

Studio di valutazione dell'efficacia clinica e neurobiologica dell'EMDR in pazienti affetti da disturbo da stress post-traumatico

Evaluation study of clinical and neurobiological efficacy of EMDR in patients suffering from post-traumatic stress disorder

LETIZIA BOSSINI¹, ILARIA CASOLARO¹, EMILIANO SANTARNECCHI², CLAUDIA CATERINI¹,
DESPINA KOUKOUNA¹, ISABEL FERNANDEZ³, ANDREA FAGIOLINI¹

E-mail: letizia.bossini@gmail.com

¹Dipartimento di Neuroscience, Sezione di Psichiatria, Università di Siena

²Dipartimento di Neuroscience, Sezione di Neurologia, Università di Siena

³Psicologo, Psicoterapeuta, Presidente della Associazione per l'EMDR in Italia, Centro Ricerca e Studi in Psicotraumatologia, Milano

RIASSUNTO. Forti evidenze sostengono l'impiego dell'EMDR nei pazienti affetti da disturbo da stress post-traumatico (PTSD). **Obiettivo.** Valutare l'efficacia clinica e neurobiologico-strutturale dell'EMDR nel PTSD drug-naïve e senza comorbidità. **Materiali e metodi.** Tramite RMN cerebrale abbiamo valutato il quadro clinico e misurato le volumetrie ippocampali in 29 soggetti con PTSD e in 30 controlli sani. I pazienti sono stati trattati con EMDR e dopo tre mesi di psicoterapia sono stati rivalutati i parametri clinici e i dati morfovolumetrici. **Risultati e discussione.** I risultati indicano la scomparsa della diagnosi in tutti i pazienti che hanno terminato il percorso (n=18). Contemporaneamente in tutti è stato rilevato un incremento medio del 6% dei volumi ippocampali. **Conclusioni.** Il nostro studio suggerisce che il trattamento con EMDR è associato a un significativo miglioramento dei sintomi di PTSD e a un parallelo incremento dei volumi ippocampali.

PAROLE CHIAVE: PTSD, EMDR, ippocampo, RMN, psicoterapia.

SUMMARY. Strong evidences support use of EMDR in patients suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD). **Aim.** To evaluate clinical and neurobiological-structural efficacy of EMDR on drug-naïve PTSD without comorbidity. **Materials and methods.** We made clinical evaluation and hippocampal volume measurement by MRI on 29 subjects suffering from PTSD and on 30 healthy control-subjects. Then, patients were treated with EMDR and after three months of psychotherapy the clinical evaluation and the MRI exam were replied. **Results and discussion.** Our results demonstrated that the diagnosis of PTSD was no more possible on all the patients who terminated the psychotherapy (n=18). At the same time, all the patients showed an average increase of 6% in hippocampal volumes. **Conclusions.** Our reaserach suggests that EMDR treatment correlates not only with a significant improvement of symptoms of PTSD, but also with a significant increase of hippocampal volumes.

KEY WORDS: PTSD, EMDR, hyppocampus, RMN, psychotherapy.

INTRODUZIONE

I sintomi del disturbo da stress post-traumatico (PTSD) descritti nel DSM-IV-TR rappresentano un pattern clinico specifico e unitario. I criteri diagnostici sono accorpati in tre cluster: rievocazione, evitamento e ottundimento emozionale, iperarousal (1).

Il PTSD riconosce in un evento traumatico la propria causa ed è l'unico disturbo, fra quelli inseriti nel DSM, che presenti un'eziologia nota. Tale causa scatenante è un evento "psicologico", come descritto nel

Criterio A del DSM-IV-TR: ciò fornisce l'opportunità di studiare i meccanismi di funzionamento cerebrale in risposta a una causa psicologica, quindi la continuità fra psicologico e biologico.

Negli ultimi anni molti studi hanno focalizzato l'attenzione sugli aspetti neurobiologici del PTSD e oggi sappiamo che diverse regioni cerebrali di pazienti affetti da tale disturbo presentano anomalie sia strutturali sia funzionali. Il substrato di tali alterazioni è da ricercare in meccanismi neurali che si instaurano in modo maladattivo e alla cui base ci sono processi di apprendimen-

Studio di valutazione dell'efficacia clinica e neurobiologica dell'EMDR in pazienti affetti PTSD

to, soprattutto di tipo condizionato. Sono state dimostrate diverse alterazioni neuroanatomiche e strutturali a livello cerebrale; fra queste, l'alterazione più replicata in letteratura è rappresentata dalla riduzione dei volumi ippocampali rispetto ai soggetti di controllo, con delle percentuali variabili nei vari studi (2,3). Alla luce di questo, possiamo affermare che un evento psicologico (l'evento traumatico) può causare un danno biologico. Stabilito, quindi, che il danno cerebrale è anche di tipo strutturale e che a esso corrisponde uno specifico quadro clinico, il nostro interesse si è spostato sulla possibilità di recupero di tali alterazioni. Ovvero, ci siamo domandati se tali alterazioni possano regredire o meno.

La neurogenesi è un processo che genera nuovi neuroni a partire da cellule progenitrici. Fino a pochi anni fa si credeva che la generazione di nuovi neuroni nel cervello adulto, non avvenisse; invece, tale processo è stato dimostrato sia negli animali, sia in alcune aree del cervello umano (4). Sia il trattamento farmacologico sia fattori ambientali si sono dimostrati capaci di promuovere la neurogenesi, incrementando la produzione di fattori neurotrofici (5). Gli studi sull'uomo che hanno riportato un aumento dei volumi ippocampali dopo terapia sono stati condotti tramite risonanza magnetica (RM) strutturale su soggetti affetti da PTSD prima e dopo l'assunzione della farmacoterapia (6-8). Nell'animale è possibile dimostrare direttamente l'attivazione della neurogenesi dopo specifici trattamenti e/o dopo stimolazione dei processi di apprendimento; nell'uomo si può evincere che l'aumento dei volumi ippocampali rilevati tramite RM post-terapia sia dovuto a un effettivo aumento dei neuroni e delle sinapsi e non alle cellule gliali o alla componente acquosa, in ragione del parallelo miglioramento sintomatologico. Per quanto riguarda l'influenza di fattori ambientali, ci sono studi nell'animale che hanno dimostrato un effetto positivo dell'ambiente arricchito e quindi dell'apprendimento sulla genesi di nuovi neuroni ippocampali (9). L'apprendimento ha dimostrato un effetto protettivo, nel senso di prevenzione dell'atrofia ippocampale e dello sviluppo del PTSD (10) in animali sottoposti a shock inevitabile.

Inoltre, il principio neurobiologico generale su cui si basa l'efficacia delle psicoterapie si fonda proprio sui processi di apprendimento: apprendere significa attivare i processi mnesici e la formazione dei ricordi si fonda sull'attivazione dell'espressione genica responsabile della produzione di fattori neurotrofici specifici, in grado di aumentare le connessioni sinaptiche con conseguente modificazione strutturale cerebrale (11). Tale substrato neurobiologico permette di ipotizzare che anche la psicoterapia possa promuovere la neurogenesi, tramite l'apprendimento (11). Tuttavia, l'unico studio che ha indagato l'effetto neurostrutturale della

psicoterapia ha indagato la Terapia Eclettica Breve (BET) in soggetti affetti da PTSD e non ha dato risultati positivi (12). Potremmo ipotizzare che il motivo di tale dato possa essere attribuito alla non specificità della BET per il PTSD, in effetti essa non è considerata una terapia raccomandata per il PTSD dalle principali linee-guida internazionali.

Forti evidenze sostengono, invece, l'uso dell'Eye Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) nei pazienti affetti da PTSD (13), con numerosi dati di efficacia sia clinica sia neurobiologica in termini neurofunzionali. Dall'analisi della letteratura emerge che l'EMDR è l'unico approccio psicoterapeutico per il quale esistono evidenze di efficacia neurobiologica, sia funzionale sia di recupero delle alterazioni neurochimiche, nel PTSD (14). L'efficacia dell'EMDR è stata ampiamente dimostrata anche da un punto di vista clinico, sovrapponibile alla psicoterapia cognitivo-comportamentale e di problem solving (15). Recenti lavori di metanalisi hanno concluso che i trattamenti psicoterapeutici che si focalizzano sul trauma rappresentano il trattamento di prima scelta per il PTSD (16,17). Quanto detto ha fornito il razionale per effettuare un primo case report sull'efficacia clinica e neurobiologica dell'EMDR in un paziente affetto da PTSD: i risultati positivi dopo tre mesi di trattamento (18) hanno incoraggiato l'ampliamento del campione e il confronto con un gruppo di controlli sani. Nello studio pilota condotto su nove pazienti sono stati confermati i risultati del case report sia in termini clinici sia neurobiologici: remissione clinica e aumento dei volumi ippocampali in pazienti affetti da PTSD dopo tre mesi di terapia EMDR (19). Ovviamente l'esiguità del campione ha reso necessario un approfondimento dei dati su un campione più numeroso, scopo del presente lavoro.

OBIETTIVI

Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia clinica e neurobiologico-strutturale dell'EMDR, in 29 pazienti affetti da PTSD senza comorbidità con altri disturbi psichiatrici, tramite doppia valutazione clinica e neurobiologica: prima valutazione (T0) e dopo 12 sedute settimanali di EMDR (T1).

MATERIALI E METODI

Al T0 è stato selezionato un campione di 29 soggetti affetti da PTSD – in parte afferenti all'Osservatorio Nazionale per le Vittime del Terrorismo, istituito a Siena nel 2003 e in parte inviati dagli psicoterapeuti EMDR di tutta Italia – e 30

controlli sani, appaiati per sesso, età, livello di istruzione, lateralizzazione manuale. I criteri di inclusione erano avere un'età compresa fra 20 e 65 anni ed essere drug-naïve. I criteri di esclusione comprendevano: la presenza di traumi cranici, di disturbi neurologici, endocrini e degenerativi, di comorbidità con altri disturbi psichiatrici, esclusa mediante la somministrazione della Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-IP) (20) e Axis II Disorders (SCID-IIP); i controlli sono stati valutati mediante la Structured Clinical Interview for Disorders Non-patient (SCID-NP) per escludere qualsiasi tipo di disturbo psichiatrico. La diagnosi e la gravità del PTSD sono state stabilite mediante la Davidson Trauma Scale (DTS) (21), costituita da 17 item il cui punteggio totale può oscillare fra 0-136.

Il volume dell'ippocampo è stato calcolato bilateralmente mediante le immagini di RMN (1.5 Tesla Philips Intera Machine), in immagini coronali Fast Field Echo T1-pesate (matrice 512x512, 1 mm di spessore, numero = 75) sul piano perpendicolare all'asse maggiore dell'ippocampo, utilizzando un software (Analyse VW 8.1, BIR, Mayo Clinic, MN, USA) che consente la delimitazione manuale della forma dell'ippocampo su ciascuna fetta in cui è analizzato, in accordo con i criteri anatomici di Watson (22). L'operatore che ha effettuato le misurazioni del volume ippocampale era all'oscuro della diagnosi e del trattamento cui erano stati sottoposti i soggetti in esame. I volumi di altre strutture cerebrali sono stati calcolati su immagini assiali Fast Field Echo T1-pesate, orientate parallelamente alla linea di connessione fra la commissura anteriore e la posteriore, mediante il SENAX (23), un software completamente automatizzato di valutazione dei volumi cerebrali che utilizza diversi strumenti FMRIB Software Library (FSL) per la segmentazione del tessuto cerebrale.

Dopo questa prima fase, i pazienti affetti da PTSD sono stati trattati con sessioni individuali di EMDR di 90 minuti ciascuna, una volta a settimana per 12 settimane, da psicoterapeuti esperti. La stimolazione sensoriale bilaterale include: movimenti oculari effettuati nell'atto di seguire il dito del terapeuta, suoni alternati generati dallo schioccare delle dita del terapeuta, tocco bilaterale alternato delle mani del paziente.

Al T1, dopo tre mesi di psicoterapia EMDR, la valutazione clinica e l'esame RMN sono stati ripetuti su 18 pazienti affetti da PTSD.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Il campione è costituito da 29 pazienti affetti da PTSD, come confermato alla SCID-I, di gravità medio-alta, come evidenziato dal punteggio totale medio alla DTS (totale $75,8 \pm 21,8$; rievocazione 17 ± 8 ; evitamento $20,5 \pm 9,0$; iperarousal $18,5 \pm 9,8$).

Il campione è costituito da 18 femmine e 11 maschi, in linea con i dati epidemiologici che indicano una

maggior prevalenza del disturbo nel sesso femminile. L'età media è di $42,0 \pm 13,5$ anni nei pazienti affetti da PTSD e di $40,8 \pm 13,5$ anni nei controlli sani; tutti i soggetti appartenenti ai due gruppi sono appaiati, oltre che per età, anche per sesso, livello di istruzione e lateralizzazione. I tipi di trauma esperiti dai pazienti sono molteplici, dalla morte improvvisa di un familiare, a incidenti stradali e/o domestici, ad aborti spontanei, a disastri naturali, ad aggressioni e/o rapine; l'evento traumatico è stato esperito a un'età media di $36,4 \pm 15,5$ anni e la durata media di malattia corrisponde a $68,0 \pm 61,9$ mesi. Al T1, le immagini RMN hanno mostrato volumi ippocampali, sia di destra sia di sinistra, minori in modo statisticamente significativo nei pazienti rispetto ai controlli, con volumi totali cerebrali totali sovrapponibili. In particolare l'analisi della covarianza (ANCOVA), con l'emisfero (ippocampo sinistro vs ippocampo destro) come fattore ripetuto e il volume totale cerebrale come covariata ha mostrato che il volume ippocampale medio è più piccolo nei soggetti con PTSD rispetto ai controlli ($F=12,53$; d.f.=1,15, $p=0,003$).

A oggi solo 18 pazienti affetti da PTSD (10 femmine e 8 maschi) hanno concluso il periodo di psicoterapia con EMDR per i seguenti motivi:

- 6 pazienti devono ancora terminare la terapia;
- 5 pazienti hanno abbandonato lo studio, di cui 1 donna ha interrotto dopo la prima seduta di EMDR e 4 soggetti non hanno potuto ripetere l'esame RMN per cause organiche (2 gravidanze, 1 uomo portatore di pace-maker, 1 donna con protesi d'anca).

Il trattamento con EMDR si è dimostrato rapidamente efficace sui sintomi del PTSD: dei 18 pazienti che hanno completato la terapia EMDR, 15 soggetti non mostravano più i criteri necessari per la diagnosi di PTSD e tutti hanno riportato un significativo miglioramento clinico: i valori di DTS totale al T2 erano $19,3 \pm 15,5$ ($p<0,001$), lo score di rievocazione era di $6,8 \pm 8,0$, l'evitamento di $9,8 \pm 9,0$ e l'iperarousal pari a $4,1 \pm 9,8$ (Tabella 1).

È stato osservato anche un incremento bilaterale statisticamente significativo del volume ippocampale che si attesta mediamente attorno al 6%, con dimensioni di $3083,7 \pm 378,1$ per l'ippocampo sinistro e di

Tabella 1. Davidson Trauma Scale (range 0-136). Confronto fra punteggio totale prima e dopo 3 mesi di terapia EMDR

	Pre-EMDR	Post-EMDR	p
DTS Totale	75,78±21,74	19,3±15,5	< 0,001

Studio di valutazione dell'efficacia clinica e neurobiologica dell'EMDR in pazienti affetti PTSD

3357,9 ± 451,7 per l'ippocampo destro (p=0,01). Queste osservazioni suggeriscono che il trattamento con EMDR sia associato a un significativo incremento nel volume dell'ippocampo in soggetti affetti da PTSD (**Tabella 2; Figura 1**).

Tabella 2. RMI strutturale. Confronto fra volumi ippocampali prima e dopo 3 mesi di terapia EMDR			
	Pre-EMDR (mm³)	Post-EMDR (mm³)	P
Ippocampo sinistro	2894,60±497,41	3083,70±378,09	0,011
Ippocampo destro	3158,52±365,03	3357,90±451,71	0,010

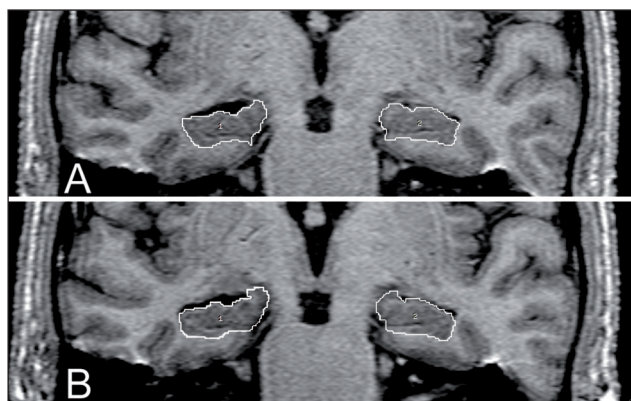


Figura 1. RMN in sezione coronale. A: prima del trattamento con EMDR. B: dopo il trattamento con EMDR (p = 0,01).

CONCLUSIONI

Il nostro studio suggerisce che il trattamento con EMDR è associato a un significativo miglioramento dei sintomi di PTSD e a un altrettanto significativo incremento dei volumi ippocampali, confermando, su una numerosità doppia rispetto allo studio pilota, i risultati precedenti. Tuttavia, seppur particolarmente selezionato, il campione necessita di un ulteriore ampliamento e dovrà essere confrontato con una terapia di controllo.

Un'altra prospettiva futura è quella di valutare il mantenimento dell'efficacia clinica e neurobiologica dell'EMDR nel lungo termine (1 anno e 5 anni).

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
2. Bossini L, Tavanti M, Calossi S, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naïve patients with

- post-traumatic stress disorder without comorbidity conditions. *J Psychiatr Res* 2007; 42: 752-62.
3. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1004-31.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7.
5. Greenberg DA, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature* 2005; 438: 954-9.
6. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 693-702.
7. Bremner JD, Mletzko T, Welter S, et al. Effects of phenytoin on memory, cognition and brain structure in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 159-65.
8. Bossini L, Tavanti M, Lombardelli A, et al. Changes in hippocampal volume in patients with post-traumatic stress disorder after sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 233-5.
9. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol* 2002; 52: 135-43.
10. Hendriksen H, Prins J, Olivier B, Oosting RS. Environmental enrichment induces behavioral recovery and enhanced hippocampal cell proliferation in an antidepressant-resistant animal model for PTSD. *Plos One* 2010; 5: 1-10.
11. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatr* 1998; 155: 457-69.
12. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, et al. Effects of psychotherapy on hippocampal volume in out-patients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. *Psychol Med* 2005; 35: 1421-31.
13. Sharpless BA, Barber JP. A clinician's guide to PTSD treatments for returning veterans. *Prof Psychol Res Pr* 2011; 42: 8-15.
14. Lansing K, Amen DG, Hanks C, Rudy L. High-resolution brain SPECT imaging and eye movement desensitization and reprocessing in police officers with PTSD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 526-32.
15. Cloitre M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. *CNS Spectr* 2009; 14 (1 suppl 1): 32-43.
16. Ehlers A, Bisson J, Clark DM, et al. Do all psychological treatments really work the same in posttraumatic stress disorder? *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 269-76.
17. Mevissen L, Lievegoed R, De Jongh A. EMDR treatment in people with mild ID and PTSD: 4 cases. *Psychiatr Q* 2011; 82: 43-57.
18. Bossini L, Fagiolini A, Castrogiovanni P. Neuroanatomical changes after eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment in posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 475-76.
19. Bossini L, Tavanti M, Calossi S, et al. EMDR treatment for post-traumatic stress disorder, with focus on hippocampal volumes: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: E1-2.
20. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 624-9.
21. Davidson JR, Book SW, Colket JT, et al. Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 1997; 27: 153-60.
22. Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 1743-50.
23. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143-55.