintomi depressivi, modesta sui sintomi di iperarousal, mentre scarse modifiche si sono osservate sui sintomi intrusivi e di evitamento<sup>85</sup>.

## Neurolettici

I farmaci antipsicotici non sono considerati utili nel trattamento del DPTS, se non come terapia aggiuntiva.

Attualmente, sono ancora pochi gli studi sull'uso di farmaci antipsicotici nel trattamento del DPTS (tabella VII). La maggior parte dei lavori presenti in letteratura valuta l'efficacia dei neurolettici come terapia aggiuntiva. Negli ultimi anni, comunque, è cresciuto l'interesse verso l'utilizzo come monoterapia di questi farmaci nel trattamento del DPTS. Infatti, i risultati di studi recenti mostrano che gli antipsicotici atipici possono essere efficaci su alcuni dei sintomi core del DPTS<sup>86</sup>. Tre recenti contributi aneddotici della letteratura indicano la possibilità dell'utilizzo del risperidone: tale farmaco sembra avere una buona azione sul cluster sintomatologico della riesperienza del trauma (flashback, incubi, pensieri intrusivi)<sup>87,88</sup>. Inoltre, grazie alla sua documentata efficacia nel ridurre l'aggressività<sup>89,90</sup> il risperidone può essere utile per controllare aspetti comportamentali, frequenti nei pazienti con DPTS<sup>91</sup>. Uno studio più recente<sup>92</sup> conferma l'utilità dell'impiego del risperidone quale terapia aggiuntiva nel DPTS cronico degli ex-combattenti. In un recente open trial condotto su veterani con DPTS psicotico si è osservato che il risperidone, somministrato come monoterapia, determina non solo un miglioramento della sintomatologia psicotica ma anche un miglioramento dei sintomi del DPTS (re-experiencing, avoidance, hyperarousal)<sup>93</sup>.

L'olanzapina, antipsicotico atipico con proprietà serotoninergiche, ha mostrato negli studi condotti negli ultimi anni un effetto positivo nel trattamento del DPTS. Petty et al.<sup>94</sup> in uno studio clinico aperto, condotto su veterani di

guerra, hanno osservato che l'olanzapina è efficace su tutti e tre i cluster di sintomi del DPTS. In uno studio più recente, effettuato su veterani di guerra con DPTS non responsivi a trattamento con SSRI, si è osservato che i pazienti trattati con olanzapina come aggiunta presentavano un miglioramento significativo nel punteggio della CAPS-2 e nei disturbi del sonno rispetto i pazienti riceventi il placebo<sup>95</sup>.

La quetiapina, dato il suo spettro di azione, risulta utile sia nel trattamento dei disturbi del sonno correlati al DPTS, sia su tutti i sintomi del DPTS.

In uno studio clinico aperto di 6 settimane condotto su 20 veterani di guerra con DPTS si è osservato un miglioramento significativo sia del punteggio totale della CAPS ( $P < .005$ ), sia del punteggio della PANSS tra 18 dei 20 pazienti trattati con quetiapina<sup>96</sup>.

Vi è un solo caso in letteratura di trattamento con clozapina: l'impiego di questo farmaco, in un paziente (veterano del Vietnam) con una storia di sintomi di DPTS e che soddisfaceva i criteri per una diagnosi di psicosi non altrimenti specificata (con allucinazioni visive e uditive, disturbi del pensiero e ideazione paranoide), ha determinato un miglioramento non solo dei sintomi psicotici, ma anche dei sintomi del DPTS<sup>97</sup>. Anche per la tioridazina esiste un solo scritto aneddotico<sup>98</sup>.

In due casi singoli, si è mostrato l'effetto positivo dello ziprasidone su due veterani di guerra con DPTS senza sintomi psicotici che non avevano risposto alle precedenti terapie farmacologiche (SSRI, venlafaxina, IMI, risperidone, carbamazepina).

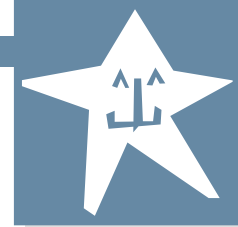
I pazienti trattati con ziprasidone hanno presentato un miglioramento sia dei sintomi del DPTS (re-experiencing-flashback, sintomi intrusivi-iperarousal), sia dell'umore<sup>99</sup>.

## BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine sono state ampiamente utilizzate nel trattamento del DPTS (tabella VIII), disturbo classificato all'interno dei disturbi d'ansia e in cui spesso è presente una comorbilità con ansia generalizzata, attacchi di panico e depressione.

L'alprazolam, che ha mostrato di avere proprietà antiansia, antipanico e antidepressiva<sup>100,101</sup>, sembrava dare buone garanzie per il suo impiego nel DPTS. I pochi studi a nostra disposizione indicano però una scarsa efficacia di tale farmaco e, in generale, delle benzodiazepine. L'effetto terapeutico dell'alprazolam nel DPTS è limitato a una riduzione della componente ansiosa, senza alcun effetto sulla sintomatologia specifica<sup>102,103</sup>. Alprazolam e clonazepam sembrano non avere effetti, se non addirittura peggiorare, le risposte di paura<sup>102,104,105</sup>.

Contrariamente a quanto teorizzato da alcuni autori<sup>106</sup>, oltre alla dimostrata inefficacia dell'alprazolam<sup>103</sup> in pazienti con DPTS cronico e refrattari ad altre terapie, le benzodiazepine a potenza elevata, quali alprazolam e clonazepam, si sono mostrate prive di effetti benefici sul corso della malattia, anche se somministrate precocemente<sup>97</sup>. Alcuni autori suggeriscono che l'impiego di farmaci ipnoinducenti, nel periodo immediatamente successivo



al trauma, con lo scopo di garantire un sonno adeguato, in pazienti con un quadro acuto di risposta all'evento: un miglioramento del sonno in queste fasi precoci sembrerebbe contrastare la genesi e il mantenimento dei sintomi della Sindrome Posttraumatica da stress.

Non è da sottovalutare, inoltre, che l'uso di benzodiazepine induce dipendenza, elemento che rende molto difficile la gestione del farmaco in questo gruppo di pazienti, che spesso abusa di alcol, droghe o farmaci. Alcuni studi, inoltre, indicano che l'uso di benzodiazepine in pazienti che abusano di sostanze aumenta il rischio di sviluppare comportamenti violenti<sup>107,108</sup>. Una

**Tabella VIII. Studi sulle benzodiazepine (BDZ).**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1998	Shalev, Bloch, Peri, Bonne	PTSD (n=9) PD (n=9) DSM-III-R	Aperto	Alprazolam 2,05±0,69 mg-PTSD 2,03±0,89 mg-PD	Hamilton Anxiety Rating Scale Acoustic Startle Response (EMG, Skin Conductance, Heart rate)	Diminuzione dell'ansia in entrambi i gruppi. Diminuzione delle risposte ai "startling tones" solo nei pazienti PD.
1996	Gelpin, Bonne, Peri, Brandes, Shalev	Sopravv. a trauma. Civili (n=13). Trauma survivors non trattati civili (n=13)	Aperto. Durata: 1-6 mesi	Alprazolam (n=3) 2,5 mg/die e Clonazepam (n=10) 2,7±0,8 mg/die	Harowitz Impact of Event Scale Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Mississippi Rating Scale for Combat-Related PTSD-civilian trauma version Clinician Administered PTSD Scale Structured Clinical Interview-DSM-III-R	La precoce somministrazione di BDZ non determina un miglioramento dei sintomi ansiosi né un effetto preventivo sul decorso del PTSD nei sopravvissuti a traumi.
1990	Braun, Greenberg, Dasberg, Lerer	PTSD (n=10) DSM-III. Misti (veterani e non)	Doppio cieco Durata: 5 sett.	Alprazolam (1,5-6 mg/die) e Placebo	Hamilton Rating Scale-A Hamilton Rating Scale-D Impact Events Scale Visual Analogue Scale	Un miglioramento significativo per l'alprazolam contro il placebo è emerso solo sul HAM-A. Il beneficio è limitato ai sintomi ansiosi (associato a un migliorato benessere soggettivo). Al contrario la sintomatologia specifica del PTSD non si modifica.
1987	Feldmann	PTSD (n=20) DSM-III. Veterani		Alprazolam		16 pazienti su 20 hanno riportato un miglioramento clinico (meno ricoveri, diminuzione sintomi autonomici, miglioramento del sonno, diminuzione ansia e irritabilità, miglioramento dell'umore)

terapia a lungo termine con alprazolam espone i pazienti a sintomi di astinenza al momento della sospensione del farmaco, con un aggravamento delle condizioni cliniche, in alcuni casi, notevole<sup>108</sup>.

Alla luce dei dati a disposizione<sup>57,98,102,104,109</sup> questa classe di farmaci non sembra efficace nel trattamento del DPTS.

Un accenno va fatto a un farmaco ansiolitico non benzodiazepinico: il buspirone. Esistono alcuni studi che indicano il buspirone come un potenziale agente farmacologico per il DPTS<sup>110-113</sup>, tuttavia i campioni considerati sono troppo limitati e i dati disponibili non permettono considerazioni conclusive.

## STABILIZZATORI DELL'UMORE. ANTICONVULSIVANTI

Gli stabilizzatori dell'umore – litio, valproato di sodio, carbamazepina, clonidina – sono stati sperimentati nel trattamento del DPTS, con studi in aperto (tabella IX). I risultati di tali studi indicano, genericamente, che questi farmaci riducono l'irritabilità e migliorano il controllo degli impulsi nei pazienti con DPTS.

### Litio

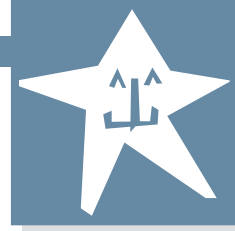
Esistono pochi studi, prevalentemente case-report in aperto, sull'utilizzo dei sali di litio nel trattamento del DPTS.

I primi studi risalgono alla metà degli anni '80. Kitchner condusse uno studio retrospettivo in aperto, di durata compresa tra 3 e 12 mesi, su 5 veterani del Vietnam, pazienti ambulatoriali, resistenti ad altri trattamenti<sup>114</sup>. Il litio veniva somministrato, da solo o in associazione al propanololo, ad un dosaggio compreso tra 300 e 600 mg/die (tasso ematico: 0,2-0,4). I risultati migliori si ebbero in un paziente che riceveva litio in associazione a propanololo. Birkhmer condusse uno studio retrospettivo su 5 veterani<sup>14</sup>. I risultati mostrano su 1 paziente un miglioramento globale degli episodi di rabbia esplosiva che presentava fin dall'epoca del Vietnam, con un tasso ematico medio di 0,9 mEq/L; su un altro un lieve miglioramento del controllo degli impulsi.

Forster et al.<sup>115</sup> condussero uno studio retrospettivo, in aperto, su 2 veterani del Vietnam con diagnosi di DPTS secondo il DSM-III-R, i quali presentavano sintomi preminenti di irritabilità con fenomeni di esplosioni violente. Un paziente fu trattato per 17 mesi con 1200 mg/die di litio (tasso ematico: 1,1-1,3), l'altro per 11 mesi con dose compresa tra 1200 e 1800 mg/die (tasso ematico: 0,7-1,1). I risultati mostrarono in entrambi i pazienti un miglioramento del funzionamento globale e una parziale o completa risoluzione dei sintomi di irritabilità e violenza.

### Carbamazepina

Si è visto che la carbamazepina è particolarmente efficace sui fenomeni di agitazione, rabbia, aggressività, scarso controllo degli impulsi, esplosioni violente, in qualunque quadro clinico, psicopatologico e/o neurologico, questi si manifestino<sup>116</sup>.



**Tabella IX. Studi sugli stabilizzatori dell'umore.**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1996	Ford	1 agente di polizia PTSD+ Dist. dell'adattamento con umore depresso+ agorafobia	Case Report 5 mesi 2 settimane	Carbamazepina 400mg/die (aggiunta a Clomi+ Tioridazina+ Alprazolam) Valproato di sodio 500mg/2volte al di		Carbamazepina: >rilassamento miglioram. umore e sonno diminuz. incubi diminuz. <i>startle response</i> Valproato di sodio: diminuz. incubi miglioramento umore diminuz. flashback, ansia e ipervigilanza
1996	Berlant		In aperto	Topiramato		Diminuz. incubi e flashback
1996	MacLeod		In aperto	Vigabatrin		Miglioramento umore e <i>startle response</i>
1999	Petty		In aperto	Valproato		Miglioram. sintomi PTSD
1999	Goldberg	Vittime di abuso sessuale	In aperto	Valproato		Efficacia su alcuni cluster
1999	Hertzberg	15	Doppio cieco controllato vs. placebo	Lamotrigine 500mg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPS</li> <li>• IES</li> </ul>	Lam>placebo su cluster: intrusività evitamento numbing
2002	Berigan	PTSD cronico N=1 (M) Età= 46 aa	Lettera all'editore	Oxacarbazepina 450 mg due volte al di	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Global Impression Severity (CGI-S)</li> <li>• Hamilton Anxiety Depression Scale (HARS)</li> </ul>	Il paziente ha presentato una riduzione del punteggio alla HARS e alla CGI. Si è riscontrato un miglioramento del funzionamento. Dopo 4 mesi, il paziente mantiene un buon livello di funzionamento, e gli incubi sono infrequenti.

Viene da più parti riconosciuto che questa azione della carbamazepina avvenga attraverso una interferenza sul fenomeno di “kindling” nel sistema limbico e una riduzione dell’arousal noradrenergico<sup>117</sup>.

In diversi studi clinici aperti, la carbamazepina è associata ad una diminuzione delle memorie traumatiche intrusive, dei flashback e ad un miglioramento dell’insonnia, dell’irritabilità, dell’impulsività e dei comportamenti violenti. Lo studio preliminare sull’utilizzo della carbamazepina nel DPTS è quello di Lipper<sup>118,119</sup>. Lo studio, in aperto, è condotto su 10 veterani del Vietnam con diagnosi di DPTS secondo il DSM-III. Alla CGI 7 pazienti risultavano

**Tabella IX. (Segue)**

ANNO	AUTORI	CAMPIONI	TIPO DI STUDIO	FARMACI	STRUMENTI	RISULTATI
1985	Kitchner	5 veterani Vietnam PTSD resistente ad altri trattamenti	In aperto 3-12 mesi pazienti ambulatoriali	Litio 300-600mg/die (tasso ematico 0,2-0,4 mEq/l)		1 pz. Risultati massimi con propanololo+litio
1985	Birkhmer	5 veterani	Retrospettivo	Litio		1 pz. miglioramento moderato del controllo degli impulsi, 1 pz. miglioramento completo
1986	Lipper	10 veterani Vietnam PTSD (DSM-III)	In aperto	Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SELF-RATING</li> <li>• CGI</li> </ul>	CGI: 7 pz. migliorati Self Rating: diminuzione di intensità e frequenza di incubi, flashback, ricordi intrusivi
1991	Fesler	16 veterani Vietnam	In aperto	Acido Valproico		11 pz. miglioramento significativo dei sintomi di iperarousal e iperattività 9 pz. miglioramento significativo dei sintomi di evitamento e ritiro sociale 9 pz. miglioramento qualità e durata del sonno (1° sintomo a migliorare)
1995	Forster	2 veterani Vietnam PTSD (DSM-III-R). Sintomi preminenti: irritabilità, esplosioni violente	In aperto 17 mesi (1) 11 mesi (2) retrospettivo	Litio 1) 1200mg/die (t.e. 1,1-1,3) 2) 1200-1800 mg/die (t.e. 0,7-1,1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPRS</li> <li>• GAF</li> </ul>	Parziale o completa risoluzione dei sintomi di irritabilità e violenza; miglioramento del funzionamento globale
1995	Berigan	1 veterano Vietnam PTSD (DSM-III-R) abuso di sostanze	Case Report 2 settimane	Valproato 500mg/3volte al dì + Tioridazina		
1999	Hertzberg et al.	Misto N=15	Doppio cieco. Durata: 12 settimane	Lamotrigina (25 a 500 mg/die)		La lamotrigina determina un miglioramento significativo del re-experiencing e dell'avoidance
2004	Berlant	Civili con PTSD cronico senza allucinazioni DSM-IV N= 33	Studio aperto 4 settimane	Topiramato (50mg/die)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C)</li> </ul>	Il topiramato agisce su entrambe i tre cluster del PTSD



migliorati, alla self-rating riferivano una diminuzione di intensità e di frequenza di incubi, flashback e ricordi intrusivi.

Il miglioramento veniva riferito, in genere, entro i primi 5 giorni di trattamento. Se non si otteneva alcun risultato entro le prime 2 settimane, il farmaco veniva sospeso. La capacità della carbamazepina di ridurre la latenza del sonno senza intaccare la fase REM si dimostra utile nel trattare l'insonnia del DPTS.

Lipper, in uno studio condotto su un agente di polizia affetto da DPTS + disturbo dell'adattamento con umore depresso + agorafobia, utilizzava per 5 mesi carbamazepina (400 mg/die) + tioridazina + alprazolam e per 2 settimane carbamazepina (400 mg/die) + valproato di sodio (500 mg per 2 volte al dì). I risultati mostravano per la carbamazepina un maggior rilassamento, un miglioramento dell'umore e del sonno, una riduzione degli incubi e una diminuzione della startle response.

In un caso singolo con oxacarbazepina, molecola strutturalmente collegata alla carbamazepina, si è osservato in un paziente con storia di DPTS cronico, una diminuzione dell're-experiencing e degli incubi ed un miglioramento del funzionamento<sup>120</sup>.

#### Acido valproico

L'acido valproico è una sostanza anticonvulsivante la cui azione sembra mediata da un innalzamento dei livelli ematici di acido gamma-aminobutirrico (GABA) e un aumento della sensibilità del sito recettoriale GABA. Il razionale dell'uso del valproato nel DPTS è sovrapponibile a quello della carbamazepina: l'azione sul "kindling" limbico. L'incremento del GABA nel sistema limbico interferisce con il processo di kindling, che clinicamente si manifesta con incubi, flashback, iperarousal.

Tutti gli studi finora disponibili sono in aperto.

Gli studi condotti mostrano che il valproato sia in monoterapia che in aggiunta è efficace nel trattamento del DPTS. In questi studi sono coinvolti principalmente su pazienti di sesso maschile veterani di guerra.

Fesler in uno studio in aperto utilizza il valproato su 16 veterani del Vietnam<sup>121</sup>. Su 16 pazienti, 11 mostrarono un miglioramento significativo dei sintomi di iperarousal e iperattività, 9 un miglioramento significativo dei sintomi di evitamento e ritiro sociale, 9 un miglioramento della durata e della qualità del sonno (primo sintomo a migliorare).

Un case report di Berigan e Holzgang<sup>122</sup>, riguardante un veterano Vietnam con contemporaneo abuso di sostanze, riportava una efficacia della combinazione di valproato (500mg 3 volte al dì) e tioridazina, somministrata per due settimane.

Lipper, in un case report su un agente di polizia con diagnosi di DPTS + disturbo dell'adattamento con umore depresso + agorafobia, osservava che la somministrazione combinata, per 2 settimane, di carbamazepina (400 mg/die) e valproato (500 due volte al dì) produceva una riduzione degli incubi, un miglioramento del tono dell'umore, una diminuzione dei flashbacks, dell'ansia e dell'ipervigilanza.

Altri due piccoli report, sempre in aperto, di Petty<sup>123</sup> e Goldberg et al.<sup>124</sup> (quest'ultimo condotto su vittime di abusi sessuali) riferiscono sempre una efficacia dell'acido valproico, soprattutto su alcuni cluster sintomatologici del DPTS. In uno studio più recente, condotto su pazienti civili di sesso maschile e femminile, non si è riscontrata una efficacia significativa del valproato nel trattamento dei sintomi target del DPTS<sup>125</sup>.

Altre sostanze studiate in piccoli studi in aperto, su case report, sono il topiramato (Berland riferisce una diminuzione degli incubi e dei flashback<sup>126</sup>) e il vigabatrin (MacLeod riferisce un miglioramento dell'umore e della startle response<sup>127</sup>).

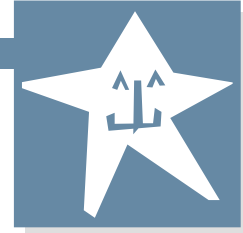
Unica sostanza ad essere stata esaminata con uno studio in doppio cieco è il lamotrigine. Hertzberg, in un lavoro recente<sup>128</sup>, riporta una efficacia doppia del lamotrigine (500 mg/die) rispetto al placebo su 15 soggetti, in particolare sui cluster intrusività ed evitamento/appiattimento.

In generale, gli stabilizzatori dell'umore sono considerati di particolare efficacia, sia da soli che in associazione con altre sostanze, sulle dimensioni rabbia e comportamenti aggressivi, tipici del DPTS.

La clonidina è un agonista alfa-adrenergico che ha un'azione di blocco sul sito recettoriale alfa-2: l'effetto sul SNC è quello di inibire l'attività del sistema adrenergico, azione riconosciuta come responsabile dell'effetto anti-ipertensivo della molecola<sup>129</sup>. In campo psichiatrico, alla clonidina è stata attribuita una efficacia sul comportamento impulsivo e aggressivo, osservabile soprattutto nel trattamento dell'astinenza da oppiacei, nella cessazione del fumo, nell'ansia<sup>130,131</sup>. In diversi studi è stata riscontrata una sua utilità nel trattamento dei pensieri intrusivi e dell'impulsività del DPTS e, in associazione agli antidepressivi, sembra aumentarne l'efficacia sui sintomi di iperarousal, sugli incubi e sulla reazione di startle<sup>132</sup>. Particolare interesse suscita l'azione della clonidina sui disturbi del sonno, centrali nel quadro clinico del DPTS: alcuni studi evidenziano un effetto sedativo del farmaco, unitamente a marcata soppressione della fase REM<sup>133</sup>, una riduzione degli incubi e, in alcuni casi, una completa remissione dell'insonnia<sup>129,134</sup>. Tuttavia il farmaco provoca effetti collaterali che risultano poco tollerati, soprattutto dai soldati più giovani e dai veterani sotto i 50 anni, in particolare la diminuzione della pressione arteriosa<sup>119</sup>.

Altre molecole utilizzate, o tuttora in via di sperimentazione, nel trattamento del DPTS, soprattutto per quanto riguarda i disturbi del sonno, sono: la prazosina, antagonista alfa1-adrenergico<sup>135</sup>; la ciproptadina, antagonista istaminergico e serotoninergico<sup>136,137</sup>; la guanfacina, un alfa2-agonista<sup>138</sup>. In un recente placebo-controlled study la prazosina ha mostrato un effetto positivo non solo sugli incubi ed i disturbi del sonno ma anche su gli altri sintomi del DPTS<sup>139</sup>.

Un recente studio pilota condotto con fenitoina, anticonvulsivante che agisce modulando la trasmissione glutamatergica (coinvolta nella patogenesi del DPTS), ha mostrato effetti significativi sul volume cerebrale (incremento del 6% del volume dell'emisfero destro,  $p < 0,05$ ) e su quello dell'ippocampo in particolare. A tali variazioni morfologiche si è affiancata una riduzione, peraltro non significativa, dei sintomi cognitivi e mnesici<sup>140</sup>.



## Bibliografia

1. Spiegel D. Dissociation and trauma. In: Tasman A, Goldfinger SM, eds. *American Psychiatry Review of Psychiatry*, 10. Washington: American Psychiatry Press, 1991.
2. Mellmann TA, Davis LL. Combat-related flashbacks in post-traumatic stress disorder: phenomenology and similarity to panic attacks. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 379-82.
3. Bremner JD, Vermetten E, et al. Borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 146: 490-95.
4. Shalev AY, Friedman MJ, Foa EB, Keane TM. Integration and summary. In: Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, eds. *Effective treatments for DPTS*, eds. New York: Guilford, 2000: pp 359-79.
5. Davidson JR, Kudler H, Smith R, et al. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 259-26.
6. Green BL, Lindy JD, Grace MC, et al. Chronic posttraumatic stress disorder and diagnostic comorbidity in a disaster sample. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 760-6.
7. Famularo R, Fenton T, Kinsherrff R, et al. Psychiatry comorbidity in childhood posttraumatic stress disorder. *Child Abuse Neglect* 1996; 20: 953-61.
8. Davidson JRT. Pharmacologic treatment of acute and chronic stress following trauma: 2006. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 2): 34-9.
9. Marmar CR. International Association of Emergency Psychiatry. 4<sup>th</sup> Annual Meeting, Barcellona, 2002.
10. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 189-92.
11. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, et al. Immediate with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 947-9.
12. Schelling G, Roozendaal B, De Quervain DJ. Can PTSD be prevented with glucocorticoids? *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 158-66.
13. DOW B, Kline N. Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder and major depression in veterans. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 1-5.
14. Birkhmer LJ, De Vane CL, Muniz CE. Post Traumatic Stress Disorder: characteristics and pharmacological response in the veteran population. *Compr Psychiatry* 1985; 26: 3.
15. Falcon S, Ryan C, Chamberlein K, et al. Possible treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 385-8.
16. Bleich A, Siegal B, Garb R, Lerer B. Posttraumatic stress disorder following combat exposure: Clinical features and psychopharmacological treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 365-9.
17. Davidson JR, Kosten TR, Saunders WB, et al. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 15: 1024-9.
18. Frank JB, Kosten TR, Giller EL Jr, Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1289-91.
19. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Dis* 1991; 179: 366-70.
20. Blake DJ. Treatment of acute posttraumatic stress disorder with tricyclic antidepressants. *South Med Journal* 1986; 2: 201-4.
21. Reist C, Kauffman CD, Harer RJ, et al. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 513-6.
22. Judge R, Martenyi FM, Brown E, Zhang H, Tollefson G. Fluoxetine vs. placebo in Posttraumatic Stress Disorder. Presented at the First International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Montecarlo, Nov/Dec 2000.
23. Meltzer-Brody S, Connor KM, Churchill E, Davidson JR. Symptom-specific effects of fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 2000; 15: 227-31.
24. Connor KM, Sutherland SM, Tupler SA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 17-22.
25. Van Der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 517-22.

26. Nagy LM, Margan CA, Southwick SM, Charney DS. Open prospective trial of fluoxetine for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1993; 13: 107-13.
27. Shay J. Fluoxetine reduces explosiveness and elevates mood of Vietnam combat Veterans with PTSD. *J Traumatic Stress* 1992; 5: 97-101.
28. McDougle CJ, Southwick SM, Chaney DS, StJames R. An open trial of Floxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1991; 11: 325-7.
29. Davidson J, Roth S, Newman E. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 1991; 4: 419-25.
30. Cohen H, Kotler M, Matar AM, Kaplan Z. Normalization of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary result. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 296-301.
31. Cohen H, Kotler M, Matar AM. Power spectral analysis of heart variability in post-traumatic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 627-9.
32. Cohen H, Kotler M, Matar AM. Analysis of heart-rate variability in post-traumatic stress disorder patients: at rest and in response to a trauma-related reminder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1054-9.
33. Rothbaum BO, Ninan PT, Thomas L. Sertraline in the treatment of rape victims with post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1996; 9: 865-71.
34. Brady KT, Sonne SC, Roberts JM. Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 502-5.
35. Kline NA, Dow BM, Brown SA, et al. Sertraline efficacy in depressed combat veterans with posttraumatic stress disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151: 621.
36. Amital D, Zohar J, Bleich A et al. A placebo-controlled pilot study of sertraline in posttraumatic stress disorder. Presented at the First International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Montecarlo, Nov/Dec 2000.
37. Brady KT, Pearlstein T, Asnis GM, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1837-44.
38. Davidson J, Van der Kolk B, Brady K, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in patients with post-traumatic stress disorder. Presented at the 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the European College of Neuropharmacology, Sept. 15, Vienna, Austria, 1997.
39. Londeborg P, Patterson W, Hegel M, et al. Results of a 24-weeks open label extension study of sertraline in PTSD. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, Chicago, 2000.
40. Davidson JRT, Londeborg P, Pearlstein T, et al. Double-blind, randomized, 28-week continuation study of sertraline in posttraumatic stress disorder (PTSD). Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, Chicago, Ill, May 13-18, 2000.
41. Rapaport MH, Tucker P, Farfel GM, et al. Quality of life improvement in PTSD with sertraline treatment: results of a multicenter, placebo-controlled trial. Presented at the 12<sup>nd</sup> CNP Congress, Bruxelles, July 9-13, 2000.
42. Rothbaum BO, Farfel GM, the Sertraline PTSD Study Group. Two multicenter trials evaluating sertraline and placebo for the treatment of posttraumatic stress disorder. Presented at the 152<sup>nd</sup> APA; Washington,DC, USA; May 18, 1999.
43. Baker D, Brady K, Goldstein S, et al. Double-blind, flexible-dose, multicenter study of sertraline and placebo in outpatients with posttraumatic stress disorder. Presented at the 11<sup>th</sup> ECNP, Paris, France, October 31-November 4, 1998.
44. Tucker P, Smith KL, Marx B, et al. Fluvoxamine reduces physiologic reactivity to trauma scripts in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacology* 2000; 20: 367-72.
45. Davidson JRT, Weisler RH, Malik ML. Treatment of posttraumatic stress disorder with nefazodone. *Int Clin Psychopharmacology* 1998; 13: 111-3.
46. Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS, et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl. 8): 66-70.
47. De Boer M, Op den Velde W, Falger PJR, et al. Fluvoxamine treatment for chronic PTSD: a pilot study. *Psychother Psychosom* 1992; 57: 158-63.



48. Schoenfeld FB, Marmar CR, Neylan TC. Current concepts in pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 519-31.
49. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 860-8.
50. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, et al. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 860-8.
51. Bremner JD, Vermetten E. Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 154-7.
52. Khouzam HR, el-Gabalawi F, Donnelly NH. The clinical experience of citalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder: a report of 2 Persian Gulf War Veterans. *Mil Med* 2001; 166: 921-3.
53. Seedat S, Stein DJ, Ziervogel C, et al. Comparison of response to selective serotonin reuptake inhibitor in children, adolescents and adults with posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 37-46.
54. Tucker P, Potter-Kimball R, Wyatt DB, et al. Can physiologic assessment and side effects tease out differences in PTSD trials? A double blind comparison of citalopram, sertraline and placebo. *Psychopharmacol Bull* 2003; 135-49.
55. Robert S, Hammer MB, Ulmer HG, Lorberbaum JP, Durkalski VL. Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 1522-26.
56. Hogben GL, Cornfield RB. Treatment of traumatic war neurosis with phenelzine. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 440-5.
57. Walker JI. Chemotherapy of traumatic war stress. *Mil Med* 1982; 147: 1029-33.
58. Shen WW, Park S. The use of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of traumatic war neurosis: Case report. *Mil Med* 1983; 148: 430-1.
59. Levenson H, Lamman R, Rankin M. Traumatic war neurosis and phenelzine. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1345-6.
60. Milanes FJ, Mack CN, Dennison J, Slater VL. Phenelzine treatment of post-Vietnam stress syndrome. *VA Practitioner* 1984; June: 40-49.
61. De Martino R, Mollica RF, Wilk V. Monoamine oxidase inhibitors in posttraumatic stress disorder. Promise and problems in Indochinese survivors of trauma. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 510-5.
62. Van Der Kolk B. Psychopharmacologic issues in posttraumatic stress disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1983, 34: 683-4.
63. Boehnlein JK, Kinzie JD, Ben R, Fleck J. One-year follow-up study of posttraumatic stress disorder among survivors of Cambodian concentration camps. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 956-9.
64. Davidson J, Walker JI, Kilts C. A pilot study of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 252-5.
65. Lerer B, Bleich A, Kotler M, Garb R, Hertzerg M, Levin B. Posttraumatic stress disorder in Israeli combat veterans. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 976-81.
66. Shestasky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988; 24: 149-55.
67. Baker DG, Diamond BI, Gillette G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 386-9.
68. Katz RJ, Lott MH, Arbus P, et al. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder with a novel psychotropic. *Anxiety* 1994; 1: 169-74.
69. Neal LA, Shapland W, Fox C. An open trial of meclizemide in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 231-7.
70. Connor KM, Davidson JRT, Weisler RH, Ahern E. A pilot study of mirtazapine in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 29-31.

71. Davison JRT, Weisler RH, Butterfield MI, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 188-91.
72. Kim W, Pae CU, Chae JH, et al. The effectiveness of mirtazapina in the treatment of posttraumatic stress disorder: a 24-week continuation therapy. *Psychiatr Clin Neurosci* 2005; 59: 743-7.
73. Hammer MB, Frueh BC. Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 233-4.
74. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in Post-Traumatic Stress Disorder. A sertralina e placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 259-67.
75. Zisook S, Chentsova-Dutton IE, Smith-Vaniz A, et al. Nefazodone in patients with treatment-refractory posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 203-8.
76. Davis LL, Nugent AL, Murray J, et al. Nefazodone treatment for chronic posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 159-64.
77. Hidalgo R, Hertzberg MA, Mellman T, et al. Nefazodone in posttraumatic stress disorder: results from six open-label trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 61-8.
78. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, et al. Open trial for nefazodone for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 59: 460-4.
79. Davidson JRT, Weisler RH, Malik ML. Treatment of posttraumatic stress disorder with nefazodone. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 13: 111-3.
80. Hargrave R. Serotonergic agents in the treatment of dementia and posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1999; 34: 461-2.
81. Liebowitz NR, El Mallakh RS. Trazodone for treatment of anxiety symptoms in substance abusers. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 449-51.
82. Menza MA. Withdrawal syndrome in a depressed patient treated with trazodone. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1195.
83. Cooper BR, Wang CM, Cox RF. Evidence that the acute behavioural and electrophysiological effects of Bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 133-41.
84. Asher JA, Cole JO, Colin J, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
85. Canive JM, Clark RD, Calais LA, et al. Bupropion treatment in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 5: 379-83.
86. Schoenfeld FB, Marmar CR, Neylan TC. Current concepts in pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 519-31.
87. Krashin D, Oates EW. Risperidone as an adjunct therapy for post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 1999; 164: 605-6.
88. Leyba CM, Wampler TP. Risperidone in PTSD. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 245-6.
89. Czobor PO, Volavka J, Meibach RC. Effects of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 243-9.
90. Marder S, Davis J, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 538-46.
91. Monnelly EP, Ciraulo DA. Risperidone effects on irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 377-8.
92. Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive Risperidone in the treatment of chronic combat-related PTSD. *Biol Psych* 2005; 57: 474-9.
93. Kozaric-Kovacic D, Pivac N, Muck-Seler D, Rothbaum BO. Risperidone in psychotic combat-related posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 922-7.
94. Petty F, Brannan S, Casada J, et al. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 331-7.
95. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1777-9.



96. Hamner M, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 15-20.
97. Hamner MB. Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 841.
98. Dillard ML, Bendfeldt F, Jernigan P. Use of thioridazine in post-traumatic stress disorder. *South Med J* 1993; 86: 1276-8.
99. Zakaria Siddiqui MD, Marcil WA, Bhatia SC, Ramaswamy S, Petty F. Ziprasidone therapy for post-traumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 430-1.
100. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, et al. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo controlled study. *Psychopharmacology* 77:229-233, 1982
101. Rickels K, Cohen D, Canalosi I, et al. Alprazolam and imipramine in depressed outpatients: A controlled study. *Curr Ther Res* 1982; 32: 157-64.
102. Shalev AY, Bloch M, Peri T, Bonne O. Alprazolam reduces response to loud tones in panic disorder but not in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 64-8.
103. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lee B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 236-8.
104. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 390-4.
105. Shalev AY, Rogel-Fuchs Y. Auditory startle reflex in posttraumatic stress disorder patients treated with clonazepam. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29: 1-6.
106. Marmar CR, Foy D, Kagan B, et al. An integrated approach for treating posttraumatic stress. In: *American Psychiatry Press: Review of Psychiatry*, vol 12. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1993: 239-72.
107. Salzman C. The benzodiazepine controversy: therapeutic effects versus dependence, withdrawal and toxicity. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4: 279-82.
108. Risse S, Whitters A, Burke J, Chen S, Scurfield RM, Raskind MA. Severe withdrawal symptoms after discontinuation of alprazolam in eight patients with combat-induced posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 206-9.
109. Arnold AI. Inpatient treatment of Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. In: *Sohnenberg SM, Blank AS, Talbott JA, eds. The trauma of war*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1985: 245.
110. Fichtner CG, Crayton JW. Buspirone in Combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 79-81.
111. La Porta LD, Ware MR. Buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 133-4.
112. Simpson MA. Buspirone, benzodiazepines and posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1991; 4: 305-8.
113. Wells BG, Chu C, Johnson R, et al. Buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 340-3.
114. Kitchner I, Greenstein R. Low dose Lithium Carbonate in the treatment of Post Traumatic Stress Disorder: brief communication. *Military Medicine* 1985; 7: 378.
115. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1995; 8: 143-9.
116. Petty F. Use of carbamazepine in psychiatry. *VA Practitioner* 1986; September: 45-52
117. Viola J, Ditzler T, Batzer W, et al. Pharmacological management of Post-traumatic stress disorder: clinical summary of a five-year retrospective study, 1990-1995. *Military Medicine* 1997; 162.
118. Lipper S, Davidson J, Grady RA, et al. Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986; 27: 849-54.
119. Lipper N. The use of anticonvulsants in posttraumatic stress disorder: case study and overview. *J Trauma Stress* 1996; 9: 857-63.

120. Berigan T. Oxcarbazepine treatment of posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 973-4.
121. Fesler FA. Valproate in combat related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychol* 1991; 52: 361-4.
122. Berigan T, Holzgang A. Valproate as an alternative in PTSD. *Military Medicine* 1995; 160: 318.
123. Petty F. Use of carbamazepine in psychiatry. *VA Practitioner* 1986; September: 45-52.
124. Goldberg JF, Whiteside JE, Cloitre M, et al. Divalproex in PTSD resulting from sexual abuse. In *New Research Program and Abstracts of the 152<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*: May 18, 1999; Washington, DC, Abstract NR368, 166.
125. Otte C, Wiedemann K, Yassouridis A, et al. Valproate monotherapy in the treatment of civilian patients with non-combat-related posttraumatic stress disorder: an open label study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 106-8.
126. Berlant J. Open-label topiramate treatment of posttraumatic stress disorder. Presented at the 39<sup>th</sup> annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit: June 1-4, 1999; Boca Raton, Fla.
127. Macleod AD. Vigabatrin and posttraumatic stress disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 190-1.
128. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-9.
129. Kinzie JD, Leung P. Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 546-50.
130. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal Symptoms. *Lancet* 1978; 2: 599-602.
131. Svensson TH. Clonidine in abstinence reactions: basic mechanisms. *Acta Psych Scand* 1986; 73 (Suppl): 327.
132. Kinzie JD. Overview of seven post-traumatic stress disorders among Cambodian refugees. In: Shore JD, ed. *Disaster stress studies: new methods and findings*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1986.
133. Kinzie JD, Bohlenlein JK, Leung PK, et al. The high prevalence rate of PTSD and its clinical significance among Southeast Asian refugees. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 7.
134. Horrigan JP. Guanfacine for PTSD nightmares. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 8.
135. Raskind MA, Dobie DJ, Kanter ED, Petrie EC, Thompson CE, Peskind ER. The alpha1-adrenergic antagonist prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder: a report of 4 cases. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 129-33.
136. Harsch HH. Cyproheptadine for recurrent nightmares. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1491-2.
137. Brophy MH. Cyproheptadine for combat nightmares in posttraumatic stress disorder and dream anxiety disorder. *Military Medicine* 1991; 156: 100-1.
138. Horrigan JP, Barnhill LJ. The suppression of nightmares with Guanfacine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 8.
139. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, et al. Reductions of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 371-3.
140. Bremner JD, Mletzko T, Welter S. Effects of Phenytoin on memory, cognition and brain structure in PTSD: a pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2004;