



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**L'UTILIZZO DI MDMA NELLA PSICOTERAPIA NEI PAZIENTI CON
PTSD: REVIEW E META-ANALISI.**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Pelosi

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa Maria Pia Adorni

Laureando:

DARIO ALBERTO ORLANDO

Indice

ABSTRACT	7
ENGLISH ABSTRACT	8
INTRODUZIONE	9
CAPITOLO 1 PTSD: CLASSIFICAZIONE, NEUROBIOLOGIA E STRUMENTI DIAGNOSTICI.....	11
1.1 Dalla sua origine all'inclusione nelle edizioni del DSM	11
1.2 Quadro Sintomatologico	16
1.3 Correlazioni neuro-ormonali	20
1.4 Correlati neuroanatomici.....	26
1.4.1 Ippocampo.....	27
1.4.2 Amigdala.....	29
1.4.3 Talamo, insula, giro del cingolo e lobi frontali.....	31
1.5 Lateralizzazione emisferica.....	33
1.6 Scale di Valutazione per il PTSD	34
1.6.1 CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale)	35
1.6.2 Structured Clinical Interview (SCID)	37
1.6.3 Strumenti dello Spectrum Project	38
1.6.4 Harvard Trauma Questionnaire (HTQ)	41
1.6.5 Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS).....	44
CAPITOLO 2 IL TRATTAMENTO DEL PTSD.....	46
2.1 Approcci psicoterapici.....	47
2.1.2 Approcci top down	47
2.1.3 La terapia Cognitivo comportamentale.....	48

2.1.4 Il modello di Ehlers and Clark	50
2.1.5 Esposizione immaginativa.....	51
2.1.6 Esposizione in vivo.....	53
2.2 I metodi Bottom-Up	54
2.2.1 Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)	55
2.3 Trattamento farmacologico	57
2.3.1. Antidepressivi triciclici (TCA)	58
2.3.2 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO).....	60
2.4 Limitazioni e potenziali alternative.....	68
CAPITOLO 3: L'MDMA NELLA PSICOTERAPIA PER IL PTSD	70
3.1 Introduzione e storia della MDMA	70
3.2 Meccanismi d'azione della MDMA	77
3.3 Effetti della MDMA sull'animale da esperimento	81
3.4 Effetti neuroendocrini ed immunomodulanti	84
3.5 Tossicità della MDMA nell'uomo	88
3.6 Dal Laboratorio alla Clinica: L'MDMA nel Contesto del PTSD.....	90
3.6.1 Paroxetina e Sertralina vs. MDMA: analisi comparativa nel trattamento del PTSD.....	91
CAPITOLO 4: META-ANALISI.....	97
4.1 Ipotesi di ricerca.....	97
4.2 Materiali e metodi	98
4.2.1 Identificazione degli studi	98
4.2.2 Risk of bias.....	99
4.2.3 Moderatori	100
4.2.4 Analisi statistiche.....	101

4.3 Risultati	103
4.3.1 Selezione degli studi	103
4.3.2 Caratteristiche degli studi	104
4.3.3 Analisi principale	106
4.3.4 Bias di pubblicazione	109
4.3.5 Analisi per sottogruppi	111
4.3.6 Meta-regressione	114
4.3.7 Importanza relativa dei moderatori	115
4.4 DISCUSSIONE.....	117
CONCLUSIONI	119
BIBLIOGRAFIA	121

ABSTRACT

La 3,4-metilenediossimetanfetamina è una molecola con proprietà psicoattive storicamente usata in campo medico e ricreativo. A causa dei suoi effetti collaterali, la molecola è stata messa al bando in diversi Paesi. Tuttavia, gli studi hanno testato l'efficacia dell'MDMA come coadiuvante in psicoterapia per il trattamento del del disturbo da stress post-traumatico. La tesi esplora lo stato dell'arte della MDMA nella letteratura scientifica nel trattamento del PTSD sia da un punto di vista qualitativo sia quantitativo, tramite una meta-analisi.

L'obiettivo della meta-analisi è stato quello di verificare l'efficacia dell'MDMA nel trattamento psicoterapeutico del PTSD in disegni longitudinali in cui un gruppo sperimentale assumeva il farmaco e un controllo un placebo. L'effect size utilizzato è stato la differenza media standardizzata con indice Δ di Glass. La raccolta dati è avvenuta a Maggio 2023 sui database EMBASE, Pubmed, e Google scholar. Gli articoli inclusi nella meta-analisi sono stati 11, e i risultati indicano un valore $\Delta = -0.95$ 95% CI [-1.13; -0.77] a favore del gruppo sperimentale, con eterogeneità nulla ($I^2 = 0\%$); non sono stati individuati predittori statisticamente significativi. La tesi ha mostrato l'importanza di indagare sul tema in quanto la letteratura e lo studio meta-analitico presentato mettono in luce gli effetti positivi dell'MDMA nel trattamento del PTSD.

ENGLISH ABSTRACT

3,4-methylenedioxymethamphetamine is a molecule with psychoactive properties historically used in both medical and recreational fields. Due to its side effects, the molecule has been banned in several countries. However, studies have tested the efficacy of MDMA as an adjunct in psychotherapy for the treatment of PTSD. This thesis examines the current state of MDMA in scientific literature regarding PTSD treatment from both a qualitative and quantitative perspective through a meta-analysis. The goal of the meta-analysis was to verify the efficacy of MDMA in psychotherapeutic treatment of PTSD in longitudinal designs where one experimental group receives the drug and a control group receives a placebo. The effect size used was the standardized mean difference with Glass's Δ index. Data collection took place in May 2023 from the EMBASE, Pubmed, and Google Scholar databases. Eleven articles were included in the meta-analysis, and the results indicate a value $\Delta = -0.95$ 95% CI [-1.13; -0.77] in favor of the experimental group, with no heterogeneity ($I^2 = 0\%$), and exploratory analyses did not identify any statistically significant predictors. The thesis highlighted the importance of investigating this topic as the literature and the presented meta-analytic study show positive effects of MDMA in the treatment of PTSD.

INTRODUZIONE

Il Disturbo da Stress Post-Traumatico (PTSD) rappresenta un grave disturbo neuropsichiatrico che emerge come risposta a traumi estremi. La comprensione dei meccanismi neurobiologici sottostanti è cruciale per sviluppare terapie efficaci. In questo contesto, l'amigdala, pur non essendo l'unico elemento coinvolto, riveste un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del PTSD (Akiki et al., 2017).

L'amigdala, una componente chiave del sistema limbico, è preposta alla valutazione dell'emotività degli stimoli, orchestrando reazioni emotive mediante le sue connessioni con altre strutture cerebrali come l'ipotalamo e l'ippocampo. Questo ruolo centrale dell'amigdala nel processamento emotivo e nella reattività ai traumi rende essenziale una sua dettagliata comprensione. Da qui emerge la necessità di analizzare come, in pazienti con PTSD, l'amigdala mostra un'attivazione eccessiva, specialmente in risposta a stimoli minacciosi, suggerendo un'iperreattività di questa struttura. (Van Der Kolk, 2015). Questa iperattivazione potrebbe compromettere la funzionalità dell'ippocampo, essenziale per la codifica e l'integrazione dei ricordi (Adamec, 1991).

Di fronte a questa sfida, la ricerca si è rivolta verso nuovi approcci terapeutici (Difede et al., 2007; Feduccia e Mithoefer, 2018; Mithoefer et al., 2010; Ot'adora et al., 2018). L'MDMA, una sostanza psicoattiva con un particolare profilo farmacodinamico, ha suscitato interesse in quanto ha dimostrato di modulare l'attività dell'amigdala e di altre aree cerebrali correlate (Feduccia et al., 2018). Partendo dalla constatazione che l'MDMA attenua l'attività delle regioni cerebrali associate all'ansia, come l'amigdala, mentre potenzia l'attività nella corteccia prefrontale (Carhart-Harris et al., 2015; Gamma et al., 2000). Emerge la questione di come questi effetti possano tradursi in potenziali benefici terapeutici. Il potenziamento dell'empatia emotiva e la facilitazione nella gestione di

ricordi traumatici rendono l'MDMA un candidato promettente per il trattamento del PTSD, ponendo le basi per un'analisi più approfondita del suo ruolo nel contesto terapeutico (Ching et al., 2022; Gorman et al., 2020; Wagner et al., 2017).

La tesi delinea la storia e l'evoluzione del PTSD, dalla sua origine all'inclusione nelle varie edizioni del DSM. Successivamente, si esplora il quadro sintomatologico del PTSD, dando particolare enfasi alle correlazioni neuro-anatomiche e neuroendocrine legate allo stress e all'esposizione a eventi stressanti o traumatici. Inoltre, verranno descritte le scale di valutazione comunemente utilizzate per il PTSD, seguite da una discussione sugli approcci psicoterapici, con particolare attenzione ai metodi *bottom-up*. Il focus si sposterà poi sui protocolli farmacologici impiegati nel PTSD, analizzando gli effetti collaterali associati e confrontando questi trattamenti con la molecola in questione. La tesi si conclude con una revisione qualitativa e una meta-analisi, per fornire una visione complessiva delle attuali conoscenze sul PTSD e sui potenziali trattamenti.

CAPITOLO 1

PTSD: CLASSIFICAZIONE, NEUROBIOLOGIA E STRUMENTI DIAGNOSTICI

1.1 Dalla sua origine all'inclusione nelle edizioni del DSM

Il Disturbo da Stress Post-Traumatico (DSPT), noto anche come PTSD, rappresenta una categoria di disturbi d'ansia che può manifestarsi a seguito dell'esposizione a un evento altamente traumatico. Questi eventi possono includere situazioni estremamente angoscianti come attacchi terroristici, combattimenti in zona di guerra, disastri naturali o provocati dall'uomo come episodi di violenza sessuale o gravi incidenti (DiMauro et al., 2014).

Il PTSD si distingue per la sua tendenza a manifestarsi come una patologia di lunga durata, evolvendo spesso in una condizione cronica per molti individui. La natura persistente di questa condizione clinica rende complicato il suo trattamento con le tradizionali terapie farmacologiche (Brewerton et al., 2000; Frueh et al., 2004; Shalev et al., 2006; Treisman et al., 2007). Interessante è notare come l'incidenza di questo disturbo non sia uniforme in tutto il mondo, ma possa variare in base alle condizioni socio-ambientali di una determinata regione. Ad esempio, in aree che hanno subito gravi disastri, come conflitti armati o eventi naturali devastanti come terremoti o alluvioni, si osserva un netto incremento nella percentuale di persone affette da PTSD. Studi recenti mostrano che le persone che hanno attraversato eventi come terremoti o alluvioni hanno rispettivamente probabilità del 23,66% e del 15,74% di sviluppare PTSD (Dai et al., 2016).

Oltre agli eventi catastrofici di larga scala, le esperienze traumatiche vissute a livello personale, in particolare durante fasi delicate come l'infanzia o l'adolescenza, possono

aumentare notevolmente il rischio di sviluppare PTSD in seguito. In particolare, chi ha subito abusi, sia di natura fisica che sessuale, durante questi periodi critici della vita, mostra un'incidenza di PTSD che oscilla tra il 37% e il 44% (Rosner et al., 2014). Questi dati evidenziano come il PTSD sia un disturbo complesso, con molteplici fattori che possono contribuire al suo sviluppo (Dai et al., 2016).

Il Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) è una condizione psichiatrica riconosciuta ufficialmente a partire dal 1980, anno in cui fu inserita nel DSM-III (la terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali) pubblicato dall'American Psychiatric Association (APA). Questa decisione è stata in gran parte influenzata dalle osservazioni cliniche relative ai veterani che tornavano dalla guerra in Vietnam, molti dei quali mostravano chiari sintomi associati al PTSD.

Tuttavia, il fatto che esistesse una risposta patologica ad un evento traumatico non era una scoperta recente. Nella prima edizione del DSM, pubblicata nel 1952, si faceva riferimento a "reazioni da stress macroscopico". Questa terminologia suggeriva l'idea che alcune persone, in presenza di fattori genetici predisponenti, potessero sviluppare disturbi in risposta a eventi particolarmente stressanti (American Psychiatric Association, 1952).

Questa specifica categorizzazione fu rimossa nella seconda edizione del DSM nel 1968. Di conseguenza, in quel periodo, molte persone che probabilmente soffrivano di PTSD venivano diagnosticate con altre condizioni, come depressione, alcolismo o abuso di sostanze, poiché non esisteva una chiara categoria diagnostica per il PTSD (Van Der Kolk, 2015).

Nel corso degli anni, la complessità e l'eterogeneità del PTSD hanno posto sfide significative nell'efficacia delle terapie farmacologiche, con molti pazienti che

decidevano di interrompere il trattamento a causa della mancanza di risultati soddisfacenti (Albucher et al., 2022).

Il Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) è caratterizzato da una persistenza delle reazioni allo stress, anche quando la causa scatenante dello stress è stata rimossa o è cessata. In sostanza, la risposta del corpo e della mente all'evento traumatico continua a manifestarsi, rendendo difficile per l'individuo tornare a uno stato di equilibrio normale (Colombo e Mantua, 2001; Van Der Kolk, 2015).

Gli effetti post-bellici manifestati dai veterani, in termini di sintomatologia e sofferenza, rappresentavano una sfida per la medicina psichiatrica del tempo (Heerwig et al., 2013). Questi individui mostravano una serie di sintomi che andavano ben oltre semplici reazioni emotive; influenzavano profondamente la loro capacità di interagire socialmente, di lavorare e di svolgere le normali attività quotidiane.

Tuttavia, il quadro clinico presentato da questi ex combattenti non era chiaramente definito o riconosciuto nelle classificazioni diagnostiche dell'epoca; di fronte a questa lacuna di riconoscimento e comprensione, nel 1980, un gruppo di veterani, con l'aiuto degli psicoanalisti Shatan e Lifton, contattò l'American Psychiatric Association con due obiettivi chiave: in primo luogo, desideravano una categorizzazione diagnostica precisa per i sintomi e le sofferenze che stavano sperimentando, affinché potessero accedere a trattamenti appropriati; in secondo luogo, speravano che riconoscendo la loro condizione, potessero anche ottenere una forma di compensazione per le ferite e le sofferenze subite durante il servizio militare. Questa mobilitazione ebbe un esito positivo, culminando con l'inclusione del Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) nel sistema di classificazione delle malattie mentali, gettando le basi per ricerche e trattamenti in questo campo negli anni successivi (Van Der Kolk, 2015).

Nel 1980, con la pubblicazione del DSM-III, il Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) venne ufficialmente riconosciuto ed inserito tra i disturbi d'ansia. Il PTSD si distingue per il fatto che la sua genesi non è legata a predisposizioni genetiche o condizioni preesistenti, bensì emerge come risposta a eventi traumatici eccezionali, frequentemente estranei al vissuto quotidiano comune. Tra questi traumi, venivano citate situazioni estreme come guerre, disastri naturali e attacchi terroristici. L'idea centrale era che chiunque, indipendentemente dalla sua salute mentale precedente, potesse sviluppare il PTSD se sottoposto a tali esperienze devastanti (Colombo e Mantua, 2001).

Tuttavia, nel 1987, con la pubblicazione del DSM-III-R, ci fu un ampliamento della definizione di "evento traumatico". Oltre agli eventi catastrofici su larga scala, vennero considerati anche eventi personali traumatici come abusi sessuali, violenze domestiche, incidenti stradali e rapine. Questa espansione della definizione ha riconosciuto che eventi traumatici, anche se non sempre di portata catastrofica, possono avere un impatto significativo sulla psiche.

Nonostante le diverse cause alla base del PTSD, i sintomi erano notevolmente simili tra le persone colpite. Questi includevano manifestazioni come rabbia improvvisa, una sensazione di distacco dalle proprie emozioni e flashback o incubi persistenti legati all'evento traumatico. Una particolare osservazione fu che alcune persone con PTSD, nel tentativo di gestire o alleviare la loro ansia, erano spinte a cercare situazioni ad alto rischio o cariche di adrenalina, quasi come se volessero affrontare nuovamente il trauma (Colombo e Mantua, 2001; Van Der Kolk, 2015).

Con la pubblicazione del DSM-III-R nel 1987, furono introdotte modifiche significative ai criteri diagnostici del Disturbo Post-Traumatico da Stress. Una delle principali novità era un criterio temporale: per una diagnosi di PTSD, i sintomi dovevano persistere per almeno un mese (Colombo e Mantua, 2001).

Nel 1994, il DSM-IV ha ulteriormente rivisto questi criteri. Una delle modifiche più rilevanti fu la rimozione del requisito che l'evento traumatico fosse "eccezionale". Questo ha ampliato la gamma di esperienze considerate traumatiche, abbracciando situazioni come rapine, incendi, lutti, e le esperienze di gruppi specifici come rifugiati politici e professionisti in settori particolarmente stressanti. Fondamentalmente, l'evento doveva comportare una minaccia reale per la vita o l'integrità fisica, e la reazione dell'individuo doveva essere caratterizzata da emozioni intense, come la paura o l'orrore (Colombo e Mantua, 2001).

Il DSM-IV ha classificato i sintomi del PTSD in tre categorie principali:

- **Rievocazione dell'Evento:** Questa categoria comprende sintomi come flashback o incubi legati all'evento traumatico.
- **Evitamento e Insensibilità Emotiva:** Questi sintomi riguardano il tentativo di evitare qualsiasi ricordo dell'evento e una ridotta capacità di provare emozioni.
- **Iper-vigilanza:** Questa categoria comprende sintomi come una maggiore reattività e un'attenta attenzione all'ambiente, spesso legata a una sensazione di pericolo costante (Van Der Kolk, 2015).

Nel DSM-V, rilasciato nel 2013, c'è stata un'importante revisione della comprensione e classificazione degli eventi traumatici e i relativi disturbi. In questo Manuale, il concetto di "evento traumatico" è stato notevolmente ampliato. Non si limita più solo alla diretta esperienza o all'essere testimoni di episodi traumatici, ma include anche la scoperta di eventi che hanno colpito persone a noi care, come amici o familiari. Oltre a ciò, l'esposizione continuativa o ripetitiva ai dettagli cruenti di tali eventi, che può verificarsi anche in contesti professionali, è attualmente riconosciuta come un potenziale fattore traumatico (APA, 2013).

Un altro cambiamento significativo nel DSM-5 è stata la rilocalizzazione del PTSD. Mentre nelle edizioni precedenti, era classificato come un disturbo d'ansia, nel DSM-5 è stato spostato in una nuova categoria: "disturbi legati a traumi ed eventi stressanti". Questa categoria comprende non solo il PTSD, ma anche altri disturbi come il Disturbo Acuto da Stress, il Disturbo dell'Adattamento e disturbi legati all'attaccamento come il Disturbo Reattivo dell'Attaccamento e il Disturbo da Coinvolgimento Sociale Disinibito (APA, 2013).

Nell'ICD-10 (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2007), la classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati, i criteri diagnostici per il Disturbo Post-Traumatico da Stress mostrano molte somiglianze con quelli presentati nel DSM IV (APA, 1994). Tuttavia, una differenza chiave è che l'ICD-10 non prescrive una durata specifica per i sintomi affinché sia diagnosticato il PTSD. Questo significa che, secondo l'ICD-10, non è necessario che i sintomi persistano per un periodo di tempo determinato per confermare una diagnosi di PTSD

1.2 Quadro Sintomatologico

Dopo l'esperienza di un trauma, i sintomi possono manifestarsi in vari momenti, solitamente entro tre mesi dalla sua occorrenza (Santiago et al., 2013). È interessante notare che, mentre circa metà degli adulti riesce a superare completamente i sintomi entro tre mesi, per alcuni, questi sintomi possono persistere per anni (APA, 2013).

Nel DSM-5, per stabilire una diagnosi di PTSD, è fondamentale escludere che i sintomi siano causati da sostanze o da altre patologie mediche, Il disturbo deve causare un notevole disagio nella vita del paziente, al punto da influire sulle relazioni personali e sociali, sulla carriera lavorativa e sulla qualità di vita complessiva (APA, 2013).

Il PTSD è frequentemente associato ad altre condizioni mediche e psicologiche. Tra queste, è comune riscontrare la depressione, l'ansia, problemi legati all'abuso di sostanze come droghe, alcool e disturbi del sonno (Rosenbaum et al., 2015). In particolare, gli studi hanno mostrato che gli individui con PTSD hanno un'incidenza superiore rispetto alla norma di consumo di tabacco, alcol e droghe illecite (Debell et al., 2014; Fu et al., 2007). Questi comportamenti, se protratti nel tempo, possono aumentare la propensione allo sviluppo di malattie croniche.

L'impatto del PTSD non si ferma alle condizioni mentali. Ricerche recenti (Bedi et al., 2007; Howard et al., 2018; Pacella et al., 2013; Pivac et al., 2023; Seligowski et al., 2020; Van Den Berk Clark, 2022) evidenziano che il PTSD ha notevoli ripercussioni sulla salute fisica. Chi soffre di PTSD mostra una maggiore predisposizione a malattie cardiovascolari e un indebolimento del sistema immunitario, rendendo l'individuo più esposto alle infezioni. Frequenti sono anche i dolori muscoloscheletrici, concentrati in aree come collo e schiena. Si manifestano, inoltre, disturbi a livello gastrointestinale, come il colon irritabile. Dal punto di vista endocrino, si riscontra un aumento dell'incidenza di obesità e diabete. L'ipertensione, come condizione cronica, emerge come ulteriore fattore che compromette la qualità di vita dell'individuo.

Nell'ambito della terapia e delle valutazioni cliniche, si utilizza il termine *trigger* per identificare specifici stimoli che evocano o sono associati all'evento traumatico sperimentato dalla persona. La presenza di tali *trigger* può provocare nel paziente intense reazioni fisiologiche simili a quelle sperimentate durante il trauma effettivo: la persona potrebbe sentirsi disorientata nel tempo, confondendo passato, presente e futuro, e vivendo come se fosse nuovamente immersa nell'esperienza traumatica. In alcuni casi, questa risposta può manifestarsi attraverso comportamenti atipici, come la depersonalizzazione. I sintomi della depersonalizzazione includono uno sguardo fisso e

una mente assente e possono emergere anche molti anni dopo l'evento traumatico. Queste reazioni possono sembrare irrazionali, ma sono il risultato di stimoli attuali (come immagini, odori o suoni) che evocano potenti emozioni, sensazioni e risposte legate al trauma originale (Hackmann et al., 2004).

Le ricerche che utilizzano gli *event related potentials* (ERPs) hanno fornito spunti interessanti riguardo alle anomalie presenti nell'attività elettrica del cervello di persone affette da Disturbo Post-Traumatico da Stress. Queste anomalie emergono sia quando il cervello risponde a stimoli strettamente collegati all'evento traumatico vissuto, sia quando si tratta di stimoli che non hanno una relazione diretta con il trauma (Saar-Ashkenazy et al., 2015). Ciò suggerisce una sorta di risposta iperattiva all'*alert*, che porta a una percezione alterata in presenza di qualsiasi tipo di stimolo.

Un esempio concreto di questo fenomeno può essere riscontrato nei veterani di guerra. Per loro, la visione di immagini innocue, come quella di bambini, può evocare ricordi traumatici e scene devastanti, come la tragica visione di bambini deceduti in contesti bellici. Allo stesso modo, le persone che hanno subito traumi legati ad abusi sessuali possono reagire con intensa avversione e vergogna di fronte a immagini che riguardano la sessualità, anche se queste immagini potrebbero essere considerate neutre o positive da individui non traumatizzati (Van Der Kolk, 2015).

Un fenomeno che emerge in alcuni individui affetti da PTSD è l'alessitimia, una condizione in cui le persone hanno difficoltà a verbalizzare e riconoscere le proprie emozioni (Frewen et al., 2006). Questi individui spesso ricorrono a comportamenti piuttosto che a parole per esprimere i loro sentimenti. Si trovano in difficoltà nel riconoscere emozioni sia nei volti delle persone che in sé stessi, portando a problematiche nelle interazioni sociali. Per esempio, di fronte a una reazione emotiva come il pianto potrebbero attribuire la loro risposta non a un sentimento di tristezza, ma piuttosto a condizioni esterne, come il vento negli occhi.

L'alessitimia, però, è solo uno degli aspetti che influenzano la capacità di questi pazienti di interagire socialmente. Molti di loro mostrano difficoltà nel mantenere un contatto visivo diretto e nel discernere le intenzioni altrui (Pfaltz et al., 2019; Schönenberg et al., 2013; Steuwe et al., 2014). Nei rapporti sociali, possono mostrarsi iper-vigilanti, adottare posture difensive, mostrare segni di aggressività o ritirarsi, rendendo difficile la comunicazione e la creazione di legami significativi (Van Der Kolk, 2015).

Nelle persone affette da PTSD si rilevano variazioni nelle principali vie ormonali coinvolte nella risposta allo stress. Queste includono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), responsabile della produzione di glucocorticoidi, e il sistema simpatico-surrene-midollare (SAM), che produce catecolamine (Ryder et al., 2018). Queste irregolarità possono causare una reazione infiammatoria (Baker et al., 2012) e sono associate a condizioni come le malattie cardiache, disturbi muscolo-scheletrici, sviluppo di tumori e la formazione di metastasi (Cole et al., 2015; Jones et al., 2004; Morale et al., 2001). C'è anche una probabilità significativa di sviluppare malattie autoimmuni, incluse complicazioni alla tiroide, diabete e sclerosi multipla (Chalfant et al., 2004; Fagundes et al., 2013). Questi problemi possono anche manifestarsi insieme ad obesità e sindrome metabolica (Bartoli et al., 2015; Violanti et al., 2006).

Complicazioni associate includono problematiche ginecologiche come il dolore (Cohen et al., 2012), la vescica iperattiva (Bradley et al., 2017), il diabete gestazionale (Shaw et al., 2017) e un incremento del 35% nel pericolo di parto pretermine (Shaw et al., 2014). Ci sono anche maggiori probabilità di problemi neurologici come demenza e Parkinson (Ryder et al., 2018). Le persone con PTSD tendono ad avere abitudini alimentari meno salutari e sono meno attive fisicamente (Hall et al., 2015; Van der Berk-Clark et al., 2018). La mancata adesione ai trattamenti farmacologici rappresenta un'ulteriore problematica riscontrata in questi pazienti (Kronish et al., 2012). Inoltre, il sonno disturbato, tipico del PTSD, può esacerbare problemi metabolici e aumentare il rischio di malattie cardiovascolari (Akosile et al., 2018).

I fattori biologici e comportamentali potrebbero essere esacerbati da elementi psicosociali, tra cui limitate risorse socioeconomiche, l'assenza di supporto sociale e esperienze negative con il sistema di cura sanitaria (Jain et al., 2018; Kessler, 2000). La persona che ha vissuto un trauma tende a focalizzare le proprie energie per controllare il tumulto interno, sacrificando la propria partecipazione attiva nelle routine quotidiane. Questo sforzo di gestione delle risposte fisiche avverse può manifestarsi attraverso vari sintomi fisici. Diventa pertanto essenziale considerare un approccio olistico nel trattamento del trauma, coinvolgendo corpo, mente e cervello (Van der Kolk, 2015).

1.3 Correlazioni neuro-ormonali

La regolazione delle funzioni involontarie e delle attività degli organi interni spetta al Sistema Nervoso Autonomo (SNA), che si divide in sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Questi due sistemi lavorano insieme per assicurare la sopravvivenza e il corretto funzionamento dell'organismo, estendendo le fibre nervose ai diversi organi e tessuti. Mentre il sistema simpatico si attiva tutte le volte in cui c'è bisogno di una risposta rapida e rispondere ad un'esigenza immediata, il sistema parasimpatico si occupa di mantenere lo stato di quiete come il battito cardiaco e il respiro regolare (Kandel et al., 2000).

Nelle situazioni di minaccia o stress, il sistema nervoso simpatico prende il sopravvento. Stimola azioni come la dilatazione delle pupille, l'accelerazione del battito cardiaco, l'aumento del flusso sanguigno, la dilatazione dei bronchi, e il rilascio di glucosio e ormoni come adrenalina e noradrenalina. Funzioni come lacrimazione, salivazione, digestione e funzionalità riproduttiva vengono temporaneamente inibite. Queste reazioni

innate sono predisposte per preparare l'organismo a rispondere a minacce con comportamenti di attacco, fuga o paralisi (LeDoux, 2015).

Nel primo decennio del XX secolo, Walter Cannon descrisse queste risposte del sistema nervoso autonomo come “reazione di emergenza”. Ricerche ulteriori condotte dal medico austriaco Selye (Selye, 1936 ; Selye e Albert, 1942) identificarono un ulteriore elemento chiave in questa risposta: la corteccia surrenale e un ormone steroideo chiamato cortisolo, ora riconosciuto come l'ormone dello stress. Selye delineò due assi che reagiscono alle minacce: l'asse simpatico-adrenergico, che risponde rapidamente, e l'asse ipofisi-surrene, che ha una risposta più lenta. Successivamente, nel 1976, Selye definì lo stress come una serie di cambiamenti predeterminati in risposta a un pericolo esterno (Selye, 1956; Selye, 1976a; Selye, 1976b).

Lo stress elevato conduce alla liberazione di specifici neurotrasmettitori, tra cui catecolamine come adrenalina, noradrenalina e serotonina, e ormoni associati all'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale (HPA), quali cortisolo, vari glucocorticoidi, vasopressina e ossitocina. Tali meccanismi biologici hanno la funzione di gestire gli episodi di stress acuto, dando luogo a reazioni fisiologiche. Queste reazioni comportano cambiamenti metabolici, un maggiore assorbimento di glucosio da parte delle cellule, potenziamento delle difese immunitarie e attivazione di determinati enzimi nel fegato (Michelson et al., 1995). In un organismo sano, lo stress provoca una reazione ormonale netta e immediata. Però, se lo stress è continuo e di lunga durata, può ridurre l'efficienza della reazione allo stress e portare a una diminuzione della sensibilità a questa risposta (Nicolais et al., 2005; Van der Kolk et al., 2003).

È stato osservato che i veterani di guerra diagnosticati con PTSD presentavano livelli di cortisolo urinario nelle 24 ore inferiori rispetto ad altri individui con disturbi psichiatrici (Mason et al., 1986). Un altro studio condotto su veterani del Vietnam affetti da PTSD

ha evidenziato una diminuzione del cortisolo nel sangue associata ad un incremento dei livelli di Corticotropin Releasing Factor (CRF) confrontati con individui sani, suggerendo una possibile alterazione dell'asse HPA in questi pazienti (Bremner, Licinio et al., 1997). Gli individui affetti da PTSD a seguito di diversi eventi traumatici hanno mostrato livelli diminuiti di cortisolo nel sangue e nelle urine rispetto sia ad altri soggetti con disturbi psichiatrici che a un gruppo di controllo (Jensen et al., 1997; Resnick et al., 1995; Southwick et al., 1995; Yehuda et al., 1990).

Nel tentativo di estendere queste scoperte, sono stati esaminati i livelli di cortisolo nelle urine dei figli di persone che sono sopravvissuti all'Olocausto, alcuni dei quali erano stati diagnosticati con PTSD (Southwick et al., 1995). Hanno riscontrato che questo campione mostrava livelli di cortisolo sensibilmente inferiori rispetto a coloro che non erano affetti dal disturbo. Ulteriori ricerche (Yehuda et al., 2002), hanno collegato questi bassi livelli di cortisolo ai sintomi di evitamento manifestati dai pazienti: soggetti con PTSD e livelli ridotti di cortisolo avevano punteggi nelle scale di misurazione dell'evitamento molto più elevati (circa 300% in più) rispetto ai pazienti senza PTSD. Tuttavia, altri sintomi come l'iperarousal ed i sintomi intrusivi non sembravano essere collegati ai livelli di cortisolo.

Negli studi che esaminano le risposte a diverse manipolazioni sperimentali (Heim et al., 1997; Smith et al., 1989; Stein et al., 1997), si è generalmente riscontrato un aumento dei livelli di cortisolo nella saliva e una diminuzione dei suoi livelli nel plasma dopo aver somministrato 0,5 mg di dexamethasone. Si è anche evidenziato un aumento della sensibilità dei recettori glucocorticoidi (GR) nei leucociti, mentre non sono state rilevate significative variazioni nei recettori mineralcorticoidi nei soggetti affetti da disturbo post-traumatico da stress. Tuttavia, non tutti gli esperimenti e le analisi sulla densità dei GR nei leucociti hanno fornito risultati concordanti (Occhi et al., 2007). Anche le ricerche sui livelli ormonali basali dell'asse ipotalamo-ipofisi-adrenergico in individui con diagnosi di

disturbo post-traumatico da stress presentano risultati discordanti (Occhi et al., 2007). Tuttavia, sulla base della maggioranza degli studi, si può dedurre che un'elevata presenza di CRF nel liquido cerebrospinale e bassi livelli di cortisolo nel plasma durante la giornata sono tipici del disturbo post-traumatico da stress, una peculiarità che non si riscontra in altri disturbi come la depressione maggiore (Occhi et al., 2007).

Ricapitolando, mentre l'esposizione a stress acuto attiva l'asse HPA e provoca un incremento nei glucocorticoidi, le risposte all'esposizione a stress prolungato mostrano una modulazione attraverso un meccanismo di feedback negativo, portando a una riduzione della produzione di glucocorticoidi di fronte a stressor ulteriori (Resnick et al., 1995; Yehuda et al., 1995). Nei soggetti con PTSD, mentre i glucocorticoidi sono ridotti, le catecolamine rimangono elevate anche dopo che lo stress si è attenuato (Wimalawansa, 2014). Questa disparità, evidenziata da alti livelli di noradrenalina e bassi di cortisolo, è dovuta a problemi nell'ipotalamo. Ciò significa che l'ipotalamo non comunica correttamente con l'ipofisi riguardo ai livelli di CRF e ACTH. Tale interruzione nella comunicazione comporta un rilascio non ottimale di cortisolo, portando a una maggiore instabilità emotiva in chi soffre di PTSD e rendendoli più vulnerabili ad ulteriori stress (Fig 1.1). Questa adattabilità è anche evidenziata da un aumento della reattività dei recettori dei glucocorticoidi sia nell'ipofisi (Yehuda, 1997; 2001) che nell'ippocampo (Sapolsky et al., 1984; Meaney et al., 1988).

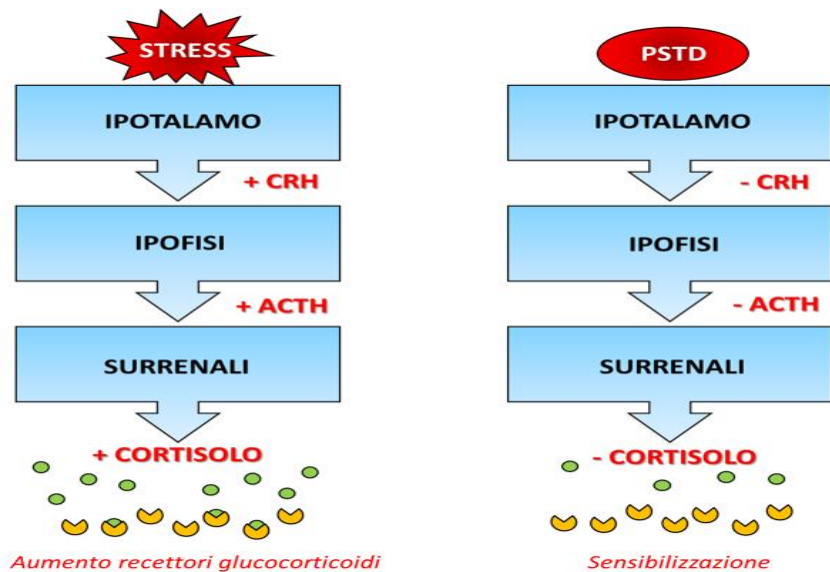


Fig 1.1: In risposta a stress o traumi intensi, l'asse diventa iperattivo, producendo più cortisolo e amplificando i recettori per i glucocorticoidi. Dopo un evento traumatico e con l'emergere del PTSD, il soggetto mostra un abbassamento dei livelli di cortisolo e l'asse diventa più sensibile ai feedback negativi (tratta da: <https://www.ilfogliopsichiatrico.it/2021/02/08/5758/>).

L'aumento dell'attività della noradrenalina genera memorie particolarmente vivide che si manifestano come flashback o intrusioni. Il percorso noradrenergico svolge una funzione determinante nella reazione allo stress. La maggioranza delle cellule che producono noradrenalina si trova nel locus coeruleus del cervello e si estende verso le aree corticali e subcorticali, luoghi in cui avviene il rilascio di noradrenalina. Questo meccanismo ha un'importanza cruciale nello sviluppo del disturbo post-traumatico da stress, influenzando aspetti come l'attenzione, la memoria e la reattività fisiologica, e nel mantenimento dei sintomi legati al rivivere l'evento traumatico (O'Donnell et al., 2004).

Poiché il cortisolo ha il compito di moderare e limitare l'azione del sistema noradrenergico una volta che ha svolto il suo ruolo, è stato suggerito (Wimalawansa, 2014) che le concentrazioni ridotte di cortisolo osservate nel PTSD potrebbero non essere adeguate a "disattivare" il sistema locus coeruleus-Sistema Nervoso Simpatico, portando a un'eccessiva attivazione del sistema

noradrenergico. L'elevazione di CRF potrebbe contribuire a manifestazioni cliniche del PTSD come disturbi del sonno, elevata reattività e problemi di concentrazione (Griffin et al., 2005).

È stato osservato (Mason et al., 1988) che pazienti ricoverati con diagnosi di PTSD presentano livelli urinari elevati di noradrenalina rispetto a pazienti con altri disturbi mentali. Ricerche condotte su veterani del conflitto in Vietnam affetti da PTSD hanno evidenziato una iperattività prolungata del sistema nervoso autonomo (Kosten et al., 1987). Osservazioni analoghe sono state fatte in bambini che hanno subito abusi sessuali, se paragonati a un gruppo di controllo (De Bellis et al., 1994). È stata anche notata una diminuzione della densità dei recettori alfa2-adrenergici sulle piastrine in veterani con PTSD, il che potrebbe indicare una *down-regulation* come risposta ad alte concentrazioni prolungate di NA (Perry et al., 1987).

Al fine di analizzare la funzionalità del sistema noradrenergico, sono stati condotti test farmacologici, in particolare utilizzando la yohimbina, che agisce sui neuroni noradrenergici del locus coeruleus inibendo gli auto-recettori alfa2-adrenergici. L'esposizione alla yohimbina ha portato a una maggiore reazione di allarme in risposta a stimoli acustici nei pazienti con PTSD rispetto ai partecipanti non clinici, indicando una risposta noradrenergica più accentuata in questi ultimi (Morgan et al., 1995). Questo composto ha anche mostrato di potenziare le risposte autonome (come aumento del battito cardiaco e della pressione sanguigna), l'intensificazione dei sintomi ansiosi (con attacchi di panico nel 70% dei partecipanti) e l'esacerbazione dei sintomi del PTSD, come intrusioni mentali, flashback (nel 40% dei partecipanti) e anestesia emotiva (Bremner et al., 1997; Southwick et al., 1993, 1999).

Parallelamente, il sistema serotoninergico modula l'insieme di risposte ippocampo-amigdala-locus coeruleus. Si ritiene che abbia un ruolo nei processi di apprendimento correlati allo stress, nell'operatività della memoria e nella focalizzazione dell'attenzione, mediando l'inibizione della reazione neocorticale a stimoli esterni (Meneses, 1998). Concentrazioni ridotte di serotonina

sono correlate a sintomi come l'irritabilità e azioni impulsive, incluso il suicidio, sintomi spesso osservati in pazienti con PTSD (Evenden, 1999; Mann et al., 1999). Un malfunzionamento del sistema serotonergico può compromettere l'efficienza del sistema inibitorio comportamentale, risultando in episodi di ira, comportamenti aggressivi, rituali compulsivi legati al trauma e limitata capacità di apprendere da errori pregressi (Pavan et al., 2016).

In individui affetti da PTSD, si osserva anche una disfunzione del sistema dopaminergico: concentrazioni ridotte di dopamina possono intensificare sintomi come apatia, scarsa attenzione, ansia e disturbi riflessivi e motori, mentre livelli elevati di dopamina possono portare ad agitazione e inquietudine (Wimalawansa, 2014).

Il sistema delle endorfine, legato al rilascio di oppioidi interni, modula il dolore e il panico. Questi ormoni proteici influenzano il sistema nervoso. Quando si verifica uno stress eccessivo, questi oppioidi possono interferire con la memorizzazione di esperienze, ridurre la sensazione di dolore durante la rievocazione di ricordi traumatici e contribuire a formare amnesie legate al trauma (Hartwig et al., 1991). In risposta a stress estremi, il corpo può cercare di "cancellare" il ricordo per proteggere l'individuo. Questo può manifestarsi in alcuni individui come una forma di "negazione", in cui, nonostante una reazione biologica allo stress, viene riconosciuto il trauma (Beneduce, 2010).

1.4 Correlati neuroanatomici

Il sistema limbico gioca un ruolo cruciale nell'orientare emozioni e comportamenti fondamentali per la sopravvivenza individuale e la continuità della specie. Si ritiene che diverse regioni associate al sistema limbico, nonché alcune strettamente collegate ad esso come l'insula, siano coinvolte nel PTSD. Queste includono l'ippocampo, l'amigdala, il giro del cingolo e la corteccia prefrontale, mediale e dorsolaterale (Bremner, 2003). (Fig 1.2)

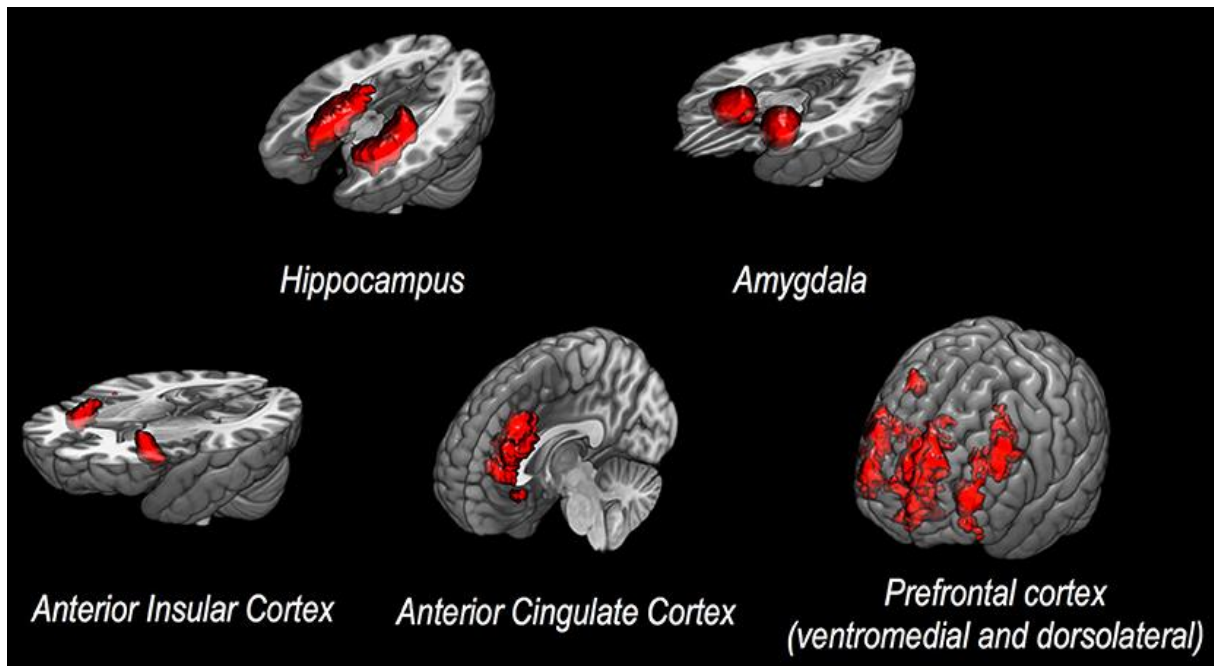


Fig 1.2: Aree cerebrali spesso analizzate con risonanza magnetica in ricerche che esplorano i correlati neurobiologici legati al PTSD (tratta da Bolsinge, et al., 2018)

1.4.1 Ippocampo

L'ippocampo svolge un ruolo fondamentale nel consolidamento dei ricordi, essendo particolarmente coinvolto nella registrazione delle informazioni spaziali e temporali degli eventi (Nakashiba et al., 2009). Nei pazienti affetti da PTSD, si osserva spesso un deterioramento delle capacità mnemoniche, come l'amnesia totale dell'evento traumatico, frammenti di ricordi che mancano di dettagli cruciali (amnesia dissociativa), interpretazioni errate dei ricordi e difficoltà nella memoria a breve termine nonostante siano passati anni dall'evento traumatico (Shin et al., 2006).

Il primo lavoro di ricerca che ha utilizzato il neuroimaging per studiare il PTSD è stato realizzato da Bremner e colleghi (1995) mediante l'uso della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) per analizzare il volume dell'ippocampo. Hanno scoperto che in 26 veterani del Vietnam

affetti da PTSD, l'ippocampo destro aveva un volume ridotto dell'8% in confronto a 22 individui sani. Questo decremento era collegato a problemi di memoria a breve termine, valutati tramite il Logical Memory Subtest della Wechsler Memory Scale (Abikoff, 1987).

Studi successivi hanno confermato una diminuzione del volume dell'ippocampo in persone con PTSD cronico. Ad esempio, i veterani con PTSD avevano un calo del volume ippocampale del 26% rispetto ai veterani senza PTSD e ai controlli sani (Gurvits et al., 1996). Individui con PTSD che avevano subito abusi in giovane età mostravano una riduzione del 12% nel lato sinistro dell'ippocampo in confronto ai controlli sani (Bremner et al., 1997). Analogamente, donne con PTSD a causa di abusi subiti da bambine avevano un volume ippocampale bilaterale ridotto del 16-19% rispetto alle donne sane e a quelle che, pur avendo subito abusi, non avevano sviluppato PTSD (Bremner et al., 2003).

Ulteriori ricerche hanno indicato una diminuzione del N-acetil-aspartato (NAA), un indicatore della salute neurale, nell'ippocampo nei militari con PTSD (Schuff et al., 2001). Usando sia la RMN che la Risonanza Magnetica Spettroscopica (RMS), Schuff e colleghi (2008) hanno rilevato una riduzione del 18% nell'attività dell'ippocampo, misurata attraverso il rapporto tra l'attività del NAA e i livelli di colina e creatinina, anche in assenza di una diminuzione del volume dell'ippocampo destro. La RMS potrebbe quindi rilevare alterazioni dell'ippocampo che non sono facilmente visibili con altri metodi nei pazienti con PTSD.

Non è definito se la riduzione del volume dell'ippocampo sia un effetto di un trauma o un fattore predisponente allo sviluppo del PTSD (Villarreal et al., 2022). Una prima ipotesi suggerisce che l'ippocampo venga danneggiato a seguito di un evento traumatico (Wimalawansa, 2014): la presenza prolungata di glucocorticoidi, rilasciati in situazioni di stress, può avere un impatto tossico, portando all'atrofia di questa regione. Questo perché l'ippocampo, essendo

fondamentale per funzioni come la memoria e l'apprendimento, contiene una grande quantità di recettori per i glucocorticoidi. Un malfunzionamento nella ricezione di questi composti può portare a cambiamenti strutturali dannosi. Un'ipotesi alternativa suppone che un volume ippocampale ridotto o una densità neuronale inferiore possano rendere le persone più suscettibili allo sviluppo del PTSD (Lawrence e Sapolsky, 1994; Sapolsky, 1996).

1.4.2 Amigdala

Quest'area è primariamente responsabile dell'analisi del valore emotivo degli input sensoriali, che poi vengono ulteriormente elaborati dalla neocorteccia e arricchiti di un contesto autobiografico. Dopo aver dato un significato a questi input, l'amigdala orienta le reazioni emotive inviando segnali all'ipotalamo, all'ippocampo e alla parte basale del proencefalo. Tra le funzionalità chiave di quest'area, si includono: la formazione di risposte condizionate alla paura, l'assegnazione di un valore emotivo a stimoli inizialmente neutri e la creazione di collegamenti tra diverse modalità sensoriali (Ledoux, 2018).

Ricerche basate sul neuroimaging indicano che in individui con PTSD cronico le strutture del sistema limbico responsabili dell'elaborazione mnemonica, soprattutto l'amigdala, mostrano un'attivazione maggiore e tendono a presentare un'ipertrofia (Akiki et al., 2017).

LeDoux (2015) sostiene che l'amigdala contribuisce in due modi principali: svolge un ruolo primario nel percepire automaticamente le minacce e nel guidare le reazioni fisiologiche e comportamentali difensive e, secondariamente, fa emergere a livello di consapevolezza la sensazione di paura. Si ritiene che gli stimoli sensoriali pervengano prima al talamo, che poi inoltra queste informazioni all'amigdala. L'amigdala valuta la carica emotiva di tali stimoli e, successivamente, li invia alla corteccia prefrontale. Questa regione del cervello analizza il

valore emozionale integrandolo con informazioni già note, dando origine così alla percezione cosciente dell'emozione (*ibidem*).

Il tragitto dal talamo all'amigdala è conosciuto come "la via bassa", mentre il percorso verso la corteccia prefrontale attraverso la corteccia sensoriale, che richiede più di tempo, viene chiamato "la via alta" (LeDoux, e Pine, 2016). Dato che il percorso tra il talamo e l'amigdala è più immediato, le persone avvertono prima la reazione fisiologica e ormonale, e solo successivamente ne riconoscono l'aspetto cognitivo (Fig.1.3).

Dopo aver identificato un input come minaccioso, l'amigdala invia segnali all'ippocampo e comunica le informazioni all'ipotalamo e al tronco encefalico. Questo induce rapidamente l'organismo in uno stato di vigilanza, rilasciando ormoni legati allo stress e attivando le reazioni difensive del sistema nervoso autonomo. Nel percorso più lungo, le informazioni dal talamo passano attraverso l'ippocampo e il cingolato anteriore prima di raggiungere la corteccia prefrontale. Qui, le informazioni vengono processate in maniera dettagliata, razionale e consapevole. È compito dei lobi frontali identificare situazioni di falso allarme e ristabilire la stabilità fisiologica dell'organismo (LeDoux, 2015).

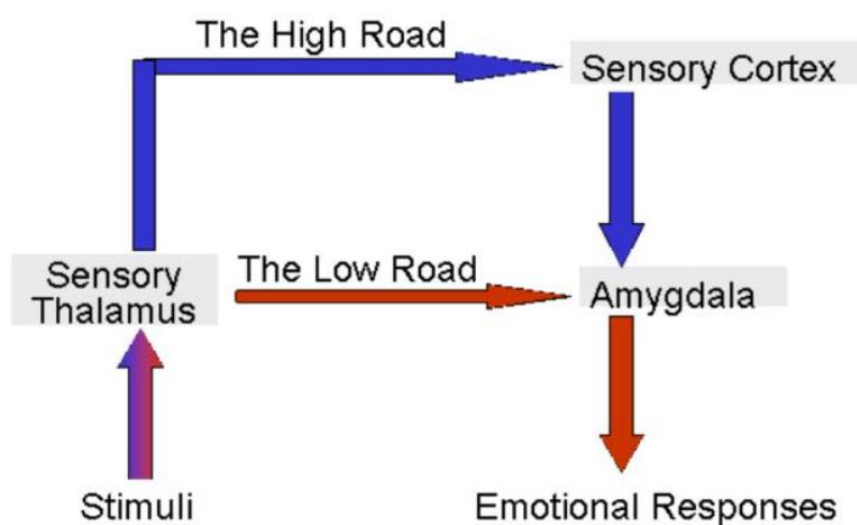


Fig. 1.3: La via alta e la via bassa dell'amigdala (LeDoux e Pine, 2016)

Un'attivazione irregolare dell'amigdala può portare a una compromissione dell'ippocampo (Adamec, 1991). Questa alterazione influisce sulla capacità di integrare e codificare le informazioni in termini spaziali e temporali, risultando in un'organizzazione disordinata delle stesse. Questo spiega il motivo per cui individui con PTSD avvertano certe esperienze emozionali, sensazioni fisiche o immagini come estranee. Gli episodi traumatici non vengono quindi processati come parte della memoria autobiografica, ma sembrano dissociati dalle altre esperienze vissute dalla persona. Questo comporterebbe che, durante il rivivere l'evento, il soggetto rievoca immagini singole, percezioni fisiche, odori e suoni che appaiono estranei e scollegati dalle altre esperienze vissute (Van der Kolk, 1997).

1.4.3 Talamo, insula, giro del cingolo e lobi frontali

Durante episodi traumatici o flashbacks in individui affetti da PTSD, è stata osservata una disattivazione del talamo (Yin et al., 2011). Questa regione del cervello agisce come un filtro per le informazioni percepite e facilita la narrazione di tali informazioni attraverso un inizio, uno sviluppo e una conclusione. Tuttavia, in coloro che hanno vissuto eventi potenzialmente traumatici questo meccanismo viene compromesso, portando a un costante sovraccarico delle informazioni sensoriali. La sovrabbondanza di informazioni sensoriali, che non vengono adeguatamente filtrate dal talamo e il disequilibrio tra la via bassa e la via alta, conducono a una reazione esagerata dell'amigdala agli stimoli e a un'insufficiente elaborazione da parte delle regioni cerebrali superiori (Van Der Kolk, 2015). Immagini del cervello indicano una marcata attivazione delle regioni subcorticali, coinvolte nella sfera emotiva, e una diminuzione dell'attività nelle zone frontali, soprattutto una ipoattivazione della corteccia prefrontale mediale. Questo afflusso di stimoli e la mancata elaborazione cognitiva conducono a

comportamenti di evitamento nei pazienti con PTSD, sia in risposta a stimoli negativi sia positivi (Van Der Kolk, 2015).

L'insula è un'area responsabile di funzioni legate alle emozioni, come l'empatia e la consapevolezza emotiva. Si è ipotizzato che l'insula partecipi alla formazione di ricordi nei pazienti con PTSD e che possa avere un ruolo nella persistenza della malattia. In particolare, l'insula anteriore potrebbe essere associata ai sintomi di iperattivazione e ai momenti di disconnessione nei pazienti con PTSD (Meng et al., 2014). Diversi studi (Allen et al., 2002; 2003; Öz et al., 2021), evidenziano che l'insula nelle donne presenta dimensioni generalmente ridotte rispetto a quella degli uomini. Questa constatazione è in linea con le osservazioni di Farooqui et al. (2017), Pino (2017) e Pino et al. (2021), secondo i quali, le donne sono più predisposte a sviluppare il PTSD rispetto agli uomini. Le zone cerebrali coinvolte nella formazione dell'identità personale e nella consapevolezza comprendono (Loeb et al., 2002; Lopez, 2014; Vogt et al., 2005) il cingolato posteriore (che ci dà un senso della posizione del nostro corpo), la corteccia prefrontale mediale (che elabora consapevolmente gli stimoli e i loro effetti), l'insula (che trasmette informazioni dalle viscere alle aree emozionali), i lobi parietali (responsabili dell'elaborazione delle sensazioni) e il cingolato anteriore (che collega le emozioni e i pensieri). Tuttavia, nelle persone con PTSD queste aree tendono ad essere meno attive, ad eccezione del cingolato posteriore (Van Der Kolk, 2015). Questo suggerisce che chi ha vissuto traumi potrebbe, come meccanismo di difesa, ridurre la propria consapevolezza e il senso di identità per attenuare le sensazioni angoscianti, ma questa strategia potrebbe involontariamente generare un costante senso di minaccia interna (Van Der Kolk, 2015).

Le ricerche PET su individui sani hanno rivelato che la corteccia prefrontale dorso-mediale è essenziale per aspetti cognitivi come il linguaggio e la generazione di parole (Tulving et al., 1994). Questa parte del cervello è fondamentale nell'attivare i percorsi relativi alla memoria e all'attenzione, grazie alle sue vaste connessioni con regioni cruciali per le reazioni cognitive ed

emotive allo stress, come la corteccia motoria, quella parietale, il giro del cingolo, l'ippocampo e l'amigdala. Una compromissione di questi percorsi potrebbe spiegare le incoerenze tra le risposte emotive e cognitive osservate in seguito a traumi. In effetti, studi progettati per simulare i sintomi del PTSD hanno rilevato un calo dell'attività nella corteccia prefrontale dorso-laterale, sia nelle zone mediali sia in quelle inferiori (Rauch et al., 1996). Questa riduzione potrebbe influenzare le anomalie osservate in termini di memoria, linguaggio e capacità cognitive in tali pazienti, in particolare durante momenti di stress o di confronto con nuovi traumi.

1.5 Lateralizzazione emisferica

Negli studi realizzati (Rauch et al., 1996; Shin et al., 1999) attraverso l'uso di PET e SPECT, è stato osservato che, quando i pazienti con PTSD descrivono i loro episodi traumatici, vi è un aumento dell'attività nell'emisfero cerebrale destro, soprattutto nelle regioni del sistema limbico associate all'amigdala. Questa attivazione si accompagna ad un'intensificazione dell'attività nella corteccia visiva destra, che suggerisce una rievocazione visiva dei traumi narrati dai pazienti (Shin et al., 1999). Notabilmente, l'area di Broca, situata nell'emisfero sinistro e incaricata di convertire le esperienze in linguaggio, mostra una diminuzione dell'attività durante l'ascolto di registrazioni legate ai loro traumi (Rauch et al., 1996). L'emisfero destro ha un ruolo fondamentale nell'analizzare il significato emotivo delle informazioni ricevute e nel regolare le risposte ormonali e autonome a tali stimoli. Una spiegazione proposta suggerisce che nei pazienti con PTSD, le emozioni vengono vissute maggiormente come condizioni fisiche che come esperienze verbalizzabili, il che spiega la difficoltà di questi pazienti nel descrivere verbalmente le loro sensazioni (Silberman, 1986; Van der Kolk et al., 2003)

1.6 Scale di Valutazione per il PTSD

In questo paragrafo verranno presentati i principali metodi di valutazione per il PTSD che sono stati aggiornati e affinati in base all'ultima edizione del DSM-5 (APA, 2013). Verrà incluso anche l'Harvard Trauma Questionnaire (Mollica et al., 1996): l'importanza di questo strumento deriva dalla sua rilevanza nel contesto dei rifugiati e delle popolazioni traumatizzate, nonché dai recenti aggiornamenti incorporati nella sua IV° sezione, con particolare riferimento ai primi 16 item.

È fondamentale sottolineare che, secondo il DSM-5, una diagnosi di Disturbo Post-Traumatico da Stress è confermata quando vengono soddisfatti determinati criteri diagnostici:

- A. Coinvolgimento diretto o secondario in un evento traumatico.
- B. Presenza di almeno un sintomo intrusivo.
- C. Almeno una manifestazione di evitamento.
- D. Almeno una alterazione legata all'umore o alla percezione.
- E. Almeno un sintomo che riguarda l'iperattivazione o la reattività.
- F. Persistenza dei sintomi per un periodo maggiore di un mese.
- G. Incidenza negativa su aree vitali significative, come nell'ambito sociale o lavorativo.
- H. La condizione non può essere attribuita all'uso di sostanze, come medicinali o droghe, o ad altre patologie mediche.

Inoltre, viene dettagliato se nel quadro clinico del paziente si manifestino sintomi dissociativi o altre particolarità (ad esempio, una manifestazione posticipata della malattia).

1.6.1 CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale)

La Clinician-Administered PTSD Scale (Blake et al., 1995) rappresenta uno degli strumenti di valutazione più riconosciuti e ampiamente adottati per diagnosticare e valutare la gravità del Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD). Questa intervista clinica strutturata è stata progettata per essere somministrata da clinici esperti, piuttosto che come un questionario di autovalutazione. La versione attualmente adottata è la CAPS-5, lanciata nel 2018 (Weathers et al., 2018).

La CAPS-5 include 30 item suddivisi nel modo seguente:

- 17 item esplorano i sintomi fondamentali in relazione ai quattro cluster sintomatologici del DSM-5 (ricorrenze intrusive, tendenza all'evitamento, alterazioni emotive/cognitive e iperattivazione).
- 5 item investigano sintomi concomitanti, come le sensazioni di colpevolezza o episodi di dissociazione.
- 5 item determinano l'inizio dei sintomi, la loro durata, il disagio interno e l'incidenza sulla vita quotidiana dell'individuo.
- 3 item valutano l'affidabilità delle risposte, la gravità del quadro clinico e possibili progressi.

La CAPS valuta la presenza e la gravità dei 20 sintomi del PTSD specificati nel DSM-5; prima di iniziare la valutazione, l'individuo deve indicare l'evento traumatico e completare

una lista di controllo di 17 punti riguardante possibili situazioni stressanti vissute nel corso della sua vita (LEC-5). Questo passo permette al professionista di analizzare l'origine del PTSD e i fattori associati.

L'iniziale introduzione della CAPS risale al 1995 (Blake et al., 1995), e da allora ha visto diverse revisioni fino alla sua forma corrente. Tali aggiustamenti si sono allineati ai cambiamenti nei criteri diagnostici del PTSD e alle edizioni aggiornate del DSM. Per esempio, nel DSM-5 si prendono in considerazione sottotipi dissociativi che prima erano omessi. Mentre le versioni antecedenti della CAPS esploravano tre traumi vissuti, la CAPS-5 si focalizza su uno specifico evento traumatico. Anche la valutazione dei sintomi è cambiata: se prima si misuravano separatamente intensità e frequenza, ora nella CAPS-5 sono fusi in un unico punteggio di severità. La validità e l'affidabilità di questa ultima versione sono state confermate, così come la validità discriminante per ansia e depressione (Weathers et al., 2018).

Le risposte agli item vengono valutate in relazione all'intensità del fattore indagato, e a tale scopo si impiega una scala graduata da 0 (minimo) a 4 (massimo).

La CAPS-5 produce vari esiti: un punteggio complessivo sulla severità dei sintomi, un giudizio generale sul disturbo post-traumatico da stress e riconosce dettagli specifici in base ai quattro gruppi. Con i criteri aggiornati del DSM-5, per diagnosticare il PTSD è necessario avere un sintomo in ogni gruppo, una durata del disturbo superiore a un mese e un impatto clinico significativo sulla vita dell'individuo.

La somministrazione completa di CAPS può durare dai 45 ai 60 minuti, anche se la durata può variare in base alla storia del paziente.

La CAPS non è solo uno strumento diagnostico; viene anche utilizzata per identificare aree specifiche di disagio, pianificare interventi terapeutici e monitorare i cambiamenti nel tempo.

La CAPS è ampiamente riconosciuta per la sua precisione, affidabilità e validità. Grazie alla sua approfondita esplorazione dei sintomi del PTSD, è spesso definita come il "gold standard" nella valutazione del disturbo (Hunt et al., 2018).

1.6.2 Structured Clinical Interview (SCID)

Ha fatto la sua apparizione con l'introduzione del DSM-III-R (APA, 1987). Inizialmente composta da otto moduli, questo strumento si proponeva di esplorare le diagnosi psicopatologiche principali (Spitzer et al., 1992). La SCID ha sempre avuto una natura adattiva, essendo d'ausilio per vari professionisti del campo della psicologia e della psichiatria. Con il passare degli anni, ha visto diverse modifiche parallele alle evoluzioni del DSM (Pollice et al., 2012).

L'attuale versione SCID-5-CV è fondata sui criteri stabiliti dal DSM-5 (APA, 2013). Questa intervista semi-strutturata è riservata a personale clinico preparato e può durare tra 45 e 90 minuti a seconda della complessità del caso. L'indagine inizia con domande aperte rivolte al paziente riguardo la sua attuale condizione e eventuali diagnosi passate. Si tratta di una fase d'esplorazione che fornisce dettagli sulle esperienze del paziente, le origini dei sintomi e l'impatto sulla vita sociale e lavorativa.

La SCID si avvale di domande chiuse per determinare la presenza o l'assenza dei criteri del DSM-5. Questa sezione, composta da 10 moduli, mira a indagare sia sulle condizioni attuali del paziente che su quelle passate, esaminando una vasta gamma di disturbi. L'obiettivo finale è fornire una diagnosi precisa sulla salute mentale dell'individuo (Somma et al., 2017).

Le risposte alle domande strutturate possono variare e ogni risposta viene esplorata con esempi e dettagli. Ciò assicura un'accurata valutazione dei sintomi. La testimonianza del paziente potrebbe non essere sempre affidabile, quindi è fondamentale il confronto con cartelle cliniche, testimonianze di familiari e altri dati (Somma et al., 2017).

Oltre alla SCID-5-CV, esistono versioni adattate per la ricerca e la diagnosi dei disturbi di personalità. Queste varianti esplorano il quadro generale del paziente prima di entrare nello specifico. Per esempio, la SCID-5-RV è orientata alla ricerca, mentre la SCID-5-CT è ottimizzata per gli studi clinici. Inoltre, la SCID-5-PD si concentra sui disturbi di personalità, con una variante più breve, la SCID-5-PDQ, per uno screening più veloce (Somma et al., 2017).

Sebbene la SCID possa non essere l'opzione ideale per la diagnosi di PTSD, la sua profondità permette di rilevare la presenza di altre comorbidità.

1.6.3 Strumenti dello Spectrum Project

Per l'analisi approfondita dei sintomi legati a eventi traumatici, si utilizzano strumenti come la Trauma and Loss Spectrum – Self Report (TALS-SR) e la Structured Clinical Interview for Trauma and Loss Spectrum (SCI-TALS; Dell'Osso et al., 2009). L'obiettivo principale degli Autori era la creazione e la validazione di metodi diagnostici per esaminare aspetti clinici dei disturbi mentali conformemente alle edizioni più aggiornate del DSM.

Gli autori hanno sviluppato il MOODS-SR (Mood Spectrum –Self Report), un questionario da compilare autonomamente dall'individuo, che raccoglie dati riguardanti la sfera dell'umore, completando le informazioni raccolte attraverso interviste focalizzate sul trauma (Carmassi et al., 2014; Carmassi et al., 2015). Hanno anche proposto la SCI-TALS, un'intervista diagnostica condotta da medici, e il TALS-SR, un questionario da compilare autonomamente (Carmassi et al., 2013; Carmassi et al., 2014; Dell'Osso et al., 2009). Questi strumenti esaminano patologie

legate a eventi stressanti, con un focus sia sui sintomi chiaramente definiti che su quelli meno evidenti. Sebbene inizialmente concepiti in inglese e basati sul DSM-IV, sono stati successivamente adattati all'italiano, garantendo coerenza tra le versioni linguistiche. Entrambi gli strumenti hanno dimostrato solidità e affidabilità basandosi sui criteri del DSM-IV (Dell'Osso et al., 2008). In particolare, la versione TALS-SR è stata validata anche secondo i criteri del DSM-5, evidenziando una concordanza dell'87,1% nella diagnosi di PTSD rispetto al DSM-IV-R e al DSM-5, con una differenza del 12,9% dovuta alle nuove linee guida e all'introduzione di nuovi sintomi (Carmassi et al., 2013).

Soprattutto la SCI-TALS consente di differenziare tra varie condizioni come il disturbo acuto da stress e il PTSD, entrambi legati a traumi, e identifica anche il disturbo dell'adattamento, associato a reazioni di stress meno severe (Dell'Osso et al., 2008; Dell'Osso et al., 2009).

I due strumenti diagnostici condividono caratteristiche strutturali, ma la principale distinzione risiede nel metodo di somministrazione: la SCI-TALS è condotta da un esperto, mentre il TALS-SR può essere compilato direttamente dall'individuo. Entrambi comprendono 116 domande dicotomiche (sì/no) che esaminano esperienze, sintomi e comportamenti associati a traumi e perdite. Oltre a ciò, valutano caratteristiche psicologiche che possono aumentare la predisposizione di un individuo a manifestare e mantenere il PTSD nel tempo (Dell'Osso et al., 2009).

I risultati per ciascuna sezione si basano sul conteggio delle risposte positive, e le diverse domande sono suddivise in nove aree tematiche. Queste comprendono: episodi di perdita, risposte emotive al dolore, contatto con situazioni potenzialmente traumatizzanti, risposte individuali, rievocazione dell'evento, tendenze all'evitamento e sentimenti negativi, metodi non efficaci di gestione dello stress, innalzamento del livello di allerta e, infine, tratti individuali con i loro potenziali fattori di pericolo:

- dominio I (item 1-10): esplora esperienze di perdita come la scomparsa di una persona cara, fine di rapporti significativi, perdite materiali, declini fisici e privazione dello status socio-economico.
- dominio II (item 11-37): si concentra sulle emozioni provate dall'intervistato in risposta a tali perdite. Queste possono includere persistenti pensieri legati al trauma, tendenze all'evitamento e difficoltà nell'adattarsi, come problemi nell'elaborare una scomparsa o una mancanza di progettualità futura. Esamina anche il ruolo dell'individuo nelle interazioni sociali.
- dominio III (item 38-58): cataloga sia eventi fortemente traumatici, come conflitti o abusi, sia eventi meno gravi ma comunque stressanti, come divorzi o difficoltà professionali.
- dominio IV (item 59-76): analizza le risposte dell'individuo, a livello emozionale, fisico e cognitivo, a situazioni traumatiche.
- dominio V, (item 77-85): analizza i pensieri intrusivi nella mente dell'individuo.
- dominio VI (item 86-97): esplora le tendenze dell'individuo ad evitare certe situazioni e la sua tendenza a "staccarsi" emotivamente.
- dominio VII (item 98-105): è focalizzato su comportamenti e metodi non efficaci di gestione dello stress, come la mancanza di autostima, l'abuso di sostanze, azioni rischiose o idee autodistruttive.
- dominio VIII (item 106 -10): indaga le risposte fisiche e il livello di vigilanza dell'individuo.

- dominio IX (item 111-116): si occupa di esaminare brevemente i tratti caratteriali dell'individuo e gli elementi che potrebbero predisporlo a sviluppare disturbi a seguito di situazioni stressanti

1.6.4 Harvard Trauma Questionnaire (HTQ)

L'Harvard Trauma Questionnaire fu sviluppato da Mollica et al. (1996) nella Clinica di Psichiatria Indocinese (IPC) per rispondere all'urgente necessità di identificare sintomi fisici, disturbi psicologici e altre ripercussioni psicosociali tra i molti rifugiati con precedenti esperienze traumatiche. Il suo primo utilizzo negli Stati Uniti riguardò i rifugiati provenienti dal Sud-Est asiatico che avevano subito gravi torture fisiche e mentali e vissuto esecuzioni tra i propri conoscenti, abusi, lavoro coatto e altre ingiustizie sotto un regime oppressivo. Il suo sviluppo si rese necessario dopo il massiccio arrivo di rifugiati indocinesi negli Stati Uniti a partire dal 1975. La situazione determinò una crescente consapevolezza tra i professionisti della salute, in particolare tra medici e psicologi, dell'importanza di comprendere e trattare le specifiche problematiche fisiche, psicologiche e sociali di questa popolazione. Di conseguenza, l'HTQ è stato creato come risposta diretta a queste esigenze. I racconti forniti dai sopravvissuti non erano sempre affidabili, con importanti dettagli spesso omessi. Queste omissioni non erano solo il risultato di problemi emotivi o disturbi della memoria, causati da condizioni come il PTSD, la depressione o danni neurologici. Una grande sfida era stabilire una relazione di fiducia tra medici e pazienti. Le convinzioni culturali degli indocinesi spesso entravano in conflitto con queste interazioni. Governati da un profondo senso di colpa, molti credevano di essere puniti a causa del loro karma, che lega le azioni passate alle conseguenze presenti. Questa paura del giudizio faceva sì che non condividessero pienamente le loro esperienze, specialmente le donne riguardo a temi come la violenza sessuale. L'introduzione di un questionario strutturato ha permesso ai pazienti di sentirsi compresi e di comunicare con il terapeuta in modo più aperto e

accurato. L'obiettivo del nuovo strumento, quindi, fu quello di ridurre il tempo richiesto per comprendere i traumi specifici vissuti da questi individui e che fosse in grado di rivelare i sintomi risultanti da traumi multipli. L'HTQ fu sviluppato seguendo l'approccio dell'Hopkins Symptom Checklist-25 (HSCL-25, Hesbacher et al.,1980; Parloff et al.,1954), un questionario strutturato che esamina i sintomi dell'ansia e della depressione attraverso domande chiuse con quattro opzioni di risposta. L'HTQ è pertanto una valutazione transculturale progettata per analizzare traumi e le ripercussioni delle violenze collettive, con particolare attenzione a individui esposti a torture e maltrattamenti. L'HTQ, nella sua versione originaria, è un questionario auto-somministrato suddiviso in quattro sezioni (Mollica et al., 1996):

- Sezione I: 17 item a scelta multipla per determinare l'esposizione del soggetto a vari traumi, come mancanza di risorse essenziali, separazione da persone care o situazioni di pericolo per la vita. Per ogni trauma, il soggetto può indicare quattro livelli di esposizione: non essere stato esposto, conoscenza indiretta attraverso terzi, testimonianza diretta o esperienza personale del trauma.
- Sezione II: due item aperte che approfondiscono l'esperienza traumatica del soggetto, fungendo da base per la quarta sezione.
- Sezione III: offre una breve descrizione relativa ai traumi associati a lesioni fisiche alla testa, come violenze o soffocamenti.
- Sezione IV: 30 item che indagano i sintomi: 16 riguardano il PTSD basato sui criteri del DSM-III-R (APA, 1987), 14 item sono stati aggiunti basandosi sulle osservazioni del personale della Clinica per la Psichiatria Indocinese. Per il PTSD, vi sono quattro possibili risposte (da "Per nulla" a "Moltissimo/estremamente"). Gli item si riferiscono a 30 sintomi comuni del PTSD esperiti nell'ultima settimana, divisi in tre aree principali: ricordi traumatici, evitamento e *numbing* emotivo, risposta fisiologica. Da questa sezione emergono due *outcome* principali:

- Un punteggio relativo alla presenza o assenza del PTSD si calcola sommando i risultati degli item con punteggi da 1 a 16 e poi dividendo il totale per 16. Se il punteggio ottenuto è superiore a 2,5, indica la presenza di sintomi del PTSD.
- Un punteggio che riflette la severità dei sintomi si ottiene sommando i risultati degli item con punteggi da 1 a 30. I punteggi complessivi oscillano tra un minimo di 30 e un massimo di 120. Dividendo questa somma per 30, si determina la collocazione in una delle quattro classificazioni: "Per nulla", "Un po'", "Abbastanza", o "Estremamente".

L'HTQ, come evidenziato in vari studi (Oruc et al., 2008; Rasmussen et al., 2015; Roth et al., 2006; Tay et al., 2017), ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nella diagnosi del PTSD. Tuttavia, per quanto riguarda la validità in contesti culturali non occidentali, possono emergere alcune sfide dovute alle differenze nelle tradizioni culturali e nelle convinzioni religiose. Anche se i sintomi del PTSD si manifestano in tutti i gruppi umani, le variazioni possono dipendere dal contesto socioculturale specifico. Pertanto, l'HTQ non dovrebbe essere semplicemente tradotto, ma adattato al contesto culturale di riferimento (Mollica et al., 1996). Nonostante ciò, l'HTQ ha guadagnato riconoscimento come un efficace strumento di screening per le condizioni associate a traumi. Dopo la sua introduzione, è stato ampiamente applicato ai rifugiati indocinesi, ma la sua efficacia è stata anche confermata in altre popolazioni, come i rifugiati arabi (Shoeb et al., 2007), le vittime di sismi in Cina (Kun et al., 2009) e coloro che hanno vissuto le guerre dei Balcani (Eytan et al., 2004). Una versione modificata dei primi 16 item della quarta parte dell'HTQ è stata sviluppata in base ai criteri e alle categorie del DSM-5 (Berthold et al., 2019), e questa revisione ha trovato conferma e supporto nella letteratura scientifica (Vindbjerg et al., 2016).

1.6.5 Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)

Il questionario self-report Post-traumatic Stress Diagnostic Scale - PDS (Foa et al., 1995) è stato concepito per fornire al clinico dettagli diagnostici e una valutazione dell'intensità dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico, basati sui criteri del DSM-IV-R (APA, 2000). Il questionario comprende un totale di 49 item, il tempo di somministrazione è di circa 15 minuti, ed è suddiviso in quattro parti. Si raccomanda la sua somministrazione a individui nell'età compresa tra i 18 e i 65 anni (Itoh et al., 2017).

Nella prima sezione, attraverso una lista di controllo, vengono esplorati tutti gli episodi traumatici vissuti dal soggetto. Nella seconda sessione, viene richiesto di evidenziare e delineare l'episodio che ha generato il maggiore turbamento nell'individuo (Marx e Sloan, 2005). Nella terza sezione, vengono esplorate la frequenza e l'intensità dei 17 sintomi di PTSD nell'arco degli ultimi trenta giorni. Il parametro della frequenza si concentra su quanto spesso emergono i sintomi, con una scala di valutazione che va da 0 punti ("mai o solo una volta") a 4 punti ("costantemente"). Il punteggio relativo all'intensità varia da 0 a 51, e l'analisi si basa sui criteri stabiliti dal DSM IV-TR (APA, 2000). I criteri di valutazione per l'intensità dei sintomi sono definiti come: lieve (1-10), moderata (11-20), da moderata a intensa (21-35) e intensa (oltre 36). Per stabilire una diagnosi di PTSD, sono necessari punteggi di frequenza uguali o superiori a 1 per almeno un sintomo di intrusione (come pensieri perturbatori e invasivi), tre sintomi di evitamento e due sintomi di iperarousal. Nella quarta sezione del PDS, viene indagato se i sintomi hanno avuto ripercussioni nelle diverse sfere della vita del soggetto, come nel campo professionale o nelle relazioni interpersonali.

La letteratura ha riconosciuto il PDS come uno strumento autosomministrato efficace, con solide caratteristiche psicometriche, per l'identificazione del disturbo post-traumatico da stress in linea con i criteri del DSM-IV-TR (Marx e Sloan, 2005). Il PDS è particolarmente indicato

per eventi traumatici di ampia portata, come disastri naturali o attacchi terroristici, ma meno raccomandato per le donne vittime di violenza domestica. (Itoh et al., 2017).

CAPITOLO 2

IL TRATTAMENTO DEL PTSD: APPROCCI PSICOTERAPICI E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Il trattamento del PTSD generalmente coinvolge due modalità di cura, che possono essere applicate insieme o separatamente a seconda della severità della condizione (Fernandez et al., 2011). Questo approccio terapeutico può combinare sia l'uso di farmaci sia un percorso psicoterapico. Coloro che soffrono di PTSD potrebbero necessitare di un regime terapeutico che combina sia l'intervento medico-farmacologico sia l'approccio psicologico o comportamentale. La strategia farmacologica viene delineata da uno specialista in psichiatria basandosi sui sintomi predominanti, definendo la terapia più appropriata. A volte, può essere essenziale stabilizzare il paziente con farmaci prima di iniziare una terapia psicoterapica, specialmente se i sintomi sono particolarmente invasivi e influenzano notevolmente il benessere psicosociale dell'individuo (Hetrick et al., 2010; Pratchett et al., 2011)

Ci sono vari approcci terapeutici per trattare il disturbo. Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riguardo agli interventi psicologici post-traumatici, alcune terapie hanno dimostrato efficacia basata su prove empiriche (Tol et al., 2014; Watkins et al., 2018). Tra queste, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) sono particolarmente raccomandate (De Jongh et al., 2019). In casi di pazienti con sintomi particolarmente gravi, questi trattamenti possono essere combinati con l'approccio farmacologico.

2.1 Approcci psicoterapici

Il trattamento per PTSD dovrebbe avviarsi una volta che l'evento stressante ha avuto termine o quando eventuali sintomi gravi e debilitanti concomitanti sono stati gestiti (come problemi di droghe, crisi di panico o pensieri suicidi (Andrews et al., 2003). Mostrare eccessiva empatia o supporto in questo stadio potrebbe avere un effetto avverso. Ciò accade perché i sintomi persistenti potrebbero essere involontariamente amplificati attraverso un'eccessiva empatia (Fisher, 1999). La fase di stabilizzazione inizia con un cambiamento nell'approccio del terapeuta. La sicurezza e la stabilità sono cruciali, spesso più delle stesse emozioni del paziente o delle questioni presentate durante la seduta (Fisher, 1999). Il terapeuta deve pertanto adottare una postura guida, ed allo stesso tempo, essere un punto di riferimento, fornendo informazioni rilevanti per il benessere del paziente, consigliando sull'importanza dell'autocura, dei rapporti sani e della rielaborazione di convinzioni distorte riguardo a sé, alla propria vita e al futuro (Fisher, 1999). Questo periodo iniziale di stabilizzazione si focalizza sull'equipaggiare il paziente con strategie di gestione emotiva, preparandolo per le fasi successive di lavoro sul trauma (De Jongh et al., 2016).

Nel trattare il PTSD, esistono due principali categorie di metodi: Top-Down e Bottom-Up. L'ideale sarebbe combinare entrambi gli approcci per ottenere i migliori risultati.

2.1.2 Approcci top down

Nel contesto terapeutico del PTSD, gli approcci detti "Top-Down" enfatizzano l'importanza di consolidare la corteccia frontale, il nostro "centro decisionale", focalizzandosi sugli elementi cognitivi problematici come pensieri o convinzioni personali. L'obiettivo è di attenuare questi aspetti per conseguentemente modulare le risposte emotive e fisiche legate al trauma (Van Der Kolk, 2014). Alcuni esempi di questi metodi includono la Terapia Dialettico-Comportamentale (Linehan et al., 2014), la Terapia Cognitivo-Comportamentale, la Schema Therapy (Young et

al., 2003), il Trattamento Multifase della Dissociazione Strutturale (Van der Hart et al., 2005) e la Terapia Metacognitiva per ansia e depressione (Wells, 2012).

2.1.3 La terapia Cognitivo comportamentale

La Terapia Cognitivo-Comportamentale (TCC) mira a ridisegnare i pensieri automatici avversi e a degradare convinzioni radicate che spesso si formano in individui traumatizzati. Queste credenze possono influenzare le percezioni riguardo a sé stessi, agli altri e alle aspettative future (Connor e Butterfield, 2003). La TCC utilizza una serie di tecniche per aiutare il paziente a gestire e reinterpretare i pensieri associati al trauma, riconoscendoli come distorsioni piuttosto che come realtà. Si punta anche a facilitare la riappropriazione da parte del paziente della routine quotidiana, incoraggiando l'esposizione e il riacquisto del controllo (Yule, 2000). È essenziale, nelle fasi iniziali, fornire strumenti per gestire l'ansia e le risposte emotive e fisiche, soprattutto considerando l'intensa paura generata dai ricordi traumatici. Queste competenze sono fondamentali anche nelle fasi successive, quando l'attenzione si sposta sull'esposizione diretta ai ricordi traumatici (Andrew et al., 2003).

L'approccio per affrontare l'ansia è ricco di sfaccettature, coinvolgendo aspetti fisici, emotivi e cognitivi. Per affrontare l'ansia o il disturbo di panico, si ricorre spesso a tecniche come la respirazione controllata, il rilassamento muscolare e gli esercizi enterocettivi. Quest'ultimi aiutano a ridurre la percezione delle sensazioni fisiche come minacciose. L'adozione di tali metodi porta a una diminuzione dei sintomi fisici, offrendo al paziente un maggiore dominio sulle proprie risposte fisiche (Rovetto, 2003).

Nel contesto cognitivo, si guida il paziente al riconoscimento dei pensieri invasivi e delle tendenze a rimuginare. Si pone l'accento sull'identificazione e la modifica della *Sindrome Attentiva Cognitiva (Cognitive Attentional Syndrome, CAS)*, usando tecniche come il *Detached*

Mindfulness per reindirizzare l'attenzione verso esperienze presenti (Wells, 2012). Nella terapia cognitiva tradizionale, si utilizzano metodi come l'ABC per individuare e correggere pensieri e convinzioni maladattive (Ellis, 1962). Ci sono anche molteplici strumenti e tecniche progettate per identificare e modificare pensieri automatici negativi, mirando a ristrutturare le emozioni negative associate (Beck, 2013). Uno di questi strumenti è la scheda RP, ideata da Beck, che aiuta il paziente a riconoscere e rivalutare i propri pensieri catastrofici, spesso definiti come distorsioni cognitive, quando si trova ad affrontare emozioni difficili (Beck et al., 1979).

La TCC si prefigge l'obiettivo di rivedere e correggere gli schemi comportamentali e cognitivi inadeguati, guidando il paziente nella ricerca e nell'adozione di soluzioni alternative, piuttosto che essere dominati da questi modelli. I pensieri automatici immediati scaturiscono da credenze più radicate che risiedono nella memoria a lungo termine, essendo queste ultime ben consolidate e inflessibili (Lo Iacono, 2005).

L'obiettivo della psicoterapia è guidare il paziente nel rielaborare e attenuare pensieri e credenze radicate, riducendo così la tensione emotiva e i comportamenti non adattivi che perpetuano il quadro clinico (Lo Iacono, 2005). È fondamentale concentrarsi sulle distorsioni cognitive specifiche e sulle false convinzioni relative a sé, agli altri e all'ambiente, che sono strettamente legate al PTSD (Andrew et al., 2003). È cruciale instaurare un rapporto di fiducia con il paziente, guidandolo a riconoscere gli elementi positivi derivati dalla sua esperienza.

È essenziale che chi ha subito traumi sia consapevole delle potenziali ripercussioni post-traumatiche. L'obiettivo dovrebbe essere quello di fornire loro strumenti sia interiori che interpersonali e di potenziare le loro strategie di gestione dello stress per affrontare ulteriori situazioni stressanti (Meichenbaum, 1977).

2.1.4 Il modello di Ehlers and Clark

Il framework di Ehlers e Clark si è rivelato efficace nel trattare traumi e eventi accidentali come incidenti automobilistici, esplosioni o episodi violenti improvvisi. Secondo il loro modello, il PTSD è influenzato da anomalie nel funzionamento della memoria. Tale disfunzione potrebbe manifestarsi attraverso la difficoltà di elaborare nuovamente l'evento traumatico, caratteristica che contribuisce al mantenimento rigido del disturbo (Ehlers e Clark, 2003). È essenziale, quindi, affrontare e ristrutturare le convinzioni e le credenze disfunzionali sottostanti. Ciò implica ridurre la tendenza a rimuginare, diminuire l'ipervigilanza verso potenziali minacce, contrastare comportamenti evitanti e difensivi, e intervenire sulla dissociazione.

L'approccio proposto da Ehlers e Clark si articola in sette stadi distinti 2003:

1. **Assessment e concettualizzazione:** si analizza l'evento traumatico, le sue ripercussioni e le risposte a esso. Si identificano le credenze e le emozioni associate, si determinano i fattori scatenanti che causano la manifestazione dei sintomi, e si analizza l'intensità e la severità delle manifestazioni fisiologiche. L'obiettivo è capire come il paziente percepisce e interpreta i propri sintomi, rilevando strategie cognitive inadeguate e il grado di dissociazione. Inoltre, si esplorano comportamenti di evitamento, protezione e ricerca di conferme, valutando l'efficacia di questi nel mitigare i sintomi.
2. **Introduzione al trattamento ed educazione psicologica:** al paziente vengono illustrati gli impatti di un evento traumatico sulla mente e sul fisico, le risposte tipiche a tale evento e gli approcci, tra cui cognitivi, espositivi e comportamentali, che verranno adottati per favorire il recupero.
3. **Rivisitazione cognitiva focalizzata sull'evento traumatico:** si lavora per attenuare e rielaborare le distorsioni cognitive e le convinzioni post-traumatiche relative a sé stessi, agli altri, alla realtà circostante, al futuro e alla vita in generale.

4. **Elaborazione del ricordo traumatico ed esposizione immaginativa:** questa è la tappa cruciale, durante la quale si mira a riordinare e attribuire un significato al ricordo dell'accaduto traumatico. Si mettono in luce e si rielaborano le immagini più impattanti associate all'evento, quelle permeate da sentimenti negativi che continuano a causare disagio al paziente. Attraverso l'esposizione mentale, si tenta di attenuare il loro impatto emotivo, preparando il terreno per un'esposizione reale.
5. **Rielaborazione cognitiva focalizzata sulla condizione:** si punta a intervenire sui pensieri e sulle convinzioni avverse che si riferiscono direttamente alla condizione, osservando come l'individuo percepisce sé stesso e il suo disturbo. L'obiettivo è costruire gradualmente una percezione alternativa e più funzionale.
6. **Confronto diretto con le situazioni temute:** si organizzano situazioni che incoraggiano il paziente a confrontarsi con le proprie paure, in modo da ridimensionare l'ansia e rivisitare le proprie anticipazioni negative e catastrofiche.
7. **Ottimizzazione delle strategie di adattamento:** in questa fase, si guida il paziente, attraverso esercizi specifici, verso il ritorno alle abitudini quotidiane, promuovendo la riduzione di comportamenti evasivi, pensieri ossessivi e azioni precauzionali o di ricerca di conforto.

2.1.5 Esposizione immaginativa

Con l'esposizione immaginativa, il soggetto ha l'opportunità di rivivere l'evento traumatico o parti di esso in un ambiente sicuro, in modo regolato e dopo aver adottato tecniche di rilassamento o distensione preliminari. L'esposizione immaginativa è adottata più comunemente rispetto all'esposizione in vivo. Questo accade perché il principale punto di preoccupazione è il ricordo stesso e, molte volte, rivivere eventi traumatici concretamente non è realizzabile (Andrews et al., 2003). Si chiede alla persona di raccontare in modo vivido e ricco

di dettagli l'evento traumatico. Il primo passo è costruire una scala gerarchica degli stimoli, da quelli meno dolorosi a quelli più temuti, fatto questo inizia l'esposizione vera e propria (Foa e Rothbaum, 2001). Si chiede poi al paziente di rivivere, descrivendola a voce, l'esperienza traumatica, parlando in prima persona e al momento presente, a occhi chiusi e per 45-60 minuti, cioè per il tempo utile per ridurre l'ansia.

L'obiettivo principale è spingere il paziente a connettersi emotivamente con la storia, soprattutto quando tende ad avere un approccio puramente descrittivo, privo di empatia emotiva. Durante la terapia, il paziente narra l'evento traumatico per tre volte, concentrandosi sui momenti più angoscianti o inquietanti, mentre il terapeuta effettua una registrazione. Dopo questa narrazione, terapeuta e paziente discutono l'esperienza vissuta, un dialogo che promuove una più profonda comprensione cognitiva. Al termine della sessione, viene assegnato al paziente il compito di ascoltare tale registrazione almeno una volta al giorno, al fine di agevolare un processo di desensibilizzazione (Andrews et al., 2003). È fondamentale avvisare il paziente che, nei giorni immediatamente successivi, potrebbe riscontrare un aumento degli incubi, un incremento dell'ansia o un generale senso di disagio, sebbene tali sintomi tendano a diminuire progressivamente. Negli incontri successivi, il terapeuta e il paziente possono decidere di concentrarsi su particolari dettagli della registrazione che risvegliano forti emozioni nel paziente, incoraggiando una narrazione ancora più approfondita e carica di emozioni, facilitando così un'elaborazione più completa (Foa e Rothbaum, 2001). Al paziente viene anche suggerito di monitorare il suo livello di ansia, sia durante la terapia che come parte dei compiti a casa, utilizzando una scala chiamata *Subjective Units of Distress* (SUD), ovvero Unità Soggettiva di Disagio, dove 0 indica l'assenza di ansia o disagio e 10 rappresenta un livello di ansia o disagio estremo. Questo tipo di esposizione mira ad aiutare il paziente a distinguere tra eventi veramente traumatici e quelli neutri, ma che vengono percepiti come minacciosi,

fornendo anche strumenti per gestire meglio i ricordi dolorosi e regolare le proprie emozioni quando tali ricordi emergono (Foa e Rauch, 2004).

2.1.6 Esposizione in vivo

Gli interventi basati sull'esposizione sembrano avere un effetto positivo nell'attenuare l'ansia, facilitando un'ulteriore elaborazione emotiva e influenzando le strutture neurali legate ai traumi, offrendo una nuova prospettiva sugli eventi vissuti (Foa e Kozak, 1986). Queste tecniche spingono il paziente a interagire direttamente con le fonti della sua ansia, al fine di ridurre gradualmente la risposta ansiosa (Lo Iacono, 2005). Prima di sperimentare l'approccio in-vivo, vengono introdotte sessioni di esposizione attraverso la visualizzazione mentale. Quando arriva il momento di affrontare la realtà temuta, è preferibile che il terapeuta accompagni il paziente, almeno inizialmente (Stapleton et al., 2007). Il terapeuta e il paziente devono stabilire con chiarezza il metodo di approccio e devono, naturalmente, essere sulla stessa lunghezza d'onda riguardo alle tecniche da adottare. Si consiglia di iniziare con approcci piuttosto semplici (Andrews et al., 2003). Per ottenere un'efficace esposizione, è essenziale che duri abbastanza da ridurre l'ansia. Il paziente deve essere consapevole che potrebbe sperimentare ansia e il terapeuta dovrebbe aiutarlo a gestirla e sopportarla (Lo Iacono, 2005). Questi interventi aiutano a minimizzare i ricordi invadenti e offrono al paziente una maggiore sensazione di dominio. È fondamentale affrontare le circostanze che il paziente potrebbe preferire evitare, poiché inizialmente potrebbe accentuare i sintomi, ma tale effetto scompare dopo alcune sessioni (Lo Iacono, 2005). Evitare determinate situazioni impedisce al paziente di realizzare che ciò che teme non è veramente così intimidatorio o rischioso, mentre affrontare tali situazioni rivela che l'ansia e il disagio tendono a diminuire (Foa e Rauch, 2004).

Per l'esposizione in-vivo, è essenziale sviluppare una gerarchia di situazioni che generano ansia (gerarchia di situazioni ansiogene, GSA), organizzata in ordine crescente di difficoltà basata

sulle unità soggettive di disagio (SUD) percepite. Durante l'esposizione, il paziente dovrebbe restare nell'ambiente designato per almeno 30-45 minuti, o fino a quando l'ansia non si riduca o svanisca del tutto. L'esposizione dovrebbe essere sicura e rispettosa dei valori del paziente, pur creando una certa misura di disagio, che è esattamente ciò con cui il paziente dovrebbe confrontarsi (Foa e Rothbaum, 2001). È cruciale definire in modo inequivocabile gli obiettivi e le diverse fasi della GSA; il progresso può essere molto motivante per il paziente, il quale dovrebbe essere supportato nel perseguire tali progressi con determinazione (Andrews et al., 2004). Oltre alle sessioni pianificate e strutturate, è benefico che il paziente si impegni in esposizioni di tipo "informale", integrando le stesse nelle sue attività quotidiane, magari organizzando e pianificando la sua routine (Andrews et al., 2003). Riprendere compiti o attività gratificanti potenzia nel paziente un rafforzato senso di controllo, autonomia e incremento della propria capacità di agire (Andrews et al., 2003).

2.2 I metodi Bottom-Up

I metodi "Bottom-Up" enfatizzano l'importanza di iniziare la terapia concentrando l'attenzione sulle reazioni emotive e fisiche, proponendo di lavorare a partire dal corpo e risalendo verso la mente. Questo approccio suggerisce che, per ripristinare connessioni neurali compromesse, siano efficaci attività fisiche come la boxe o le arti marziali. Contemporaneamente, tecniche di riconnessione con il proprio sé corporeo, come lo yoga e la meditazione, risultano essenziali.

L'approccio terapeutico centrato sul corpo mira a riallineare il "cervello emozionale", permettendo al paziente di occuparsi delle funzioni vitali, come nutrirsi correttamente, dormire, connettersi con altri, e proteggere sé e i propri cari (Van Der Kolk, 2014). Connettendosi al cervello emozionale, è possibile affrontare stati di eccessiva attivazione, migliorare la consapevolezza, arricchire le relazioni e integrare memorie traumatiche (Van Der Kolk et al., 2004).

Esperti come Van Der Kolk e altri sostengono che lavorare sull'autoregolazione emotiva e corporea può riportare il sistema nervoso ad uno stato di funzionamento normale post-trauma, intervenendo direttamente sul corpo. Esistono diversi approcci di questo tipo: uno dei più noti e discussi è l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR).

2.2.1 Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

L'*Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (desensibilizzazione e rielaborazione attraverso i movimenti oculari, EMDR) rappresenta un metodo psicoterapeutico utilizzato principalmente per affrontare traumi e disturbi correlati allo stress, in particolare lo stress da trauma (Shapiro, 1989). Questa tecnica fu introdotta e perfezionata da Shapiro nel 1987. Il cuore della metodologia EMDR consiste nell'aiutare l'individuo a processare esperienze e memorie traumatiche e i relativi sintomi di stress (Valiente-Gómez et al, 2017). Un elemento distintivo dell'approccio è guidare il paziente nell'esplorazione del ricordo traumatico, contemporaneamente sottoponendolo a una stimolazione oculare bilaterale o a un contatto tattile alternato tra il lato destro e sinistro, che dura tra 30 e 60 secondi. L'ultima finalità del trattamento è far sì che le informazioni traumatiche vengano processate e posizionate in modo funzionale all'interno delle strutture di memoria cerebrale (EMDR Italia, 2021).

Nel 2013, l'Organizzazione Mondiale della Salute ha validato l'EMDR come un approccio fondato su prove concrete per il trattamento del trauma e delle problematiche ad esso associate (EMDR Italia, 2021). Anche se la sua efficacia è stata evidenziata in vari tipi di traumi dopo solo tre incontri da 90 minuti, il funzionamento di questa tecnica a livello neuronale non è ancora completamente compreso.

L'EMDR si basa sul principio del Processo Adattivo di Elaborazione delle Informazioni (AIP). Questo modello (Hase et al., 2017) suggerisce che gli eventi sono archiviati nelle nostre reti

mnemoniche insieme a immagini, sentimenti, emozioni e percezioni fisiche connesse. Normalmente, le esperienze vengono elaborate in modo che non risultino problematiche. Tuttavia, in seguito a un trauma, il sistema AIP potrebbe non funzionare correttamente, portando a memorie “disfunzionali”. Queste memorie possono causare una sovrastimolazione nelle aree cerebrali come l'amigdala e l'ippocampo, impedendo il trasferimento di frammenti traumatici alla neocorteccia. Durante le sessioni di EMDR, si ritiene che venga facilitato questo trasferimento, formando reti mnemoniche efficaci che integrano sia gli aspetti emozionali dell'amigdala sia quelli episodici dell'ippocampo, fornendo un contesto cognitivo avanzato all'esperienza traumatica. Si ipotizza che questa elaborazione porti a una modifica della memoria originaria attraverso un processo di integrazione e rafforzamento (Shapiro, 2001; Solomon e Shapiro 2008).

L'individuo potrebbe riuscire a ripensare all'evento traumatico come a un segmento del proprio percorso di vita, senza essere sopraffatto dai sintomi o dalle emozioni devastanti legate a tale evento, acquisendo così una percezione del mondo più ottimistica e ben bilanciata (Wilson et al., 1995). Basandosi sul modello AIP, le situazioni attuali, quando si legano a reti mnemoniche preesistenti, possono rievocare emozioni non processate, sensazioni corporee e convinzioni profonde legate a eventi avversi registrati in passato. Questa connessione illustra il motivo per cui, quando le ferite passate emergono nel presente, sentimenti di vulnerabilità e angoscia emergono a causa di memorie traumatiche non ancora processate, che conservano le percezioni sperimentate al momento dell'accaduto (Hensley, 2012; Shapiro, 2001; Shapiro, 2007).

È stato osservato che individui affetti da PTSD e da sintomi fisici a seguito di ustioni, e che ne avevano sofferto per quasi un decennio, hanno evidenziato un miglioramento grazie a questo trattamento (Mc-Cann, 1992) L'EMDR ha mostrato risultati positivi nel curare il dolore associato alla sindrome dell'arto fantasma: questa terapia è stata efficace non solo nel ridurre il dolore percepito nell'arto fantasma, ma ha anche offerto un significativo sollievo psicologico ai

pazienti che soffrivano di questa condizione (de Roos et al., 2010; Schneider et al., 2008) Il dolore cronico, anche dopo la guarigione fisica, può essere influenzato o esacerbato da fattori psicologici, tra cui stress, ansia e memorie traumatiche. Durante un evento traumatico, come un infortunio, non solo si registra il danno fisico, ma anche le emozioni, le sensazioni e i pensieri associati a quell'evento. Se queste informazioni non vengono correttamente elaborate e integrate nel sistema di memoria, possono rimanere "intrappolate" sotto forma di memoria traumatica. Questa memoria non processata potrebbe conservare le sensazioni fisiche sperimentate durante l'incidente, come il dolore. Pertanto, il dolore persistente potrebbe in realtà essere un'eco di questo ricordo traumatico non elaborato (Shapiro, 2014).

Attraverso l'EMDR, lavorare sulla memoria specifica può portare a modifiche nelle emozioni, nelle percezioni fisiche e nelle credenze del paziente (Shapiro, 2007). Nei casi di dolore cronico in cui non si rileva neuropatia, può essere produttivo considerare i possibili benefici di un breve ciclo di terapia centrato sulla memoria (Grant et al., 2002).

2.3 Trattamento farmacologico

Durante le fasi iniziali del Disturbo Post Traumatico da Stress, gli individui tendono a mostrare sintomi pronunciati di ansia, timore e malessere, spesso accompagnati da problemi di sonno. Di conseguenza, potrebbe essere utile valutare l'opportunità di integrare un intervento farmacologico con la terapia psicologica, particolarmente nelle prime sessioni, per attenuare la gravità dei segni ansiosi e amplificare i benefici della psicoterapia. Sebbene diverse categorie di medicinali siano state esplorate per il PTSD, gli antidepressivi risultano, fino ad ora, tra i più promettenti (Bernardy et al., 2017; Bisson et al., 2007)

2.3.1. Antidepressivi triciclici (TCA)

Gli antidepressivi triciclici (TCA), chiamati così per la loro struttura a tre anelli, sono stati tra i farmaci dominanti per circa quattro decenni (Chockalingam et al, 2019; Crowell-Davis et al., 2006; Nelson et al., 2017). Inizialmente, si intendeva usarli come antistaminici con effetti sedativi o come antipsicotici. La loro efficacia come antidepressivi è stata scoperta casualmente (Lopez-Munoz e Alamo, 2009). Funzionano principalmente bloccando il processo di ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, comportando una permanenza più prolungata dei neurotrasmettitori nella sinapsi, e quindi una maggior durata e intensità di azione. Inoltre, influenzano anche altri recettori nel cervello: H1 istamina, 5HT2, α 1 adrenergico e recettori colinergici muscarinici (Richelson, 1996).

Sebbene i TCA siano noti per la loro efficacia, possono causare effetti collaterali significativi e non sono generalmente la prima scelta nel trattamento della depressione (National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, 2004). Alcuni TCA specifici, come la doxepina e l'amitriptilina, sono stati impiegati a dosaggi ridotti nel trattamento dell'insonnia (Mayers e Baldwin, 2005). Inoltre, data l'importanza della noradrenalina e della serotonina nella percezione del dolore, questi farmaci sono anche prescritti per gestire diverse patologie associate a dolore, generalmente a dosi più basse rispetto a quelle utilizzate per le patologie psichiatriche (Sindrup e Jensen, 1999).

I TCA e i loro derivati attivi hanno una durata in circolazione sanguigna (emivita) che varia da 8 a 80 ore, permettendo un'unica somministrazione giornaliera. La loro eliminazione avviene principalmente attraverso enzimi epatici CYP. Approssimativamente il 7% delle persone processa i TCA più lentamente a causa di una variazione nell'enzima CYP2D6, portando a una concentrazione nel plasma sanguigno fino a 30 volte maggiore rispetto ad altre persone, anche se assunta la stessa dose di TCA (Hicks et al., 2017).

Gli antidepressivi triciclici TCA hanno una storia consolidata nel trattamento della depressione maggiore. Tuttavia, la loro applicazione nel contesto del PTSD ha suscitato crescente interesse negli ultimi decenni (Davidson et al., 2015; Turchan et al., 1992).

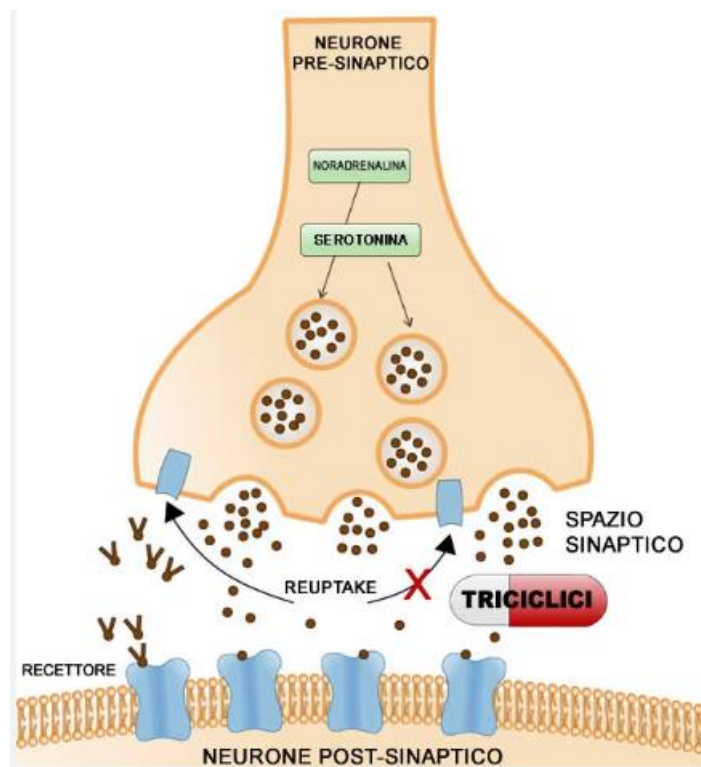


Fig. 2.1: meccanismo d'azione degli antidepressivi triciclici (tratta da:

<http://www.societamedicadisantamarianuova.it/sites/default/files/2016/poster%202016/7.pdf>)

L'amitriptilina è stata valutata per il suo potenziale nel trattare il PTSD. Uno studio condotto da Davidson e collaboratori (1990) ha esplorato l'efficacia dell'amitriptilina, constatando che può offrire benefici significativi ai pazienti con questo disturbo. Inoltre, c'è da sottolineare che a fine trattamento il 64% dei pazienti trattati con amitriptilina e il 72% dei pazienti trattati con placebo soddisfacevano ancora i criteri diagnostici per il disturbo da stress post-traumatico

(Davidson et al., 1990). Tuttavia, la tendenza dell'amitriptilina a causare effetti collaterali la rende una scelta non primaria per molti clinici.

L'imipramina, un altro TCA, è stata esplorata nel contesto del PTSD, dimostrando efficacia nel ridurre i sintomi associati al disturbo. Nel corso di uno studio della durata di otto settimane condotto da Kosten et al. su veterani maschi affetti da PTSD, l'efficacia dell'imipramina è stata confrontata con quella di altri trattamenti. L'imipramina ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi, con un tasso di miglioramento del 25%. In particolare, si è dimostrata efficace nel mitigare i sintomi di iperarousal e di evitamento tra i partecipanti. Nonostante la sua efficacia, gli effetti collaterali associati all'imipramina, similmente ad altri TCA, hanno limitato la sua popolarità come trattamento di prima scelta (Kosten et al., 1991).

Infine, tra i TCA studiati per il trattamento del PTSD, la desipramina ha attirato particolare attenzione. Uno studio (Reist et al., 1989) condotto su individui con PTSD, diagnosticati secondo i criteri del DSM-III, ha messo a confronto la desipramina con un placebo. La ricerca, durata 4 settimane e condotta in doppio cieco, ha coinvolto 18 uomini ai quali è stata somministrata una dose giornaliera di 200 mg di desipramina. I risultati hanno mostrato una superiorità della desipramina nel mitigare i sintomi depressivi, come evidenziato dal Beck Depression Inventory (BDI) e dalla scala di depressione di Hamilton, ma nessun cambiamento nell'ansia e negli altri sintomi di disturbo da stress post-traumatico.

2.3.2 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)

Gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) inibiscono il catabolismo dei neurotrasmettitori aminici inducendo un accumulo di amine nella regione presinaptica e, conseguentemente, un prolungamento ed intensificazione della loro azione.

Le MAO sono enzimi che degradano le monoamine una volta che queste vengono rilasciate dalla vescicola sinaptica, interrompendone l'azione. (Yamada e Yasuhara, 2004). L'enzima MAO-A gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo della noradrenalina e serotonina. D'altra parte, la MAO-B è maggiormente selettiva per la dopamina, entrambe MA-AO e MAO-B deaminano tiramina e triptamina. (Yamada e Yasuhara, 2004).

Gli inibitori delle MAO possono causare crisi ipertensive quando somministrati contemporaneamente a farmaci che potenziano gli effetti cardiovascolari della trasmissione noradrenergica o a cibi contenenti tiramina. Tale effetto è per lo più associato all'utilizzo di inibitori irreversibili della MAO. Al giorno d'oggi esistono inibitori della MAO di tipo reversibile e di breve durata, come il moclobemide, che presentano un rischio ridotto di tale effetto collaterale (Yamada e Yasuhara, 2004).

L'uso degli IMAO richiede quindi cautela nell'assumere altri farmaci con azione simpaticomimetica, come adrenalina ed efedrina (Dingemans et al., 1996). Inoltre, è essenziale limitare l'assunzione di cibi con alta concentrazione di tiramina, come formaggi stagionati e alcuni alcolici contenenti livelli elevati di tiramina. (Brown et al., 1989). (Fig 2.2)

Gli I-MAO vengono utilizzati in ambito clinico per depressioni gravi, fobie e Parkinson (Mathew et al., 2016). Uno di questi I-MAO, la fenelzina, è stato oggetto di indagine per valutare la sua efficacia nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico (Davidson et al., 1987; Lerer et al., 1987).

In uno studio (Lerer et al., 1987) in cui è stata somministrata la fenelzina, sebbene ci sia stato un miglioramento significativo nelle scale di misurazione del PTSD, i disturbi del sonno sono stati l'unico sintomo con un cambiamento clinicamente evidente. In un ulteriore studio (Frank et al., 1988), la fenelzina è stata confrontata con l'imipramina, mostrando non solo un'efficacia

simile a questa nel ridurre i sintomi del PTSD, ma anche un'efficacia superiore nel ridurre sintomi specifici come l'ansia e i pensieri intrusivi.

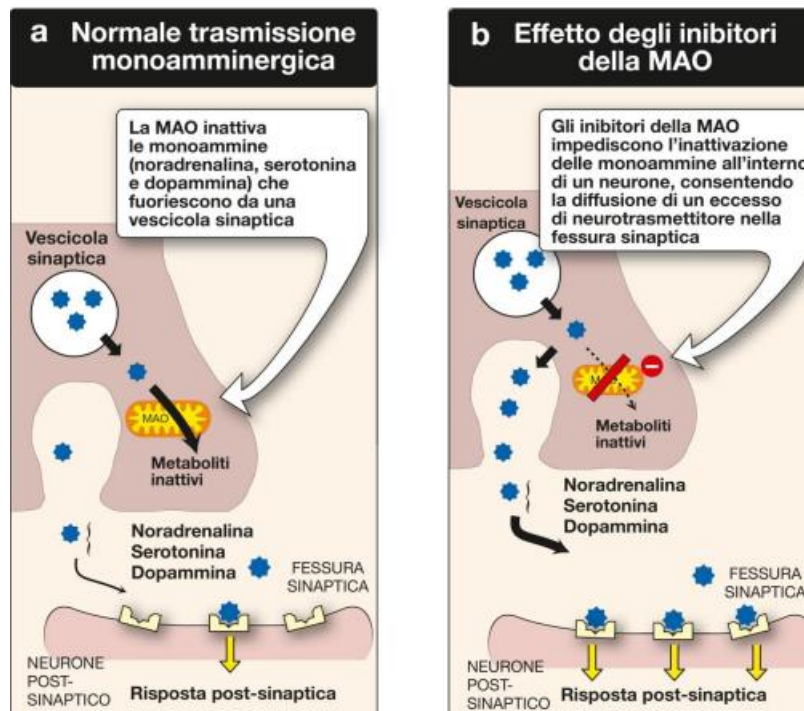


Fig 2.2. Meccanismo d'azione delle monoammino-ossidasi (I-MAO). Tratta da:

<https://www.slideshare.net/FedericaPaolini3/terapia-della-depressione>

Tuttavia, non tutti i risultati sono stati così promettenti. In uno studio pubblicato nello stesso periodo, (Shestatzky et al., 1988), nonostante la somministrazione di dosi di fenelzina tra 45 e 75 mg al giorno, non sono emerse differenze sostanziali rispetto al placebo. Questo esito negativo è stato suggerito come conseguenza della limitata dimensione del campione di pazienti analizzati. Inoltre, uno studio più recente non ha confermato i benefici della fenelzina nel trattare i sintomi del PTSD (Weizman et. al., 1996).

2.4.3 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) impediscono il riassorbimento della serotonina, inibendo il trasportatore SERT, amplificando e estendendo la sua attività nel sistema (Stahl, 1998a). L'uso di SSRI provoca l'attivazione degli autorecettori 5HT_{1A} e 5HT₇ presinaptici nelle cellule del nucleo del rafe e degli autorecettori 5HT_{1D} sui terminali serotonergici, diminuendo così la produzione e la distribuzione di 5HT. La somministrazione degli SSRI inizialmente riduce la trasmissione serotonergica, probabilmente per una aumentata stimolazione dei recettori presinaptici, che inibiscono l'attività serotonergica (Stahl, 1998a). Con un uso cronico di SSRI, questi autorecettori subiscono un fenomeno di desensibilizzazione risultando meno attivi. È stato infatti ipotizzato (Stahl, 1998a) che il meccanismo terapeutico sia dovuto alla densibilizzazione dei recettori 5HT_{2A} e α_2 presinaptici che hanno la funzione di inibire il rilascio di neurotrasmettitore.

L'attenuazione dell'attività dei recettori 5HT_{2A} post-sinaptici potrebbe contribuire all'effetto farmacologico degli antidepressivi o potrebbe influenzare l'attività di altri tipi di neuroni mediante eterorecettori legati alla serotonina (Stahl, 1998b). (Fig 2.3)

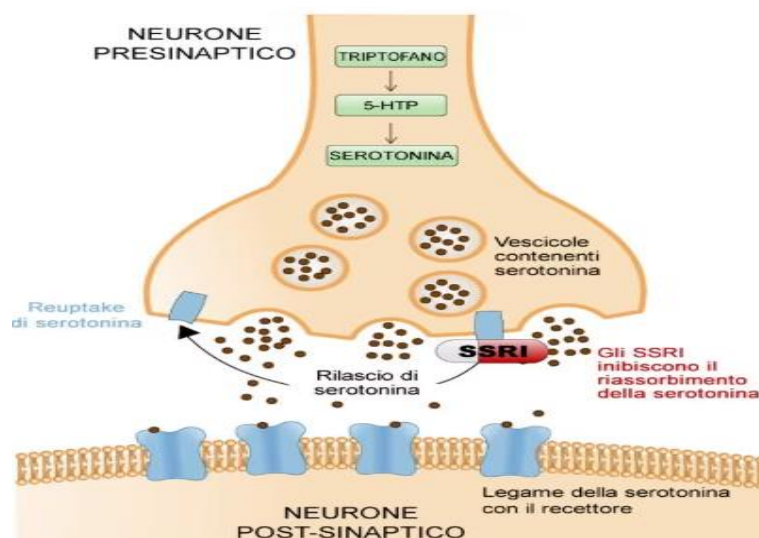


Fig. 2.3. Meccanismo d'azione SSRI, tratto da: <https://www.amisi.it/wp-content/uploads/2015/02/Psicofarmacologia-DEPRESSIONE.pdf>

Tra i meccanismi alla base dell'effetto farmacologico degli SSRI vi sono l'incremento della produzione di AMP ciclico, l'attivazione del fattore CREB nel nucleo, l'incremento nella produzione di fattori neurotrofici come il BDNF e un potenziamento della formazione di nuove cellule neurali in regioni specifiche del cervello. (Sangkuhl et al., 2009). (Fig 2.4; Fig 2.5)

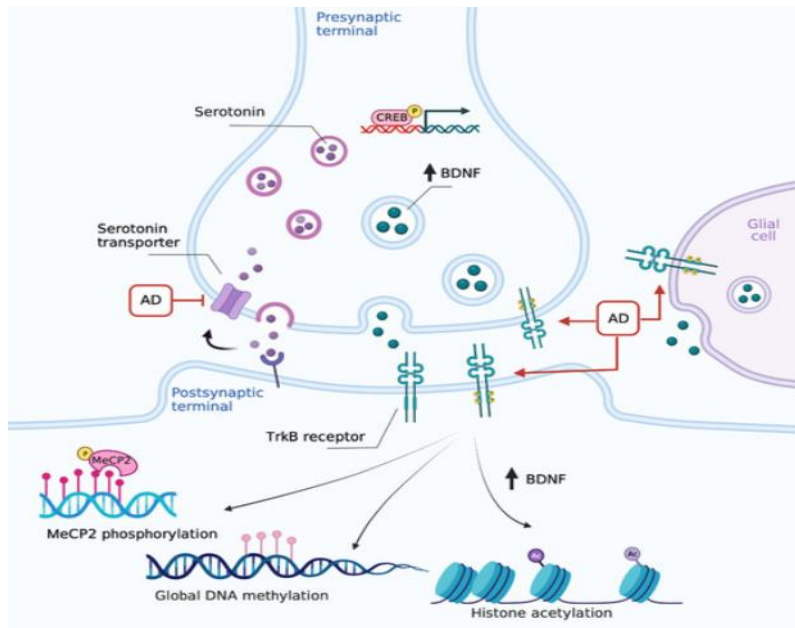


Fig 2.4: Effetti derivanti dall'uso di SSRI, aumentano i livelli di BDNF ippocampali e corticali promuovendo meccanismi autocroni che includono l'interazione con TRKB e la sovraregolazione mediata da CREB nei terminali serotoninergici. Tratta da: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14445>

L'uso prolungato di antidepressivi può innescare processi che aiutano nell'efficacia del trattamento. Questi includono: cambiamenti nella densità e reattività dei recettori legati alla serotonina e adrenalina, variazioni nella connessione tra recettore e proteina G e nella trasmissione del messaggio attraverso CAMP, la produzione di fattori che promuovono la crescita neurale e un incremento nella formazione di nuovi neuroni nell'ippocampo (Donati et al., 2003).

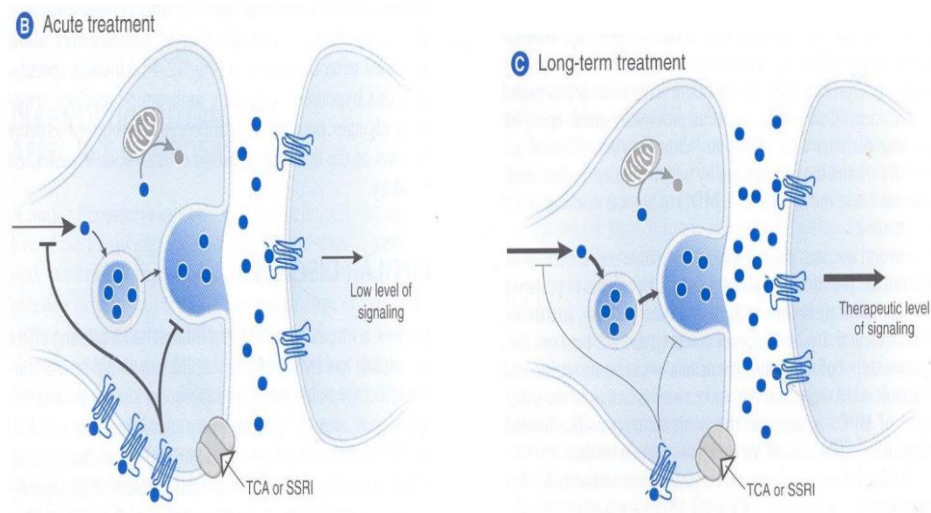


Fig.2.5: L'uso a lungo termine dei farmaci antidepressivi evoca meccanismi regolatori che possono contribuire all'efficacia della terapia. tratta da: <https://slideplayer.it/slide/579194/>

Ci sono prove chiare che un'attività estesa dei sistemi basati su NA o 5HT spinge l'espressione di certi geni, specialmente BDNF, che sembra avere un ruolo nella creazione di connessioni neurali, nello sviluppo sinaptico e nella neurogenesi (Laifenfeld et al., 2005; Li et al., 2009; Thakker-Varia et al., 2010).

Oltre alle loro proprietà antidepressive, gli SSRI sono noti per essere efficaci nel trattare vari disturbi d'ansia, come l'ansia generalizzata, i disturbi da attacchi di panico, l'ansia sociale e i disturbi ossessivo-compulsivi (Rush et al., 2006).

Gli SSRI rappresentano una svolta nel campo della farmacologia, sono noti per avere un basso profilo di effetti collaterali cardiovascolari, perché sono state progettate per escludere le caratteristiche antipsicotiche fenotiaziniche o quelle considerate "non essenziali" per l'azione antidepressiva, come gli effetti antimuscarinici, anti- α adrenergici e antistaminici tipici dei triciclici. Inoltre, possiedono una marcata lipofilia, che potrebbe influenzare la loro interazione con le membrane cellulari e i tessuti dell'organismo (Della Pepa et al., 2003).

La maggior parte di questi farmaci viene assorbita rapidamente dall'organismo, raggiungendo la concentrazione massima nel sangue entro 2-3 ore. Sono noti per legarsi strettamente alle proteine presenti nel plasma. Inoltre, vengono metabolizzati dal fegato e successivamente eliminati attraverso i reni. L'esteso metabolismo epatico fa sì che possano indurre interazioni farmacocinetiche mediate dal sistema CYP (Preskorn, 1997).

La stimolazione di 5-HT₂ provoca insonnia, irritabilità, problemi sessuali, perdita di appetito e tremori, mentre la stimolazione dei recettori 5HT₃ nel SNC e nella NS periferica contribuisce agli effetti del tratto gastrointestinale (D'Andrea e Guardabascio, 2014).

Interrompere bruscamente gli antidepressivi potrebbe innescare una seria sindrome di astinenza. L'insorgenza dei sintomi da astinenza è più frequente quando il trattamento con SSRI avviene a dosaggi alti o per intervalli temporali estesi. Gli SSRI con un'emivita ridotta, come la paroxetina, tendono a causare sintomi di astinenza in modo più frequente, che compaiono in tempi più brevi e sono di intensità superiore rispetto a quelli indotti da farmaci con un'emivita prolungata, come la fluoxetina. In particolare, i sintomi legati alla sospensione della paroxetina possono comparire in circa 2 giorni, mentre quelli legati alla fluoxetina possono richiedere da 2 a 6 settimane per manifestarsi (Horowitz, 2019).

Quando somministrata nelle prime fasi della gravidanza, la paroxetina presenta un rischio più alto di causare difetti cardiaci congeniti rispetto ad altri SSRI, inoltre, la venlafaxina può portare a un rischio maggiore di problemi al momento della nascita (Goracci et al., 2015).

Gli SSRI come citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina possono influire negativamente sulla funzione sessuale, portando a ritardi nell'eiaculazione, diminuzione della libido, ostacoli nel raggiungere l'orgasmo e problemi nell'ottenere o conservare un'erezione. Circa il 60% degli uomini e il 57% delle donne che assumono questi farmaci riporta disturbi sessuali (Santini et al., 2014). Negli anziani gli SSRI possono provocare

iponatremia, effetti extrapiramidali, perdita di peso e appetito e ridotta aggregazione piastrinica (Coupland et al., 2011).

La paroxetina e la sertralina sono i due soli farmaci che hanno ottenuto l'approvazione della FDA per la cura del PTSD. Anche se entrambi i farmaci hanno mostrato prestazioni superiori al placebo, non tutti i pazienti hanno avuto benefici. Uno studio condotto da Nøhr et al. (2021) ha cercato di identificare fattori che potrebbero predire chi beneficia di questi trattamenti. In totale, 390 pazienti con PTSD sono stati trattati con sertralina, paroxetina o un placebo per 12 settimane. Per analizzare i dati, sono state usate due tecniche: il *growth curve modeling* (GCM) per capire i fattori generali che influenzano la risposta al trattamento e il *growth mixture modeling* (GMM) per raggruppare i pazienti in base alle loro reazioni al trattamento nel tempo. Si è scoperto che elementi come il genere, traumi sessuali subiti durante l'infanzia e la violenza sessuale recente influenzavano la risposta al trattamento. Con l'approccio GMM, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: coloro che hanno risposto rapidamente al trattamento, coloro che avevano sintomi meno gravi prima del trattamento, e coloro che avevano sintomi molto gravi prima del trattamento. Alcuni fattori, come il tempo trascorso dall'evento traumatico, la gravità della depressione e dell'ansia, erano predittivi di quale gruppo una persona potrebbe appartenere.

In sintesi, lo studio ha rivelato che avere problemi di salute mentale più gravi non significa necessariamente una minore risposta al trattamento. Inoltre, coloro che avevano subito un trauma molto tempo prima avevano maggiori probabilità di beneficiare del trattamento con sertralina o paroxetina (Nøhr et al., 2021).

In questo contesto, è interessante notare che altri studi hanno cercato di comparare l'efficacia di diversi antidepressivi nel trattamento del PTSD. Ad esempio, uno studio condotto da Smajkic et al. (2001) che ha coinvolto rifugiati bosniaci con sintomi di PTSD e depressione, sono stati testati tre antidepressivi: sertralina, paroxetina e venlafaxina. Delle 32 persone che hanno

partecipato all'esperimento presso un centro di salute mentale, ciascuno ha ricevuto uno di questi farmaci nelle dosi standard raccomandate. Dopo un periodo di osservazione di 6 settimane, sia la sertralina che la paroxetina hanno mostrato risultati promettenti nel ridurre i sintomi di PTSD, depressione e hanno migliorato la valutazione complessiva del benessere dei partecipanti. D'altro canto, la venlafaxina ha mostrato un'efficacia nel trattare i sintomi del PTSD e ha avuto un impatto positivo sulla valutazione generale del benessere, ma non ha mostrato miglioramenti significativi per quanto riguarda la depressione e ha avuto un elevato numero di effetti collaterali. È importante notare che, nonostante i miglioramenti osservati, tutti i partecipanti hanno mantenuto una diagnosi di PTSD al termine delle 6 settimane di studio (Smajkic et al., 2001).

2.4 Limitazioni e potenziali alternative

L'analisi di Difede et al. (2007) evidenzia l'esplorazione di nuove frontiere terapeutiche per il PTSD, in quanto molti pazienti non trovano soluzione con le terapie attualmente disponibili. Una delle prospettive terapeutiche più innovative è la terapia di esposizione alla realtà virtuale (VRET; Motraghi et al., 2014). Attraverso l'uso di scenari virtuali, la VRET mira ad affrontare direttamente le paure dei pazienti. Tuttavia, un limite evidente della VRET è la sua fase evolutiva. Nonostante ci siano stati nove studi (Banos et al., 2011; Botella et al., 2010; Difede et al., 2007; Gamito et al., 2010; McLay et al., 2010; 2011; Miyahira et al., 2012; Ready et al., 2010; Roy et al., 2010) che offrono una luce di speranza sulla sua efficacia, la comprensione completa e l'adozione di questa modalità terapeutica sono ancora in corso di sviluppo.

Parallelamente, nell'ambito farmacologico, emerge la 3,4 metilendirossimetamfetamina (MDMA) come potenziale soluzione terapeutica. Questo composto, meglio conosciuto nel contesto ricreativo come "ecstasy", sta attirando l'attenzione della comunità scientifica (Mithoefer et al., 2010).

Le ricerche suggeriscono che la sua applicazione nella psicoterapia potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento del PTSD. Tuttavia, un ostacolo significativo per la MDMA è la sua percezione negativa nell'ambito non clinico e le potenziali complicanze legate al suo uso (Ot'adora et al., 2018; Feduccia e Mithoefer, 2018).

CAPITOLO 3

L'MDMA NELLA PSICOTERAPIA PER IL PTSD

Questo capitolo indaga l'MDMA nel contesto del trattamento del PTSD. Inizia delineando la storia dell'MDMA, prosegue esplorando il suo meccanismo d'azione per comprendere l'effetto sul cervello e sul PTSD. Esamina gli effetti derivanti da studi sugli animali e le sue implicazioni a livello neuroendocrino e immunomodulante. Si approfondiscono i rischi con una sezione sulla tossicità nell'uomo e si passa poi alla pratica clinica, illustrando la transizione dalla ricerca di laboratorio. Conclude con un confronto tra MDMA e trattamenti tradizionali come Paroxetina e Sertralina. Il capitolo è strutturato per fornire una visione chiara e basata su evidenze dell'MDMA nel contesto terapeutico del PTSD.

3.1 Introduzione e storia della MDMA

La 3,4 metilendioossimetamfetamina (MDMA) è una variante delle anfetamine, distintiva perché un segmento della sua struttura molecolare ha una sostituzione metilendioossi. Questo composto, e i suoi analoghi noti come "ecstasy", hanno guadagnato notorietà come psicofarmaci illeciti a partire dalla metà degli anni '80 del Novecento. (Freudenmann, 2005; Kalant, 2001).

Contrariamente alle concezioni comuni, l'MDMA non è una scoperta recente. È documentato in numerosi testi e fonti accademiche (Climko et al., 1987; Kalant et al., 2001; Montoya et al., 2022) che la molecola MDMA fu sintetizzata e brevettata per la prima volta dall'azienda farmaceutica tedesca Merck, situata a Darmstadt, nel 1912.

L'obiettivo primario di tale sintesi, secondo tali fonti, era la produzione di un agente anoressizzante o un inibitore dell'appetito. Tale narrazione è stata frequentemente citata in vari studi *peer-reviewed* e trattati accademici (Lowinson, 2005; Schreckenberger et al., 1999). Tuttavia, alcuni studiosi e specialisti hanno sollevato dubbi riguardo a questa versione comunemente accettata sulla scoperta dell'MDMA da parte di Merck (Cohen, 1995; Grob et al., 1995)

La ricerca di Freudenmann et al. (2006) ha mirato a delineare la vera cronologia dell'MDMA attraverso un'analisi dei documenti nell'archivio storico di Merck a Darmstadt, Germania. Una precedente esplorazione dell'archivio, condotta nel 1996 da Beck, ha portato alla pubblicazione di alcuni risultati in tedesco (Beck, 1997).

Un team di esperti, formato da un farmacista, un chimico e un medico, ha esplorato l'archivio storico di Merck tra il 1900 e il 1960. Hanno esaminato documenti come brevetti, diari e rapporti di laboratorio alla ricerca di dettagli sull'MDMA, tenendo conto delle diverse denominazioni che Merck utilizzava per tale sostanza. Un avvocato specializzato li ha assistiti nelle questioni relative ai brevetti. Nella loro analisi degli archivi, hanno scoperto che l'MDMA fu effettivamente sintetizzata dalla Merck nel 1912. Questo dato emerge chiaramente da due documenti principali: un brevetto tedesco e il Rapporto annuale del 1912 (Freudenmann et al., 2005). Tuttavia, contrariamente a ciò che si potrebbe pensare, nei documenti non c'è alcuna menzione dell'MDMA come soppressore dell'appetito. La sostanza è stata citata marginalmente, e nel rapporto annuale è stata chiamata "Methylsafrylamin".

Il motivo principale dietro la sintesi dell'MDMA da parte di Merck era la ricerca di nuovi agenti emostatici, sostanze che aiutano la coagulazione del sangue. L'obiettivo era di trovare alternative a un prodotto chiamato "Hydrastinin", per cui esisteva già un brevetto

detenuto da una azienda concorrente: la Farbenfabriken Elberfeld o Bayer/Elberfeld. (Freudenmann et al., 2005).

Beckh e Wolfes , due ricercatori di Merck, credevano che un derivato della hydrastinin, chiamato methylhydrastinin, potesse avere efficacia simile all'originale. Incaricarono un loro collega, il dottor Köllisch, di ideare metodi per sintetizzare sia la metilhydrastinine che l'hydrastinin e in modi che potessero essere brevettati. Dopo aver ottenuto la metilhydrastinine, essa fu testata sia internamente da Merck che da collaboratori esterni, dimostrando efficacia comparabile a quella dei farmaci emostatici di riferimento. I test furono condotti anche su pazienti umani a Berlino nel 1912 con risultati promettenti. In seguito, Köllisch cercò di ottimizzare ulteriormente il metodo di sintesi. La nuova procedura di sintesi ricevette il brevetto 274350, seguito da un altro depositato il 24 dicembre 1912. L'Ufficio brevetti tedesco assegnò la registrazione a Merck, e la documentazione dettagliava le innovative reazioni chimiche a partire da diverse sostanze di base. Nel brevetto di Merck, l'MDMA viene menzionato, ma non per nome. Viene descritto con la sua formula chimica e alcune sue caratteristiche, come ad esempio l'apparenza simile a un olio incolore e specifici dettagli sul punto di ebollizione. Da questi documenti, sembra che Merck non stesse concentrando la propria attenzione sull'MDMA in particolare, ma piuttosto su una serie di composti chimici.

Nel brevetto, la preparazione dell'MDMA viene descritta utilizzando ingredienti come il safrolo e l'acido bromidrico. Sebbene il documento suggerisca che i composti ottenuti potrebbero avere potenziali applicazioni terapeutiche, non indica specificamente un uso come farmaci coagulanti. In sostanza, Merck ha brevettato una metodologia chimica che può generare diversi composti, e non solo l'MDMA, senza mettere in evidenza un interesse particolare per quest'ultimo.

Durante un periodo di 15 anni, l'MDMA non è stato menzionato negli archivi di Merck. Tuttavia, nel 1927, Merck iniziò a studiare composti derivati dal safrolo, simili nell'azione all'adrenalina e all'efetonina. In quel periodo, il dottor Oberlin, un chimico di Merck, notò la somiglianza strutturale tra l'MDMA, l'efetonina e l'adrenalina. È probabile che, facendo ciò, Oberlin abbia riesaminato un vecchio brevetto basato sul safrolo, il brevetto 274350, che stava per scadere quell'anno.

Nel 1927, il dottor Oberlin, dopo una serie di esperimenti chimici, analizzò l'MDMA, ora denominato "Safryl-methyl-amin", e due composti simili, "Eugenyl-methyl-amin" e "Methyl-eugenyl-methyl-amin", confrontandoli con l'efetonina. Questi studi rappresentano alcune delle prime evidenze documentate di test farmacologici sull'MDMA. Per gli esperimenti, l'MDMA fu trasformata nella sua forma cloridrato. Sebbene i dettagli esatti del metodo sperimentale non siano noti, è emerso che l'MDMA aveva effetti sulle concentrazioni di glucosio nel sangue paragonabili a quelli prodotti da alte dosi di efetonina. Rispetto all'efetonina, l'MDMA ha mostrato una potenza simile nell'agire sul tessuto vascolare e maggiore sull'utero, ma non ha avuto alcun effetto sugli occhi. Oberlin ha concluso che la sostanza non era completamente pura. (Fig 3.1)

Tra tutte le sostanze testate, l'MDMA ha mostrato il livello di tossicità più elevato, superando anche l'efetonina. Anche se alcuni risultati dei test erano significativi, la ricerca fu interrotta principalmente a causa dell'aumento del costo della safril-metil-ammina.

Nonostante ciò, Oberlin suggerì di continuare a tenere d'occhio quest'area di studio e fu lui a fornire quella che è considerata la prima rappresentazione strutturale dell'MDMA.



Fig.3.1 Brevetto del 1912, contrassegnato con il numero 274350: riguarda un metodo per produrre specifici composti chimici alkyloxyaryl-, dialkyloxyaryl- e alkylendioxyarylamino propanes e le loro variazioni monoalchilate. Il brevetto ha avuto origine il 24 dicembre 1912 e si basa sulla legislazione sui brevetti del 7 aprile 1891 e del 6 giugno 1911 (tratta da Freudenmann et al., 2006)

Nei documenti del 1952, si trovano riferimenti all'MDMA legati al lavoro del chimico van Schoor. Nei suoi appunti, ha descritto un esperimento tossicologico in cui mosche esposte all'MDMA sono morte rapidamente e ha definito la sostanza come "metilsafrylamin" o "IT61".

I chimici hanno iniziato a eseguire i primi test sull'MDMA solo diversi decenni dopo la sua scoperta, precisamente nel 1927 e nel 1952. Non ci sono prove di test sull'uomo fino al 1960 (Freudenmann, et al., 2005).

L'associazione dell'MDMA come soppressore dell'appetito potrebbe essere dovuta a una confusione. Il motivo di questa associazione potrebbe risiedere nel fatto che un composto simile all'MDMA, chiamato MDA, è stato studiato dalla compagnia Smith, Kline e Francese tra il 1949 e il 1957. Questi studi esploravano l'uso dell'MDA come potenziale

antidepressivo e come sostanza per ridurre l'appetito (Roberts e Alexander, 1957; Yensen et al., 1976).

Köllisch è riconosciuto come colui che ha descritto per la prima volta una sintesi per l'MDMA. La ricerca condotta negli archivi di Merck ha confutato le affermazioni che l'MDMA fosse stato scoperto dai chimici tedeschi Mannich e Jacobsohn intorno al 1900 (Beck e Morgan, 1986) o dal premio Nobel tedesco per la chimica Fritz Haber (Poethko-Müller, 1999).

La tendenza a copiare e incollare informazioni senza adeguata verifica nella letteratura sull'ecstasy potrebbe aver generato equivoci, ma attraverso uno scrupoloso esame delle fonti originali negli archivi di Merck, gli autori sono riusciti a tracciare la vera storia dell'origine dell'MDMA (Freudenmann et al., 2005).

La popolarità contemporanea della sostanza ha le sue radici negli anni '60 quando, negli Stati Uniti, il chimico Alexandre Shulgin la ricreò e la fece sperimentare ad un amico psicologo. Quest'ultimo la raccomandò ai suoi colleghi come strumento di supporto in psicoterapia, visto che migliorava le capacità comunicative dei pazienti. Verso la fine degli anni '80, l'ecstasy arrivò in Europa, guadagnando particolare popolarità nel Regno Unito, associandosi principalmente alla scena techno-rave. Di recente, la sua popolarità è cresciuta in tutto il continente europeo. La droga, nel suo uso ludico, tende ad attirare soprattutto giovani con una media di 26 anni, prevalentemente maschi (con un rapporto di tre uomini per ogni donna) e generalmente ben integrati nella società.

Nel 1980 venne adottato il termine "ecstasy". Anche se spesso si riferisce specificamente alla MDMA, il nome può anche includere altre molecole simili, come la MDA (3,4-metilendiossiamfetamina) e la MDE (3,4-metilendiossietilamfetamina; Karlsen et al., 2008).

Nel 1985, un articolo di Ricaurte evidenziava la tossicità serotoninergica della MDA, un composto simile alla MDMA, nei ratti. A seguito di ciò, la DEA (Drug Enforcement Agency) avviò un processo legale che culminò nella classificazione della MDMA come sostanza fortemente dipendente e senza benefici terapeutici. Tuttavia, nel 1993, la FDA (Food and Drug Administration) ha dato il via libera per nuove ricerche sull'uso della MDMA nell'uomo. Da allora, sono stati realizzati studi clinici sulla sua applicazione in psicoterapia, in particolare per il trattamento dello stress post-traumatico.

La MDMA, nella sua forma pura, è una polvere cristallina bianca e priva di sapore. Può essere somministrata in vari modi: fumata, iniettata o inalata, ma prevalentemente viene ingerita oralmente in forma di pillole.

La quantità di MDMA in una pillola di ecstasy varia generalmente tra 50 e 150 mg. Raramente l'ecstasy viene assunta da sola; spesso viene combinata con altre droghe come cannabis, cocaina e alcool, per potenziare gli effetti desiderati o attenuare quelli indesiderati.

L'uso eccessivo e la tendenza a mescolare l'MDMA con altre sostanze nelle "pasticche", come amfetamine, cocaina, caffeina, benzodiazepine e altri, rendono difficoltoso applicare i dati ottenuti da studi in laboratorio sulla MDMA pura alle osservazioni in contesti clinici. Questo gap tra la ricerca in laboratorio e l'uso reale ha portato alla realizzazione di studi che combinano l'MDMA con THC (l'ingrediente attivo della cannabis) o alcool, nel tentativo di riprodurre le condizioni d'uso effettive (Karlsen et al., 2008).

3.2 Meccanismi d'azione della MDMA

Dal punto di vista chimico, la MDMA è definita come N-metil-1-(3,4-metilendioossifenil)-2-aminopropano. Dal punto di vista strutturale, ha legami con le amfetamine, che sono stimolanti psicomotori, e con l'allucinogeno chiamato mescalina. Osservando la Figura 3.2, che mostra le strutture chimiche di queste molecole, si può notare che le modificazioni metossiliche sull'anello aromatico della MDMA sono legate all'azione serotoninergica (effetto entactogeno), mentre le modifiche sull'ammina determinano gli effetti legati all'attività dopaminergica, (effetto stimolante) (Barrios et al., 2016). Similmente alle amfetamine, la MDMA presenta un centro chirale legato all'atomo di carbonio α , il quale comporta la presenza di due isomeri ottici (Nichols, 1986; Steele et al., 1987).



Fig. 3.2: Strutture chimiche della MDMA, amfetamina e mescalina (tratta da : <https://library.oapen.org/bitstream/handle/20.500.12657/54857/9788884537386.pdf?sequence=1&isAllowed=y>)

La MDMA si lega ai tre trasportatori presinaptici delle monoamine, mostrando una preferenza maggiore per il trasportatore della 5-HT. La connessione con i trasportatori di DA e 5-HT è stereo-selettiva, con l'isomero S (+) che risulta essere il più attivo (Steele et al., 1987).

La MDMA dimostra una forte affinità con i recettori postsinaptici, in particolare per i recettori serotoninergico 5-HT₂, adrenergico α ₂ e colinergico M₁. Questa informazione

è particolarmente importante dato che, dopo una dose standard di MDMA, si ipotizza che la sua concentrazione nel cervello possa situarsi in un range che favorisce il legame con tali recettori.

I profondi effetti della MDMA sul sistema serotoninergico sono considerati centrali per le azioni di questa molecola, ed è per questo che sono stati ampiamente studiati. La ragione principale del rilascio intenso di serotonina è attribuita principalmente all'interazione della MDMA con il trasportatore della serotonina (SERT). Grazie alla sua alta affinità per il SERT, la MDMA agisce come un substrato, ostacolando il reuptake della serotonina e promuovendo lo scambio di 5-HT/MDMA tramite il trasportatore (Rothman e Baumann, 2002).

Una volta entrata nella terminazione neuronale, la MDMA potrebbe provocare il rilascio di serotonina dalle vescicole, ampliando così la quantità di 5-HT pronta per l'interscambio attraverso il SERT. (Fig. 3.3)

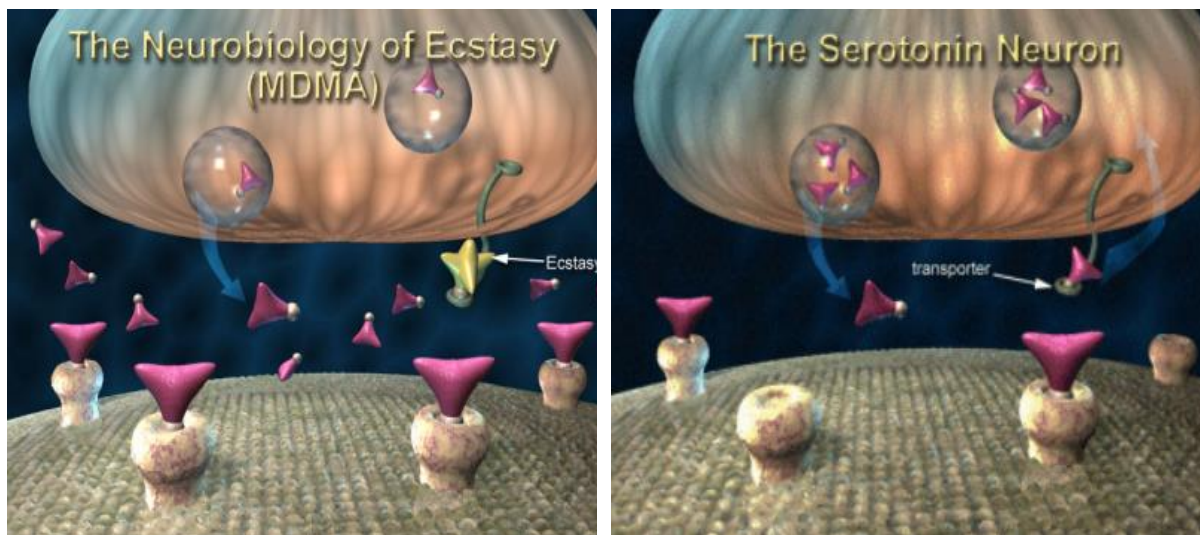


Fig 3.3: Meccanismo d'azione della MDMA sul sistema serotoninergico (tratta da:

<https://nida.nih.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/Introduction>)

La MDMA influisce sulla trasmissione dopaminergica, aumentando la liberazione di dopamina in aree come lo striato, il nucleus accumbens e la corteccia prefrontale. Oltre a un impatto diretto sul trasportatore della dopamina, l'incremento del rilascio di dopamina sembra legato principalmente all'azione sul recettore 5-HT_{2A/2C} da parte della serotonina, la cui presenza sinaptica a livello sinaptico aumenta notevolmente dopo l'uso eccessivo di MDMA (Yamamoto et al., 1995). Inoltre, la diminuzione della liberazione di GABA, mediata dai recettori 5-HT₂, gioca un ruolo nella promozione del rilascio di dopamina nello striato e nella substantia nigra, poiché attenua la regolazione a feedback normalmente esercitata dal GABA sulla liberazione della DA (Alex e Pehek, 2007).

Recenti ricerche (Gudelsky e Yamamoto, 2008; Hondebrink et al., 2012; Nair et al., 2005) mettono in evidenza l'effetto della MDMA sul sistema colinergico, causando un aumento del rilascio di acetilcolina (ACh) in diverse aree del cervello, inclusi lo striato, la corteccia prefrontale e l'ippocampo. Si ritiene che questo incremento di ACh sia legato all'interazione della MDMA con i recettori D₁ e 5-HT₄. Sperimentazioni (Fischer et al., 2000; Gudelsky e Yamamoto, 2008). in cui sono stati usati antagonisti di questi recettori hanno mostrato un decremento nella secrezione di ACh, mentre l'utilizzo di agonisti ha evidenziato un effetto opposto.

Riguardo gli enantiomeri della MDMA, entrambi, S (+) e R(-), sembrano efficaci nel provocare un rilascio di serotonina e acetilcolina. Tuttavia, l'enantiomero R (-) si dimostra particolarmente efficiente nel stimolare la liberazione di DA rispetto al suo omologo S(+). (Gudelsky e Yamamoto, 2008).

La MDMA passa attraverso un processo ossidativo nel fegato: mentre nel ratto il percorso principale di metabolismo è la N-demetilazione a MDA (3,4-metilendioossiamfetamina),

nell'uomo il percorso dominante è la O-demetilazione, portando alla formazione di metaboliti principali come la HHMA (3,4-diidrossimetamfetamina) e la HMMA (4-idrossi-3-metossimetamfetamina). Una particolarità del suo metabolismo è legata all'enzima CYP2D6, parte del complesso del citocromo P-450, che presenta varianti genetiche. Queste varianti generano due fenotipi distinti nella popolazione riguardo alla capacità di metabolismo: ci sono individui che metabolizzano più lentamente e altri che metabolizzano più rapidamente. Questa differenziazione ha rilevanti implicazioni dal punto di vista clinico e tossicologico. Inoltre, diversi farmaci (antiaritmici, beta-bloccanti e alcuni psicofarmaci) e fattori ambientali come stili di vita, tabagismo e consumo di alcol, possono inibire l'attività del CYP2D6. Anche l'MDMA stessa può disattivare questo enzima nel fegato poco dopo l'assunzione, causando un innalzamento dei suoi livelli nel sangue e quindi un allungamento della durata dei suoi effetti. La funzionalità enzimatica torna alla normalità circa dopo 10 giorni (Karlsen et al., 2008).

Anche se potrebbe sembrare che le differenze nel metabolismo possano influenzare la comparsa di effetti tossici, nelle sperimentazioni sui ratti Dark Agouti, gli effetti della MDMA risultano simili sia per i maschi che per le femmine. Questo è sorprendente, dato che c'è una distinzione notevole nella rapidità del metabolismo CYP2D6 tra maschi e femmine, con i maschi che elaborano la sostanza più velocemente delle femmine (Fonsart et al., 2008; Malpass et al., 1999). (Fig 3.4)

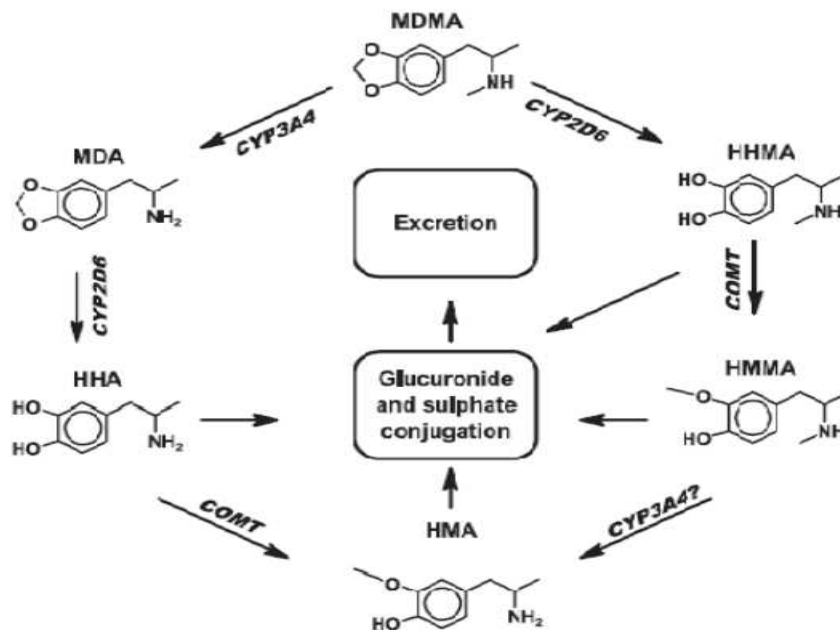


Fig. 3.4: Metabolismo della MDMA (tratta da: Karlsen et al., 2008)

3.3 Effetti della MDMA sull'animale da esperimento

Il ratto è l'organismo sperimentale in cui gli effetti della MDMA sono stati esaminati in modo più dettagliato. Gran parte delle ricerche pubblicate si focalizzano sugli impatti sul sistema serotoninergico. Dopo l'assunzione di MDMA, si osserva nei ratti un'immediata liberazione di serotonina(5-HT), come è stato chiaramente confermato attraverso test di microdialisi (Rothman, et al., 2002).

Questo comporta una decrescita veloce dei livelli di 5-HT nei tessuti nelle ore immediatamente successive all'ingestione del composto (Yamamoto et al., 1995).

Quando si effettua un pretrattamento con fluoxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, seguito dalla somministrazione di MDMA, si osserva una marcata diminuzione nel rilascio di 5-HT sia nell'ippocampo che nello striato (Yamamoto

et al., 1995). Questo fenomeno indica che la modalità con cui il 5-HT viene liberato in presenza di MDMA dipende dal suo specifico meccanismo di trasporto, il SERT. Uno degli effetti immediati più marcati della MDMA sul sistema nervoso è la sua capacità di inibire la triptofano-idrossilasi (TPH), che è l'enzima chiave nella produzione di 5-HT. È stato osservato (Gough et al., 1991) che l'attività di TPH in diverse regioni del cervello, come il neostriato, la corteccia prefrontale, l'ippocampo e l'ipotalamo, diminuisce già 15 minuti dopo l'assunzione di MDMA, tale inibizione può persistere fino a due settimane dopo una singola dose di MDMA. Ulteriori studi (Schmidt e Taylor, 1987) hanno rivelato che se la funzione dopaminergica nel sistema nervoso centrale viene bloccata, attraverso sostanze come la reserpina o la 6-idrossidopamina, l'effetto inibitorio della MDMA sulla TPH viene ridotto. Ciò suggerisce che la dopamina potrebbe avere un ruolo nell'attivazione di questo specifico effetto indotto dalla MDMA (Schmidt e Taylor, 1987). L'assunzione diretta di MDMA nel sistema nervoso centrale non sembra causare una diminuzione dell'attività della triptofano-idrossilasi (TPH). Ciò suggerisce che potrebbe essere necessario un processo di biotrasformazione dell'MDMA in metabolita attivo prodotto al di fuori del cervello per causare questa inibizione enzimatica (Johnson et al., 1989). A questo proposito, si ipotizza che la MDMA, una volta trasformata in chinone, possa interagire con i gruppi sulfidrilici della TPH causando la sua inibizione. (Stone et al., 1989a) Questa teoria trova sostegno nell'osservazione che, in condizioni anaerobiche, l'attività enzimatica della TPH può essere ripristinata tramite l'utilizzo di sostanze riducenti (Stone et al., 1989b).

Inoltre, come le altre sostanze della famiglia delle amfetamine, la MDMA è in grado di inibire le monoamino-ossidasi (enzimi che degradano certi neurotrasmettitori). La MDMA mostra una preferenza nell'inibire la MAO-A rispetto alla MAO-B. Inoltre, nei ratti, la MDMA causa anche una liberazione di dopamina (Stone, et al., 1988).

Uno studio di riferimento, condotto da Nash et al. (1991), ha utilizzato il GBR 12909 (Vanoxerina), un inibitore della recaptazione della dopamina (DAT), suggerisce che il rilascio di dopamina causato dalla MDMA potrebbe dipendere dal DAT. Tuttavia, questa idea non è universalmente accettata. Koch e Galloway (1997), ad esempio, hanno evidenziato come l'uso di fluoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI), impedisce il rilascio di dopamina causato dalla MDMA nella zona dello striato. Questo effetto, però, può essere aumentato se il soggetto è stato pretrattato con un agonista del recettore 5-HT₂. Questi dati (Koch e Galloway, 1997) suggeriscono che la dopamina rilasciata in questa regione non è dovuta da un'azione diretta alla MDMA stessa, ma piuttosto è un effetto indiretto derivante dalla sua interazione con il sistema serotoninergico.

Oltre ai suoi effetti sulla dopamina e la serotonina, la MDMA può causare il rilascio di noradrenalina in prove in vitro. Tuttavia, dato che mancano studi di microdialisi che confermino questo effetto in vivo, il suo vero impatto e significato in un contesto reale rimangono ancora da determinare (Rothman e Baumann, 2002).

Nell'analisi degli effetti comportamentali della MDMA nel ratto, emerge che la sostanza può provocare una serie di sintomi noti come "sindrome comportamentale serotoninergica" (SBS) (Spanos et al., 1989). Questa sindrome era stata inizialmente associata all'uso di inibitori delle MAO e in seguito a sostanze che agiscono come agonisti serotoninergici. La SBS si manifesta attraverso vari segni, tra cui: un incremento dell'attività, febbre superiore a 41°C, disidratazione, bocca secca, oscillazioni della testa, dilatazione delle pupille, eiaculazione e disturbi gastrointestinali come la diarrea. La MDMA provoca, in funzione della dose assunta, un aumento della locomozione e molti degli altri sintomi associati alla SBS (Davison e Parrott, 1997). Analizzando ulteriormente la relazione tra la 5-HT e gli effetti comportamentali indotti dalla MDMA, è stato osservato che la fluoxetina può impedire l'effetto dell'iperlocomozione,

suggerendo un ruolo chiave della serotonina in tali manifestazioni (Gudelsky e Yamamoto, 1994).

Anche l'effetto della MDMA sull'ansia è stato esplorato nel ratto, ma i risultati ottenuti variano a seconda della metodologia sperimentale utilizzata (McGregor et al., 2003). Alcuni test hanno mostrato che la MDMA può ridurre la tendenza dei ratti ad esplorare, indicando un possibile effetto ansiogeno (Slikker et al., 1989). Al contrario, in contesti sociali, la sostanza sembra avere un effetto ansiolitico, migliorando le interazioni sociali dei ratti (Piper et al., 2004).

Inoltre, attraverso diversi esperimenti come la preferenza condizionata (CPP), l'autostimolazione e l'auto-somministrazione, è stato chiaramente dimostrato che la MDMA possiede una forte capacità di generare sensazioni piacevoli nel ratto (Callaway et al., 1990)

3.4 Effetti neuroendocrini ed immunomodulanti

La MDMA provoca cambiamenti neuroendocrini che perdurano per mesi dopo la cessazione del suo consumo, suggerendo la possibilità di danni di difficile reversibilità o la presenza di predisposizioni psicobiologiche che potrebbero non solo essere esacerbate dal farmaco, ma anche influenzare la sua assunzione iniziale (Gouzoulis-Mayfrank, e Daumann, 2006).

Uno degli effetti psicologici acuti più rilevanti della MDMA è quello di potenziare la propensione dell'individuo a socializzare e comunicare con gli altri (Kuypers et al., 2014).

Una ricerca (Thompson et al., 2007) su ratti della varietà Wistar sottoposti a trattamento con MDMA (5mg/Kg) ha mostrato che questi animali erano più inclini a instaurare legami sociali, preferendo trascorrere molto tempo in stretta vicinanza con altri. Questa reazione potrebbe essere legata all'effetto della MDMA nell'innalzare i livelli di ossitocina nel sangue. Questo neuropeptide, noto per promuovere le contrazioni uterine durante il travaglio e aiutare nella

lattazione, gioca anche un ruolo cruciale nel modulare i comportamenti sociali in diversi animali.

La MDMA interviene nelle aree specifiche del cervello, in particolare il nucleo sopraottico e il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (Colbron et al., 2002). Queste regioni contengono le cellule neuronali responsabili della secrezione dell'ossitocina. Questi neuroni proiettano i loro assoni verso la neuroipofisi (o ipofisi posteriore), da cui l'ormone viene poi rilasciato nel flusso sanguigno. L'azione della MDMA avviene stimolando i recettori 5-HT1A presenti in questi nuclei, facilitando così la liberazione dell'ossitocina (Thompson et al., 2007). La connessione tra i recettori serotoninergici e l'effetto "pro-sociale" della MDMA è stata ulteriormente evidenziata in uno studio (Hunt et al., 2011) che ha utilizzato il WAY100,635 un antagonista 5-HT1A. Questo studio ha mostrato che il pre-trattamento con WAY100,635 ha bloccato l'effetto stimolante della MDMA sul rilascio di ossitocina. Questa osservazione, originariamente rilevata nei ratti, è stata anche notata in persone che consumano regolarmente MDMA, le quali presentano livelli di ossitocina nel sangue molto più alti del normale. (Thompson, et al., 2007).

La MDMA esercita un effetto notevole sui meccanismi endocrini dell'organismo. Tra gli effetti più significativi, emerge una correlazione proporzionale tra la dose di MDMA assunta e l'aumento dei livelli sanguigni di adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo, entrambi cruciali nella risposta allo stress del corpo (Gerra, et al., 2003).

Quest'interazione può essere compresa attraverso l'analisi dell'asse ipotalamo-ipofisi-corteccia surrenalica (HPA; Papadimitriou e Priftis, 2009). La somministrazione di MDMA stimola l'ipotalamo a intensificare la produzione di CRF, e, di conseguenza, vi è un incremento proporzionale alla dose dei livelli di ACTH e cortisolo nel sangue (Fig.3.5):



Fig 3.5: l'analisi dell'asse ipotalamo-ipofisi-corteccia surrenalica

Oltre a questo, è fondamentale riconoscere che anomalie o iperattività dell'asse HPA possono portare a conseguenze neuropsichiatriche. In particolare, l'alterazione cronica di questo sistema è stata associata a sintomi depressivi (Cowen, 2010). Tali manifestazioni potrebbero derivare dalle interazioni tra l'asse HPA e i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergico e dopaminergico. Un riscontro evidente è dato dall'effetto dell'apomorfina, un agonista dopaminergico, che determina un rilevante incremento nei livelli di ACTH e cortisolo, sottolineando l'intima relazione tra il sistema dopaminergico e l'asse HPA (Jezova e Vigas, 1988).

La risposta dell'asse HPA alla MDMA, in particolare l'aumento proporzionale dei livelli di ACTH e cortisolo in relazione alla dose, offre spunti preziosi per comprendere la farmacodinamica della sostanza e le possibili ripercussioni sulla salute mentale degli individui (Gerra et al., 2003).

La MDMA influisce anche sui livelli sanguigni degli ormoni che regolano l'assunzione di cibo. È ben documentato (Jean et al, 2007) che questa sostanza, sia quando assunta una singola volta che in modo prolungato, porta a una diminuzione dell'appetito, alla perdita di peso e, nei casi più estremi, all'anoressia. Questi effetti sono attribuiti all'azione delle monoammine biogene su specifiche regioni dell'ipotalamo, tra cui il nucleo paraventricolare (PVN) e i nuclei

ventromediale e chiasmatico, che sono coinvolti nella regolazione dell'apporto giornaliero di cibo e nel bilanciamento energetico. (Meguid et al., 2000). Il rilascio della serotonina e della dopamina causata dalla MDMA porta a una diminuzione dell'appetito. Ciò si traduce in un consumo ridotto di cibo, specialmente di carboidrati, e in un'immediata sensazione di sazietà (Kobeissy et al., 2008).

La MDMA riduce l'espressione del neuropeptide Y nel nucleo paraventricolare (PVN), provocando una riduzione dell'appetito. In uno studio su ratti Sprague-Dawley (Kobeissy et al., 2008) si è osservato che questa diminuzione si verifica a diverse concentrazioni di MDMA (5, 20, 40 mg/Kg) e persiste fino a 48 ore dopo l'assunzione. Nello stesso studio, sono stati monitorati i livelli sanguigni di leptina, che risultavano abbassati, e di ghrelina, che invece erano elevati. Tuttavia, entrambi questi ormoni tornano ai loro livelli standard entro 24 ore, suggerendo che il loro effetto in questo contesto sia temporaneo (Kobeissy et al., 2008).

Oltre agli impatti neuroendocrini, sono rilevanti le modifiche che la MDMA apporta al sistema immunitario. Studi in vitro (Pacifici et al., 2000) hanno mostrato che l'esposizione all'MDMA porta a cambiamenti in vari parametri immunitari. Questi includono la regolazione delle cellule T, l'efficacia citotossica dei linfociti T, la performance delle cellule Natural Killer (NK) e la funzione dei macrofagi. Questi test in vitro sono stati svolti su splenociti, macrofagi peritoneali e leucociti mononucleati murini di sangue periferico. Si è evidenziato che alte concentrazioni di MDMA (100 mM) portano a una diminuzione nella produzione di certe citochine, come l'interleuchina-2 (IL-2) nelle cellule CD4+, riducono la capacità citotossica dei linfociti T e incrementano l'efficacia delle cellule NK. In particolare, nei macrofagi esposti alla MDMA, c'è stata una decrescita proporzionale alla dose nella produzione del fattore di necrosi tumorale (TNF). Negli esperimenti sui ratti (Pacifici et al., 2000), l'ingestione di MDMA ha mostrato effetti analoghi a quelli osservati in vitro, con diminuzioni rapide dei linfociti e un aumento del corticosterone nel sangue, suggerendo che la MDMA potrebbe agire direttamente sui linfociti.

Sia l'asse ipotalamo-ipofisi-corteccia surrenalica che il sistema nervoso simpatico influenzano l'attività e la distribuzione dei leucociti.

Nell'ambito umano, l'uso di MDMA ha portato a cambiamenti nel sistema immunitario, come la riduzione del rapporto linfociti T CD4+/CD8+ e la diminuzione delle cellule T-helper (Pacifci et al., 2001; 2002; 2007). Questi effetti immunologici della MDMA sono paragonabili alle reazioni del sistema immunitario osservate in risposta a certi stress psicologici e fisici in individui sani, classificando la MDMA come uno “stressor chimico” (Pacifci et al., 2001).

3.5 Tossicità della MDMA nell'uomo

L'uomo può presentare quattro principali tipi di gravi intossicazioni acute causate dalla MDMA: ipertermia, danno al fegato, problemi cardiovascolari e vascolari (Turillazzi et al., 2010). Questi effetti avversi possono presentarsi simultaneamente in alcuni individui. Se consumata in eccesso, la MDMA può causare una pericolosa sindrome di ipertermia, manifestando sintomi gravi come rabdomiolisi, coagulazione disseminata e gravi disfunzioni degli organi. L'ipertermia si manifesta alcune ore dopo l'assunzione della sostanza e, se la temperatura corporea supera i 42 °C, il rischio di morte aumenta notevolmente (Dar et al., 1996).

Inoltre, l'MDMA può causare un'epatite grave, simile ai sintomi di un'epatite virale, che può essere fatale in alcuni casi, soprattutto per coloro che la consumano regolarmente, in cui potrebbe essere necessario un trapianto di fegato (Andreu et al., 1998; Ellis et al., 1996). Uno studio spagnolo ha evidenziato che l'MDMA è stata la seconda causa principale di epatite nei giovani sotto i 25 anni (Andreu et al., 1998). La causa precisa dell'epatite indotta da MDMA non è chiara, ma potrebbe essere una reazione alla droga, alle sue impurità o al modo in cui viene metabolizzata nel fegato, portando alla formazione di composti che causano stress ossidativo e morte cellulare (Ellis et al., 1996).

L'MDMA può causare complicanze cardiovascolari, principalmente a causa del suo impatto sul sistema noradrenergico. Ci sono state segnalazioni di ictus e emorragie cerebrali legate al suo consumo (Esse et al., 2011; Milroy et al., 1996; Perrine et al., 2009).

Anche se su diverse specie animali è stata dimostrata una chiara tossicità della MDMA per il sistema serotonergico, tale tossicità nell'uomo è ancora oggetto di discussione (Curran et al., 2000). Dato che negli animali vengono utilizzate dosi maggiori rispetto all'uomo, ciò ha portato a credere che la MDMA possa non causare danni permanenti negli esseri umani. Tuttavia, un esame post-mortem ha rivelato che un consumatore di MDMA per un periodo prolungato, presentava una significativa riduzione della serotonina e del suo metabolita nello striato (Carvalho et al., 2001).

Esistono tre principali metodi per studiare la disfunzione serotonergica dovuta alla MDMA: analisi del metabolita nel liquido spinale 5- HIAA (o acido 5-idrossiindolacetico, principale metabolita della serotonina) tecniche di imaging cerebrale e neuroendocrine (Croft et al., 2001; Stuerenburg et al., 2002). Gli studi (Morgan et al., 2000; Stuerenburg et al., 2002) hanno mostrato una diminuzione del metabolismo della serotonina in seguito all'uso di MDMA, mentre non si sono riscontrate variazioni al livello dei metaboliti della noradrenalina e della dopamina.

Le analisi di imaging rivelano che, sebbene non ci sia una perdita di neuroni nei consumatori di ecstasy, c'è un aumento di cellule gliali, il che potrebbe indicare un tentativo di riparazione dei danni neuronali causati dalla droga (Green et al., 2003). Ulteriori tecniche di imaging come la PET e la SPECT hanno mostrato una diminuzione dei recettori serotonergici nelle regioni, che potrebbe tuttavia recuperare parzialmente in persone che hanno smesso di consumare la sostanza da più di un anno (Vegting et al., 2016). La rigenerazione degli assoni può causare una crescita eccessiva. Questa crescita, che può essere disordinata, potrebbe impedire il pieno

recupero delle connessioni originali, spiegando possibili danni permanenti a certe funzioni mentali (Reneman et al., 2002).

Diversi studi (Bhattachary et al., 2001; Coray et al, 2023; McCann et al., 1999) hanno collegato il consumo di MDMA a una serie di deficit, tra cui problemi di memoria, riconoscimento e ragionamento verbale. Alcuni studi (Bailly ,1999; McCann et al., 2009; Morgan, 2000) hanno anche collegato l'uso di ecstasy ai disturbi del sonno. Nonostante ciò, la determinazione esatta della quantità di MDMA consumata è complicata a causa della variabile composizione delle pillole e della possibile combinazione con altre sostanze (Morgan, 2000; Obrocki et al., 1999).

In termini di dipendenza, sembra che solo pochi casi siano stati collegati direttamente all'ecstasy, probabilmente perché la sua assunzione è spesso limitata a contesti festivi (Morgan et al., 2002).

3.6 Dal Laboratorio alla Clinica: L'MDMA nel Contesto del PTSD

La storia della MDMA, fin dalla sua sintesi in ambito farmaceutico, ha attraversato decenni di ricerca e di dibattiti scientifici. Seppur sia stata associata a contesti non medici e alla controcultura, la sua neurobiologia e gli effetti collaterali sono sempre stati aree di intenso studio e interesse. Ma è la potenzialità terapeutica dell'MDMA che attira ora la maggiore attenzione della comunità scientifica (Feduccia et al.,2018; Mithoefer et al., 2016; Nardou et al., 2019).

Il PTSD, con la sua complessità e resistenza a molti trattamenti tradizionali, rappresenta una sfida clinica notevole. Molti pazienti vivono anni di sintomi debilitanti, cercando sollievo attraverso varie terapie e farmaci, spesso con risultati incerti. In questo panorama di bisogno e ricerca di soluzioni efficaci, emerge la possibilità dell'MDMA come potenziale strategia terapeutica (Feduccia et al., 2019).

La questione fondamentale che si pone è: come può una molecola, studiata principalmente per i suoi effetti e implicazioni neurobiologiche, trasformarsi in uno strumento efficace nel trattamento del PTSD? Quali sono le evidenze, i meccanismi e i potenziali benefici dell'utilizzo dell'MDMA nella terapia di questo disturbo? Questa sezione intende esplorare in dettaglio come l'MDMA sia impiegato in psicoterapia e quali siano le sue differenze rispetto agli altri farmaci antidepressivi tradizionali.

3.6.1 Paroxetina e Sertralina vs. MDMA: analisi comparativa nel trattamento del PTSD

Il disturbo da stress post-traumatico, quando non trattato con successo, rappresenta una condizione grave e potenzialmente letale. Attualmente, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato due farmaci per il trattamento del PTSD: la paroxetina cloridrato (Zoloft) e la sertralina cloridrato (Paxil). Tuttavia, in alcuni studi (Cipriani et al., 2018; Hoskins et al., 2015) le analisi degli effetti di questi farmaci hanno evidenziato benefici solo marginali rispetto al placebo.

L'Associazione Multidisciplinare per gli Studi Psichedelici (MAPS) ha ricevuto dalla FDA la qualifica di " Breakthrough Therapy Designation" (BTD) per la psicoterapia assistita con MDMA per il PTSD. Questa designazione si basa su analisi complessive che dimostrano una notevole efficacia di questa terapia (Feduccia et al., 2019).

L'MDMA presenta un profilo farmacodinamico distintivo negli esseri umani. Questa molecola potenzia l'empatia emotiva, promuove un rafforzamento dei legami interpersonali e stimola comportamenti prosociali. Parallelamente, facilita la gestione di ricordi dolorosi, intensifica l'esperienza emotiva di ricordi piacevoli e attenua il disagio associato all'esclusione sociale (Bershad et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2014).

Dal punto di vista neurologico, gli studi di imaging cerebrale hanno rilevato che l'MDMA modula l'attività di specifiche aree encefaliche: attenua l'attività nelle regioni associate all'ansia, come l'amigdala, e potenzia quella nella corteccia prefrontale (Carhart-Harris et al., 2015; Gamma et al., 2000).

Dal punto di vista terapeutico, si ipotizza che l'MDMA agisca attraverso diversi meccanismi. Potrebbe facilitare l'estinzione del condizionamento della paura, promuovere il riconsolidamento di specifici ricordi, intensificare l'alleanza terapeutica e ampliare la capacità di tolleranza di situazioni o ricordi stressanti (Feduccia et al., 2019), inoltre è suggerito che l'MDMA possa potenziare la sensibilità durante fasi in cui l'individuo è particolarmente recettivo alle interazioni sociali positive (Feduccia et al., 2018; Mithoefer et al., 2016; Nardou et al., 2019). La convergenza di questi effetti suggerisce che l'MDMA potrebbe ampliare e potenziare l'efficacia della psicoterapia nell'ambito del disturbo PTSD.

In questo approccio terapeutico (Feduccia et al., 2019), l'MDMA viene somministrato a pazienti con PTSD insieme alla psicoterapia in un massimo di tre sessioni mensili della durata di 8 ore ciascuna. Durante le sessioni preparatorie, i partecipanti discutono con due terapeuti, solitamente un uomo ed una donna, per definire obiettivi e aspettative. L'approccio è focalizzato sull'individuo, in un ambiente protetto. Si possono utilizzare musica o maschere per gli occhi per intensificare l'esperienza. I partecipanti alternano momenti di introspezione a dialoghi con i terapeuti, e tutto ciò viene poi analizzato nelle sessioni successive. Dopo ogni sessione con MDMA, si suggerisce di dedicarsi ad attività riflessive come scrivere o attività artistiche; i terapeuti mantengono un contatto con i pazienti per monitorare il benessere del partecipante (Mithoefer et al., 2010; Ot'adora et al., 2018).

Confrontando i risultati ottenuti con la paroxetina e la sertralina con quelli dei trattamenti assistiti con MDMA, la MAPS ha evidenziato come la terapia con MDMA sia decisamente più

sicura ed efficace. Va notato che gli studi (Mithoefer et al., 2013; 2019; Oehen et al., 2013; Ot'adora et al., 2018) sulla terapia assistita con MDMA hanno registrato una minore percentuale di abbandoni rispetto agli studi con sertralina e paroxetina. Inoltre, poiché l'MDMA viene somministrato solo sotto stretta supervisione e per un numero limitato di sessioni, i rischi di abuso, overdose o sintomi di astinenza sono risultati minimi. Mentre gli SSRI richiedono l'assunzione quotidiana da parte dei pazienti, ciò può diventare complicato a causa delle difficoltà cognitive e comportamentali legate al disturbo da stress post-traumatico (Keller et al., 2010).

Inoltre, a seguito dell'uso dell'MDMA, gli effetti secondari riportati sono risultati minori dovuti al ridotto numero di dosi somministrate (Feduccia et al., 2019). Gli studi indicano che gli effetti collaterali sono più frequentemente osservati il giorno dell'assunzione di MDMA e tendono a diminuire nei giorni successivi. Gli effetti collaterali più comuni il giorno del test comprendevano ansia, tensione della mandibola, perdita d'appetito, cefalea e stanchezza (Mithoefer et al., 2019).

Durante le sessioni sperimentali, gli effetti collaterali registrati dal gruppo sottoposto a MDMA includevano diarrea, problemi di concentrazione, vertigini, sensazione di pesantezza alle gambe, alterazione della deambulazione, tensione mandibolare, perdita d'appetito, nausea, nistagmo, formicolio, sudorazione, intolleranza al freddo, sete e affaticamento (Liechti et al., 2001; Vizeli et al., 2017). Al contrario, coloro che sono stati sottoposti al trattamento con paroxetina e sertralina hanno mostrato effetti collaterali più duraturi a causa della presenza costante del farmaco nel plasma durante le 12 settimane di trattamento.

La cessazione dell'assunzione di paroxetina e sertralina potrebbe comportare reazioni avverse, che si ritiene siano dovute a cambiamenti neurologici legati alla diminuzione dei trasportatori della serotonina nelle cellule nervose a seguito dell'uso di SSRI (Fava et al., 2015). Per interrompere l'assunzione di sertralina e paroxetina, è consigliato un processo di riduzione

graduale durante la quale i pazienti dovrebbero essere attentamente controllati per la comparsa di sintomi legati all'interruzione anche severi. Gli effetti collaterali riscontrati durante l'interruzione del trattamento comprendevano sogni insoliti, formicolii e vertigini. Per la sertralina, invece, sono stati riportati nausea, difficoltà di sonno e diarrea (GlaxoSmithKline, 2001; Pfizer, 2009).

Dopo una singola dose di MDMA, non sono stati rilevati sintomi post-sospensione. Nei 7 giorni successivi, sono comparse reazioni avverse come ansia e affaticamento. Al quinto giorno, più del 20% dei soggetti ha segnalato ansia e affaticamento. La maggior parte di questi sintomi è scomparsa entro una settimana (Mithoefer et al., 2019).

Confrontare gli effetti a lungo termine del consumo di MDMA in un contesto controllato con quelli dell'uso ricreativo dell'ecstasy è fuorviante. L'ecstasy potrebbe non contenere pura MDMA e spesso viene assunta con altre sostanze. Mentre la ricerca suggerisce possibili danni alla memoria verbale da uso non medico dell'ecstasy, studi sulle terapie assistite da MDMA non hanno riscontrato problemi cognitivi post-assunzione (Jager et al., 2007; Mithoefer et al., 2019; Schilt et al., 2007). L'uso terapeutico dell'MDMA, condotto sotto supervisione clinica e in dosi controllate, non ha portato ad una tendenza all'abuso nella maggior parte dei partecipanti, suggerendo che il contesto e la modalità di somministrazione possono influire sul potenziale di abuso della sostanza (Mithoefer, 2012; Mithoefer et al., 2018; Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2019; Oehen et al., 2013; Ot'alora et al., 2018).

L'uso concomitante di SSRI con determinati farmaci, come gli IMAO, è rischioso a causa dell'interferenza enzimatica che può dare origine a interazioni farmacocinetiche. Se consumati accidentalmente insieme, gli effetti potrebbero essere gravi. Tuttavia, la pratica di raccogliere informazioni sui farmaci prima della somministrazione di MDMA riduce tali rischi (Feduccia et al., 2019). Anche se l'uso concomitante di alcol è sconsigliato per chi assume SSRI, questa

indicazione può rappresentare una sfida per chi soffre sia di disturbo da stress post-traumatico sia di problemi legati all'alcolismo (McDevitt-Murphy et al., 2010; Pietrzak et al., 2011).

La terapia con MDMA ha ottenuto il riconoscimento di "breakthrough therapy" (innovazione rivoluzionaria) per il trattamento del disturbo da stress post-traumatico; (Feduccia et al., 2019). Questa decisione si basa sui risultati degli studi clinici che dimostrano che l'MDMA può offrire miglioramenti significativi e una maggiore aderenza al trattamento rispetto ai farmaci attualmente approvati per questa condizione, come la paroxetina e la sertralina. Gli studi indicano che il disturbo da stress post-traumatico può essere trattato efficacemente con 2 o 3 sessioni di terapia assistita da MDMA. Questo approccio offre vantaggi terapeutici superiori, una maggiore adesione al trattamento e un minor rischio di abbandono (Mithoefer et al., 2012; 2013 ; 2019; Oehen et al., 2013; Ot'adora et al., 2018).

Mentre con una singola dose di MDMA si è verificato un rapido miglioramento dei sintomi del PTSD in pochi giorni, gli altri farmaci come gli SSRI richiedono almeno due settimane per mostrare miglioramenti (Feduccia et al., 2019).

È importante sottolineare che l'efficacia del trattamento con MDMA abbinato alla psicoterapia perdura per almeno un anno nella maggior parte dei casi (Feduccia et al., 2019). Al contrario, non ci sono dati a lungo termine sull'efficacia della paroxetina e della sertralina. Inoltre, la sertralina sembra essere più efficace nelle donne, mentre la MDMA ha dimostrato efficacia sia negli uomini che nelle donne (Feduccia et al., 2019).

Questi risultati indicano che l'MDMA potrebbe rappresentare un'opzione promettente per il trattamento del PTSD, con benefici immediati e una durata di efficacia superiore rispetto agli SSRI (Feduccia et al., 2019).

La terapia supportata dall'MDMA è descritta nelle pubblicazioni e nel Manuale di intervento con MDMA (Mithoefer, 2017). Ricerche con un monitoraggio prolungato evidenziano un

beneficio duraturo nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico (Mithoefer et al., 2013; Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2018), dell'ansia sociale in adulti con autismo (Danforth et al., 2018) e dell'ansia correlata alla gestione di malattie gravi (Feduccia et al., 2018; Mithoefer et al., 2016).

CAPITOLO 4

META-ANALISI

Nell'ambito clinico e terapeutico, le decisioni riguardo ai trattamenti devono essere fondate su solide evidenze empiriche. La meta-analisi, come strumento quantitativo avanzato, consente di combinare statisticamente i risultati di diversi studi, offrendo una visione chiara e approfondita sull'efficacia di uno specifico intervento. Considerando l'interesse crescente nell'utilizzo dell'MDMA come possibile strumento terapeutico nel trattamento del PTSD (Danforth et al., 2018; Feduccia et al., 2019; Oehen, 2013; Ot'alora, 2018; Yensen et al., 1976) diventa imperativo effettuare una valutazione critica e sintetica delle evidenze al momento disponibili. La meta-analisi rappresenta, pertanto, l'approccio ideale per questo scopo.

4.1 Ipotesi di ricerca

Il panorama terapeutico attuale per il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) si trova in una fase cruciale. Mentre le terapie farmacologiche tradizionali forniscono sollievo ad una parte dei pazienti, vi è una significativa quota di individui che non risponde adeguatamente a tali trattamenti (Nøhr et al., 2021).

Di conseguenza, l'esplorazione di modalità terapeutiche innovative è di fondamentale importanza. L'integrazione dell'MDMA nella pratica psicoterapeutica ha suscitato notevole interesse e dibattito nella comunità scientifica (Emerson et al., 2019; Mithoefer et al., 2018; Mithoefer et al., 2011). Data la diversità e la variazione dei risultati tra i singoli studi, emerge la necessità di un'analisi complessiva e rigorosa che possa trarre conclusioni aggregate.

Pertanto, l'obiettivo della meta-analisi è rispondere alla seguente domanda di ricerca: l'approccio psicoterapeutico coadiuvato con l'uso di MDMA ai sintomi del PTSD è realmente più efficace di un approccio esclusivamente psicoterapeutico (quindi non farmacologico) applicato alla stessa sintomatologia?

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Identificazione degli studi

I criteri di inclusione sono stati stabiliti con l'approccio PICO (Popolazione, Intervento, Controllo, Outcome):

- **Popolazione:** popolazione generale adulta di qualsiasi genere con una diagnosi di PTSD;
- **Intervento:** seguire una psicoterapia con il supporto farmacologico MDMA al fine di ridurre la sintomatologia legata all'esperienza traumatica;
- **Controllo:** popolazione generale adulta di qualsiasi genere con una diagnosi di PTSD che segue una psicoterapia assumendo un placebo attivo o inattivo;
- **Outcome:** media dei punteggi di una qualsiasi scala in grado di valutare la gravità dei sintomi del disturbo post-traumatico da stress.

Per rispondere all'ipotesi di ricerca è stato necessario selezionare studi in cui si confrontava un gruppo sperimentale (psicoterapia e uso MDMA) con un gruppo di controllo (placebo) in soggetti con diagnosi di PTSD (si vedano le lettere P, I, e C dell'approccio PICO). Inoltre, è necessario che gli studi indichino le medie di punteggi di test psicometrici validati che valutano la gravità della sintomatologia traumatica (si veda la lettera O dell'approccio PICO).

Rispetto alle caratteristiche degli articoli, non sono state previste limitazioni in relazione all'anno di pubblicazione, la lingua, o la tipologia di articolo (fatta eccezione per gli articoli che rappresentano già revisioni sistematiche e meta-analisi).

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Campioni non composti da soggetti con diagnosi di PTSD;
- Campioni comprendenti donne in stato di gravidanza;
- Il campione sperimentale non assumeva MDMA durante la terapia o sono stati assunti altri farmaci in associazione con l'MDMA;
- Assenza di un gruppo di controllo (placebo);
- Non utilizzo di scala validata per la valutazione dei sintomi del PTSD;
- Articoli che rappresentavano revisioni sistematiche o meta-analisi;
- Articoli che non riportavano dati necessari per il calcolo meta-analitico (es: media, deviazione standard, ampiezza campione).

4.2.2 Risk of bias

La scala Newcastle-Ottawa è uno strumento ampiamente utilizzato per valutare il rischio di bias degli studi inclusi in una meta-analisi, come gli studi di coorte o di caso-controllo. Questo strumento offre una valutazione sistemica e strutturata della qualità degli studi primari, consentendo ai ricercatori di giudicare la robustezza e l'affidabilità delle evidenze presentate (Lo et al., 2014).

La scala è composta da diversi criteri di valutazione, raggruppati in tre categorie principali: selezione dei partecipanti, comparabilità, e valutazione dell'outcome. In ciascuna categoria, gli

studi vengono assegnati a un punteggio in base al grado di soddisfacimento dei criteri. In generale, gli studi ricevono un punteggio più alto se dimostrano un minor rischio di bias. In questa meta-analisi, gli articoli con punteggi maggiori o uguali a 5 sono stati categorizzati come Risk of Bias basso, secondo le indicazioni di Luchini et al. (2017).

4.2.3 Moderatori

Sono stati considerati come possibili moderatori:

- **Tipo di scala psicométrica:** indica il test psicométrico specifico impiegato per valutare la sintomatologia del PTSD. In questa meta-analisi gli strumenti incontrati sono 2: CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale; Blake et al., 1995) e PDS (Post-traumatic Diagnostic Scale; Foa et al., 1995).
- **Tipo gruppo controllo:** specifica la tipologia di placebo o sostanza controllata somministrata al gruppo di controllo, ovvero inattivo (una sostanza che non ha alcun effetto farmacologico o fisiologico) o attivo (sostanza o un trattamento che ha un effetto farmacologico o fisiologico, ma che non ha alcuna efficacia specifica per la condizione in esame nello studio clinico).
- **Risk of Bias:** valuta il rischio complessivo di bias nello studio, indicando se l'articolo è stato soggetto a fattori di possibile distorsione dei risultati. In questa meta-analisi, il risk of bias è diviso in alto o basso in relazione al punteggio attribuito tramite l'utilizzo della scala Newcastle-Ottawa.
- **Proporzione di donne:** indica la proporzione relativa di partecipanti di genere femminile nel gruppo sperimentale.
- **Età:** media dell'età dei partecipanti nel gruppo sperimentale.
- **Durata PTSD:** indica la durata media espressa in anni della diagnosi di disturbo post traumatico da stress nei soggetti del gruppo sperimentale al momento dello studio.

- **MDMA dose:** indica la dose massima di MDMA somministrata ai partecipanti del gruppo sperimentale durante il trattamento.
- **Sessioni:** indica il numero totale di sessioni di psicoterapia condotte nel corso dello studio.
- **Settimane:** rappresenta il numero totale di settimane in cui si è svolta la psicoterapia nel contesto dello studio.

4.2.4 Analisi statistiche

La meta-analisi è stata condotta utilizzando un approccio analitico, le seguenti caratteristiche metodologiche sono state adottate per analizzare e sintetizzare i dati provenienti dagli studi inclusi:

- **Metodo della varianza inversa:** È stata utilizzata la tecnica della varianza inversa per calcolare gli effetti standardizzati medi e i loro errori standard a partire dai dati riportati nei singoli studi. Questo metodo pondera gli studi in base alla loro precisione, assegnando maggior peso agli studi con una maggiore precisione nella stima dell'effetto.
- **Stimatore di DerSimonian-Laird τ^2 :** lo stimatore di DerSimonian-Laird è stato impiegato per stimare il parametro di eterogeneità τ^2 tra gli studi. Questo parametro misura la variazione delle dimensioni degli effetti tra gli studi, considerando sia la variazione casuale sia la variazione sistematica.
- **Metodo di Jackson per gli intervalli di confidenza di τ^2 e τ :** il metodo di Jackson è stato applicato per calcolare gli intervalli di confidenza del parametro di eterogeneità (τ^2) e della sua radice (τ). Gli intervalli di confidenza forniscono informazioni sulla precisione delle stime dell'eterogeneità e consentono di valutare la variabilità tra gli studi
- **Aggiustamento di Hartung-Knapp:** L'aggiustamento di Hartung-Knapp è stato utilizzato per correggere gli effetti dovuti alla presenza di articoli con valore di residui standardizzati inferiori

a -3 o superiori a +3. Questo aggiustamento considera il numero di studi e il loro peso nella stima globale dell'effetto.

- **Δ di Glass:** il Δ di Glass è una misura della differenza media standardizzata dei punteggi del test psicométrico tra gruppo sperimentale e controllo. Questa misura tiene conto dell'effetto dell'intervento rispetto al gruppo di controllo standardizzando la differenza tra i gruppi.
- L'analisi del bias di pubblicazione è stata eseguita attraverso il test di Pustejovsky e il test di Egger. Entrambi i test considerano il τ^2 e il peso (*weight*) applicato ai dati nella regressione lineare per valutare l'asimmetria del *funnel plot*.
- L'esplorazione dell'eterogeneità è avvenuta tramite analisi per sottogruppi, meta-regressione, e valutazione dell'importanza relativa dei moderatori.

Le analisi sono state svolte con il linguaggio di programmazione R (Ross & Gentleman, 1993), versione 4.3.1. I *package* utilizzati sono stati i seguenti:

- **meta:** calcolo dell'effetto principale (Balduzzi et al., 2019).
- **dmetar:** calcolo dei test per il bias di pubblicazione e i test per l'esplorazione dell'eterogeneità (Harrer et al., 2019).
- **metaviz:** creazione dei forest e funnel plot (Kossmeier et al., 2020).

4.3 Risultati

4.3.1 Selezione degli studi

La revisione sistematica è stata condotta seguendo le linee guida del diagramma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) per garantire trasparenza e completezza nel processo di selezione degli articoli. Nella fase di identificazione degli articoli, sono stati individuati inizialmente 255 articoli attraverso ricerche sistematiche condotte su database specifici. Tra questi, 149 articoli sono stati identificati tramite EMBASE, 104 attraverso PubMed e 2 su Google Scholar. Inoltre, sono stati individuati ulteriori 14 articoli attraverso risorse diverse.

Nella fase di screening, dopo aver rimosso i duplicati, un totale di 154 articoli sono stati valutati (DO) attraverso l'analisi dei titoli e degli abstract. Di questi, 132 articoli sono stati esclusi, o perché non erano pertinenti all'ipotesi di ricerca (54 articoli), o perché revisioni sistematiche (65 articoli), o riguardavano soggetti di studio non umani (9 articoli) o erano lettere agli editori (4 articoli).

Successivamente, nella fase di valutazione, i rimanenti 22 articoli sono stati sottoposti a un'analisi approfondita del testo completo (DO). Durante questa fase, sono stati esclusi ulteriori 11 articoli. Di questi, 9 articoli sono stati esclusi perché mancavano di un adeguato gruppo di controllo, mentre 2 articoli sono stati esclusi perché mancavano di misure essenziali per la valutazione.

Infine, nella fase di inclusione, sono stati selezionati (DO) studi che soddisfacevano i criteri per la sintesi qualitativa e quantitativa. Questi studi rappresentano la base dei risultati finali della revisione sistematica, contribuendo a fornire una panoramica chiara e completa dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA nel trattamento del disturbo post-traumatico da stress (PTSD). (Fig.4.1)

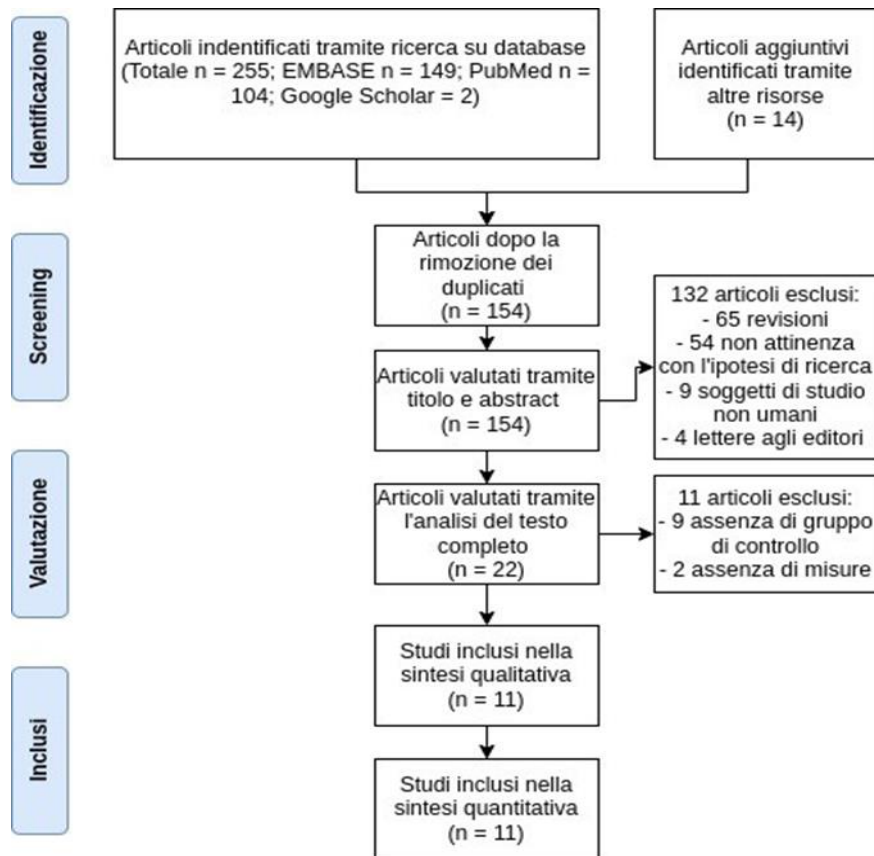


Figura 4.1: Diagramma di flusso PRISMA. Il diagramma raffigura gli articoli inclusi per ogni step della fase di selezione degli studi.

4.3.2 Caratteristiche degli studi

Nella Tabella 4.1 sono riportate le principali caratteristiche degli studi inclusi nell'analisi, tra cui: il nome del primo autore, la valutazione del risk of bias dello studio, le dimensioni del campione sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo, l'età media dei partecipanti nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo, la percentuale di soggetti di sesso femminile rispetto al totale del campione sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo, la durata media espressa in anni della diagnosi di disturbo post traumatico da stress nei soggetti del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al momento dello studio, la dose massima di MDMA somministrata nel gruppo sperimentale, il tipo di placebo somministrato al gruppo di controllo, il numero di sessioni di psicoterapia e la durata in settimane dello studio

longitudinale, il test psicométrico utilizzato per valutare la sintomatologia del PTSD, nonché la media e la deviazione standard dei punteggi del test psicométrico relativi al PTSD dopo la terapia.

Studio	Risk of Bias	N	Età \bar{x}	% donne	PTSD (anni)	Trattamento ^a	Sessioni	Test	Punteggi $\bar{x} \pm sd$
Mitchell et al., 2021	Basso	S: 46 C: 44	S: 43.5 C: 38.2	S: 58.7 C: 72.7	S: 14.8 C: 13.2	S: MDMA = 180 C: placebo inattivo	3 (4 sett.)	CAPS	S: 19.6 ± 11.6 C: 30.3 ± 11.5
Mithoefer et al., 2018 (a)	Basso	S: 7 C: 7	S: 29.1 C: 39.2	S: 14 C: 29	S: 4.86 C: 5.74	S: MDMA = 75 C: placebo attivo	2 (5 sett.)	CAPS	S: 24.1 ± 17.2 C: 76 ± 23.4
Mithoefer et al., 2018 (b)	Basso	S: 12 C: 7	S: 40.7 C: 39.2	S: 33 C: 29	S: 9.24 C: 5.74	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (5 sett.)	CAPS	S: 45.3 ± 33.8 C: 76 ± 23.4
Oehen et al., 2013 (a)	Basso	S: 8 C: 4	S: 42.1 C: 40.0	S: 87 C: 75	S: 16.4 C: 22.3	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	3 (6 sett.)	CAPS	S: 50.8 ± 19.7 C: 66.5 ± 7.6
Oehen et al., 2013 (b)	Basso	S: 8 C: 4	S: 42.1 C: 40.0	S: 87 C: 75	S: 16.4 C: 22.3	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	3 (6 sett.)	NO CAPS	S: 21.4 ± 11.9 C: 30.8 ± 6.2
Mithoefer et al., 2019	Basso	S: 74 C: 31	S: 40.5 C: 40.4	S: 56.8 C: 61.3	S: 18.55 C: 16.49	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (8 sett.)	CAPS	S: 53.37 ± 27.15 C: 70.83 ± 24.83
Ponte et al., 2021	Basso	S: 46 C: 16	S: 40.97 C: 40.31	S: 48.9 C: 37.5	S: 20.77 C: 12.90	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (8 sett.)	CAPS	S: 54.76 ± 30.95 C: 73.75 ± 21.16
Mithoefer et al., 2010	Basso	S: 12 C: 8	S: 40.2 C: 40.8	S: 83 C: 87	S: 19.33 C: 22.75	S: MDMA = 125 C: placebo inattivo	4 (8 sett.)	CAPS	S: 25.5 ± 26.67 C: 59.1 ± 26.59
Gorman et al., 2020	Basso	S: 44 C: 15	S: 40.6 C: 40.2	S: 53 C: 47	S: 19.54 C: 12.15	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (8 sett.)	CAPS	S: 53.8 ± 32.52 C: 75.2 ± 21.53
Wagner et al., 2017 (a)	Basso	S: 12 C: 8	S: / C: /	S: / C: /	S: / C: /	S: MDMA = 125 C: placebo inattivo	2 (8 sett.)	CAPS	S: 30.19 ± 28.99 C: 51.95 ± 18.64
Wagner et al., 2017 (b)	Basso	S: 12 C: 8	S: / C: /	S: / C: /	S: / C: /	S: MDMA = 125 C: placebo inattivo	2 (8 sett.)	CAPS	S: 26.6 ± 28.61 C: 60.22 ± 18.72
Ot'abora et al.G, 2018 (a)	Basso	S: 12 C: 6	S: 44.6 C: 40.0	S: 61.5 C: 83.3	S: 33.88 C: 21.69	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (4 sett.)	CAPS	S: 64.3 ± 33.6 C: 73.3 ± 24.5
Ot'abora et al., 2018 (b)	Basso	S: 9 C: 6	S: 39.6 C: 40.0	S: 66.7 C: 83.3	S: 28.14 C: 21.69	S: MDMA = 100 C: placebo attivo	2 (4 sett.)	CAPS	S: 70 ± 28.2 C: 73.3 ± 24.5
Ot'abora et al., 2018 (c)	Basso	S: 12 C: 6	S: 44.6 C: 40.0	S: 61.5 C: 83.3	S: 33.88 C: 21.69	S: MDMA = 125 C: placebo attivo	2 (4 sett.)	CAPS	S: 54.6 ± 31.9 C: 80.6 ± 18.8
Ot'abora et al., 2018 (d)	Basso	S: 9 C: 6	S: 39.6 C: 40.0	S: 66.7 C: 83.3	S: 28.14 C: 21.69	S: MDMA = 100 C: placebo attivo	2 (4 sett.)	CAPS	S: 70 ± 28.2 C: 80.6 ± 18.8
Lewis et al., 2023	Alto	S: 16 C: 7	S: 43.4 C: 39.9	S: 43.75 C: 71	S: / C: /	S: MDMA = 180 C: placebo inattivo	2 (4 sett.)	CAPS	S: 17.94 ± 14.28 C: 30.77 ± 11.02
Ching et al., 2022 (a)	Basso	S: 20 C: 17	S: 33.16 C: 37.76	S: 45 C: 76	S: 14.92 C: 18.0	S: MDMA = 125 C: placebo inattivo	3 (4 sett.)	CAPS	S: 18.4 ± 13.6 C: 26.94 ± 11.84
Ching et al., 2022 (b)	Basso	S: 63 C: 27	S: 42.21 C: 38.45	S: 60 C: 70	S: 19.83 C: 17.23	S: MDMA = 125 C: placebo inattivo	3 (4 sett.)	CAPS	S: 18.84 ± 13.41 C: 34.96 ± 13.14

Tab 4.1: Caratteristiche degli studi

4.3.3 Analisi principale

In questa meta-analisi il Δ di Glass rappresenta l'effect size che esprime la differenza media standardizzata dei punteggi del test per la valutazione della gravità della sintomatologia del PTSD post-trattamento tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. Considerando che prima della terapia non vi è una differenza significativa tra i gruppi un Δ di Glass nullo indica che non vi sono differenze significative neanche post-trattamento, un Δ di Glass negativo indica che la media del gruppo sperimentale è statisticamente inferiore al gruppo di controllo suggerendo che il trattamento ha avuto un effetto positivo sul gruppo sperimentale (miglioramento o non peggioramento della sintomatologia traumatica), viceversa un Δ di Glass positivo indica che la media del gruppo sperimentale è statisticamente maggiore al gruppo di controllo suggerendo che il trattamento ha avuto un effetto negativo sul gruppo sperimentale (non miglioramento o peggioramento della sintomatologia traumatica). Nella meta-analisi il Δ di Glass calcolato è -0.95 [-1.13; -0.77] e indica una differenza significativa e forte dei punteggi delle scale psicometriche di valutazione dei sintomi del PTSD nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. Pertanto, i risultati della meta-analisi suggeriscono che l'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA sembra essere più efficace nel trattamento dei sintomi del PTSD rispetto all'approccio esclusivamente psicoterapeutico senza farmaci.

L'indice di eterogeneità misurato tramite I^2 è basso, con un valore dello 0.0%. Ciò suggerisce che i risultati degli studi inclusi nella meta-analisi sono abbastanza omogenei, cioè, tendono a convergere verso una direzione comune.

Il test di eterogeneità ($Q = 13.57$; $p = 0.70$) conferma l'assenza di eterogeneità significativa tra gli studi inclusi nella meta-analisi.

Successivamente, è stata verificata la presenza di outliers. Gli outliers sono valori anomali che potrebbero influenzare in modo significativo i risultati complessivi e la validità delle conclusioni tratte dalla meta-analisi. I criteri di Viechtbauer e Cheung, (2010) per l'individuazione degli outliers nelle meta-analisi sono i seguenti:

- Gli effetti per i quali il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% è minore al limite inferiore dell'intervallo di confidenza dell'effetto aggregato (cioè, effetti estremamente piccoli).
- Gli effetti per i quali il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% è maggiore al limite superiore dell'intervallo di confidenza dell'effetto aggregato (cioè, effetti estremamente grandi).

La presente meta-analisi non ha outliers: questo rappresenta un aspetto significativo e positivo nell'analisi dei risultati della meta-analisi, in quanto indica che i dati raccolti dagli studi inclusi sono coerenti e omogenei.

Ciò suggerisce che i risultati ottenuti relativi all'effetto principale, all'intervallo di confidenza e i parametri di eterogeneità, sono probabilmente affidabili e rappresentano un quadro accurato dell'efficacia dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA rispetto all'approccio psicoterapeutico da solo nel trattamento dei sintomi del PTSD. La mancanza di outliers supporta la robustezza delle conclusioni e aumenta la fiducia nei risultati ottenuti dalla meta-analisi.

Nel forest plot (Fig 4.2), il Δ di Glass rappresenta l'effetto della differenza media standardizzata nella misura di test psicometrici inerenti la gravità della sintomatologia del PTSD tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo al post-test. Il diamante rosso in basso, a sinistra dello zero, indica un effetto principale a favore del gruppo sperimentale.

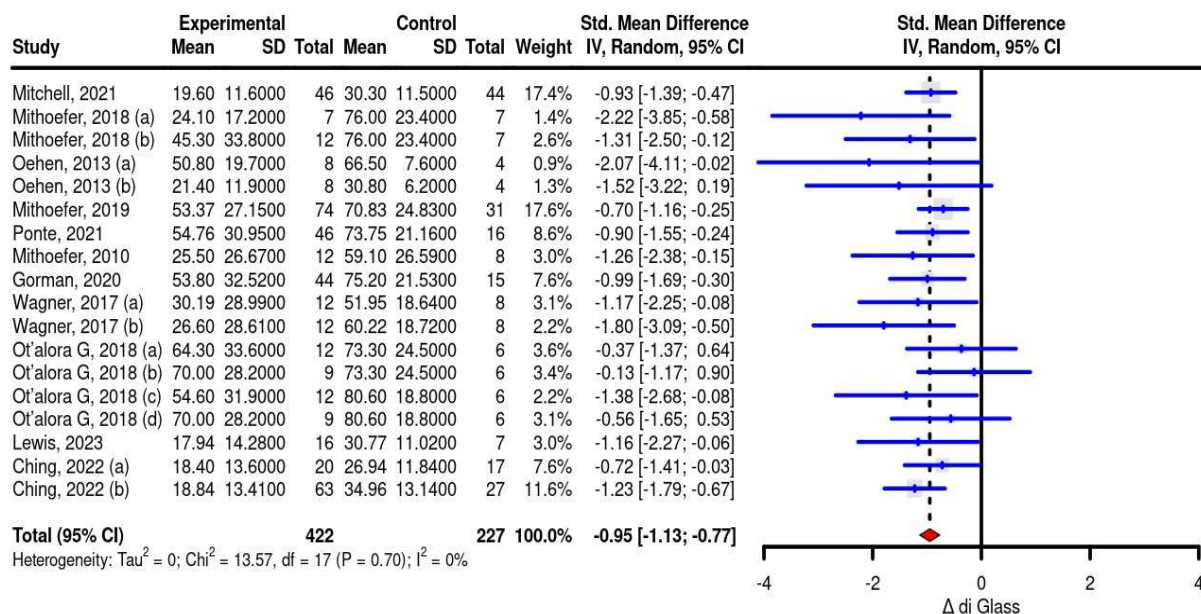


Fig 4.2: Forest plot

Nel thick forest plot (Fig 4.3), gli effetti trovati in ogni studio sono rappresentati da un punto rosso, il rispettivo intervallo di confidenza è rappresentato da una linea il cui spessore è in relazione al peso dello studio nella meta-analisi. Nuovamente, il Δ di Glass indica un effetto principale a favore del gruppo sperimentale. In conclusione, sulla base dei risultati presentati, sembra che l'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA sia più efficace rispetto all'approccio esclusivamente psicoterapeutico nel trattamento del PTSD.

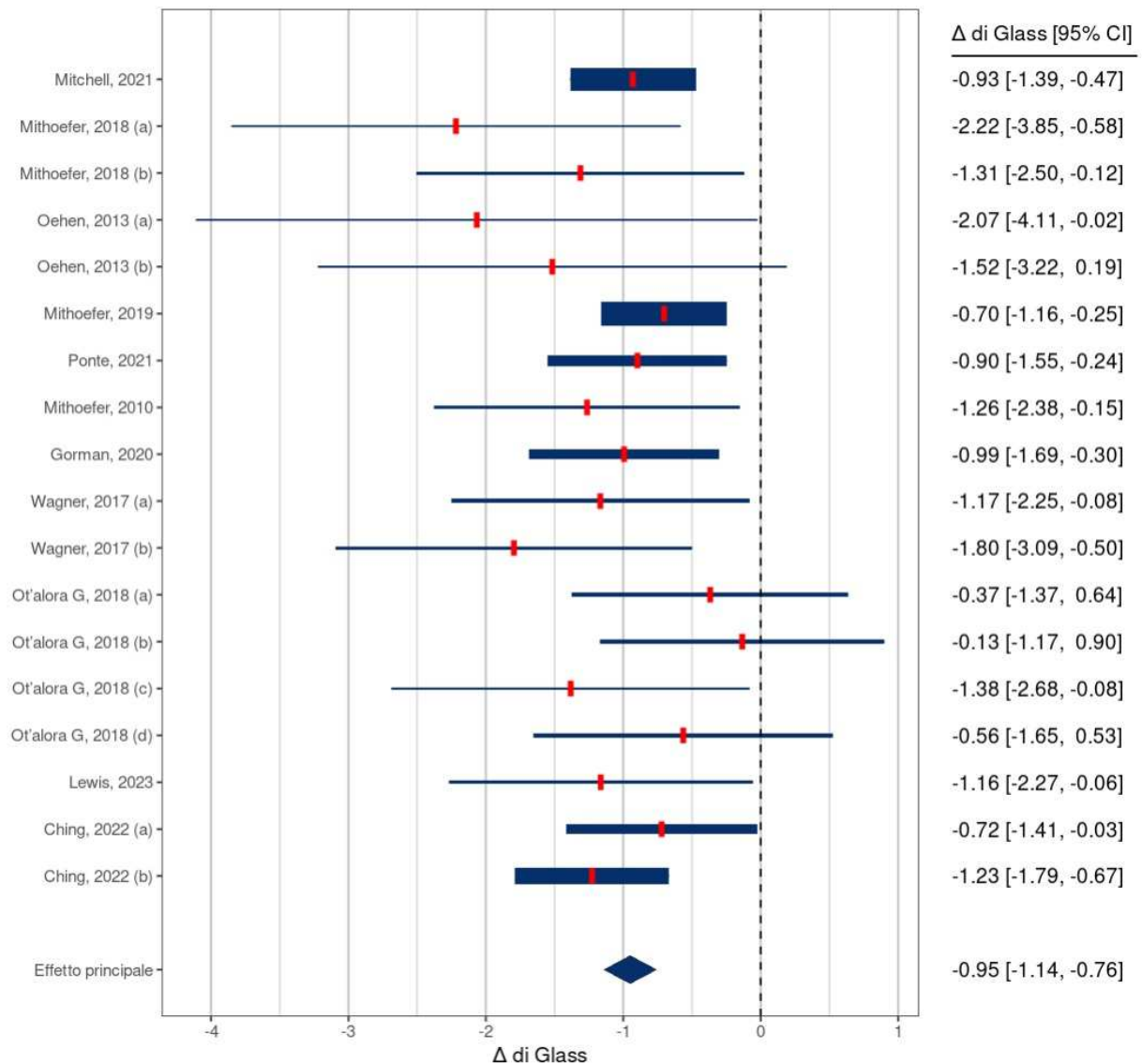


Fig 4.3: Thik forest plot

4.3.4 Bias di pubblicazione

Il **test di Pustejovsky** ($t = -0.68$; $p = 0.51$) suggerisce che non c'è evidenza significativa di asimmetria nel funnel plot, indicando che il rischio di bias sistematico o eterogeneità nei dati sembra essere basso. Il **test di Egger** ($t = -2.01$; $p = 0.06$) suggerisce che l'evidenza dell'asimmetria (che potrebbe essere dovuta a bias di pubblicazione o da altre fonti di bias) non è statisticamente significativa secondo la soglia convenzionale di 0.05.

In sintesi, i risultati dei test indicano che c'è una mancanza di evidenza sostanziale di bias sistematico nei dati, questo suggerisce che i risultati della meta-analisi potrebbero essere generalmente affidabili.

Nel funnel plot (Fig. 4.4), il contorno migliorato è quello dotato di spessore. La linea continua verticale è posta in corrispondenza dell'effetto principale e tutti gli studi cadono all'interno della regione definita dal triangolo ma in modo asimmetrico, suggerendo la presenza di un bias di pubblicazione; tuttavia, i test statistici (test di Pustejovsky e test di Egger) suggeriscono che questo non sia statisticamente significativo. Il contorno migliorato mette in relazione gli studi con un livello di significatività del 5%, gli studi all'esterno del contorno migliorato hanno un livello di significatività inferiore all'1%, gli studi all'interno del contorno migliorato hanno un livello di significatività maggiore del 5%. Gli studi che si posizionano sul contorno migliorato e al suo esterno hanno effetti sufficientemente elevati da essere interpretati come significativi, quindi interessanti per la ricerca. Vi sono solo quattro effetti (relativi a due studi) posti all'interno del contorno migliorato; quindi, potrebbero non essere stati individuati degli studi con effetti più piccoli e non significativi che non sono ritenuti sufficientemente interessanti per la pubblicazione.

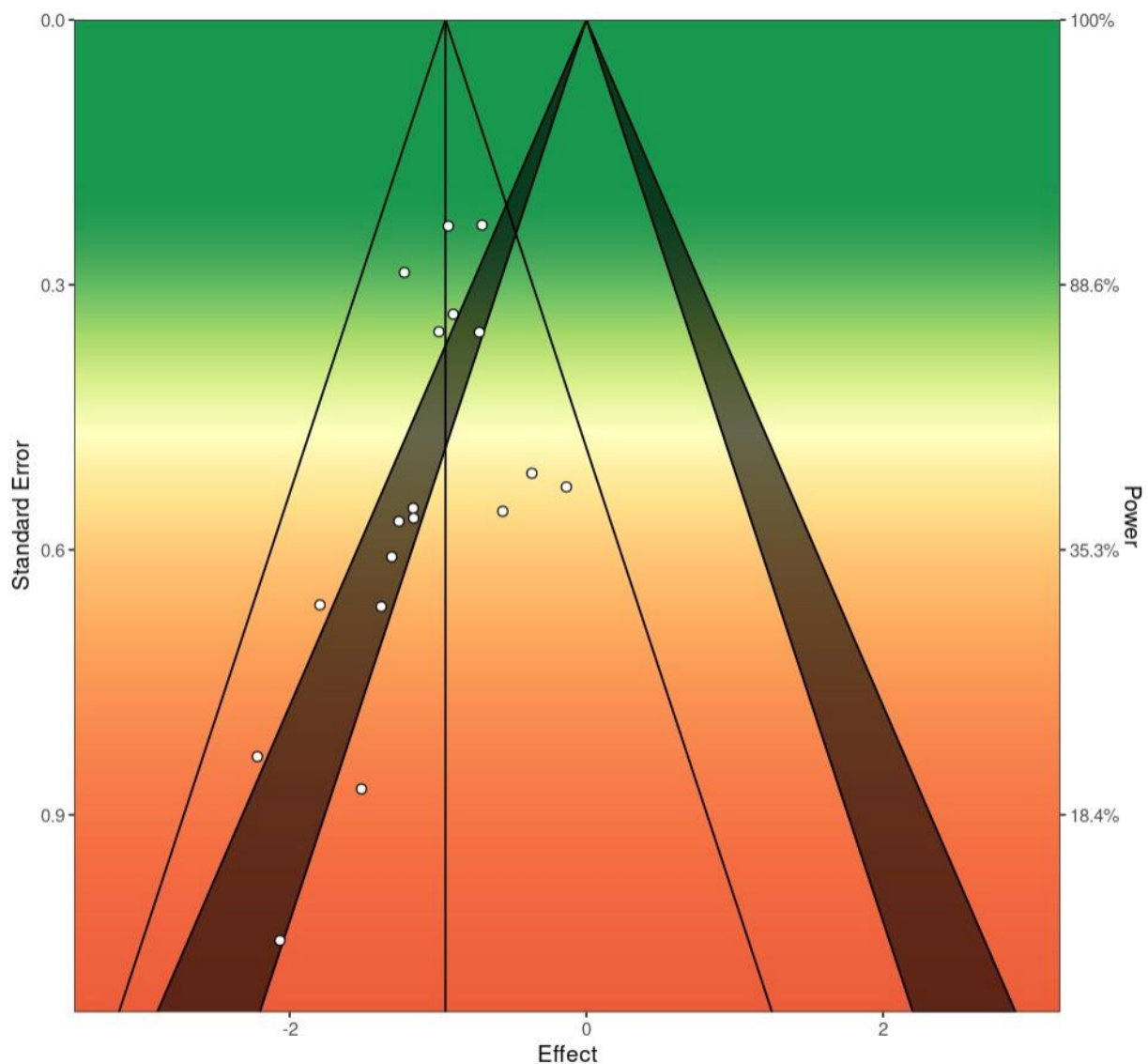


Fig 4.4: Funnel plot

4.3.5 Analisi per sottogruppi

Gli esiti dell'analisi per sottogruppi relativa al tipo di test che misura il PTSD (CAPS e NO-CAPS) forniscono ulteriori evidenze sull'efficacia dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA nei confronti dei diversi strumenti di valutazione dei sintomi del PTSD. Il sottogruppo CAPS ha un Δ di Glass uguale a -0.94 $[-1.13; -0.75]$. Nel caso del sottogruppo NO CAPS il Δ di Glass è uguale -1.52 $[-3.22; 0.19]$. Il sottogruppo NO CAPS ha un singolo studio

incluso ($N = 12$) e in questo caso, il Δ di Glass negativo suggerisce una maggiore efficacia della terapia con MDMA, ma l'intervallo di confidenza è ampio, indicando incertezza nell'efficacia del trattamento in base ai dati limitati disponibili. Il test per le differenze tra i sottogruppi indica che non ci sono differenze significative ($Q = 0.43$; $p = 0.51$) tra l'efficacia dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA nei confronti dei sintomi del PTSD misurati con CAPS rispetto a quelli misurati con strumenti diversi (NO CAPS). In sintesi, i risultati mostrano che l'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA sembra essere più efficace nel trattamento dei sintomi del PTSD misurati con il CAPS, mentre vi è incertezza riguardo all'efficacia nei confronti di altri strumenti di valutazione (NO CAPS) a causa dei dati limitati disponibili. Nonostante le differenze tra i sottogruppi, il test suggerisce che tali differenze non sono statisticamente significative.

L'analisi per sottogruppi relativa al tipo di placebo somministrato al gruppo di controllo (inattivo e attivo) indica che nel caso del sottogruppo con placebo inattivo, il trattamento con l'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA sembra essere più efficace nel ridurre i sintomi del PTSD rispetto al placebo attivo. Il Δ di Glass = -1.06 e l'intervallo di confidenza stretto [-1.30; -0.82] suggeriscono una marcata efficacia nel trattamento dei sintomi del PTSD nei pazienti trattati con MDMA rispetto a quelli che hanno ricevuto un placebo inattivo. Nel sottogruppo con placebo attivo, il Δ di Glass = -0.85 [-1.14; -0.56] indica una più evidente efficacia nel trattamento della sintomatologia traumatica. Il test per le differenze tra i sottogruppi suggerisce che non ci sono differenze statisticamente significative tra effetto del placebo inattivo rispetto al placebo attivo ($Q = 1.62$; $p = 0.20$). In conclusione, sia il placebo inattivo sia quello attivo sembrano essere meno efficaci dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA nel trattamento dei sintomi del PTSD (Fig.4.5).

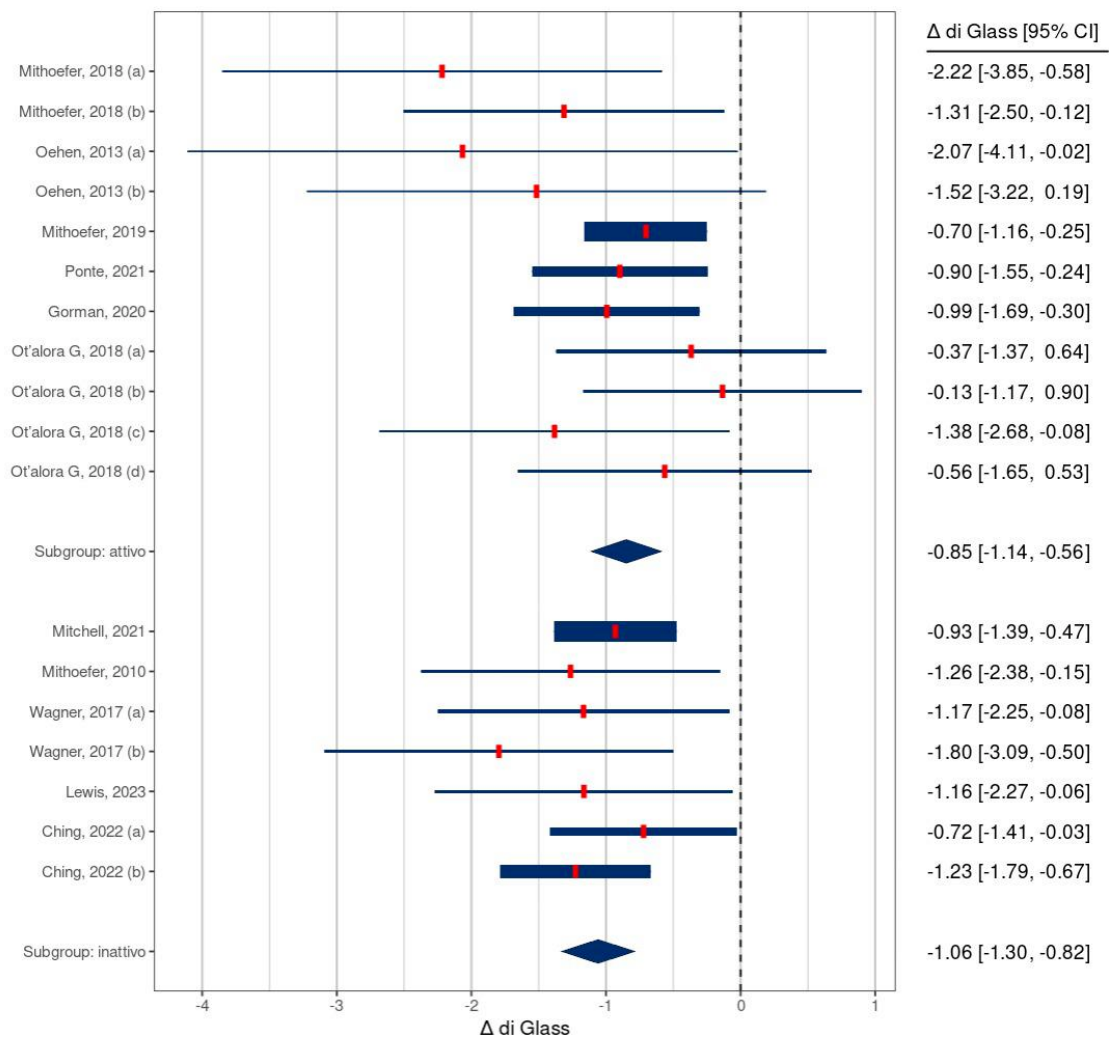


Fig. 4.5: Forest plot per sottogruppi in relazione al tipo di placebo. I diamanti relativi a ogni sottogruppo sono entrambi a sinistra della linea tratteggiata indicando che, indipendentemente dal sottogruppo, l'effetto è a favore del gruppo sperimentale.

L'analisi per sottogruppi si conclude con la valutazione relativa al tipo di risk of bias (basso e alto). Nel sottogruppo a basso risk of bias, L'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA sembra essere più efficace nel trattamento dei sintomi del PTSD. Il Δ di Glass (-0.94, [-1.14; -0.75]) suggerisce una marcata differenza in questo gruppo di studi con basso rischio di bias. Il sottogruppo ad alto risk of bias è viziato dal possedere un solo articolo, anche se l'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA sembra ancora essere efficace nel trattamento dei sintomi del PTSD ($\Delta = -1.16, [-2.27; -0.06]$). Il test per le differenze tra i sottogruppi ($Q = 0.15; p = 0.70$) suggerisce che non ci sono differenze statisticamente significative tra studi con basso risk of

bias e studi con alto risk of bias. In sintesi, i risultati indicano che l'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA sembra essere efficace nella terapia del PTSD, sia nei casi in cui il risk of bias è basso sia in quelli in cui è alto. Tuttavia, è importante considerare che l'incertezza potrebbe essere maggiore nei casi ad alto risk of bias a causa della limitata quantità di dati disponibili.

4.3.6 Meta-regressione

L'analisi della meta-regressione esamina la relazione tra l'effetto principale (l'efficacia dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA) e diverse variabili continue. In particolare, fornisce ulteriori informazioni sulla potenziale influenza di variabili specifiche sull'efficacia del trattamento.

La percentuale di donne nel gruppo sperimentale non sembra influenzare in modo significativo l'efficacia del trattamento. Il coefficiente positivo è vicino a zero ($m = 0.38$; $p = 0.65$) e suggerisce che non vi è una relazione sostanziale tra questa variabile e l'effetto principale. Anche l'età media nel gruppo sperimentale non sembra avere un impatto significativo sull'efficacia del trattamento ($m = 0$; $p = 0.96$).

La durata del PTSD nel gruppo sperimentale sembra avere un effetto modesto, ma non significativo sull'efficacia del trattamento ($m = 0.03$; $p = 0.09$).

La massima dose di MDMA somministrata al gruppo sperimentale sembra non influenzare in modo significativo l'efficacia del trattamento ($m = 0$; $p = 0.90$), come anche il numero di sessioni di terapia ($m = -0.15$; $p = 0.35$) e la durata in settimane della psicoterapia ($m = -0.01$; $p = 0.91$).

Complessivamente, i risultati della meta-regressione indicano che nessuna delle variabili esaminate ha un impatto significativo sull'efficacia dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato

da MDMA. Questo suggerisce che l'effetto principale potrebbe essere più robusto rispetto a variazioni nelle variabili analizzate. Tuttavia, è importante considerare che le conclusioni potrebbero dipendere anche dalla quantità di dati disponibili per ciascuna variabile e dalla specificità del contesto degli studi inclusi nella meta-analisi.

4.3.7 Importanza relativa dei moderatori

I risultati dell'analisi dell'importanza dei moderatori offrono un quadro dettagliato della relazione tra l'effetto principale dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA e le diverse variabili esaminate nella meta-analisi.

Tra i 64 modelli additivi valutati, il miglior modello è stato selezionato sulla base del criterio AICc. In particolare, il modello è quello che spiega l'effetto principale in relazione alla durata della diagnosi di PTSD (AICc = 23; weight = 0.54). Ciò significa che tra tutte le variabili esaminate, la durata del PTSD nel gruppo sperimentale sembra essere quella più rilevante per spiegare l'effetto principale dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA. La valutazione dell'importanza dei predittori mostra quanto ciascuna variabile contribuisce all'adeguatezza del modello. I risultati indicano che la durata del PTSD nel gruppo sperimentale è il predittore più importante (61.3%) seguito da: la percentuale di donne nel gruppo sperimentale (22.7%), l'età media nel gruppo sperimentale (21.8%), dal numero di sessioni di terapia (18.0%), la massima dose di MDMA somministrata (14.1%), e infine la durata in settimane del trattamento (12.3%). Una regola generale per considerare un predittore importante è quando il suo valore di importanza relativa è maggiore dell'80%: in questa meta-analisi va evidenziato che nessuna delle variabili supera questa soglia.

In sintesi, l'analisi dell'importanza dei moderatori evidenzia che, tra le variabili esaminate, la durata del PTSD nel gruppo sperimentale sembra essere il fattore più rilevante nell'influenzare l'effetto dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA (Fig. 4.6).

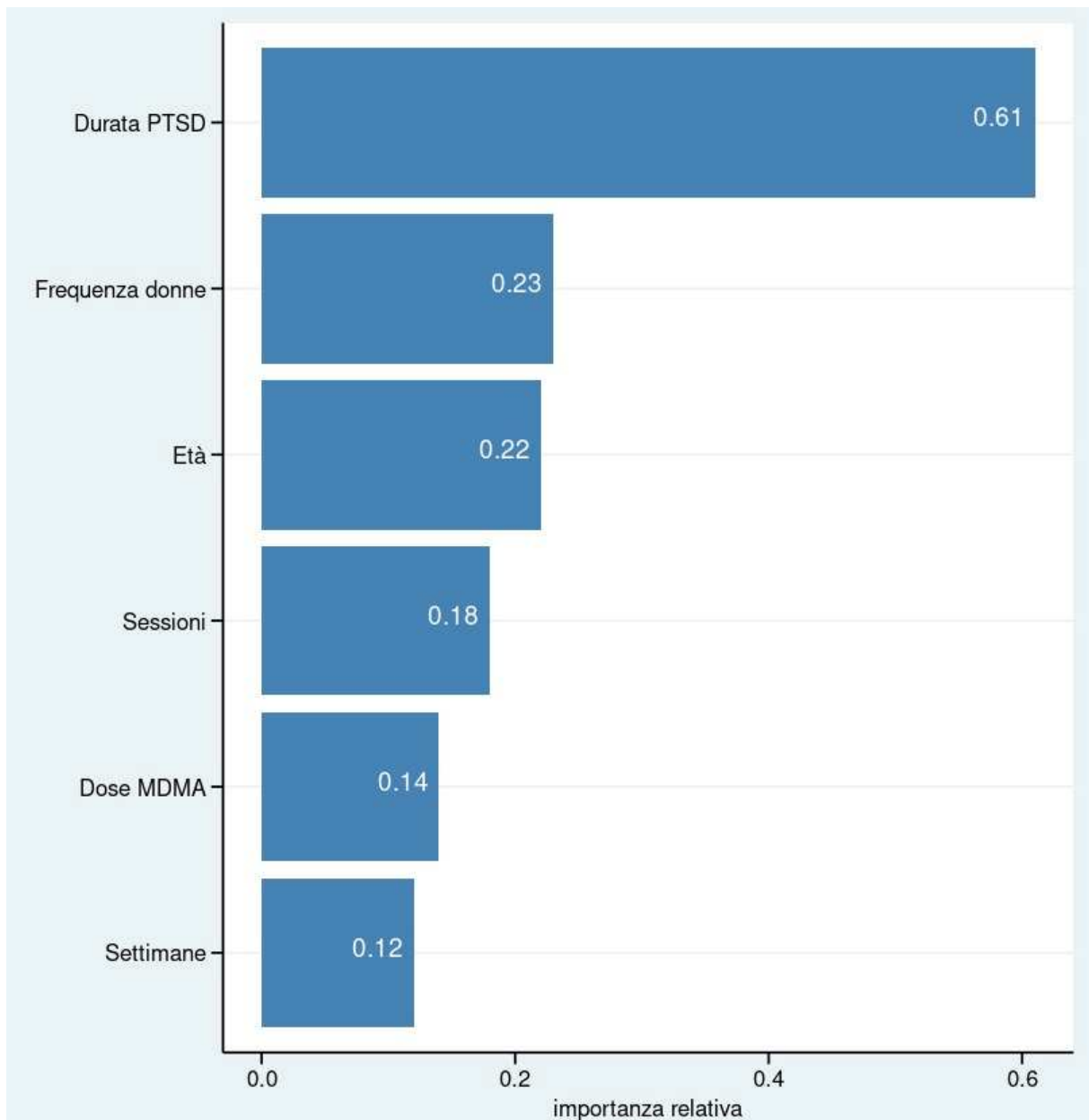


Fig 4.6: Barplot. Importanza dei moderatori

4.4 Discussione

La presente meta-analisi ha esplorato il panorama terapeutico emergente che coinvolge l'utilizzo della 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA) come coadiuvante alla psicoterapia nel trattamento del disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Questo studio si è proposto di approfondire un argomento che, nonostante l'interesse, è relativamente poco esplorato e in fase di sviluppo. L'obiettivo principale è stato quello di valutare se l'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA sia effettivamente più efficace di un approccio esclusivamente psicoterapeutico nella gestione dei sintomi del PTSD.

In un contesto in cui lo scetticismo culturale su questo campo di ricerca, la meta-analisi ha rappresentato uno sforzo per analizzare dati provenienti da un insieme di studi, al fine di trarre conclusioni fondate e aggiungere chiarezza a una tematica complessa. Le recenti esplosioni di interesse e l'aumento di pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato l'importanza di esplorare nuove opzioni terapeutiche, ma al contempo hanno anche rivelato la necessità di affrontare il problema con un rigore metodologico e critico (Feduccia et al., 2018; Mithoefer, 2017; Morgan, 2000).

A conferma di lavori precedenti (Danforth et al., 2018; Feduccia et al., 2019; Oehen 2013; Ot'alora 2018; Yensen et al., 1976) i risultati ottenuti da questa meta-analisi hanno indicato che l'approccio psicoterapeutico coadiuvato dall'uso di MDMA potrebbe rappresentare una prospettiva promettente nel trattamento del PTSD. L'analisi dei dati provenienti dai gruppi sperimentale e di controllo ha suggerito che l'uso di MDMA all'interno del contesto terapeutico sia significativamente migliore nel trattamento della sintomatologia da PTSD.

È degno di nota che, pur se emergenti come trattamento potenziale, l'uso di sostanze come l'MDMA richiede una rigorosa valutazione dei rischi e dei benefici, nonché un attento monitoraggio medico. Inoltre, il presente studio ha rilevato la necessità di ulteriori ricerche e di una maggiore numerosità campionaria per consolidare e confermare le conclusioni.

L'analisi dei moderatori non ha mostrato nessun parametro significativo, quello che presenta comunque il maggior peso è la durata del PTSD. È opportuno indagare con disegni di ricerca strutturati se questa variabile gioca un ruolo chiave nell'efficacia del trattamento. Tuttavia, anche altri fattori potrebbero ugualmente influire.

La meta-analisi presenta numerosi limiti. Il più evidente è relativo al fatto che la robustezza di questi risultati è influenzata da un campione ridotto. L'eterogeneità nulla, pur essendo un risultato interessante, non permette di valutare l'effetto di variabili categoriali e continue; infatti, non si sono avuti risultati statisticamente significativi in nessuno dei test di esplorazione dell'eterogeneità (analisi per sottogruppi, meta-regressione, analisi dell'importanza dei moderatori). È interessante notare che su 154 articoli ricavati dalla ricerca con parole chiave il 42% erano revisioni (qualitative o quantitative), dato che potrebbe indicare un maggiore interesse nel sintetizzare i dati della letteratura piuttosto che produrre letteratura sul tema. C'è da interrogarsi quali siano le problematiche che i ricercatori stanno incontrando nella possibilità di proporre questo tipo di studi.

Un ulteriore limite deriva dalla mancanza di standardizzazione nelle procedure metodologiche di conduzione delle ricerche longitudinali. Pur essendo importante che le ricerche adottino metodologie diverse nella somministrazione dei farmaci, nelle sessioni e nella durata della psicoterapia, è necessario che venga rispettato un protocollo che permetta di ridurre il bias quando si confrontano ricerche con la stessa procedura ma con variabili diverse (Mithoefer et al., 2017). C'è da sottolineare, inoltre, che nessuna delle ricerche ha indicato la tipologia di psicoterapia utilizzata.

CONCLUSIONI

Questa meta-analisi ha gettato luce sulla promettente prospettiva dell'approccio psicoterapeutico coadiuvato da MDMA nel trattamento del PTSD. La combinazione di questa sostanza psicoattiva con tecniche psicoterapeutiche ha mostrato potenziale nell'offrire una risposta terapeutica più efficace per coloro che soffrono di PTSD, un disturbo che spesso risulta resistente ai trattamenti tradizionali (Davidson et al., 1990 ; Feduccia et al., 2019; Kosten et al., 1991; Lerer et al., 1987; Reist et al., 1989). Tuttavia, è fondamentale non interpretare questi risultati come una conclusione definitiva. Mentre gli studi preliminari e le osservazioni cliniche suggeriscono chiaramente dei benefici, l'utilizzo di MDMA come coadiuvante in psicoterapia rimane un campo relativamente giovane di indagine scientifica. Pertanto, è essenziale avvicinarsi ai risultati con un grado di cautela, riconoscendo la necessità di studi più estesi e rigorosi per valutare in modo completo sia i benefici che i potenziali rischi di questo approccio terapeutico. Inoltre, è fondamentale approfondire la nostra comprensione dei meccanismi sottostanti all'effetto terapeutico della MDMA. Anche se si ipotizza che la sostanza possa facilitare un'esperienza terapeutica più profonda permettendo ai pazienti di accedere a traumi e ricordi in un ambiente controllato e supportivo, la chiara elucidazione di questi processi richiede ulteriori ricerche (Feduccia et al., 2019).

Infine, ci sono variabili che potrebbero influenzare l'efficacia di questo trattamento innovativo, come il dosaggio, la frequenza delle sessioni, le specifiche tecniche psicoterapeutiche impiegate, e le caratteristiche individuali dei pazienti. Questi fattori, tra gli altri, devono essere considerati attentamente in futuri studi, al fine di ottimizzare l'approccio e garantire il massimo beneficio terapeutico per i pazienti.

BIBLIOGRAFIA

Nota: Gli articoli contrassegnati con un asterisco () sono stati inclusi nella meta-analisi.*

- Abikoff, H., Alvir, J., Hong, G., Sukoff, R., Orazio, J., Solomon, S., & Saravay, S. (1987). Logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale: age and education norms and alternate-form reliability of two scoring systems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(4), 435-448. doi: <https://doi.org/10.1080/01688638708405063>
- Adamec, R. E. (1991). Partial kindling of the ventral hippocampus: Identification of changes in limbic physiology which accompany changes in feline aggression and defense. *Physiology & Behavior*, 49(3), 443-453. doi: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90263-N](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90263-N)
- Akiki, T. J., Averill, C. L., Wrocklage, K. M., Schweinsburg, B., Scott, J. C., Martini, B., Averill, L. A., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Abdallah, C. G. (2017). The association of PTSD symptom severity with localized hippocampus and amygdala abnormalities. *Chronic Stress*, 1. doi: <https://doi.org/10.1177/24705470177240>,.
- Akosile, W., Young, R., Lawford, B., Voisey, J., & Colquhoun, D. (2018). PTSD symptoms associated with myocardial infarction: practical clinical implications. *Australasian Psychiatry*, 26(1), 60-64. doi: <https://doi.org/10.1177/1039856217734738>
- Albucher, R. C., & Liberzon, I. (2002). Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *Journal of Psychiatric Research*, 36(6), 355-367. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00058-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00058-4)

- Alex, K. D., & Pehek, E. (2007). Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(2), 296-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.08.004>
- Allen, J. S., Damasio, H., & Grabowski, T. J. (2002). Normal neuroanatomical variation in the human brain: An MRI-volumetric study. *American Journal of Physical Anthropology*, 118(4), 341-358. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.10092>
- Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J., & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage*, 18(4), 880-894. doi: [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00034-X)
- American Psychiatric Association (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, First Edition (DSM-I)*. American Psychiatric Association. (trad. it.: *DSM-I Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Prima edizione.)
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, Revised (DSMIII-R)*. American Psychiatric Association. (trad. it.: *DSM-III-R. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Terza edizione, riveduta. Masson, 1988).
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. American Psychiatric Association. (trad. it.: *DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Quarta edizione. Milano: Masson, 1995).
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association (trad. it.: *DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Quarta edizione Milano: Masson, 2001).

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. American Psychiatric Association (trad. it : DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta edizione. Milano: Raffaello Cortina, 2014)
- Andreu, V., Mas, A., Bruguera, M., Salmerón, J. M., Moreno, V., Nogué, S., & Rodés, J. (1998). Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 29(3), 394-397. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80056-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80056-1)
- Andrews, B., Brewin, C. R., & Rose, S. (2003). Gender, social support, and PTSD in victims of violent crime. *Journal of Traumatic Stress*, 16, 421-427.
- Andrews, G. (2003). *The treatment of anxiety disorders: Clinician guides and patient manuals*. Cambridge University Press.
- Bailly, D. (1999). Neuropsychiatric disorders induced by MDMA (" Ecstasy"). *L'encephale*, 25(6), 595-602.
- Baker, D. G., Nievergelt, C. M., & O'Connor, D. T. (2012). Biomarkers of PTSD: neuropeptides and immune signaling. *Neuropharmacology*, 62(2), 663-673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.027>
- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *BMJ Mental Health*, 22(4), 153-160.
- Banos, R. M., Guillen, V., Quero, S., Garcia-Palacios, A., Alcaniz, M., & Botella, C. (2011). A virtual ~reality system for the treatment of stress-related disorders: A preliminary analysis of efficacy compared to a standard cognitive behavioral program. *International Journal of Human-Computer Studies*, 69(9),602–613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijhcs.2011.06.002>

- Barrios, L., Grison-Hernando, H., Boels, D., Bouquie, R., Monteil-Ganiere, C., & Clement, R. (2016). Death following ingestion of methylone. *International Journal of Legal Medicine*, 130, 381-385. doi: <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1212-4>
- Bartoli, F., Crocamo, C., Alamia, A., Amidani, F., Paggi, E., Pini, E., Clerici, M., & Carrí, G. (2015). Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10), 1253-1261.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Terapia cognitiva della depressione*. Bollati Boringhieri.
- Beck, C. (1997). MDMA—Die frühen Jahre. *Jahrbuch für Ethnomedizin und Bewusstseinsforschung*. 98, 95-125.
- Beck, J. S., (2013). *La Terapia Cognitivo-Comportamentale*. Astrolabio.
- Beck, J., & Morgan, P. A. (1986). Designer drug confusion: a focus on MDMA. *Journal of Drug Education*, 16(3), 287-302. doi: <https://doi.org/10.2190/TW2B-2P4A-KGUM-6102>
- Bedi, U. S., & Arora, R. (2007). Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *Journal of the National Medical Association*, 99(6), 642-649.
- Beneduce, R. (2010). *Archeologie del trauma. Un'antropologia del sottosuolo. Laterza* 1,218
- Bernardy, N. C., & Friedman, M. J. (2015). Psychopharmacological strategies in the management of posttraumatic stress disorder (PTSD): what have we learned? *Current Psychiatry Reports*, 17, 1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0564-2>
- Bernardy, N. C., & Friedman, M. J. (2017). Pharmacological management of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychology*, 14, 116-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.01.003>

- Bershad, A. K., Miller, M. A., Baggott, M. J., & de Wit, H. (2016). The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants? *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1248-1258. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811166663>
- Berthold, S. M., Mollica, R. F., Silove, D., Tay, A. K., Lavelle, J., & Lindert, J. (2019). The HTQ-5: revision of the Harvard Trauma Questionnaire for measuring torture, trauma and DSM-5 PTSD symptoms in refugee populations. *European Journal of Public Health*, 29(3), 468-474. doi: <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky256>
- Bhattachary, S., & Powell, J. H. (2001). Recreational use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or 'ecstasy': evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 31(4), 647-658. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291701003828>
- Biello, S. M., & Dafters, R. I. (2001). MDMA and fenfluramine alter the response of the circadian clock to a serotonin agonist in vitro. *Brain Research*, 920(1-2), 202-209. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03070-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03070-0)
- Bisson, J. I. (2007). Pharmacological treatment of post-traumatic stress disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13(2), 119-126. doi: <https://doi.org/10.1192/apt.bp.105.001909>
- Blake, D., Weathers, F., Nagy, L., Kaloupek, D., Klauminzer, G., Charney, D., & Keane, T. (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale (CAPS). *Journal of Trauma and Stress*, 8(1), 75-90.
- Bolsinger, J., Seifritz, E., Kleim, B., & Manoliu, A. (2018). Neuroimaging correlates of resilience to traumatic events — A comprehensive review. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 693 doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00693>
- Botella, C., García-Palacios, A., Guillen, V., Baños, R. M., Quero, S., & Alcaniz, M. (2010). An adaptive display for the treatment of diverse trauma PTSD victims.

Cyberpsychology, Behavior and Social Networking, 13(1), 67–71. doi:
<https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0353>

Bradley, C. S., Nygaard, I. E., Hillis, S. L., Torner, J. C., & Sadler, A. G. (2017). Longitudinal associations between mental health conditions and overactive bladder in women veterans. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(4), 430-e1. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.016>

Bremner, J. D. (2003). Functional neuroanatomical correlates of traumatic stress revisited 7 years later, this time with data. *Psychopharmacology Bulletin*, 37(2), 6-25.

Bremner, J. D., Innis, R. B., Salomon, R. M., Staib, L. H., Ng, C. K., Miller, H. L., Bronen, R. A., Krystal, J. H., Duncan, J., Rich, D., Price, L. H., Malison, R., Dey, H., Soufer, R., & Charney, D. S. (1997). Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion—induced depressive relapse. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 364-374. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830160092012

Bremner, J. D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J. H., Owens, M. J., Southwick, S. M., Nemeroff, C. B., & Charney, D. S. (1997). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154(5), 624-629. doi: [10.1176/ajp.154.5.624](https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.624)

Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., Delaney, R. C., McCarthy, G., Charney, D. S., & Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 152(7), 973-981. doi: [10.1176/ajp.152.7.973](https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.973)

Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R. B., & Charney, D. S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to

- childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23-32. doi [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00162-X):
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., Khan, S., Vaccarino, L. V., Soufer, R., Garg, P. K., Ng, C. K., Staib, L. H., Duncan, J. S., & Charney, D. S (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 924-932. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00162-X)
- Brewerton ,K.T., Brady, K.T., Killeen, T.K., , T., & Lucerini, S. (2000). Comorbidity of Psychiatric Disorders and Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 22-32.
- Brown, C., Taniguchi, G., & Yip, K. (1989). The monoamine oxidase inhibitor—tyramine interaction. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 29(6), 529-532. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03376.x>
- Callaway, C. W., Wing, L. L., & Geyer, M. A. (1990). Serotonin release contributes to the locomotor stimulant effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 254(2), 456-464.
- Cannon, W. B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 33(2), 356-372.
- Carhart-Harris, R. L., Murphy, K., Leech, R., Erritzoe, D., Wall, M. B., Ferguson, B., Williams, L. T. J., Roseman, L., Brugger, S., De Meer, I., Tanner, M., Tyacke, R., Wolff, K., Sethi, A., Bloomfield, M. A. P., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C., Newbould, R. D., ... & Nutt, D. J., (2015). The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level–dependent resting state

- functional connectivity. *Biological Psychiatry*, 78(8), 554-562. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.015>
- Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., Tanner, M., Bloomfield, M., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C. J., Newbould, R. D., Feilding, A., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(4), 527-540. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.015>
- Carmassi, C., Akiskal, H. S., Yong, S. S., Stratta, P., Calderani, E., Massimetti, E., Akiskal, K. K., Rossi, A., & Dell'Osso, L. (2013). Post-traumatic stress disorder in DSM-5: estimates of prevalence and criteria comparison versus DSM-IV-TR in a non-clinical sample of earthquake survivors. *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 843-848. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.020>
- Carmassi, C., Bertelloni, C. A., Massimetti, G., Miniati, M., Stratta, P., Rossi, A., & Dell, L. (2015). Impact of DSM-5 PTSD and gender on impaired eating behaviors in 512 Italian earthquake survivors. *Psychiatry Research*, 225(1-2), 64-69. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.008>
- Carmassi, C., Stratta, P., Massimetti, G., Bertelloni, C. A., Conversano, C., Cremone, I. M., Miccoli, M., Baggiani, A., Rossi, A., & Dell'Osso, L. (2014). New DSM-5 maladaptive symptoms in PTSD: gender differences and correlations with mood spectrum symptoms in a sample of high school students following survival of an earthquake. *Annals of General Psychiatry*, 18(4), 13-28.
- Carvalho, M., Carvalho, F., & Bastos, M. L. (2001). Is hyperthermia the triggering factor for hepatotoxicity induced by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)? An in vitro

- study using freshly isolated mouse hepatocytes. *Archives of Toxicology*, 74, 789-793.
doi: <https://doi.org/10.1007/s002040000200>
- Chalfant, A. M., Bryant, R. A., & Fulcher, G. (2004). Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of traumatic Stress*, 17, 423-428. doi: <https://doi.org/10.1023/B:JOTS.0000048955.65891.4c>
- *Ching, T. H., Williams, M. T., Wang, J. B., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2022). MDMA-assisted therapy for posttraumatic stress disorder: A pooled analysis of ethnoracial differences in efficacy and safety from two Phase 2 open-label lead-in trials and a Phase 3 randomized, blinded placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 36(8) 974-986. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811221104052>
- Chockalingam, R., Gott, B. M., & Conway, C. R. (2019). Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors: are they too old for a new look? *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*, 37-48.
- Cipriani, A., Williams, T., Nikolakopoulou, A., Salanti, G., Chaimani, A., Ipser, J., Cowen, P. J., Geddes, J. R., & Stein, D. J. (2018). Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychological Medicine*, 48(12), 1975-1984. doi: <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>
- Climko, R. P., Roehrich, H., Sweeney, D. R., & Al-Razi, J. (1987). Ecstasy: a review of MDMA and MDA. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 16(4), 359-372. doi: <https://doi.org/10.2190/DCRP-U22M-AUMD-D84H>
- Cohen, B. E., Maguen, S., Bertenthal, D., Shi, Y., Jacoby, V., & Seal, K. H. (2012). Reproductive and other health outcomes in Iraq and Afghanistan women veterans using VA health care: association with mental health diagnoses. *Women's Health Issues*, 22(5), e461-e471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.whi.2012.06.005>

- Cohen, R. S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19(7), 1137-1145. doi: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(95\)00231-6](https://doi.org/10.1016/0278-5846(95)00231-6)
- Colbron, S., Jones, M., & Biello, S. M. (2002). MDMA alters the response of the circadian clock to a photic and non-photoc stimulus. *Brain Research*, 956(1), 45-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03478-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03478-9)
- Cole, S. W., Nagaraja, A. S., Lutgendorf, S. K., Green, P. A., & Sood, A. K. (2015). Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 15(9), 563-572. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3978>
- Colombo, P. P., & Mantua, V. (2001). Il Disturbo Post-traumatico da Stress nella vita quotidiana. *Rivista di Psichiatria*, 36(2), 55-68.
- Connor, K. M., & Butterfield, M. I. (2003). Post traumatic stress disorder. *Focus*, 1(3), 247-262. doi: <https://doi.org/10.1176/foc.1.3.247>
- Coray, R. C., Zimmermann, J., Haug, A., Baumgartner, M. R., Steuer, A. E., Seifritz, E., Stock, A.-K., Beste, C., Cole, D. M., & Quednow, B. (2023). The functional connectome of 3, 4-methyldioxymethamphetamine-related declarative memory impairments. *Human Brain Mapping*, 44(15), 5079-5094. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.26438>
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population-based cohort study. *BMJ*, 343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>
- Cowen, P. J. (2010). Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychological Medicine*, 40(1), 1-4. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291709005558>
- Croft, R. J., Klugman, A., Baldeweg, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("ecstasy") users. *American*

- Journal of Psychiatry*, 158(10), 1687-1692. doi:
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1687>
- Crowell-Davis, S. L., & Murray, T. (2006). Tricyclic antidepressants. *Veterinary Psychopharmacology*, 179-206.
- Cubillos, S., Engmann, O., & Brancato, A. (2022). BDNF as a mediator of antidepressant response: recent advances and lifestyle interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14445. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214445>
- Curran, H. V. (2000). Is MDMA ('Ecstasy') neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology*, 42(1), 34-41. doi:
<https://doi.org/10.1159/000026668>
- D'Andrea, A., & Guardabascio, S. (2014). Psicofarmacologia e terapia oncologica. *Modelli per la mente*, 6(1), 49-69.
- Dai, W., Chen, L., Lai, Z., Li, Y., Wang, J., & Liu, A. (2016). The incidence of post-traumatic stress disorder among survivors after earthquakes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1-11 doi: [10.1186/s12888-016-0891-9](https://doi.org/10.1186/s12888-016-0891-9)
- Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Emerson, A. (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, 235(11), 3137-3148. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9>.
- Dar, K. J., & McBrien, M. E. (1996). MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy. *Intensive care Medicine*, 22, 995-996. doi:
<https://doi.org/10.1007/BF02044131>
- Davidson, J. (2015). Vintage treatments for PTSD: a reconsideration of tricyclic drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 264-269.

- Davidson, J., Kudler, H., Smith, R., Mahorney, S. L., Lipper, S., Hammett, E., Saunders, W. B., & Cavenar, J. O. Jr. (1990). Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 47(3), 259-266. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810150059010
- Davidson, J., Walker, J. I., & Kilts, C. (1987). A pilot study of phenelzine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 150(2), 252-255. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.150.2.252>
- Davies, O., Batajoo-Shrestha, B., Sosa-Popoteur, J., & Olibrice, M. (2014). Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA. *Heart & Lung*, 43(2), 117-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.11.009>
- Davison, D., & Parrott, A. C. (1997). Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 12(3), 221-226. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(199705/06\)12:3<221::AID-HUP854>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199705/06)12:3<221::AID-HUP854>3.0.CO;2-C)
- De Bellis, M. D., Lefter, L., Trickett, P. K., & Putnam, F. W. (1994). Urinary catecholamine excretion in sexually abused girls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33(3), 320-327. doi: <https://doi.org/10.1097/00004583-199403000-00004>
- De Jongh, A., Amann, B. L., Hofmann, A., Farrell, D., & Lee, C. W. (2019). The status of EMDR therapy in the treatment of posttraumatic stress disorder 30 years after its introduction. *Journal of EMDR Practice and Research*, 13(4), 261-269. doi: 10.1891/1933-3196.13.4.261
- De Jongh, A., Resick, P. A., Zoellner, L. A., van Minnen, A., Lee, C. W., Monson, C. M., Foa, E. B., Wheeler, K., ten Broeke, E., Feeny, N., Rauch, S. A. M., Chard, K. M., Mueser,

- K. T., Sloan, D. M., van der Gaag, M., Rothbaum, B. O., Neuner, F., de Roos, C., Hehenkamp, L. M. J., & Bicanic, I. A.E.. (2016). Critical analysis of the current treatment guidelines for complex PTSD in adults. *Depression and Anxiety*, 33(5), 359-369. doi: <https://doi.org/10.1002/da.22469>
- de Kloet, C. S., Vermetten, E., Bikker, A., Meulman, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Westenberg, H. G. M., & Heijnen, C. J. (2007). Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 12(5), 443-453.
- De Roos, C. J. A. M., Veenstra, A. C., de Jongh, A. D., den Hollander-Gijsman, M. E., Van der Wee, N. J. A., Zitman, F. G., & Van Rood, Y. R. (2010). Treatment of chronic phantom limb pain using a trauma-focused psychological approach. *Pain Research and Management*, 15, 65-71. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/981634>
- Debell, F., Fear, N. T., Head, M., Batt-Rawden, S., Greenberg, N., Wessely, S., & Goodwin, L. (2014). A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49, 1401-1425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0855-7>
- Dell'Osso, L., Stratta, P., Conversano, C., Massimetti, E., Akiskal, K. K., Akiskal, H. S., Rossi, A., & Carmassi, C. (2014). Lifetime mania is related to post-traumatic stress symptoms in high school students exposed to the 2009 L'Aquila earthquake. *Comprehensive Psychiatry*, 55(2), 357-362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.017>
- Della Pepa, C., & Eandi, M. (2003). Fluoxetina: profilo terapeutico e farmaco-economico di un prodotto generico. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways*, 4(3), 125-152. doi: <https://doi.org/10.7175/fe.v4i3.775>
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Rucci, P., Conversano, C., Shear, M. K., Calugi, S., Maser, J. D., Endicott, J., Fagiolini, A., & Cassano, G. B. (2009). A multidimensional spectrum

- approach to post-traumatic stress disorder: comparison between the Structured Clinical Interview for Trauma and Loss Spectrum (SCI-TALS) and the Self-Report instrument (TALS-SR). *Comprehensive Psychiatry*, 50(5), 485-490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.006>
- Dell'Osso, L., Shear, M. K., Carmassi, C., Rucci, P., Maser, J. D., Frank, E., Endicott, J., Loretto, L., Altamura, A. C., Carpiniello, B., Perris, F., Conversano, C., Ciapparelli, A., Carlini, M., Sarno, N., & Cassano, G. B. (2008). Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for the Trauma and Loss Spectrum (SCI-TALS). *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 4(1), 1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-0179-4-2>
- Difede, J., Cukor, J., Jayasinghe, N., Patt, I., Jedel, S., Spielman, L., Giosan, C., & Hoffman, H. G. (2007). Virtual reality exposure therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder following September 11, 2001. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 1639. doi 10.4088/JCP.v68n1102
- DiMauro, J., Carter, S., Folk, J. B., & Kashdan, T. B. (2014). A historical review of trauma-related diagnoses to reconsider the heterogeneity of PTSD. *Journal of Anxiety Disorders*, 28(8), 774-786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.09.002>
- Dingemans, J., Guentert, T., Gieschke, R., & Stabl, M. (1996). Modification of the cardiovascular effects of ephedrine by the reversible monoamine oxidase A-inhibitor moclobemide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 28(6), 856-861. doi: <https://doi.org/10.1097/00005344-199612000-00017>
- Donati, R. J., & Rasenick, M. M. (2003). G protein signaling and the molecular basis of antidepressant action. *Life Sciences*, 73(1), 1-17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00249-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00249-2)

- Ehlers, A., & Clark, D. (2003). Early psychological interventions for adult survivors of trauma: A review. *Biological Psychiatry*, 53(9), 817-826. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01812-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01812-7)
- Ellis A. (1962). *Reason and emotion in psychotherapy*. Lyle Stuart [Tr. It : *Ragione ed emozione in psicoterapia*. 1989. Astrolabio].
- Ellis, A. J., Wendon, J. A., Portmann, B., & Williams, R. (1996). Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut*, 38(3), 454-458. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.38.3.454>
- EMDR Italia (2021). *Cosa si intende per trauma psicologico?* Disponibile presso <https://emdr.it/index.php/trauma/>
- Esse, K., Fossati-Bellani, M., Traylor, A., & Martin-Schild, S. (2011). Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain and Behavior*, 1(1), 44-54. doi:
- Evenden, J. (1999). Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *Journal of Psychopharmacology*, 13(2), 180-192. doi: <https://doi.org/10.1177/026988119901300211>
- Eytan, A., Ge x-Fabry, M., Toscani, L., Deroo, L., Loutan, L., & Bovier, P. A. (2004). Determinants of postconflict symptoms in Albanian Kosovars. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(10), 664-671. doi: 10.1097/01.nmd.0000142029.96703.57
- Fagundes, C. P., Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain, Behavior, and Immunity*, 27, 8-12.
- Farooqui, M., Quadri, S. A., Suriya, S. S., Khan, M. A., Ovais, M., Sohail, Z., Shoaib, S., Tohid, H., & Hassan, M. (2017). Posttraumatic stress disorder: a serious post-earthquake complication. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39, 135-143. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0029>

- Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *84*(2), 72-81. doi: <https://doi.org/10.1159/000370338>
- Feduccia, A. A., & Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *84*, 221-228 doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003>
- Feduccia, A. A., Holland, J., & Mithoefer, M. C. (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology*, *235*(2), 561-571. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4779-2>
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2019). Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 650. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00650>
- Fernandez, I., Maslovaric, G., & Galvagni, M. V. (2011). *Traumi psicologici, ferite dell'anima: il contributo della terapia con EMDR*. Liguori.
- Fischer, H. S., Zernig, G., Schatz, D. S., Humpel, C., & Saria, A. (2000). MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *European Journal of Neuroscience*, *12*(4), 1385-1390. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00004.x>
- Fisher, J. (1999). The work of stabilization in trauma treatment. *Trauma Center Lecture Series*, 1-13.

- Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, 99(1), 20. doi: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.99.1.20>
- Foa, E. B., & Rauch, S. A. (2004). Cognitive changes during prolonged exposure versus prolonged exposure plus cognitive restructuring in female assault survivors with posttraumatic stress disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 879. doi: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.5.879>
- Foa, E. B., & Rothbaum, B. O. (2001). *Treating the trauma of rape: Cognitive-behavioral therapy for PTSD*. Guilford Press.
- Foa, E. B., Cashman, L., Jaycox, L., & Perry, K. (1995). *Posttraumatic diagnostic scale. Assessment of partner violence: A handbook for researchers and practitioners*. APA Psyc Tests. doi: <https://doi.org/10.1037/t02485-000>
- Fonsart, J., Menet, M.-C., Declèves, X., Galons, H., Crété, D., Debray, M., Scherrmann, J.M., & Noble, F. (2008). Sprague–Dawley rats display metabolism-mediated sex differences in the acute toxicity of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Toxicology and applied pharmacology*, 230(1), 117-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.02.004>
- Frank, J. B., Kosten, T. R., Giller Jr, E. L., & Dan, E. (1988). A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 145(10), 1289-1291. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1289>
- Freudenmann, R. W. (2005). "Ecstasy" – die Droge der Techno-Generation. *Nervenheilkunde*, 24(07), 557-572. doi: 10.1055/s-0038-1629999
- Freudenmann, R. W., Öxler, F., & Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original

- documents. *Addiction*, 101(9), 1241-1245. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x>
- Frewen, P. A., Pain, C., Dozois, D. J., & Lanius, R. A. (2006). Alexithymia in PTSD: psychometric and fMRI studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 397-400. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1364.029>
- Frueh, B. C, Hamner, M. B., & Robert, S. (2004). Treatment-resistant posttraumatic stress disorder: strategies for intervention. *CNS Spectrums*, 9(10), 740-752. doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852900022380>
- Fu, S.S., McFall, M., Saxon, A.J., Beckham, J.C., Carmody, T.P., Baker, D.G., & Joseph, A.M. (2007). Post- traumatic stress disorder and smoking: a systematic review. *Nicotine and Tobacco Research*, 9(11), 1071-1084. doi: <https://doi.org/10.1080/14622200701488418>
- Gamito, P., Oliveira, J., Rosa, P., Morais, D., Duarte, N., Oliveira, S., & Saraiva, T. (2010). PTSD elderly war veterans: A clinical controlled pilot study. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 13, 43–48. doi: <https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0237>
- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 388-395. doi: [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00130-5)
- Gerra, G. , Bassignana, S. , Zaimovic, A. , Moi, G. , Bussandri, M. , Caccavari, R. , Brambilla, F. , & Molina, E. (2003). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses to stress in subjects with 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (‘ecstasy’) use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Research*, 120(2), 115-124. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00175-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00175-6)

- GlaxoSmithKline (2001). *Paxil (paroxetine). Package insert*. Brentwood. Disponibile presso https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-031S029.pdf.
- Goracci, A., Valdagno, M., Maltinti, E., Sillari, S., & Fagiolini, A. (2015). Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura. *Rivista di Psichiatria*, 50(3), 118-126. doi: [10.1708/1910.20792](https://doi.org/10.1708/1910.20792)
- *Gorman, I., Belser, A. B., Jerome, L., Hennigan, C., Shechet, B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Feduccia, A. A (2020). Posttraumatic growth after MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 33(2), 161-170. doi: <https://doi.org/10.1002/jts.22479>
- Gough, B., Ali, S. F., Slikker Jr, W., & Holson, R. R. (1991). Acute effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39(3), 619-623. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90137-Q](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90137-Q)
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*, 101(3), 348-361. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01314.x>
- Grant, M., & Threlfo, C. (2002). EMDR in the treatment of chronic pain. *Journal of Clinical Psychology*, 58(12), 1505-1520. doi: <https://doi.org/10.1002/jclp.10101>
- Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., O'Shea, E., & Colado, M. I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacological Reviews*, 55(3), 463-508. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.55.3.3>

- Griffin, M. G., Resick, P. A., & Yehuda, R. (2005). Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. *American Journal of Psychiatry*, *162*(6), 1192-1199. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1192>
- Grob, C. S., Poland, R. E., Chang, L., & Ernst, T. (1995). Psychobiologic effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behavioural Brain Research*, *73*(1-2), 103-107. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00078-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00078-2)
- Gudelsky, G. A., & Yamamoto, B. K. (2008). Actions of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *90*(2), 198-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.10.003>
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., Orr, S. P., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W., & Pitman, R. K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *40*(11), 1091-1099. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00229-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00229-6)
- Hackmann, A., Ehlers, A., Speckens, A., & Clark, D. M. (2004). Characteristics and content of intrusive memories in PTSD and their changes with treatment. *Journal of Traumatic*, *17*(3), 231-240. doi: <https://doi.org/10.1023/B:JOTS.0000029266.88369.fd>
- Hall, A. P., & Henry, J. A. (2006). Acute toxic effects of 'Ecstasy'(MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *96*(6), 678-685. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/ael078>
- Hall, K. S., Hoerster, K. D., & Yancy Jr, W. S. (2015). Post-traumatic stress disorder, physical activity, and eating behaviors. *Epidemiologic reviews*, *37*(1), 103-115. doi: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxu011>

- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. D. (2019). *dmetar: Companion R package for the guide 'doing meta-analysis in R*. Disponibile presso: <https://dmetar.protectlab.org/>
- Hartwig, A. C. (1991). Peripheral beta-endorphin and pain modulation. *Anesthesia progress, 38*(3), 75-78.
- Hase, M., Balmaceda, U. M., Ostacoli, L., Liebermann, P., & Hofmann, A. (2017). The AIP model of EMDR therapy and pathogenic memories. *Frontiers in Psychology, 8*, 1578. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01578>
- Heerwig, J. A., & Conley, D. (2013). The causal effects of Vietnam-era military service on post-war family dynamics. *Social Science Research, 42*(2), 299-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2012.11.003>
- Heim, C., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1997). Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology Bulletin, 33*(2), 185.
- Hensley, B. J. (2012). Getting past your past: take control of your life with self-help techniques from EMDR therapy. *Journal of EMDR Practice and Research, 6*(3), 155-156.
- Hesbacher, P. T., Rickels, K., Morris, R. J., Newman, H., & Rosenfeld, H. (1980). Psychiatric illness in family practice. *Journal of Clinical Psychiatry, 41*(1), 6-10.
- Hetrick, S. E., Purcell, R., Garner, B., & Parslow, R. (2010). Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews, (7)*. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007316.pub2>
- Hicks, J. K., Sangkuhl, K., Swen, J. J., Ellingrod, V. L., Müller, D. J., Shimoda, K., Bishop, J. R., Kharasch, E. D., Skaar, T. C., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Stingl, J. C. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation

- Consortium Guideline (CPIC®) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(1), 37-44. doi:[10.1002/cpt.597](https://doi.org/10.1002/cpt.597)
- Hondebrink, L., Meulenbelt, J., Rietjens, S. J., Meijer, M., & Westerink, R. H. (2012). Methamphetamine, amphetamine, MDMA ('ecstasy'), MDA and mCPP modulate electrical and cholinergic input in PC12 cells. *Neurotoxicology*, 33(2), 255-260. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.09.003>
- Hopwood, M., & Howard, S. (2003). Post-traumatic stress disorder: a brief overview. *Australian Family Physician*, 32(9).
- Horowitz, M.A., & Taylor, D. (2019). Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry*, 6(6), 538-546. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)
- Hoskins, M., Pearce, J., Bethell, A., Dankova, L., Barbui, C., Tol, W. A., van Ommeren, M., de Jong, J., Seedat, S., Chen, H., & Bisson, J. I. (2015). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 206(2), 93-100. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
- Howard, J. T., Sosnov, J. A., Janak, J. C., Gundlapalli, A. V., Pettey, W. B., Walker, L. E., & Stewart, I. J. (2018). Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension*, 71(5), 824-832. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496>
- Hunt, G. E., McGregor, I. S., Cornish, J. L., & Callaghan, P. D. (2011). MDMA-induced c-Fos expression in oxytocin-containing neurons is blocked by pretreatment with the 5-HT-1A receptor antagonist WAY 100635. *Brain Research Bulletin*, 86(1-2), 65-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.06.011>

- Hunt, J. C., Chesney, S. A., Jorgensen, T. D., Schumann, N. R., & deRoon-Cassini, T. A. (2018). Exploring the gold-standard: Evidence for a two-factor model of the Clinician Administered PTSD Scale for the DSM–5. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *10*(5), 551-558.
- Itoh, M., Ujiie, Y., Nagae, N., Niwa, M., Kamo, T., Lin, M., Hirohata, S., & Kim, Y. (2017). The Japanese version of the Posttraumatic Diagnostic Scale: Validity in participants with and without traumatic experiences. *Asian Journal of Psychiatry*, *25*, 1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.09.006>
- Jager, G., de Win, M. M., Vervaeke, H. K., Schilt, T., Kahn, R. S., van den Brink, W., van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2007). Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology*, *193*, 403-414. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0792-1>
- Jain, K. M., Davey-Rothwell, M., Crossnohere, N. L., & Latkin, C. A. (2018). Post-traumatic stress disorder, neighborhood residency and satisfaction, and social network characteristics among underserved women in Baltimore, Maryland. *Women's Health Issues*, *28*(3), 273-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.whi.2018.02.004>
- Jean, A., Conductier, G., Manrique, C., Bouras, C., Berta, P., Hen, R., Charnay, Y., Bockaert, J., & Compan, V. (2007). Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT₄ receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(41), 16335-16340. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0701471104>
- Jensen, C. F., Keller, T. W., Peskind, E. R., McFall, M. E., Veith, R. C., Martin, D., Wilkinson, C. W., & Raskind, M. A. (1997). Behavioral and neuroendocrine responses to sodium lactate infusion in subjects with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *154*(2), 266-268. doi: [10.1176/ajp.154.2.266](https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.266)

- Jezova, D., & Vidas, M. (1988). Apomorphine injection stimulates β -endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol release in healthy man. *Psychoneuroendocrinology*, 13(6), 479-485. doi: [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(88\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0306-4530(88)90033-9)
- Johnson, M., Hanson, G. R., & Gibb, J. W. (1989). Effect of MK-801 on the decrease in tryptophan hydroxylase induced by methamphetamine and its methylenedioxy analog. *European Journal of Pharmacology*, 165(2-3), 315-318. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90728-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90728-0)
- Jones, K. B., Mollano, A. V., Morcuende, J. A., Cooper, R. R., & Saltzman, C. L. (2004). Bone and brain: a review of neural, hormonal, and musculoskeletal connections. *The Iowa Orthopaedic Journal*, 24, 123-132.
- Kalant, H. (2001). The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, 165(7), 917-928. PMID: [PMC81503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1181503/)
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill.
- Karlsen, S. N., Spigset, O., & Slørdal, L. (2008). The dark side of ecstasy: neuropsychiatric symptoms after exposure to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102(1), 15-24. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00159.x>
- Keller, S. M., Zoellner, L. A., & Feeny, N. C. (2010). Understanding factors associated with early therapeutic alliance in PTSD treatment: adherence, childhood sexual abuse history, and social support. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(6), 974. doi: <https://doi.org/10.1037/a0020758>
- Kessler, R. C. (2000). Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 4-14.

- Kessler, R.C. (2006). Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(Suppl. 5), 4-14.
- Kobeissy, F. H., Jeung, J. A., Warren, M. W., Geier, J. E., & Gold, M. S. (2008). *Preclinical Study*: Changes in leptin, ghrelin, growth hormone and neuropeptide-Y after an acute model of MDMA and methamphetamine exposure in rats. *Addiction Biology*, 13(1), 15-25. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2007.00083.x>
- Koch, S., & Galloway, M. P. (1997). MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *Journal of Neural Transmission*, 104, 135-146. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01273176>
- Kossmeier, M., Tran, U. S., & Voracek, M. (2020). Charting the landscape of graphical displays for meta-analysis and systematic reviews: a comprehensive review, taxonomy, and feature analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 20(1), 1-24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-0911-9>
- Kosten, T. R., Frank, J. B., Dan, E., McDougale, C. J., & Giller, E. L. (1991). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(6), 366-370. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-199106000-00011>
- Kosten, T. R., Mason, J. W., Giller, E. L., Ostroff, R. B., & Harkness, L. (1987). Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 12(1), 13-20. doi: [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(87\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(87)90017-5)
- Kronish, I. M., Edmondson, D., Goldfinger, J. Z., Fei, K., & Horowitz, C. R. (2012). Posttraumatic stress disorder and adherence to medications in survivors of strokes and transient ischemic attacks. *Stroke*, 43(8), 2192-2197. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.655209>

- Kun, P., Chen, X., Han, S., Gong, X., Chen, M., Zhang, W., & Yao, L. (2009). Prevalence of post-traumatic stress disorder in Sichuan Province, China after the 2008 Wenchuan earthquake. *Public Health, 123*(11), 703-707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2009.09.017>
- Kuypers, K. P., de la Torre, R., Farre, M., Yubero-Lahoz, S., Dziobek, I., Van den Bos, W., & Ramaekers, J. G. (2014). No evidence that MDMA-induced enhancement of emotional empathy is related to peripheral oxytocin levels or 5-HT1a receptor activation. *PLoS One, 9*(6). doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100719>
- Laifenfeld, D., Karry, R., Grauer, E., Klein, E., & Ben-Shachar, D. (2005). Antidepressants and prolonged stress in rats modulate CAM-L1, laminin, and pCREB, implicated in neuronal plasticity. *Neurobiology of Disease, 20*(2), 432-441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.03.023>
- Lawrence, M. S., & Sapolsky, R. M. (1994). Glucocorticoids accelerate ATP loss following metabolic insults in cultured hippocampal neurons. *Brain Research, 646*(2), 303-306. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90094-9)
- LeDoux, J. (2015). *Ansia. Come il cervello ci aiuta a capirla*. Raffaello Cortina.
- LeDoux, J. (2018). *Abbiamo equivocato i concetti di paura e ansia? PNEI Review*, 2, 5-21. doi: [10.3280/PNEI2018-002001](https://doi.org/10.3280/PNEI2018-002001)
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal of Psychiatry, 173*(11), 1083-1093. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.16.16030353>
- Lerer, B., Bleich, A., Kotler, M., Garb, R., Hertzberg, M., & Levin, B. (1987). Posttraumatic stress disorder in Israeli combat veterans: effect of phenelzine treatment. *Archives of General Psychiatry, 44*(11), 976-981. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800230056010

- *Lewis, C. R., Tafur, J., Spencer, S., Green, J. M., Harrison, C., Kelmendi, B., Rabin, D. M., Yehuda, R., Yazar-Klosinski, B., & Cahn, B. R. (2023). Pilot study suggests DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) is associated with MDMA-assisted therapy treatment response for severe PTSD. *Frontiers in Psychiatry, 14*, 101. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.959590>
- Li, Y. C., Wang, F. M., Pan, Y., Qiang, L. Q., Cheng, G., Zhang, W. Y., & Kong, L. D. (2009). Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 33*(3), 435-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.01.006>
- Liechti, M. E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology, 154*, 161-168. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130000648>
- Linehan, M. (2014). *DBT? Skills training manual*. Guilford Publications.
- Lo Iacono G. (2005). Introduzione alla psicoterapia del disturbo post-traumatico di stress / DPTS. *Cognitivismo Clinico, 2*(2), 171-194
- Lo, C. K. L., Mertz, D., & Loeb, M. (2014). Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Medical Research Methodology, 14*, 1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- Loeb, C., & Poggio, G. F. (2002). Conscious Experience. *Neural Substrates of Memory, Affective Functions, and Conscious Experience, 166*(1), 51-81. doi: [10.1007/978-3-642-59432-8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59432-8)
- Lopez M. (2014). The temporal structure of the self. *Acta Philosophica: Rivista Internazionale di Filosofia, 23*(2), 289-310.

- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563-1586. doi: <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Lowinson, J. H. (Ed.). (2005). *Substance abuse: A comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Luchini, C., Stubbs, B., Solmi, M., & Veronese, N. (2017). Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World Journal of Meta-Analysis*, 5(4), 80-84. doi: <https://doi.org/10.13105/wjma.v5.i4.80>
- Malpass, A., White, J. M., Irvine, R. J., Somogyi, A. A., & Bochner, F. (1999). Acute toxicity of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Sprague–Dawley and Dark Agouti rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64(1), 29-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00116-1)
- Mann, J. J., Wateraux, C., Haas, G. L., & Malone, K. M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American journal of Psychiatry*, 156(2), 181-189. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181>
- Marx, B.P., & Sloan, M.D. (2005). Peritraumatic dissociation and experiential avoidance as predictors of posttraumatic stress symptomatology. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 569–583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.04.004>
- Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., & Harkness, L. (1988). Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 176(8), 498-502. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-198808000-00008>
- Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., Ostroff, R. B., & Podd, L. (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174(3), 145-149. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-198603000-00003>

- Mathew, B., Mathew, G. E., Suresh, J., Ucar, G., Sasidharan, R., Anbazhagan, S., Vilapurathu, J. K., & Jayaprakash, V. (2016). Monoamine oxidase inhibitors: Perspective design for the treatment of depression and neurological disorders. *Current Enzyme Inhibition, 12*(2), 115-122.
- Mayers, A. G., & Baldwin, D. S. (2005). Antidepressants and their effect on sleep. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 20*(8), 533-559. doi: <https://doi.org/10.1002/hup.726>
- McCann, D. L. (1992). Post-traumatic stress disorder due to devastating burns overcome by a single session of eye movement desensitization. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 23*(4), 319-323. doi: [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(92\)90055-N](https://doi.org/10.1016/0005-7916(92)90055-N)
- McCann, U. D., Mertl, M., Eligulashvili, V., & Ricaurte, G. A. (1999). Cognitive performance in (±) 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study. *Psychopharmacology, 143*, 417-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130050967>
- McCann, U. D., Sgambati, F. P., Schwartz, A. R., & Ricaurte, G. A. (2009). Sleep apnea in young abstinent recreational MDMA ("ecstasy") consumers. *Neurology, 73*(23), 2011-2017. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c51a62>
- McDevitt-Murphy, M. E., Williams, J. L., Bracken, K. L., Fields, J. A., Monahan, C. J., & Murphy, J. G. (2010). PTSD symptoms, hazardous drinking, and health functioning among US OEF and OIF veterans presenting to primary care. *Journal of Traumatic Stress, 23*(1), 108-111. doi: <https://doi.org/10.1002/jts.20482>
- McGregor, I. S., Gurtman, C. G., Morley, K. C., Clemens, K. J., Blokland, A., Li, K. M., Cornish, J. L., & Hunt, G. E. (2003). Increased anxiety and "depressive" symptoms

- months after MDMA ("ecstasy") in rats: drug-induced hyperthermia does not predict long-term outcomes. *Psychopharmacology*, *168*, 465-474.
- McLay, R. N., McBrien, C., Wiederhold, M. D., & Wiederhold, B. K. (2010). Exposure therapy with and without virtual reality to treat PTSD while in the combat theater: A parallel case series. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *13*, (1) 37–42. doi: <https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0346>
- McLay, R. N., Wood, D. P., Webb-Murphy, J. A., Spira, J. L., Wiederhold, M. D., Pyne, J. M., & Wiederhold, B. K. (2011). A randomized, controlled trial of virtual reality-graded exposure therapy for post-traumatic stress disorder in active duty service members with combat-related post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *14*(4) 223–229. doi: <https://doi.org/10.1089/cyber.2011.0003>
- Meaney, M. J., Viau, V., Aitken, D. H., & Bhatnagar, S. (1988). Stress-induced occupancy and translocation of hippocampal glucocorticoid receptors. *Brain Research*, *445*(1), 198-203. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91093-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91093-1)
- Meguid, M. M., Fetissov, S. O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A., & Rossi-Fanelli, F. (2000). Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*, *16*(10), 843-857. doi: [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00449-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00449-4)
- Meichenbaum, D. (1977). Cognitive behaviour modification. *Cognitive Behaviour Therapy*, *6*(4), 185-192. doi: <https://doi.org/10.1080/16506073.1977.9626708>
- Meneses, A. (1998). Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory. *Reviews in the Neurosciences*, *9*(4), 275-290. doi: <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1998.9.4.275>
- Meng, Y., Qiu, C., Zhu, H., Lama, S., Lui, S., Gong, Q., & Zhang, W. (2014). Anatomical deficits in adult posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of voxel-based

- morphometry studies. *Behavioural and Brain Research*, 270, 307-315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.021>
- Michelson, D., Licinio, J., & Gold, P.W. (1995). Mediation of the stress response by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In M.J. Friedman, D.S. Charney & A.Y. Deutch (Eds.), *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD* (pp. 225-238). Lippincott-Raven Publishers.
- Milroy, C. M., Clark, J. C., & Forrest, A. R. (1996). Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *Journal of Clinical Pathology*, 49(2), 149-153. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.49.2.149>
- *Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alara G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A. M., ... & Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Focus*, 21(3), 315-328. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021011>
- Mithoefer, M. (2017). *A manual for MDMA-assisted psychotherapy in the treatment of posttraumatic stress disorder; Version 8.1*. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. Disponible presso: <http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assistedpsychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>
- *Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 236, 2735-2745. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>

- Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 481-488. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00576-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00576-3)
- *Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2018). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*, 5(6), 486-497. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)
- *Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2010). The safety and efficacy of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4), 439-452. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T. D., & Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*, 27(1), 28-39. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>
- Miyahira, S. D., Folen, R. A., Hoffman, H. G., Garcia-Palacios, A., Spira, J. L., & Kawasaki, M. (2012). The effectiveness of VR exposure therapy for PTSD in returning warfighters. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine*, 18(1), 128-132. doi: <http://doi.org/10.3233/978-1-61499-121-2-128>

- Mollica, R. F., Caspi-Yavin, Y., Lavelle, J., Tor, S., Yang, T., Chan, S., Bollini, P. & De Marneffe, D. (1996). The Harvard Trauma Questionnaire (HTQ): manual; Cambodian, Laotian and Vietnamese versions. *Torture*, 6(Suppl. 1), 19-33.
- Montoya, A. G., Sorrentino, R., Lukas, S. E., & Price, B. H. (2002). Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, 10(4), 212-220.
- Morale, C., Brouwer, J., Testa, N., Tirolo, C., Barden, N., Dijkstra, C.D., Amor, S., & Marchetti, B. (2001). Stress, glucocorticoids and the susceptibility to develop autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurological Sciences*, 22(2), 159-62, doi: <https://doi.org/10.1007/s100720170016>
- Morgan, C. A., Grillon, C., Southwick, S. M., Nagy, L. M., Davis, M., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (1995). Yohimbine facilitated acoustic startle in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, 117, 466-471. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02246220>
- Morgan, M. J. (2000). Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology*, 152, 230-248. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130000545>
- Morgan, M., McFie, L., Fleetwood, L., & Robinson, J. (2002). Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology*, 159(3), 294-303. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130100907>
- Motraghi, T. E., Seim, R. W., Meyer, E. C., & Morissette, S. B. (2014). Virtual reality exposure therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder: a methodological review using consort guidelines. *Journal of Clinical Psychology*, 70(3), 197-208. doi: <https://doi.org/10.1002/jclp.22051>

- Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. (2019). *Investigator's brochure: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 11th edition*. Disponibile presso: <https://mapscontent.s3-us-west-1.amazonaws.com/research-archive/mdma/MDMA-Investigator-Brochure-IB-11thEdition-MAPS-2019-07-10.pdf>.
- Nair, S. G., & Gudelsky, G. A. (2005). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) enhances the release of acetylcholine by 5-HT4 and D1 receptor mechanisms in the rat prefrontal cortex. *Synapse*, 58(4), 229-235. doi: <https://doi.org/10.1002/syn.20202>
- Nakashiba, T., Buhl, D. L., McHugh, T. J., & Tonegawa, S. (2009). Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron*, 62(6), 781-787. doi: [10.1016/j.neuron.2009.05.013](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.013)
- Nardou, R., Lewis, E. M., Rothhaas, R., Xu, R., Yang, A., Boyden, E., & Dölen, G. (2019). Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature*, 569(7754), 116-120. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1075-9>
- Nash, J. F., & Brodtkin, J. (1991). Microdialysis studies on 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release: effect of dopamine uptake inhibitors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259(2), 820-825.
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2004). *Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23*. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nelson, J. C. (2017). Tricyclic and tetracyclic drugs. In A.F. Schatzberg & C.B. Nemeroff (Eds.), *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*, pp. 305-334. American Psychiatric Association Publishing.
- Nichols, D. E. (1986). Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal*

of *Psychoactive Drugs*, 18(4), 305-313. doi:
<https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472362>

Nicolais, G., Speranza, A. M., Bacigalupi, M., & Gentile, L. (2005). Il trauma in età evolutiva: inquadramento diagnostico e correlati neurobiologici. *Infanzia e Adolescenza*, 4(3), 187-199.

Nøhr, A. K., Eriksson, H., Hobart, M., Moltke, I., Buller, R., Albrechtsen, A., & Lindgreen, S. (2021). Predictors and trajectories of treatment response to SSRIs in patients suffering from PTSD. *Psychiatry Research*, 301, 113964. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113964>

O'Donnell, T., Hegadoren, K. M., & Coupland, N. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 50(4), 273-283. doi: <https://doi.org/10.1159/000080952>

Obrocki, J., Buchert, R., Väterlein, O., Thomasius, R., Beyer, W., & Schiemann, T. (1999). Ecstasy—long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *The British Journal of Psychiatry*, 175(2), 186-188. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.175.2.186>

Occhi, S., Albiol, L. M., & Cicognani, E. (2007). Il disturbo post-traumatico da stress: una rassegna. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, 13(3), 323-344.

*Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*, 27(1), 40-52. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881112464827>

Oruc, L., Kapetanovic, A., Pojskic, N., Miley, K., Forstbauer, S., Mollica, R. F., & Henderson, D. C. (2008). Screening for PTSD and depression in Bosnia and Herzegovina: validating the Harvard Trauma Questionnaire and the Hopkins Symptom Checklist. *International*

Journal of Culture and Mental Health, 1(2), 105-116. doi:
<https://doi.org/10.1080/17542860802456620>

*Ot' alora G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2018). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 32(12), 1295-1307. doi:
<https://doi.org/10.1177/0269881118806297>

Öz, F., Acer, N., Katayifçi, N., Aytaç, G., Karaali, K., & Sindel, M. (2021). The role of lateralisation and sex on insular cortex: 3D volumetric analysis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 1240-1248. doi: [10.3906/sag-2010-137](https://doi.org/10.3906/sag-2010-137)

Pacella, M. L., Hruska, B., & Delahanty, D. L. (2013). The physical health consequences of PTSD and PTSD symptoms: a meta-analytic review. *Journal of anxiety disorders*, 27(1), 33-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.08.004>

Pacifici, R., Zuccaro, P., Farré, M., Pichini, S., Di Carlo, S., & Roset, P. N. (2000). Proprietà immunomodulanti dell'ecstasy (MDMA): Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 36(1), 69-75.

Pacifici, R., Zuccaro, P., Farré, M., Pichini, S., Di Carlo, S., Roset, P. N., Palmi, I., Ortuño, J., Menoyo, E., Segura, J., & De la Torre, R.(2002). Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 965(1), 421-433. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04183.x>

Pacifici, R., Zuccaro, P., Farré, M., Pichini, S., Di Carlo, S., Roset, P. N., Ortuño, J., Pujadas, M., Bacosi, A., Menoyo, E., Segura, J., & de la Torre, R. (2001). Effects of repeated

- doses of MDMA (ecstasy) on cell-mediated immune response in humans. *Life Sciences*, 69(24), 2931-2941. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01373-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01373-X)
- Pacifici, R., Zuccaro, P., Farré, M., Poudevida, S., Abanades, S., Pichini, S., Langohr, K., Segura, J., & De La Torre, R. (2007). Combined immunomodulating properties of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and cannabis in humans. *Addiction*, 102(6), 931-936. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01805.x>
- Papadimitriou, A., & Priftis, K. N. (2009). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 265-271. doi: <https://doi.org/10.1159/000216184>
- Parloff, M. B., Kelman, H. C., & Frank, J. D. (1954). Comfort, effectiveness, and self-awareness as criteria of improvement in psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 111, 343-352. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.111.5.343>
- Pavan, A., & Palese, A. (2016). Disturbo da stress post traumatico nei pazienti adulti: revisione integrativa sui fattori biologici. *Scenario®-Il Nursing nella Sopravvivenza*, 33(4), 4-17. doi: <https://doi.org/10.4081/scenario.2016.36>
- Perrine, S. A., Michaels, M. S., Ghoddoussi, F., Hyde, E. M., Tancer, M. E., & Galloway, M. P. (2009). Cardiac effects of MDMA on the metabolic profile determined with 1H-magnetic resonance spectroscopy in the rat. *NMR in Biomedicine*, 22(4), 419-425. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.1352>
- Perry, B. D., Giller Jr, E. L., & Southwick, S. M. (1987). Altered platelet alpha 2-adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 144(11), 1511-1512. doi: [10.1176/ajp.144.11.1511a](https://doi.org/10.1176/ajp.144.11.1511a)
- Pfaltz, M. C., Passardi, S., Auschra, B., Fares-Otero, N. E., Schnyder, U., & Peyk, P. (2019). Are you angry at me? Negative interpretations of neutral facial expressions are linked to child maltreatment but not to posttraumatic stress disorder. *European Journal of*

Psychotraumatology, 10(1),

1682929.

doi:

<https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1682929>

Pfizer (2009). *Zoloft (sertraline) package label*. Author. Disponibile presso

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019839s070,020990s0321bl.pdf.

Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., & Grant, B. F. (2011). Prevalence and Axis

I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: Results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(3), 456-465. doi: [10.1016/j.janxdis.2010.11.010](https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.11.010)

Pino, O. (2017). Ricucire i ricordi. *La memoria, i suoi disturbi, evidenze di efficacia dei trattamenti riabilitativi*. Mondadori Università.

Pino, O., Pelosi, A., Artoni, V., & Mari, M. (2021). Post-traumatic outcomes among survivors of the earthquake in central Italy of August 24, 2016. A study on PTSD risk and vulnerability factors. *Psychiatric Quarterly*, 92(4), 1489-1511. doi: [10.1007/s11126-021-09908-9](https://doi.org/10.1007/s11126-021-09908-9)

Piper, B. J., & Meyer, J. S. (2004). Memory deficit and reduced anxiety in young adult rats given repeated intermittent MDMA treatment during the periadolescent period. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79(4), 723-731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.10.001>

Pivac, N., Vuic, B., Sagud, M., Nedic Erjavec, G., Nikolac Perkovic, M., Konjevod, M., Tudor, L., Svob Strac, D., Uzun, S., Kozumplik, O., Uzun, S., & Mimica, N. (2023). PTSD, Immune System, and Inflammation. In *Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders*, 1411, 225-252. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_11

- Poethko-Müller, C. (1999). Ecstasy Neue pharmakologische und epidemiologische Erkenntnisse und deren praktische Bedeutung. *Bundesgesundheitsblatt–Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 42, 187-195. doi: <https://doi.org/10.1007/s001030050083>
- Pollice, R., Bianchini, V., Roncone, R., & Casacchia, M. (2012). Psychological distress and post-traumatic stress disorder (PTSD) in young survivors of L'Aquila earthquake. *Rivista di Psichiatria*, 47 (1), 59-64. doi: <https://doi.org/10.1708/1034.11292>
- *Ponte, L., Jerome, L., Hamilton, S., Mithoefer, M. C., Yazar-Klosinski, B. B., Vermetten, E., & Feduccia, A. A. (2021). Sleep quality improvements after MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 34(4), 851-863. doi: <https://doi.org/10.1002/jts.22696>
- Pratchett, L. C., Daly, K., Bierer, L. M., & Yehuda, R. (2011). New approaches to combining pharmacotherapy and psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 12(15), 2339-2354. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.604030>
- Preskorn, S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*, 32(Suppl. 1), 1-21. doi: [10.2165/00003088-199700321-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003)
- Rasmussen, A., Verkuilen, J., Ho, E., & Fan, Y. (2015). Posttraumatic stress disorder among refugees: Measurement invariance of Harvard Trauma Questionnaire scores across global regions and response patterns. *Psychological Assessment*, 27(4), 1160. doi: <https://doi.org/10.1037/pas0000115>
- Rauch, S. L., Van Der Kolk, B. A., Fisler, R. E., Alpert, N. M., Orr, S. P., Savage, C. R., Fischman, A. J., Jenike, M. A., & Pitman, R. K. (1996). A symptom provocation study

- of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 380-387. doi: [10.1001/archpsyc.1996.01830050014003](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830050014003)
- Ready, D. J., Geradi, R. J., Bakscheider, A. G., Mascaro, N., & Rothbaum, B. O. (2010). Comparing virtual reality exposure therapy to present-centered therapy with 11 U.S. Vietnam veterans with PTSD. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 13(1), 49–54. doi: <https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0239>
- Reist, C., Kauffmann, C. D., Haier, R. J., Sangdahl, C., DeMet, E. M., Chicz-DeMet, A., & Nelson, J. N. (1989). A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 146(4), 513-516. doi: [10.1176/ajp.146.4.513](https://doi.org/10.1176/ajp.146.4.513)
- Reneman, L., Majoie, C. B., Flick, H., & den Heeten, G. J. (2002). Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *American Journal of Neuroradiology*, 23(2), 231-237. PMID: [PMC7975269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7975269/)
- Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Foy, D. W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *The American Journal of Psychiatry*. doi: [10.1176/ajp.152.11.1675](https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1675)
- Ricaurte, G., Bryan, G., Strauss, L., Seiden, L., & Schuster, C. (1985). Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science*, 229(4717), 986-988. doi: [10.1126/science.4023719](https://doi.org/10.1126/science.4023719)
- Richelson, E. (1996). Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, 71(8), 763-774. doi: [10.4065/76.5.511](https://doi.org/10.4065/76.5.511)
- Smith Kline & French Laboratories (1957). *Report on Clinical Evaluation of SKF# 5 (Amphedoxamine)*. Authors.

- Rosenbaum, S., Sherrington, C., & Tiedemann, A. (2015). Exercise augmentation compared with usual care for post-traumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(5), 350-359. doi: [10.1111/acps.12371](https://doi.org/10.1111/acps.12371)
- Roth, G., Ekblad, S., & Ågren, H. (2006). A longitudinal study of PTSD in a sample of adult mass-evacuated Kosovars, some of whom returned to their home country. *European Psychiatry*, *21*(3), 152-159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.11.004>
- Rothman, R. B., & Baumann, M. H. (2002). Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. *Pharmacology & Therapeutics*, *95*(1), 73-88. doi: [10.1016/s0163-7258\(02\)00234-6](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00234-6)
- Rovetto, F. (2003). *Panico: Origini, dinamiche, terapie*. McGraw-Hill.
- Roy, M. J., Francis, J., Friedlander, J., Banks-Williams, L., Lande, R. G., Taylor, P., Blair, J., McLellan, J., Law, W., Tarpley, V., Patt, I., Yu, H., Mallinger, A., Difede, J., Rizzo, A., & Rothbaum, B. (2010). Improvement in cerebral function with treatment of posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1208*(1), 142–149. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05689.x>
- Rush, J.A., Zisook, S., A. J., Haight, B. R., Clines, D. C., & Rockett, C. B. (2006). Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biological Psychiatry*, *59*(3), 203-210. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.06.027](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.027)
- Ryder, A. L., Azcarate, P. M., & Cohen, B. E. (2018). PTSD and physical health. *Current Psychiatry Reports*, *20*, 1-8. doi: [10.1007/s11920-018-0977-9](https://doi.org/10.1007/s11920-018-0977-9)
- Saar-Ashkenazy, R., Shalev, H., Kanthak, M. K., Guez, J., Friedman, A. C., & Cohen, J. (2015). Altered processing of visual emotional stimuli in posttraumatic stress disorder: An event-related potential study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*, 165–174. doi: [10.1016/j.pscychresns.2015.05.015](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.05.015)

- Sangkuhl, K., Klein, T., & Altman, R. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, *19*(11), 907. doi: [10.1097/FPC.0b013e32833132cb](https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833132cb)
- Santiago, P. N., Ursano, R. J., Gray, C. L., Pynoos, R. S., Spiegel, D., Lewis-Fernandez, R., Friedman, M. J., & Fullerton, C. S. (2013). A systematic review of PTSD prevalence and trajectories in DSM-5 defined trauma exposed populations: intentional and non-intentional traumatic events. *PloS One*, *8*(4), doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059236>
- Santini, I., De Lauretis, I., Roncone, R., Tosone, A., Bianchini, V., D'Onofrio, S., Ortenzi, R., Giusti, L., Casacchia, M., & Pollice, R. (2014). Disfunzioni sessuali associate all'uso di farmaci psicotropi: una revisione per la pratica clinica quotidiana. *La Clinica Terapeutica*, *165*(3), 243-252. doi:[10.7417/CT.2014.1728](https://doi.org/10.7417/CT.2014.1728)
- Sapolsky, R. M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, *273*(5276), 749-750. doi: [10.1126/science.273.5276.749](https://doi.org/10.1126/science.273.5276.749)
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1984). Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *81*(19), 6174-6177. doi: [10.1073/pnas.81.19.6174](https://doi.org/10.1073/pnas.81.19.6174)
- Schilt, T., de Win, M. M., Koeter, M., Jager, G., Korf, D. J., van den Brink, W., & Schmand, B. (2007). Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Archives of General Psychiatry*, *64*(6), 728-736. doi: [10.1001/archpsyc.64.6.728](https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.728)
- Schmidt, C. J., & Taylor, V. L. (1987). Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymethamphetamine. *Biochemical Pharmacology*, *36*(23), 4095-4102. doi: [10.1016/0006-2952\(87\)90566-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90566-1)

- Schneider, J., Hofmann, A., Rost, C., & Shapiro, F. (2008). EMDR in the treatment of chronic phantom limb pain. *Pain Medicine*, 9(1), 76-82. doi: [10.1111/j.1526-4637.2007.00299.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00299.x)
- Schönenberg, M., & Abdelrahman, T. (2013). In the face of danger: Exploring the attentional blink to emotional facial expressions in PTSD. *Psychiatry Research*, 209(2), 180-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.011>
- Schreckenberger, M., Gouzoulis-Mayfrank, E., Sabri, O., Arning, C., Zimny, M., Zeggel, T., Wagenknecht, G., Kaiser, H.-J., Sass, H., & Buell, U. (1999). "Ecstasy"-induced changes of cerebral glucose metabolism and their correlation to acute psychopathology: An 18-FDG PET Study. *European Journal of Nuclear Medicine*, 26, 1572-1579. doi: [10.1007/s002590050497](https://doi.org/10.1007/s002590050497)
- Schuff, N., Neylan, T. C., Fox-Bosetti, S., Lenoci, M., Samuelson, K. W., Studholme, C., Kornak, J., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2008). Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(2), 147-157. doi: [10.1016/j.psychresns.2007.04.011](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.04.011)
- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(12), 952-959. doi: [10.1016/s0006-3223\(01\)01245-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01245-8)
- Seligowski, A. V., Harnett, N. G., Merker, J. B., & Ressler, K. J. (2020). Nervous and endocrine system dysfunction in posttraumatic stress disorder: An overview and consideration of sex as a biological variable. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(4), 381-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.006>
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32-32.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. McGraw-Hill.

- Selye, H. (1976a). Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Canadian Medical Association Journal*, *115*(1), 53-56.
- Selye, H. (1976b). Stress and physical activity. *McGill Journal of Education/Revue des sciences de l'éducation de McGill*, *11*(001).
- Selye, H., & Albert, S. (1942). Age factor in responsiveness of pituitary and adrenals to folliculoids. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *50*(1), 159-161. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-50-1373>
- Shalev, A. Y. & Peleg, T., (2006). Longitudinal studies of PTSD: overview of findings and methods. *CNS Spectrums*, *11*(8), 589-602. doi: <https://doi.org/10.1017/S109285290001364X>
- Shapiro, F. (1989). Eye movement desensitization: A new treatment for post-traumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *20*(3), 211-217. doi: [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(89\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0005-7916(89)90025-6)
- Shapiro, F. (2001). *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Basic principles, protocols, and procedures*. Guilford Press.
- Shapiro, F. (2007). EMDR, adaptive information processing, and case conceptualization. *Journal of EMDR practice and Research*, *1*(2), 68-87. doi: 10.1891/1933-3196.1.2.68
- Shapiro, F. (2014). The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in medicine: addressing the psychological and physical symptoms stemming from adverse life experiences. *The Permanente Journal*, *18*(1), 71.
- Shaw, J. G., Asch, S. M., Katon, J. G., Shaw, K. A., Kimerling, R., Frayne, S. M., & Phibbs, C. S. (2017). Post-traumatic stress disorder and antepartum complications: A novel risk factor for gestational diabetes and preeclampsia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *31*(3), 185-194.

- Shaw, J. G., Asch, S. M., Kimerling, R., Frayne, S. M., Shaw, K. A., & Phibbs, C. S. (2014). Posttraumatic stress disorder and risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*, *124*(6), 1111-1119. doi: 10.1097/AOG.0000000000000542
- Shestatzky, M., Greenberg, D., & Lerer, B. (1988). A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *24*(2), 149-155. doi: [https://doi.org/10.1016/01651781\(88\)90057-1](https://doi.org/10.1016/01651781(88)90057-1)
- Shin, L. M., McNally, R. J., Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1999). Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, *156*(4), 575-584. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.575>
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*(1), 67-79. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1364.007>
- Shoeb, M., Weinstein, H., & Mollica, R. (2007). The Harvard Trauma Questionnaire: adapting a cross-cultural instrument for measuring torture, trauma and posttraumatic stress disorder in Iraqi refugees. *International Journal of Social Psychiatry*, *53*(5), 447-463. doi: <https://doi.org/10.1177/0020764007078362>
- Silberman, E. K., & Weingartner, H. (1986). Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain and Cognition*, *5*(3), 322-353. doi: [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(86\)90035-7](https://doi.org/10.1016/0278-2626(86)90035-7)
- Sindrup, S. H., & Jensen, T. S. (1999). Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *PAIN®*, *83*(3), 389-400. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00154-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00154-2)

- Slikker, W. Jr., Holson, R. R., Ali, S. F., Kolta, M. G., Paule, M. G., Scallet, A. C., McMillan, D. E., Bailey, J. R., Hong, J. S., & Scalzo, F. M. (1989). Behavioral and neurochemical effects of orally administered MDMA in the rodent and nonhuman primate. *Neurotoxicology*, *10*(3), 529-542. PMID: 2576304.
- Smajkic, A., Weine, S., Djuric-Bijedic, Z., Boskailo, E., Lewis, J., & Pavkovic, I. (2001). Sertraline, paroxetine, and venlafaxine in refugee posttraumatic stress disorder with depression symptoms. *Journal of Traumatic Stress*, *14*, 445-452. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1011177420069>
- Smith, M. A., Davidson, J., Ritchie, J. C., Kudler, H., Lipper, S., Chappell, P., & Nemeroff, C. B. (1989). The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *26*(4), 349-355. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90050-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90050-4)
- Solomon, R. M., & Shapiro, F. (2008). EMDR and the adaptive information processing model: potential mechanisms of change. *Journal of EMDR practice and Research*, *2*(4), 315-325. doi:10.1891/1933-3196.2.4.315
- Somma, A., Borroni, S., Maffei, C., Besson, E., Garbini, A., Granozio, S., Limuti, B., Perego, G., Pietrobon, A., Rugi, C., Turano, E., & Fossati, A. (2017). Inter-rater reliability of the Italian translation of the structured clinical interview for DSM-5 personality disorders (SCID-5-PD): a study on consecutively admitted clinical adult participants. *Journal of Psychopathology*, *23*, 105-111. <https://hdl.handle.net/20.500.11768/88207>
- Southwick, S. M., Krystal, J. H., Morgan, C. A., Johnson, D., Nagy, L. M., Nicolaou, A., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1993). Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *50*(4), 266-274. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820160036003

- Southwick, S. M., Mason, J. W., & Giller, E. L. (1995). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 983.
- Spanos, L. J., & Yamamoto, B. K. (1989). Acute and subchronic effects of methylenedioxymethamphetamine [(±) MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *32*(4), 835-840. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90044-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(89)90044-0)
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID): I: history, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, *49*(8), 624-629. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820080032005
- Stahl, S. M. (1998a). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, *51*(3), 215-235. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3)
- Stahl, S. M. (1998b). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(4), 5-14.
- Stapleton, J. A., Taylor, S., & Asmundson, G. J. (2007). Efficacy of various treatments for PTSD in battered women: Case studies. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, *21*(1), 91-102. doi:[10.1891/088983907780493287](https://doi.org/10.1891/088983907780493287)
- Steele, T. D., Nichols, D. E., & Yim, G. K. (1987). Stereochemical effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [3H] monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain. *Biochemical Pharmacology*, *36*(14), 2297-2303. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90594-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90594-6)[Get rights and content](#)
- Stein, M. B., Yehuda, R., Koverola, C., & Hanna, C. (1997). Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual

- abuse. *Biological Psychiatry*, 42(8), 680-686. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00489-1)
- Steuwe, C., Daniels, J. K., Frewen, P. A., Densmore, M., Pannasch, S., Beblo, T., Reiss, J., & Lanius, R. A. (2014). Effect of direct eye contact in PTSD related to interpersonal trauma: an fMRI study of activation of an innate alarm system. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), 88-97. doi: <https://doi.org/10.1093/scan/nss105>
- Stone, D. M., Hanson, G. R., & Gibb, J. W. (1989a). In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Neurochemistry*, 53(2), 572-581. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07372.x>
- Stone, D. M., Johnson, M., Hanson, G. R., & Gibb, J. W. (1988). Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247(1), 79-87.
- Stone, D. M., Johnson, M., Hanson, G. R., & Gibb, J. W. (1989b). Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, 172(1), 93-97. doi: [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(89\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0922-4106(89)90048-5)
- Stuerenburg, H. J., Petersen, K., Bäumer, T., Rosenkranz, M., Buhmann, C., & Thomasius, R. (2002). Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users. *Neuroendocrinology Letters*, 23(3), 259-261.
- Tache, Y., Du Ruisseau, P., Tache, J., Selye, H., & Collu, R. (1976). Shift in adenohipophyseal activity during chronic intermittent immobilization of rats. *Neuroendocrinology*, 22(4), 325-336. doi: <https://doi.org/10.1159/000122641>

- Tay, A. K., Jayasuriya, R., Jayasuriya, D., & Silove, D. (2017). Assessing the factorial structure and measurement invariance of PTSD by gender and ethnic groups in Sri Lanka: An analysis of the modified Harvard Trauma Questionnaire (HTQ). *Journal of Anxiety Disorders, 47*, 45-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.02.001>
- Thakker-Varia, S., Jean, Y. Y., Parikh, P., Sizer, C. F., Jernstedt Ayer, J. J., Parikh, A., Hyde, T. M., Buyske, S., & Alder, J. (2010). The neuropeptide VGF is reduced in human bipolar postmortem brain and contributes to some of the behavioral and molecular effects of lithium. *Journal of Neuroscience, 30*(28), 9368-9380. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5987-09.2010>
- Thompson, M. R., Callaghan, P. D., Hunt, G. E., Cornish, J. L., & McGregor, I. S. (2007). A role for oxytocin and 5-HT1A receptors in the prosocial effects of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Neuroscience, 146*(2), 509-514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.032>
- Tol, W. A., Barbui, C., Bisson, J., Cohen, J., Hijazi, Z., Jones, L., de Jong, J. T. V. M., Magrini, N., Omigbodun, O., Seedat, S., Silove, D., Souza, R., Sumathipala, A., Vijayakumar, L., Weissbecker, I., Zatzick, D., & van Ommeren, M. (2014). World Health Organization guidelines for management of acute stress, PTSD, and bereavement: key challenges on the road ahead. *PLoS Medicine, 11*(12), e1001769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.032>
- Treisman, G & McHugh, P. R., (2007). PTSD: A problematic diagnostic category. *Journal of Anxiety Disorders, 21*(2), 211-222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.09.003>
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 91*(6), 2016-2020. doi: [10.1073/pnas.91.6.2016](https://doi.org/10.1073/pnas.91.6.2016)

- Turchan, S. J., Holmes, V. F., & Wasserman, C. S. (1992). Do tricyclic antidepressants have a protective effect in post-traumatic stress disorder? *New York State Journal of Medicine*, *92*(9), 400–402.
- Turillazzi, E., Riezzo, I., Neri, M., Bello, S., & Fineschi, V. (2010). MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *11*(5), 500-509. doi: [10.2174/138920110791591481](https://doi.org/10.2174/138920110791591481)
- Valiente-Gómez, A., Moreno-Alcázar, A., Treen, D., Cedrón, C., Colom, F., Perez, V., & Amann, B. L. (2017). EMDR beyond PTSD: A systematic literature review. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1668. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01668
- van den Berk Clark, C., Kansara, V., Fedorova, M., Ju, T., Renirie, T., Lee, J., Kao, J., Opada, E. T., & Scherrer, J. F. (2022). How does PTSD treatment affect cardiovascular, diabetes and metabolic disease risk factors and outcomes? A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, *157*, 110793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110793>
- van den Berk-Clark, C., Secrest, S., Walls, J., Hallberg, E., Lustman, P. J., Schneider, F. D., & Scherrer, J. F. (2018). Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology*, *37*(5), 407. doi: <https://doi.org/10.1037/hea0000593>
- Van der Hart, O., Nijenhuis, E. R., & Steele, K. (2005). Dissociation: An insufficiently recognized major feature of complex posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *18*(5), 413-423. doi: [10.1002/jts.20049](https://doi.org/10.1002/jts.20049)
- van der Kolk Laura, B. A., West, J., Rhodes, A., Emerson, D., Suvak, M., & Spinazzola, J. (2014). Yoga as an adjunctive treatment for posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(6), 22573.

- Van Der Kolk, B. (2015). *Il corpo accusa il colpo. Mente, corpo e cervello nell'elaborazione delle memorie traumatiche*. Raffaello Cortina.
- Van der Kolk, B. A. (2003). Psychobiology of posttraumatic stress disorder. In J. Panksepp (Ed.), *Textbook of biological psychiatry*, pp. 319-344. Wiley-Liss.
- Van Der Kolk, B. A., Burbridge, J. A., & Suzuki, J. (1997). The psychobiology of traumatic memory. Clinical implications of neuroimaging studies In R. Yehuda & A.C. McFarlane (Eds.), *Psychobiology of posttraumatic stress disorders*, pp. 99-113. New York Academy of Sciences.
- van der Kolk, B. A., McFarlane, A. C., & Weisaeth, L. (1996) *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society*. The Guilford Press.
- van Zuiden, M., Geuze, E., Willemen, H. L. D. M., Vermetten, E., Maas, M., Amarouchi, K., Kavelaars, A., & Heijnen, C. J. (2012). Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biological Psychiatry*, 71(4), 309-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.026>
- Vegting, Y., Reneman, L., & Booij, J. (2016). The effects of ecstasy on neurotransmitter systems: a review on the findings of molecular imaging studies. *Psychopharmacology*, 233, 3473-3501. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4396-5>
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W. L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112-125.
- Villarreal, G., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Driscoll, I., Rowland, L. M., Griego, J. A., Kodituwakku, P. W., Hart, B. L., Escalona, R., & Brooks, W. M. (2002). Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 52(2), 119-125. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01359-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01359-8)

- Vindbjerg, E., Carlsson, J., Mortensen, E. L., Elklit, A., & Makransky, G. (2016). The latent structure of post-traumatic stress disorder among Arabic-speaking refugees receiving psychiatric treatment in Denmark. *BMC Psychiatry, 16*, 1-10.
- Violanti, J. M., Fekedulegn, D., Hartley, T. A., Andrew, M. E., Charles, L. E., Mnatsakanova, A., & Burchfiel, C. M. (2006). Police trauma and cardiovascular disease: association between PTSD symptoms and metabolic syndrome. *International Journal of Emergency Mental Health, 8*(4), 227-237.
- Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology, 31*(5), 576-588. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881117691569>
- Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Progress in Brain Research, 150*, 205-217. doi: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50015-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50015-3)
- *Wagner, M. T., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., MacAulay, R. K., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology, 31*(8), 967-974. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881117711712>
- Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A review of evidence-based psychotherapy interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12*, 258. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>
- Weathers, F. W., Bovin, M. J., Lee, D. J., Sloan, D. M., Schnurr, P. P., Kaloupek, D. G., Keane, T. M., & Marx, B. P. (2018). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological Assessment, 30*(3), 383-395. doi: <https://doi.org/10.1037/pas0000486>

- Weizman, R., Laor, N., Schujovitsky, A., Wolmer, L., Abramovitz-Schnaider, P., Freudstein-Dan, A., & Rehavi, M. (1996). Platelet imipramine binding in patients with posttraumatic stress disorder before and after phenelzine treatment. *Psychiatry Research*, 63(2-3), 143-150. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(96\)02760-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02760-6)
- Wells, A. (2012). *Terapia metacognitiva dei disturbi d'ansia e della depressione*. Eclipsi.
- Wilson, S. A., Becker, L. A., & Tinker, R. H. (1995). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for psychologically traumatized individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63(6), 928. doi: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.63.6.928>
- Wimalawansa, S.J. (2014). Mechanisms of developing post-traumatic stress disorder: new targets for drug development and other potential interventions. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 13(5), 807-816. doi: [10.2174/1871527313666140711091026](https://doi.org/10.2174/1871527313666140711091026)
- World Health Organization (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research* (Vol. 2). Author.
- Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215-221. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00097-4](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00097-4)
- Yamamoto, B. K., Nash, J. F., & Gudelsky, G. A. (1995). Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(3), 1063-1070. PMID: 7791076
- Yehuda, R. (1997). Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 57-75
- Yehuda, R. (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl 17), 41-46.

- Yehuda, R., Halligan, S. L., Bierer, L. M. (2002). Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 171-180. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00043-9)
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller Jr, E. L., & Mason, J. W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178(6), 366-369. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-199006000-00004>
- Yensen, R., Di Leo, F. B., Rhead, J. C., Richards, W. A., Soskin, R. A., Turek, B., & Kurland, IIA. A. (1976). MDA-assisted psychotherapy with neurotic outpatients: A pilot study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 163(4), 233-245. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-197610000-00002>
- Yin, Y., Jin, C., Hu, X., Duan, L., Li, Z., Song, M., Chen, H., Feng, B., Jiang, T., Jin, H., Wong, C., Gong, Q., & Li, L. (2011). Altered resting-state functional connectivity of thalamus in earthquake-induced posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Research*, 1411, 98-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.07.016>
- Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2003). *Schema therapy*. Guilford Press.
- Yule, W. (2000). *Disturbo post-traumatico da stress: aspetti clinici e terapia*. McGraw-Hill.