



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia  
Applicata (FISPPA)

**Corso di Laurea Magistrale in  
PSICOLOGIA CLINICO – DINAMICA**

**Tesi di Laurea Magistrale**

**Una Rassegna sistematica:  
impatto sul soma del trauma psicologico.  
Approfondimento sull'insorgenza delle malattie neurologiche e  
neurodegenerative.**

A Systematic Review:  
impact on the soma of psychological trauma.  
Deepening on the onset of neurological and neurodegenerative diseases.

***Relatore:***

Prof.ssa Palmieri Arianna

***Laureanda:*** Mazzoleni Benedetta

***Matricola:*** 2015589

Anno Accademico 2021/2022

## SOMMARIO

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introduzione.....</b>	<b>5</b>
1.1 Psiche e soma: excursus storico tra Dualismo e Monismo.....	5
1.2 La psiche è il soma: la teoria dell'Embodiment .....	6
<b>2. Il trauma psicologico.....</b>	<b>8</b>
2.1 Definizione e tipologie di trauma psicologico .....	8
2.2 Il trauma e il soma.....	17
<b>3. Come il trauma impatta sul soma .....</b>	<b>21</b>
3.1 Le due vie del trauma psicologico.....	21
3.2 Prospettiva psicodinamica dell'impatto del trauma psicologico .....	23
3.2.1 L'Alterazione della coscienza .....	24
3.2.2 L' Attaccamento.....	24
3.2.3 L' ambito biologico.....	25
3.2.4 La regolazione delle emozioni .....	26
3.2.5 La regolazione del comportamento .....	27
3.2.6 La Cognizione .....	27
3.2.7 Il Concetto di sé.....	28
3.3 Prospettiva epigenetica del trauma.....	28
3.4 Possibili ambiti di impatto del trauma sul soma.....	31
<b>4. Le malattie neurologiche: i quadri clinici .....</b>	<b>37</b>
4.1 Le cefalee .....	37
4.2 Le malattie cerebrovascolari: l'ictus e i tumori cerebrali.....	38
4.3 L'Epilessia.....	39
4.4 Le malattie demielinizzanti: la Sclerosi Multipla.....	39
4.5 Le demenze degenerative: il Morbo di Alzheimer, la Demenza con corpi di Lewey, la Demenza frontotemporale. ....	40
4.6 Le malattie degenerative del sistema extra-piramidale: il morbo di Parkinson, il Morbo di Wilson, i Tremori Essenziali .....	42
4.7 Le malattie degenerative del motoneurone: la Sclerosi Laterale amiotrofica .....	44
<b>5. Ipotesi di ricerca .....</b>	<b>45</b>
<b>6. Metodi di ricerca .....</b>	<b>46</b>
6.1 Strategie di ricerca.....	46
6.2 Criteri di eleggibilità .....	46
6.3 Estrazione dei dati .....	47
<b>7. Risultati.....</b>	<b>48</b>
7.1 Screening.....	48

7.2 Risultati: impatto del trauma psicologico sull'insorgenza delle malattie neurologiche  
49

<b>8. Discussione .....</b>	<b>70</b>
<b>9. Limiti e prospettive future.....</b>	<b>83</b>
<b>10. Conclusioni.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>91</b>
<b>Sitografia.....</b>	<b>110</b>
<b>APPENDICE .....</b>	<b>111</b>

## ABSTRACT

Questo elaborato, si prefigge di presentare una rassegna sistematica di articoli scientifici sul tema del trauma psicologico e delle conseguenze che esso comporta sul soma, al fine d'inquadrarne lo stato attuale dell'arte. Gli studi riportati sono stati selezionati in un arco temporale di cinque anni, per quanto riguarda l'approfondimento teorico introduttivo e di circa vent'anni, in merito all'analisi dei dati, in relazione al trauma psicologico e alle malattie neurologiche e neurodegenerative. Questa rassegna sistematica si propone dunque l'obiettivo di trattare sia le prospettive teoriche inerenti al tema, sia i risultati degli studi empirici, andando ad indagare la correlazione tra l'impatto del trauma e l'insorgenza delle malattie neurologiche, soprattutto quelle di tipo neurodegenerativo.

This elaborate, aims to present a systematic review of scientific articles about psychological trauma and its consequences on the soma, in order to frame the current state of the art. The studies reported have been selected over a time span of five years, regarding introductory theoretical insights, and about two decades, regarding data analysis, in relation to psychological trauma and neurological and neurodegenerative diseases. This systematic review therefore sets out to deal with both the theoretical perspectives inherent in the topic and the results of empirical studies, going on to investigate the correlation between the impact of trauma and the onset of neurological diseases, especially those of the neurodegenerative type.

# 1. Introduzione

## 1.1 Psiche e soma: excursus storico tra Dualismo e Monismo

La relazione tra il corpo e la mente è un tema che da sempre viene indagato in campo medico e psicologico. Il filone di pensiero dualista e quello monista, sono le due principali posizioni che si sono sviluppate in merito a questo tema. Il primo approccio fonda le sue radici nelle concettualizzazioni del filosofo Platone, il quale definisce una solida distinzione fra il mondo sensibile e quello delle idee, i quali a livello antropologico fanno riferimento al dualismo anima-corpo, la prima definita come immortale e incorruttibile ed il secondo come finito e mortale (Platone, 386-385 a.C.). Questa linea di pensiero si è sviluppata fino ad oggi, facendo riferimento al quesito cardine di questo tema: come la materia, ovvero il cervello, possa esprimere qualcosa di immateriale come la mente umana. La posizione monista trova risposta riconducendo la mente e il cervello alla stessa sostanza, definendosi attraverso la versione materialista, come la prospettiva ad oggi dominante nel campo delle scienze naturali (Fronterotta et al., 2018). Il punto debole di queste posizioni è determinato dal voler far assumere alla mente una qualità fisica, riconducendola a parte della materia del cervello, danneggiando la sua proposizione di immaterialità e riducendone l'espressione qualitativamente diversa da una materialità fisica. Un'alternativa viene rappresentata dalla versione del monismo neutrale (Banks, 2010; Chalmers, 1996; Nagel, 2012; Silberstein, 2015; Strawson, 2016), il quale predispone una simmetria e una parità tra i due piani, definendo un mondo informe, caratterizzato da un insieme di varie possibilità sovrapponibili sul piano ontologico. Dunque, in questo quadro concettuale, la mente e il corpo vengono considerati come sistemi di partizione (Bochicchio, Cozzolino, De Luca, Palmieri, Picione, Salvatore, 2021), ognuno personalizzato da una specifica sintassi, semantica o desiderio. Dall'incontro tra questi domini cognitivi e la forma negativa del mondo si definiscono gli oggetti dell'esperienza, è quindi l'esistenza di relazioni che caratterizza le varie entità, le quali altrimenti non esisterebbero. Un'ulteriore versione del monismo, ovvero quello processuale, si basa proprio su questo costrutto relazionale, secondo cui le caratteristiche delle entità possono essere comprese solo se interagiscono reciprocamente, che agiscono in un mondo di per sé neutro, slegato da ogni forma prestabilita. Riprendendo all'interno di questo paradigma, il quesito fondamentale che si interroga sulla relazione tra mente e cervello, è dunque possibile affermare che ogni dominio cognitivo, quindi anche quello mente e

cervello, si interfaccia con diversi campi fenomenici, all'interno di diverse visioni del mondo, escludendo una realtà specifica e una relazione causa effetto, determinando di conseguenza, un specifico campo estensionale, ovvero un insieme di oggetti come esiti dell'incontro con il mondo (Fronterotta et al., 2018).

## **1.2 La psiche è il soma: la teoria dell'Embodiment**

Vengono quindi considerate inscindibili la dimensione corporea e quella mentale, definendo la “mente incarnata”, o “embodied”. Questa teoria si colloca all'interno di diversi ambiti tra i cui la psicologia, la filosofia, le neuroscienze e la psichiatria (Fuchs, & Schlimme, 2009), con il fine comune di definire una visione integrata della relazione tra la mente e il corpo. Viene dunque esclusa una concettualizzazione che si basava sulla metafora del funzionamento del computer nello studio della mente umana (Neisser, 1976). Alcuni studi riprendendo la teoria classica del monismo, ne teorizzano una nuova topologia caratterizzata da un doppio aspetto percettivo della materia (Solms, & Turnbull, 2004). Il cervello viene descritto come un'unità che viene scissa solo da un punto di vista percettivo, in quanto definito come una sostanza, se osservato dal suo esterno e come mentale se osservato dall'interno, dal punto di vista del soggetto. Questa prospettiva teorica viene affrontata particolarmente nella “Fenomenologia della Percezione” (1962), scritta dal filosofo Maurice Merleau-Ponty, il quale definisce il corpo come lo strumento che mette in relazione la mente e il cervello, il soggetto e il mondo, con il quale possiede una relazione originaria che viene definita da Merleau-Ponty come “struttura”. Le conseguenze dal punto di vista gnoseologico sono che il corpo diventa sia un oggetto nel mondo che la possibilità di apertura ad esso, determinando così una forma duplice: di “Körper” e di “Leib” (Husserl, 1936). Il primo termine designa il corpo-oggetto, il “Res extensa”, cioè il corpo come rappresentazione, non limitandosi quindi all'inclusione della mera forma umana, ma per indicare qualsiasi corpo caratterizzato da estensione. Al contrario il corpo umano viene definito dal secondo termine “Leib”, che indica il corpo vissuto, come un'unità di percezione e movimento. Partendo da questa duplice definizione di corporeità: il corpo come vissuto e al tempo stesso vivente, gli studiosi Varela, Thompson e Rosch nel loro testo “The Embodied Mind” (1991), hanno descritto il termine “Embodiment”. La teoria dell’“Embodied Cognition” che ne deriva, cerca di integrare il piano soggettivo con quello oggettivo, in quanto sostiene che ogni costrutto conoscitivo sia l'esito di un processo circolare tra la percezione soggettiva e l'esperienza

corporea del soggetto, posto all'interno del suo ambiente. Nell'ambito medico e psicologico attuale, è merito di tali prospettive di studio la possibilità di sottolineare quanto i fenomeni psicologici siano radicati nella corporeità (Glenberg, 2010) e, dal momento che essa è innanzitutto connessione e apertura al mondo e alle sue pluralità di realtà, come scrive il filosofo J.L. Fancy nella sua opera "La pelle delle immagini" (2003): «Esiste una nudità isolata? La nudità non è un essere, né una qualità, è sempre un rapporto, molteplici rapporti simultanei, con altri, con sé, con l'immagine, con l'assenza d'immagine» con queste parole l'autore sosteneva che "la profondità dell'uomo è la sua pelle" e associando la metafora della nudità a un sapere della superficie, a una cognizione della "carne" dotata di un attributo relazionale, determinato da una condizione di esistenza condivisa, la mente e il corpo e quindi il corpo e il mondo, si basano su una relazione circolare che permette di indagare i singoli elementi del in modo congiunto.

## 2. Il trauma psicologico

### 2.1 Definizione e tipologie di trauma psicologico

Direttamente o indirettamente, assistendo all'evento, venendo a sapere che l'evento si è verificato a una persona cara o confrontandosi ripetutamente con dettagli avversi di tale evento (American Psychiatric Association, 2013), le persone si imbattono in un evento traumatico con percentuali che vanno dal 28 al 90% nel corso della loro vita. (Benjet et al., 2016). Nel corso degli anni, sono state descritte diverse definizioni del concetto di trauma, la difficoltà nel suo inquadramento concettuale risulta anche dalla sua derivazione dal campo medico, all'interno del quale l'organo traumatizzato è quello che riporta una lesione ad opera di un oggetto esterno, che ne inficia il normale funzionamento (Zennaro, 2011). Il trauma può essere definito come un evento imprevisto, improvviso e imprevedibile che un individuo sperimenta come destabilizzante e devastante. In ambito psichiatrico e psicologico viene definito come la sopraffazione del soggetto da parte di uno stimolo eccessivo.

Tra i primi studiosi a scrivere sulle conseguenze di vita traumatizzanti ritroviamo il neurologo francese Charcot, il quale coniò il termine "Isteria traumatica", conseguente ad un forte shock. Charcot notò che non erano presenti sempre cause organiche all'origine di paralisi corporee, da cui definì "le paralisi isteriche post-traumatiche" dovute ad uno shock psichico.

Breuer e Freud riprendendo questo concetto, sostenevano che fossero gli "affetti traumatici", ovvero dei vissuti non integrati nella consapevolezza attiva, la causa dei sintomi isterici, i quali rappresentano, per quest'ultimo, un ritorno del rimosso a cui l'Io reagisce attivando operazioni difensive. La realtà psichica assume così il primato sulla realtà storica, portando il trattamento a focalizzarsi sulla comprensione dei vissuti interiori associati all'evento stressante. È grazie al contributo dello psicoanalista Sándor Ferenczi allievo di Freud, che si accosta al concetto di trauma una componente relazionale. Nel suo testo più famoso "Confusione di lingue tra gli adulti e il bambino. Il linguaggio della tenerezza e il linguaggio della passione" (1982), Ferenczi definisce il trauma relazionale come il centro della psicopatologia infantile e adulta, delineando il trauma esterno in esperienze cumulative di non-cura vissute dal bambino all'interno del proprio ambiente familiare. Successivamente alle teorizzazioni di Ferenczi, la



psicoanalisi si sviluppa in direzione di un approccio evolutivo e relazionale, focalizzata sulla relazione primaria duale madre-bambino e sugli effetti traumatici che possono derivarne in caso di una mancata sintonizzazione affettiva (Tronick, 1998). Altri autori hanno ampliato questo concetto, Winnicott, ad esempio, sostiene che un bambino non è in grado di esistere da solo e che la sua esistenza sia costituita dal rapporto che costruisce con il care-giver primario, figura che assume un ruolo contenitivo e di sostegno nel suo sviluppo. Tale figura si definisce quindi come oggetto d'amore primario del bambino, il quale vive in una fase di dipendenza assoluta con essa, che se carente nelle cure primarie può dare origine ad angosce traumatiche, ovvero vissuti emotivi "impensabili" determinanti di una profonda frattura nella continuità intrapsichica del bambino. L'esperienza traumatica, è quindi, possibile definirla come la somma di un accumulo di momenti di deprivazione che provocano una scissione fra come definiti da Winnicott il *vero Sé* corporeo e il *falso Sé* mentale, non permettendo a quest'ultimo di svolgere la sua funzione protettiva nei confronti del *vero Sé*. L' "Infant Resarch" definisce il concetto di regolazione affettiva come un sistema di comunicazione emotiva, caratterizzata da una regolazione reciproca tra madre e bambino, che si basa sul regolare gli stati emotivi in modo sincronizzato e bidirezionale. Il bambino che fa esperienze negative e/o carenti internalizzerà stati mentali che non stabiliscono con il Sé psicologico connessioni dotate di significato, andando a costituire forme di attaccamento insicure con il care-giver maltrattante, da cui ricerca comunque protezione, formando all'interno di un continuum vizioso, modelli operativi interni disfunzionali, che andranno ad edificarsi come base delle relazioni future del bambino. Il trauma subito durante il periodo di sviluppo, andrà quindi ad alimentare la sensibilità allo stress in età adulta, in quanto la reazione ad un futuro evento stressante sarà costituita da un 10% dall'evento stesso traumatico attuale e il restante 90% da un fattore di stress traumatico verificatosi nel passato. I sintomi post traumatici sarebbero di conseguenza l'espressione di una riattualizzazione di stati psichici associati alla memoria di un trauma vissuto (Del Corno, Gabbard & Lingiardi, 2010). Attualmente, numerosi studi hanno indagato scientificamente come il maltrattamento infantile sia associato a sostanziali effetti negativi sulla salute mentale e fisica e come esso sia associato a cambiamenti strutturali e funzionali dell'architettura cerebrale, i quali influenzano la funzione neuro-cognitiva, compromettono il livello di istruzione e costituiscono meccanismi di coping disadattivi come il fumo, l'abuso di alcol e di sostanze, la violenza interpersonale, l'autolesionismo e la suicidalità.

Recentemente, il numero di studi biologici ed epigenetici è aumentato, suggerendo che la trasmissione generazionale dello stress traumatico possa avvenire attraverso meccanismi quali la metilazione del DNA, le modifiche post-traslazionali degli istoni (HPTM) e gli RNA non codificanti (ncRNA) (Bohacek & Mansuy, 2015; Klengel et al., 2016). Si ritiene che questi cambiamenti a livello cellulare siano trasmessi alle generazioni successive attraverso le cellule germinali (Bale, 2014). È stato anche osservato come un basso quoziente intellettivo in presenza di condizioni potenzialmente traumatiche rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo dei sintomi di PTSD.

I fattori di rischio o quelli protettivi dell'ambiente del bambino, tra cui ha un ruolo principale la relazione con il caregiving, possano stimolare o attenuare le reazioni psicologiche e neurofisiologiche alla traumaticità degli eventi (Scheeringa et al., 2004). Nei paragrafi successivi vengono quindi illustrare in modo più approfondito le caratteristiche del trauma transgenerazionale e delle altre tipologie di traumi psicologici, sia fisici che emotivi.

*"Mi criticava sempre, mi umiliava. Mi angosciava"*

*"Da quando ho memoria ricordo di essere stata picchiata. Venti o trenta volte - avevo molti lividi, dall'età di 10 anni. Mamma ci legava e ci picchiava per ore - era quando avevo 7 anni. I miei piedi e le mie mani e la parte superiore delle gambe e delle braccia erano legati alla mia vita con il filo delle tende. Usava cinture o bastoni, e mi dava pugni in faccia e in testa".*

*"Non l'ho mai vista molto. Non mi prestava molta attenzione. Non mi dava il sostegno e l'aiuto di cui avevo bisogno".*

*"Mi sono occupata molto di me stessa, tutto a partire dai 13 anni, pulendo, cucinando, lavando i miei vestiti. La mamma mi diceva solo di arrangiarmi" (Bifulco & Schimmenti, 2019).*

Nonostante ad oggi la trascuratezza sia il tipo di maltrattamento più diffuso, se ne sa molto meno rispetto ad altri tipi di maltrattamento, in quanto la ricerca scientifica si sia sempre più orientata nell'indagare primariamente l'abuso sessuale e gli studi su quello fisico sono

in aumento, al contrario degli abusi emotivi (Lavergne, Mayer, Tourigny, & Wright, 2007).

Le cause di questa "negligenza della negligenza", come è stata spesso definita (Dubowitz, 2007; Horowitz & Wolock, 1984) sono molteplici. L'accumulo nella maggior parte dei casi, di più tipologie di abusi e le aspettative culturali che contribuiscono a determinare le aspettative di una genitorialità appropriata, portano a negarne o sottovalutarne comportamenti dannosi. Tra queste cause ritroviamo anche la consistente difficoltà legata allo stabilire una definizione comune, date le molteplici sfaccettature che può assumere di questa tipologia di abuso, che variano in base alle caratteristiche individuali. In ambito scientifico ci si è spesso affidati alla definizione di Neglect definita dal "Consultation on Child Abuse Prevention" dell'OMS (1999):

*“L’incapacità di provvedere allo sviluppo del bambino in tutte le sfere: salute, educazione, sviluppo emotivo, alimentazione, riparo e condizioni di vita sicure, nel contesto delle risorse ragionevolmente disponibili per la famiglia o per i caregivers. Il neglect causa o ha un’alta probabilità di causare danni alla salute o allo sviluppo fisico, mentale, spirituale, morale o sociale del bambino”.*

Schimmenti (2013) ha definito il trauma relazionale come “una condizione di profondo disagio psichico che ha origine nell’età evolutiva all’interno di contesti di sviluppo abusanti o trascuranti”. Nonostante le varie posizioni teoriche in merito alla definizione di vari sottotipi, è possibile identificare delle tipologie generiche e universali di neglect tra cui: il neglect fisico, il quale fa riferimento all’incapacità di soddisfare appunto i bisogni fisici e concreti dei bambini come, ad esempio, il fornire loro alimentazione o abbigliamento adeguati, prestare attenzione alle cure igieniche e mediche. Il neglect emotivo si riferisce all’incapacità di fornire cure emotive e affetto adeguati, di intervenire in caso di problemi comportamentali, di fornire il proprio supporto psicologico, tranquillizzarlo e supportarlo in caso di necessità. Il neglect educativo si riferisce all’incapacità di fornire l’istruzione necessaria allo sviluppo del bambino, non fornendogli ad esempio l’iscrizione a scuola in età scolare obbligatoria o il non fornire supporti in caso di bambini con bisogni educativi speciali (Stoltenborgh et al., 2013). Per far fronte a questo problema concettuale, diversi ricercatori hanno cercato di esplicitare più chiaramente le sottocategorie di maltrattamento, raccogliendo dati sulle segnalazioni dei bambini dai registri ufficiali e sviluppando categorie basate su di esse. Tra questi studi

emerge il lavoro degli autori Barnett, Manly e Cicchetti (1993) che hanno suddiviso le segnalazioni di maltrattamento in base al sottotipo, alla gravità e al periodo di sviluppo in cui si verifica l'abuso. Le tipologie descritte nel loro schema di definizione sono: l'abuso fisico, l'abuso sessuale, la negligenza fisica, la trascuratezza, il maltrattamento emotivo e il maltrattamento morale/giuridico/educativo. All'interno della categoria "trascuratezza" oltre alle cure primarie come la fornitura di cibo e vestiario, è stata aggiunta la mancanza di supervisione come, ad esempio, che il bambino sia monitorato e impegnato nello svolgimento di attività sicure.

Come per la definizione, non esiste neanche un modello teorico unico che possa mettere tutti i ricercatori d'accordo sull'eziologia dell'abuso. Blumenthal (2015) riassume tutti i modelli teorici in tre diverse tipologie: il modello di deficit genitoriale, il modello di deficit ambientale e il modello ecologico-transazionale. Il punto cardine del primo modello è che non tiene in considerazione le circostanze sociali ed economiche che possono influenzare la genitorialità (Fong & Smith 2004), ma sostiene che i caregivers siano i principali responsabili del benessere del bambino e che la causa del verificarsi del neglect dipenda prettamente da una genitorialità inadeguata, determinata dalle caratteristiche individuali dei genitori come, ad esempio, la presenza di una psicopatologia pregressa o di un possibile supporto psicologico inadeguato (Cameron et al. 2007). Al contrario il modello del deficit ambientale nasce dalle teorie sociologiche che studiano le cause e gli effetti intergenerazionali della povertà e la deprivazione materiale, considerata la causa principale dell'abbandono dei bambini. Secondo questo modello, è la povertà a rendere i genitori incapaci materialmente ed emotivamente di soddisfare i bisogni del bambino. Il modello ecologico-transazionale combina le proposizioni dei due modelli precedenti, riscontrando nella causa dell'abbandono l'interazione tra le caratteristiche familiari e i fattori ambientali, ponendo quindi l'attenzione sui fattori che generano lo stress e sui meccanismi per gestirlo, ed è quando esso supera i meccanismi di coping che allora può verificarsi il neglect (Daniel et al. 2011).

L'abuso sessuale si verifica quando vi è una gratificazione sessuale di un adulto senza tenere in considerazione i tabù culturali o i bisogni di un bambino o di un giovane, (Chiesa & Goldson, 2017) che viene coinvolto in attività sessuali non consone alla sua fase di sviluppo, o per le quali egli è, o si sente, emotivamente o fisicamente impreparato.

A partire dalla metà degli anni 80, ci si inizia a focalizzare sulle caratteristiche individuali delle vittime e di come esse siano correlate al fenomeno dell'abuso, concetto che è stato rielaborato dal punto di vista concettuale e declinato lungo tre dimensioni: il tempo, la frequenza e la tipologia, caratteristiche che assumono diverse valenze a seconda dei tratti personali ed evolutivi del bambino. Come anticipato precedentemente, l'abuso infantile provoca un impatto negativo sulla salute mentale e fisica, il quale tende a persistere e a ripresentarsi anche in età adulta (Collishaw et al., 2007).

Il bambino può non sviluppare immediatamente dopo l'abuso sintomi di PTSD, ma dopo mesi o addirittura anni dall'evento traumatico. I bambini che sono stati abusati sessualmente sono più inclini a sviluppare disturbi depressivi, un abuso di sostanze, il disturbo di personalità borderline, il disturbo dissociativo dell'identità e la bulimia nervosa (Putnam, 2003).

Nonostante non vi sia una correlazione certa di causa effetto e in molti casi non si verifica, il subire abusi sessuali durante l'infanzia può aumentare il rischio di mettere in atto futuri abusi

sessuali ai danni di altri. Il ciclo del maltrattamento, o trasmissione intergenerazionale dell'abuso, può essere definita in parte attraverso il costrutto di "identificazione con l'aggressore" spiegato nel paragrafo precedente, ma tuttavia, questa spiegazione non è sufficientemente esaustiva in quanto non è l'atto maltrattante ad essere trasmesso, ma i temi disfunzionali del relazionarsi dei caregiver (Ammaniti et al., 2004) i quali sono incapaci di cogliere la dimensione intrapsichica del bambino (Browne & Morton, 1998). Sono state osservate delle differenze di genere in questo pattern di riattualizzazione della vittimizzazione in quanto gli uomini che hanno subito abusi tendano ad identificarsi con il proprio aggressore e a vittimizzare altri in età adulta, mentre le donne solitamente iniziano una relazione con uomini abusanti, esponendo se stesse e i propri figli a una vittimizzazione ulteriore (Carmen et al., 1984).

La perdita è un tipo di esperienza che accomuna tutti gli esseri umani in maniera più o meno intensa,

ed è metaforicamente paragonabile ad una ferita che ha bisogno di tempo per poter guarire, un'esperienza di riparazione che richiede tempo e fatica per permettere al dolente di ritrovare un proprio equilibrio, donando un nuovo significato alla propria vita (De Leo et al., 2011).

Fu Freud il primo ad affrontare le tematiche del lutto in ambito psicologico tramite la stesura dell'articolo intitolato "Lutto e melanconia", pubblicato nel 1917 sulla rivista internazionale "Zeitschrift für ärztliche Psychoanalyse". In questo elaborato ha descritto il lavoro psicologico che sia attiva quando si verifica la perdita dell'oggetto, definendolo come un disinvestimento pulsionale e un ritiro dell'energia psichica da parte dell'Io, come regressione narcisistica, la quale deriva dall'introiezione dell'oggetto perduto (Testoni, 2016).

Appartiene però a John Bowlby (1980) e alla sua teoria dell'attaccamento la prima formulazione di indagine dei processi psicologici che risiedono all'interno dell'esperienza dell'elaborazione del lutto. Questo processo è composto da quattro fasi: la disperazione acuta caratterizzata da sentimenti di stordimento e protesta, l'irrequietezza che si traduce in un disperato bisogno di ritrovare la persona defunta, la derealizzazione che si riflette in una perdita di senso della vita, la riorganizzazione come interiorizzazione della persona scomparsa.

Solitamente il lutto è un tipo di esperienza definita come "normale" in quanto tenda a risolversi

attraverso un processo di accettazione entro uno o due anni dall'evento (Arizmendi et al., 2015; Testoni, 2016). Tuttavia, la ricerca indica che il percorso del lutto non sempre risulta essere linearmente percorribile lungo la traiettoria definita come "normale" (Bonanno et al., 2004; Galatzer-Levy & Bonanno, 2012), tra queste tipologie ritroviamo: il lutto integrato, l'elaborazione negativa e il lutto irrisolto. La prima tipologia caratterizza l'85% di chi è in lutto, mentre se l'elaborazione dovesse fallire si verifica una concettualizzazione patologica del lutto che prevede tre diverse forme: il lutto complicato, prolungato e traumatico. Essi comportano un quadro sindromico simile al disturbo depressivo maggiore, ai sintomi di PTSD e a quelli dei disturbi d'ansia, in quanto si viva un dolore ingestibile che tende a cronicizzarsi provocando disturbi del sonno, allucinazioni riguardanti il deceduto, perdita di interesse per le attività quotidiane e per la propria vita (Testoni, 2015). Attualmente nel DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) il lutto complicato è definito Persistent Complex Bereavement Disorder (PCBD, ovvero Disturbo da Lutto Complesso e Persistente). E consiste nella tendenza alla cronicizzazione degli effetti invalidanti della perdita. La perdita traumatica deriva da una perdita improvvisa e violenta, come per esempio a causa di una guerra, che può portare a elaborazioni del lutto problematiche, le quali a loro volta possono determinare una

situazione di lutto prolungato (Testoni, 2015). Questo tipo di lutto si differenzia dagli altri per la causa esterna della morte e per i vissuti tipici del PTSD che spesso accompagnano il dolore da lutto. In letteratura si osserva come in caso di lutto traumatico, i sintomi che una persona sperimenta per esso si sommano a quelli che vengono vissuti durante un'esperienza traumatica e questo porta la persona a provare emozioni più intense, durature e pervasive. I vissuti della persona comprendono inquietudine e ansia, una profonda paura di morire e il timore che la tragedia possa accadere un'altra volta (Barlé et al., 2017) e le credenze fondamentali della persona riguardanti la sicurezza e il senso di fiducia, nei vari aspetti della vita quotidiana, vengono messe in discussione dalla perdita improvvisa e inaspettata (De Leo et al., 2011). Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) viene definito nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali 5<sup>a</sup> ed. (DSM-5) per la presenza di sintomi correlati allo sviluppo dello stress in seguito a uno o più eventi traumatici. Secondo il DSM-5, un evento traumatico è definito come l'esposizione di una minaccia mortale o reale, a lesioni gravi o a violenza sessuale, vissuta direttamente o in modo vicario attraverso la famiglia o gli amici più stretti. I criteri diagnostici e la sintomatologia comprendono: sintomi intrusivi; evitamento degli stimoli associati all'evento traumatico; alterazioni negative del comportamento. Circa il 50%-60% della popolazione sperimenta un evento di stress traumatico nel corso della vita, ma la prevalenza di sviluppare il PTSD è stata stimata intorno all'8,7%. Anche i disastri naturali definiscono una causa di trauma psicologico e il disturbo da stress posttraumatico può essere rilevato fino al 9% nelle vittime (Nooner et al., 2012). Gli effetti dei traumi psicologici legati ai disastri ambientali portano spesso a conseguenze più dannose nei bambini e nei giovani adulti (Norris et al., 2002) e sono associati ad una percentuale significativa di disturbi mentali (Green et al., 2010) ma, nonostante ciò, gli effetti psicosociali di lesioni e ferite fisiche a seguito di un incidente o di disastri naturali vengono spesso sottovalutati. Tale dato potrebbe essere una conseguenza del fatto che alcuni incidenti, in particolare gli incidenti stradali, vengono considerati dal senso comune come eventi di routine che non sono "al di fuori della normale esperienza di un essere umano" (APA, 2013). Tuttavia, è stato riscontrato come la maggior parte dei pazienti durante le successive prime ore e nei giorni seguenti di un infortunio accidentale, vive brevi periodi di ansia e preoccupazione e il 15% presenta sintomi dissociativi di breve durata, come la derealizzazione e la depersonalizzazione (Malt & Olafsen, 1992; Schnyder & Malt, 1998).

I tassi di PTSD in seguito a disastri naturali sono stati osservati nel 90% delle regioni più vicine all'area del disastro, come registrato dopo l'uragano Mitch in Nicaragua i tassi di PTSD variano tra il 4,5 e il 74% (Demir, 2008). In uno studio condotto in seguito al terremoto dell'Armenia del 1988, 78 dei 111 bambini del campione (74%) che vivevano a distanze minime dall'epicentro, sono risultati affetti da PTSD 18 mesi dopo l'avvenimento traumatico. Un rapporto del 2002 commissionato dal Dipartimento degli Affari dei Veterani (VA) per fornire una migliore comprensione dell'esperienza dei prigionieri di guerra, definito anch'esso come un possibile evento psicologicamente traumatico, ha identificato un'ampia gamma di conseguenze fisiche e psichiatriche.

Meziab nel 2014 ha rilevato varie condizioni che possono potenzialmente attribuirsi alla prigionia lo status di evento stressante.

Durante la loro prigionia, i pazienti possono essere vittime di intensi danni fisici, di stress psicologico, di isolamento e di privazione nutrizionale, condizioni che possono portare a carenza di vitamine e nutrizionali, allo sviluppo di cardiomiopatia e di ischemia, di disturbi gastrointestinali, di malattie infettive e di condizioni psichiatriche come la psicosi.

Queste situazioni estreme possono aver reso i sopravvissuti più vulnerabili allo sviluppo di disturbi fisici e psichiatrici nel corso del tempo.

Dal momento che l'immagine corporea, il concetto di Sé e l'identità sono strettamente associati, l'uno con l'altro, l'alterazione di una di queste componenti può comportare effetti negativi sull'integrità dell'individuo. La sofferenza della persona non è solo legata alla perdita fisica dell'integrità corporea, ma è legata anche alla perdita del Sé, in quanto in seguito a una lesione fisica si costituisca anche un'immagine danneggiata della percezione del Sé (Drench, 1994).

Nella società occidentale contemporanea, nonostante si stia riuscendo a migliorare la tutela dei bambini e non sia possibile raccogliere dati precisi sulla prevalenza di abusi subiti, le generazioni passate sono vittime silenziose di abusi non denunciati e mai curati.

Uno dei punti fondamentali in questo ambito e con molti studi in merito, è la trasmissione intergenerazionale del trauma. Nell'ultimo ventennio gli studi in merito a questo tema sono aumentati rapidamente: Yehuda e Lehrner (2018) si sono occupati dei cambiamenti comportamentali e metabolici osservati nei figli di madri esposte all'olocausto e nel 2005 di studiare i figli di madri rimaste incinte dopo l'11 settembre. Hanno misurato la metilazione della citosina nel gene FKBP5, rivelando differenze tra i sopravvissuti e i



loro figli, con livelli di metilazione più alti nei sopravvissuti rispetto ai controlli e più bassi nella prole, dati che dimostrano ulteriormente che le influenze del trauma psicologico abbiano effetti intergenerazionali a livello epigenetico.

Sangalang e Vang, (2017) si focalizzano sull'osservazione delle generazioni successive nate da famiglie emigrate e rifugiate di guerra. In questo studio viene riscontrata come una singola esposizione a un trauma importante possa essere trasmessa ai figli attraverso meccanismi epigenetici, durante il periodo dello sviluppo, determinando un trauma intergenerazionale. Successivi studi in merito alla metilazione del DNA hanno rilevato livelli più alti di metilazione all'interno del campione caratterizzato da basse cure materne e livelli inferiori in quella con la presenza di cure materne adeguate, risultato che potrebbe contribuire a una ridotta attivazione trascrizionale dei GR (glucocorticoidi) nella prole con basse cure materne (Meaney 2013). Nonostante questi studi presentino dei campioni di popolazione ridotti e necessitino di essere replicati in campioni molto più ampi per essere maggiormente generalizzati, essi forniscono un buon punto di partenza per approfondire le ricerche in merito alle alterazioni epigenetiche nei sintomi e nelle sindromi legate al trauma psicologico.

## **2.2 Il trauma e il soma**

Quando si parla di stress acuto si fa riferimento a una condizione improvvisa, di breve durata, unica e non ripetitiva, come ad esempio un incidente stradale, un episodio di violenza, un disastro inaspettato o l'effetto immediato di uno scontro (Musazzi et al., 2017). Per stress cronico invece si intende il risultato di un'esposizione a lungo termine e spesso cumulativa di fattori di stress psicologici o fisiologici. Con conseguenti risposte endocrine e comportamentali, regolate da una varietà di sistemi neurochimici (Lightman & Russell, 2019). Lo stress cronico aumenta il carico allostatico a causa del costo aggiuntivo di queste fluttuazioni fisiologiche (McEwen & Stellar, 1993). È già nota in letteratura la forte relazione tra eventi di vita stressanti e numerosi disturbi psichici, tra cui il disturbo depressivo maggiore (Mazure, 1998, Kessler, 1997) e i disturbi d'ansia. Parlare di psicosomatica o di disturbi psicosomatici era relativamente semplice nel secolo scorso, in quanto come trattato nel capitolo introduttivo, la posizione monista era quella dominante e le patologie venivano spiegate in base a teorie di mono-causalità diretta.

Il modello teorico psicosomatico si basava sul pensiero della psicoanalisi, attuando un rapporto causale lineare determinato dalla presenza di un conflitto intrapsichico,

all'origine delle patologie organiche e su una specifica individuazione di prototipi di patologie prettamente psicosomatiche.

Franz Alexander fu il primo esponente di questa disciplina, quando nel 1950, venne pubblicato il suo testo "Psychosomatic Medicine". Secondo l'autore ogni malattia è psicosomatica, poiché i fattori emotivi come i traumi legati alla nascita o le esperienze di traumi fisici accidentali della prima e seconda infanzia, influenzano ogni processo del corpo umano attraverso le vie neuro-umoralie e in proporzioni diverse, hanno importanza eziologica in tutte le malattie (Alexander, 1950).

Per quanto riguarda la psicosomatica nell'attualità, la sua data di inizio risale al 1977, anno in cui George Engel descrisse sulla rivista scientifica "Science" il modello biopsicosociale, all'interno di un articolo dal titolo "The need for a new medical model: A challenge for biomedicine".

Da quel momento storico, i ricercatori e i clinici hanno operato con l'obiettivo della necessità di cambiare il modello epistemologico di riferimento, garantendo lo sviluppo di un modello più complesso e complementare che prendesse in considerazione maggiori spiegazioni alla base delle malattie fisiche. Tra le molteplici cause che hanno portato a questo cambiamento di paradigma si possono identificare un incremento qualitativo delle tecniche statistiche di elaborazione controllata dei dati empirici, il cambiamento delle malattie nell'Occidente del dopoguerra, caratterizzate da una prevalenza di malattie infettive acute a carico di singoli organi alla prevalenza di malattie croniche con un'eziologia in più organi, la possibilità di effettuare studi longitudinali su popolazioni più ampie e i risultati spesso fallimentari delle psicoterapie classiche (Porcelli & Todarello, 1996; Taylor, 1993). Il risultato di questa evoluzione concettuale ha portato i ricercatori e i clinici a tenere conto di due assunti fondamentali: 1) non esistono malattie psicosomatiche in quanto tali, poiché le condizioni psicosomatiche variano da individuo a individuo e spesso da un periodo di vita all'altro nello stesso individuo e pertanto i fattori psicologici agiscono a livelli diversi in ognuno. 2) in un'ottica biopsicosociale, le malattie sono plurideterminate e multifattoriali per cui il peso relativo dei fattori biomedici e psicologici hanno differenze individuali (Porcelli, 2009).

Tra i contributi più recenti che impongono alla psicosomatica di riconsiderare i meccanismi di formazione dei fenomeni fisici sono da considerarsi le scoperte della relazione fra aspetti psichici e sistema immunitario, del ruolo del microbiota in molteplici

patologie mediche e psichiatriche e quindi dell'importanza dei fattori epigenetici, la quale verrà tratta più nel dettaglio successivamente.

In merito al tema dei minori, come già anticipato, l'abuso e la trascuratezza sui vengono considerati come una causa primaria dell'evolversi di disturbi psichiatrici (Danese, Nanni & Uher, 2012), e di malattie fisiche più tardive, in tassi di mortalità più precoce (Bentley, Czaja, Johnson & Widom, 2012, Felitti et al., 1998;) e in danni trasmessi a livello intergenerazionale (Bifulco et al., 2002).

In uno studio longitudinale di coorte effettuato su 1.037 soggetti seguiti dalla nascita fino all'età adulta, è stato osservato un netto rapporto dose-risposta fra maltrattamento infantile e lo sviluppo di processi infiammatori in età adulta (Danese et al., 2007).

Una metanalisi recente ha riportato una relazione fra eventi di abuso e maltrattamento infantile e la presenza di molecole pro-infiammatorie in età adulta (TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR), indicando una possibile traiettoria molecolare fra eventi infantili e vulnerabilità alle malattie nelle fasi di vita successive (Baumeister et al., 2016). Come descritto per il trauma generazionale, l'aumento di metilazione del gene dei recettori dei glucocorticoidi (GR) , non consente un adeguato feedback all'interno dell'asse ipotalamo-ipofisario incrementando l'aumento dell'attività pro-infiammatoria e quindi la vulnerabilità alle malattie e alla cronicizzazione degli stati patologici.

Nonostante ad oggi l'aspettativa di vita sia sempre più in aumento (Foreman et al., 2018), per molte persone questi anni in più sono caratterizzati dalla presenza di malattie croniche e di disabilità (Bellantuono, 2018). L'invecchiamento biologico può progredire più rapidamente per le persone che sono state esposte ad eventi traumatici nell'infanzia o nell'adolescenza (Colich et al,2020; Hamlat et al., 2021; Kinzina et al., 2019). Tali esperienze hanno molteplici effetti sulla salute attraverso meccanismi che alterano la fisiologia neurale, endocrina, immunitaria, fisiologia e metabolica, predisponendo gli individui a maggiori malattie fisiche e mentali (Berens et al.).

Il trauma può quindi essere definito come emotivamente travolgente, in quanto provochi un grave scompenso a livello psicobiologico, mettendo in discussione i sistemi di credenze e le visioni del mondo dell'individuo riguardo al significato e alle aspettative sulla vita, alterare i modelli di intimità, le relazioni interpersonali e la concezione di sé e dell'identità personale, ponendo tutte le considerazioni in merito allo sviluppo cerebrale e agli eventi traumatici infantili in relazione ai meccanismi sottostanti con cui lo stress "entra nella pelle" (McEwen, 2012). Questa metafora è stata utilizzata per descrivere gli

effetti delle esperienze stressanti in diversi sistemi associati all'elaborazione delle emozioni e della ricompensa, in particolare nel contesto del sistema neuroendocrino dello stress (Carlson & Earls, 1997; Danese e McEwen, 2012; Hostinar et al., 2014).

I livelli di cortisolo devono rimanere moderati per poter mantenere uno sviluppo e una funzione cerebrale sani (McEwen et al., 2015), in quanto l'esposizione ripetuta a livelli elevati di cortisolo può avere effetti negativi su tutto il cervello. Ad esempio, un'esposizione ad esso per periodi di 48-72 ore, possono favorire la formazione di radicali liberi tossici per i neuroni stessi (Du et al., 2009).

I modelli di rischio cumulativo si sono sviluppati in quanto è stato osservato come l'esposizione a un solo tipo di evento avverso non preveda per forza un impatto importante sullo sviluppo, ma che con l'accumularsi di rischi esso ne possa risentire. Analogamente i bambini maltrattati sperimentano solitamente più tipi di abuso, ma non contano solo i tipi e la frequenza dell'abuso (Cicchetti, 2013), ma anche la durata e l'età dell'esposizione (Cowell et al., 2015). Infatti, le forme di abusi infantili più studiate sono caratterizzate da un accumulo di essi, ad esempio il fenomeno della povertà è tipicamente un fattore di stress cronico e multidimensionale poiché oltre all'insicurezza abitativa e alimentare, aumenti la probabilità di esposizione a violenza e maltrattamenti (Evans, 2004).

Evans e Schamberg nel 2004 hanno associato la percentuale di infanzia trascorsa nella povertà a una riduzione delle prestazioni della memoria di lavoro in giovani adulti (Evans, 2009). Il maltrattamento infantile è quindi associato a una minore funzionalità cognitiva, mentre l'insieme di questi eventi predispone maggiormente ad una cronicità (Cowell et al., 2015).

### **3. Come il trauma impatta sul soma**

#### **3.1 Le due vie del trauma psicologico**

Secondo il modello di Schimmenti e Caretti (2014), la dissociazione è un costrutto fondamentale nella comprensione dei disturbi clinici che hanno le loro radici in esperienze traumatiche relazionali durante l'infanzia, in quanto essa leghi le esperienze intollerabili che non possono essere integrate nella coscienza e che quindi continuano a disturbare l'individuo per tutta la vita. Il trauma in età evolutiva spesso dà inizio a percorsi psicologici e biologici disadattivi nella vita dell'individuo, perché sia a livello emotivo che cognitivo rappresenta un vissuto troppo grande da fronteggiare per un bambino. Di conseguenza la dissociazione può paradossalmente proteggere il bambino traumatizzato da una frammentazione del sé attraverso molteplici disconnessioni di esso, che si verificano sia a livello mentale che corporeo. Queste disconnessioni possono verificarsi in presenza di esperienze fisiche di abuso e trascuratezza, che possono determinare una disregolazione intensa degli affetti e la mancanza di integrazione tra gli stati del sé, oppure possono essere organizzate in modo più attivo nel caso di minacce percepite, derivanti da dei ricordi procedurali di fallimenti specifici per i care-giver. La dissociazione patologica emerge quindi direttamente dal trauma dello sviluppo impedendone un'evoluzione normale e comporta due percorsi psicopatologici in interrelazione che vanno a definire questo modello, il quale deve essere considerato come una rappresentazione di una possibile "cascata evolutiva" in cui le variabili selezionate si sovrappongono e si combinano generando la psicopatologia, tenendo in considerazione che un certo numero di fattori genetici, temperamentali e il verificarsi di importanti eventi di vita, possono in qualsiasi momento modificare il processo, inserendo variabili positive o negative sui meccanismi che si andranno ad illustrare e sulle relazioni tra di essi. Il primo percorso patogenetico riguarda gli stati mentali: come conseguenza della mancanza di cure e dell'abuso nelle relazioni di attaccamento, il bambino può avere difficoltà a formare rappresentazioni di sé coerenti e di conseguenza, modelli di lavoro interni non integrati degli altri e della relazione sé-altro. Questi modelli di lavoro sono organizzati con l'obiettivo di far fronte alle minacce percepite e alle memorie procedurali delle risposte del caregiver inadatte. Essi possono inoltre facilmente portare a interruzioni della relazione tra sé e l'altro, poiché le rappresentazioni del proprio stato d'animo e di quello altrui, si basano sui bisogni difensivi del soggetto piuttosto che sugli indizi ambientali e

relazionali. È piuttosto evidente che la destinazione finale di questo percorso non può che essere un disturbo mentale. Dato la presenza di stati mentali non integrati e la mancanza di supporto sociale, con la sua funzione regolatrice, è difficile da ottenere un percorso evolutivo che non porti allo sviluppo di un disturbo mentale, a causa delle aspettative negative e la disconnessione dagli altri coinvolti nel processo. La seconda via patogena della dissociazione patologica riguarda gli stati somatici e corporei: il trauma compromette la possibilità di identificare e poter rappresentare i propri stati interni, che nella prima fase dello sviluppo consistono principalmente in percezioni enterocettive con i loro correlati somatici e sensoriali (Stern, 1985). Da un lato, il danno provocato dal trauma può interferire nell'evoluzione dei meccanismi di autoregolazione, dall'altro può andare ad intaccare la capacità di distinguere tra le sensazioni corporee e le emozioni ad esse associate. Questa conseguenza può verificarsi in presenza di una discontinuità e di possibili distorsioni nella percezione del proprio corpo, che potrebbe essere vissuto come un insieme distorto di sensazioni inintelligibili e scollegate tra loro, piuttosto che come un insieme unitario. Anche questa ridotta capacità di integrare e rappresentare cognitivamente gli stati corporei può quindi condurre all'insorgenza di disturbi, preoccupazioni e sintomi somatici angoscianti, correlati da pensieri, sentimenti e comportamenti anomali in risposta. Uno dei principali obiettivi del trattamento per i pazienti che hanno sofferto di un trauma dello sviluppo è quindi il raggiungimento di un'integrazione delle esperienze di sé che sono state dissociate a livello mentale, corporeo e relazionale, ma che sono ancora presenti nella storia, nel comportamento e nel modo di elaborare pensieri e sentimenti del paziente. La psicoterapia rappresenta un'opportunità per loro di sviluppare il senso di un sé, sperimentando nella relazione terapeutica uno scambio interpersonale caratterizzato da coerenza, cura e impegno, costruendo una base per mitigare gli effetti degli stati dissociati relativi alle loro esperienze infantili di abuso e abbandono, diminuendo il ricorso costante alla dissociazione, la fobia dell'attaccamento e la paura della disregolazione. Questo meccanismo, a sua volta, può aumentare le possibilità per i pazienti di elaborare cognitivamente i propri stati mentali e corporei non integrati, arrivando a poterli fondere con le altre parti del sé, favorendo il senso di auto integrità e continuità, insieme alla capacità di entrare in relazione con gli altri individui.

### **3.2 Prospettiva psicodinamica dell'impatto del trauma psicologico**

La ricerca scientifica in questo campo ha dimostrato che anche i traumi subiti in età adulta sono in grado di disorganizzare il funzionamento mentale. Secondo Wilson (2004), "l'impatto del trauma sull'individuo è di natura olistica" (p. 12), in quanto il trauma provoca lesioni che non si limitano all'esposizione di una minaccia reale per il corpo, infatti il trauma provoca lesioni alla mente, alle sue funzioni e ai suoi processi intrinseci, tra cui l'ego, l'identità e la struttura del sé. Nel trauma, un evento angosciante esterno influisce sui fenomeni psicologici interni a più livelli di funzionamento e nelle modalità conscie e inconscie della consapevolezza e del comportamento di un individuo. La risposta ad un avvenimento traumatico può comportare sintomi di intrusione come, ad ricordi involontari e angoscianti del trauma; sintomi di evitamento come ricordi esterni del trauma: alterazioni negative della cognizione e dell'umore tra cui amnesia dissociativa riguardo a un aspetto rilevante dell'evento traumatico e delle alterazioni dell'eccitazione e della reattività, come l'assunzione di un atteggiamento di costante ipervigilanza. (American Psychiatric Association, 2013). In merito alle considerazioni del capitolo precedente e agli effetti appena descritti negli adulti, è auspicabile che possano emergere risposte ancora più disregolate quando si tratta di bambini esposti a esperienze traumatiche nelle relazioni di attaccamento. Come a tal proposito ha dimostrato la ricerca sull'attaccamento, i bambini hanno bisogno di figure di attaccamento premurose, reattive e prevedibili per esplorare in modo sicuro il loro mondo interno e quello esterno, avendo così la possibilità di sviluppare pienamente le proprie capacità di mentalizzazione (Bergner & Slade, 2008; Fonagy, Gergely, Jurist, & Target, 2002). L'esposizione a maltrattamenti, la violenza familiare o la mancanza di cure delle figure di riferimento primario, possono quindi portare a soddisfare i criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) per varie patologie come: il disturbo reattivo dell'attaccamento, la depressione, il disturbo da deficit di attenzione o iperattività (ADHD), il disturbo oppositivo (ODD), il disturbo della condotta, i disturbi d'ansia, i disturbi alimentari, del sonno e della comunicazione. Data la complessità del trauma e delle difficoltà relazionali che comporta, ognuna di queste diagnosi non è comunque sufficiente a coglierne tutti gli aspetti che ne derivano. In merito a questo problema, la Cook e i suoi collaboratori nel 2005 suggeriscono sette domini primari che possono venire compromessi in seguito all'esposizione a un trauma: la dissociazione (ovvero le alterazioni della coscienza) con il suo proprio gruppo di

sintomi, come la derealizzazione e la depersonalizzazione; l'attaccamento; l'ambito biologico; la regolazione degli affetti e del comportamento; la cognizione e il concetto di sé.

### *3.2.1 L'Alterazione della coscienza*

In seguito alla presenza di maltrattamenti, si formano tre adattamenti dissociativi nella consapevolezza di sé e dell'esperienza: l'automatizzazione del comportamento, che rappresenta un deficit di giudizio, di pianificazione e di un comportamento organizzato; la compartimentazione dei ricordi e dei sentimenti dolorosi e il distacco dalla consapevolezza delle emozioni e di sé. Queste alterazioni della coscienza dipendono da un' "incapacità di integrare o di associare informazioni ed esperienze in un modo normalmente prevedibile " (Putnam, 1997). In questo modo i pensieri e le emozioni risultano essere scollegati; le sensazioni somatiche le ripetizioni comportamentali sono al di fuori del controllo del soggetto, senza una pianificazione o consapevolezza di sé. La dissociazione mette quindi l'individuo a rischio di ulteriori vittimizzazioni, altre forme di trauma (per esempio, la predisposizione agli incidenti) e di difficoltà di apprendimento. Inoltre, peggiora le probabilità di verificarsi problemi associati alla disregolazione degli affetti e dell'attaccamento, ad esempio il compromettere il legame con gli adulti o con i coetanei a causa di una mancata consapevolezza emotiva. L'esposizione cronica al trauma può portare a una crescente meccanismo di coping che, a sua volta, può creare difficoltà nella gestione del comportamento, nella regolazione degli affetti e della percezione di sé.

### *3.2.2 L' Attaccamento*

Come già anticipato, le prime relazioni di cura costituiscono il contesto relazionale in cui i bambini sviluppano le prime rappresentazioni psicologiche del sé, dell'altro e del sé in relazione agli altri, costituendo le fondamenta del bambino. Quando la relazione bambino-caregiver è la fonte del trauma, anche la relazione di attaccamento viene gravemente compromessa, l'80% dei bambini maltrattati sviluppa modelli di attaccamento insicuri (Friedrich, 2002) il più problematico è rappresentato dall'attaccamento disorganizzato. Nei bambini più piccoli, i modelli di attaccamento disorganizzato consistono in un comportamento anomalo in relazione ai caregiver, in quanto alterni momenti appiccicosi a sprezzante ad aggressivi. Invece nei bambini più



grandi, negli adolescenti e negli adulti, l'attaccamento disorganizzato si manifesta con comportamenti basati sulla sopravvivenza, rigidi, estremi e dissociativi (Jacobovitz & Ruth, 1999).

Questo tipo di attaccamento si basa sul tema dell'impotenza, associato a fenomeni come l'abbandono, il tradimento, il fallimento, lo sconforto o il bisogno di controllo coercitivo come il rifiuto, l'intrusività e l'ostilità. Quand'è l'attaccamento è gravemente compromesso, spesso comporta il rischio di malattie fisiche e disfunzioni psicosociali, tra cui potrebbero verificarsi: una maggiore suscettibilità allo stress, come la difficoltà a focalizzare l'attenzione e a modulare l'eccitazione; un'incapacità di regolare le emozioni senza assistenza esterna, come il sentirsi e l'agire sopraffatti da emozioni intense e un'alterazione della ricerca di aiuto, che può manifestarsi come la ricerca eccessiva di aiuto e dipendenza o al contrario come un disimpegno e un isolamento sociale.

### *3.2.3 L'ambito biologico*

I bambini non traumatizzati piuttosto che rispondere in modo impulsivo a qualsiasi stimolo si presenti, attraverso un graduale passaggio all'integrazione della comunicazione neurale tra i due emisferi cerebrali (corpo calloso) e dalla dominanza dell'emisfero destro (composto dalle afferenze sensoriali) a quella dell'emisfero sinistro (sede del linguaggio, del ragionamento astratto e della pianificazione a lungo termine), imparano gradualmente a orientarsi nell'ambiente esterno e a quello interno (De Bellis, Keshavan & Shifflett 2002; Kagan, 2003) al contrario i bambini piccoli o in età prescolare con una storia di traumi complessi sono a rischio di non riuscire a sviluppare le capacità cerebrali necessarie per modulare le emozioni in risposta allo stress, i quali tendono a disintegrarsi, in quanto caratterizzati da esperienze disorganizzate dal punto di vista cognitivo, emotivo e comportamentale, reagendo quindi con estrema impotenza, confusione, ritiro o rabbia rispetto alla situazione (Andersen, Anderson, Navalta, Polcari & Teicher 2002). Nell'infanzia più avanzata e nell'adolescenza le aree cerebrali che coinvolgono principalmente la corteccia prefrontale e che si sviluppano più rapidamente, sono quelle responsabili di tre caratteristiche del "funzionamento esecutivo", necessarie per il funzionamento autonomo e l'impegno nelle relazioni. Queste caratteristiche sono la consapevolezza di sé e il coinvolgimento autentico con gli altri; la capacità di valutare la valenza e il significato di esperienze emotive complesse; la capacità di svolgere azioni basate sull'apprendimento

delle esperienze passate e su un quadro di riferimento interno, che tiene conto della comprensione delle aspettative altrui. I fattori di stress traumatici o i precedenti deficit nelle abilità di autoregolazione che si manifestano durante l'adolescenza, in assenza di relazioni sostenibili, possono a sostegno delle prospettive precedenti, portare a disturbi nella regolazione degli affetti, del comportamento, della coscienza, della cognizione e nell'integrazione del concetto di sé.

#### *3.2.4 La regolazione delle emozioni*

Come appena anticipato, la compromissione post-traumatica dell'attaccamento e dell'integrità neurobiologica possono dunque portare a seri problemi nella regolazione degli affetti. Tale regolazione inizia con l'identificazione accurata delle esperienze emotive interne, la quale richiede la capacità di distinguere tra gli stati di eccitazione, di interpretare e di applicare etichette appropriate ai propri stati d'animo. Dopo l'identificazione di uno stato emotivo, il bambino deve essere in grado di esprimerlo in modo sicuro e di modulare o regolare l'esperienza interna, i bambini con traumi complessi mostrano una compromissione di entrambe queste abilità. I pazienti con storie di traumi complessi evidenziano espressioni di patologia sia comportamentale che emotiva, dovute a una ridotta capacità di autoregolazione e di auto-rassicurazione. Queste espressioni possono includere la dissociazione, l'intorpidimento cronico dell'esperienza emotiva, la disforia e l'evitamento di situazioni affettivamente cariche emotivamente, anche quelle positive, strategie di coping maladattive come l'uso di sostanze. Questi soggetti si presentano quindi spesso come emotivamente instabili, caratterizzati da risposte estreme e impulsive. L'effetto a lungo termine del trauma sulla regolazione degli affetti può essere illustrato dai risultati degli studi sui gemelli, in cui sono stati controllati i fattori genetici e familiari (Dinwiddie et al. 2003). I bambini che hanno subito abusi sessuali con penetrazione avevano un odds ratio (aggiustato per la depressione e i tentativi di suicidio) di rispettivamente di 8 e 12 volte superiori a quelli che non hanno riportato abusi sessuali (Fergusson, Horwood & Lynskey, 1996). Il trauma infantile sembra non solo aumentare il rischio di depressione maggiore, ma anche predisporre a un'insorgenza più precoce (Putnam, 2003), a una durata maggiore e una risposta più scarsa ai trattamenti standard (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, 1994).

### 3.2.5 *La regolazione del comportamento*

I traumi infantili sono associati a modelli di comportamento sia sotto controllati che ipercontrollati, chi ha sofferto di abusi infatti può mostrare modelli di comportamento rigidamente controllati già nel secondo anno di vita, tra cui l'osservanza compulsiva delle richieste degli adulti, la resistenza ai cambiamenti di routine, i rituali inflessibili, come quelli ad esempio all'interno del bagno. La vittimizzazione nell'infanzia è quindi stata associata allo sviluppo di un comportamento aggressivo e di un disturbo oppositivo difensivo, queste tipologie di comportamento possono essere dovute alla rievocazione di aspetti specifici delle esperienze traumatiche come ad esempio l'aggressività, i comportamenti autolesionistici e sessualizzati e dinamiche relazionali controllati. Tali comportamenti vengono messi in atto come tentativi di acquisire un senso di padronanza o di controllo, come evitamento di livelli di eccitazione emotiva intollerabile o per raggiungere l'accettazione e l'intimità.

### 3.2.6 *La Cognizione*

Studi prospettici hanno dimostrato che i figli di genitori violenti e trascuranti presentano anche un funzionamento cognitivo compromesso (Egeland, Erickson & Sroufe, 1983), caratterizzato da ritardi nello sviluppo, del linguaggio espressivo e ricettivo, oltre a deficit nel quoziente intellettivo generale (Culp et al. 1991). È stato dimostrato che i bambini maltrattati mostrano meno flessibilità e creatività nei compiti di risoluzione dei problemi rispetto ai coetanei e che i bambini e gli adolescenti con una diagnosi di PTSD secondario ad abuso o violenza assistita dimostrano deficit nell'attenzione, nel ragionamento astratto e nelle capacità esecutive (Beers & De bellis, 2002). Un vissuto di maltrattamento è associata a voti più bassi e a punteggi più minori nei test standardizzati e a bassi indici di rendimento scolastico e presentano un tasso di abbandono scolastico tre volte più alto della popolazione generale. Questi risultati sono stati dimostrati in un'ampia gamma di esposizioni al trauma (es, abuso fisico, abuso sessuale, trascuratezza, esposizione alla violenza domestica) e non possono essere spiegati dagli effetti di altri fattori di stress psicosociale, come la povertà (Cicchetti & Shonck, 2001).

### *3.2.7 Il Concetto di sé*

All'età di 18 mesi rispetto ai bambini non traumatizzati, i bambini maltrattati sono già più propensi a rispondere al riconoscimento di sé con effetti neutri o negativi (Cicchetti & Schneider-Rosen, 1991) nel corso del tempo, i bambini normalmente consolidano un senso di identità stabile e integrato (Bowlby, 1988). Un'analisi consapevole, attenta e sensibile di esperienze di vita positive permettono ai bambini di sviluppare un modello di identità di sé degno e competente. Al contrario, le esperienze cumulative dannose, come quelle di rifiuto da parte degli altri significativi è probabile che portino a un senso di sé difettoso, impotente, deficiente, che non merita di essere amato e non in grado di sviluppare competenze adeguate all'età. I bambini che si percepiscono come impotenti o incompetenti e che si aspettano che gli altri li rifiutino e li disprezzino, è più probabile che di conseguenza incolpino se stessi per le esperienze negative che hanno vissuto e che vivranno, mostrando problemi ad elaborare e a rispondere al sostegno sociale.

### **3.3 Prospettiva epigenetica del trauma**

Lo stress promuove risposte fisiologiche attraverso diversi sistemi, in particolare il SNS, l'asse HPA e il sistema immunitario, che sono fortemente interconnessi (Chrousos, 2009). L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) viene attivato dallo stress e viene rilasciata la corticotropina (CRF) da parte dell'ipotalamo, seguito dal rilascio dell'ormone di rilascio dell'adrenocorticotropina (ACTH) sui recettori CRH-R1 da parte dell'ipofisi e dal successivo rilascio di glucocorticoidi dalle ghiandole surrenali (Lupien et al., 2009). La ricerca in merito a questo tema si è concentrata soprattutto sulle neuroimmagini nei casi di PTSD (Karl et al., 2006; Veer et al., 2015; Woon & Hedges, 2008) in quanto anche se non è detto che la psicopatologia si sviluppi nelle vittime di traumi, possono comunque verificarsi cambiamenti nelle strutture cerebrali (Woon et al., 2010). In campioni di popolazioni maltrattate è stata osservata una riduzione del volume della corteccia prefrontale, dell'amigdala e dell'ippocampo rispetto ai casi controllo non maltrattati (Carrion et al., 2007; Chaney et al., 2014; Hoy et al., 2012; Paquola et al., 2016; Pederson et al., 2004). L'assistenza in istituto è stata associata anche a una diminuzione del volume cerebrale nella materia grigia totale e prefrontale e a una riduzione dello spessore corticale rispetto ai giovani mai istituzionalizzati (Hodel et al., 2015; McLaughlin et al., 2014; Nelson et al., 2011; Sheridan et al., 2012). Sono state studiate altre regioni cerebrali di individui esposti a traumi psicologici, come la corteccia prefrontale mediale e

dorsolaterale, la corteccia orbito frontale, l'insula, il nucleo lentiforme (Kunimatsu et al., 2020). Tra queste regioni, l'ippocampo e l'amigdala sono quelle studiate più frequentemente in quanto abbiano una consistente relazione con le risposte fisiologiche in risposta ad eventi traumatici. Mentre l'amigdala ha vari compiti legati all'iperarousal, alla generalizzazione della paura e alle vie della ricompensa, l'ippocampo è l'area del cervello deputata all'apprendimento e alla memoria. In quanto dai risultati ottenuti nelle ricerche con animali è stato riscontrato che lo stress cronico danneggia l'ippocampo (Sapolsky et al 1990), è stata questa regione cerebrale il punto di partenza per gli studi di risonanza magnetica strutturale (sMRI) nei pazienti con PTSD.

Tali studi tra cui quelli di Carrion et al., (2007), di Chaney et al., (2014) e di Hoy et al., (2012) hanno rilevato volumi degli ippocampi significativamente più piccoli nei soggetti con PTSD rispetto a al campione di controllo senza vissuti traumatici. Uno studio su gemelli identici suggerisce che il volume dell'ippocampo funge da fattore di rischio pre-trauma per il PTSD: solo uno dei gemelli esaminati aveva sviluppato il PTSD in seguito all'esposizione all'evento traumatico (ovvero la guerra in Vietnam), ma riportava lo stesso volume ippocampale del gemello senza PTSD, ma livelli inferiori rispetto al volume dei veterani senza PTSD e dei loro gemelli non esposti al combattimento (Gilbertson et al. 2002). Per quanto riguarda l'amigdala, studi di neuroimaging funzionale condotti con la tomografia a emissione di positroni (PET) o la risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno mostrato un'attività alterata nella vmPFC e nel dACCn individui con PTSD.

Nell'ultimo ventennio, gli studi sui roditori hanno dimostrato come l'amigdala sia una struttura fondamentale sia per il riconoscimento degli stimoli pericolosi sia per il coordinamento della risposta alla paura. Una recente metanalisi su 79 studi di neuroimmagine funzionale in merito al PTSD, ha rilevato che il mid-ACC, il dACC e l'amigdala bilaterale siano le regioni più iperattivate, mentre la vmPFC e il giro frontale inferiore quelle maggiormente ipoattivate. La diminuzione dell'attività della vmPFC è stata associata a un aumento proporzionale dell'attività dell'amigdala (Hayes et al. 2012). I modelli del funzionamento neurologico in presenza di PTSD (Elzinga, 2002) sostengono che la vmPFC non sia in grado di inibire le funzioni dell'amigdala, causando: un bias attenzionale verso la minaccia, un aumento delle risposte alla paura, una compromissione della rimozione dei ricordi traumatici e un deficit nella regolazione delle emozioni. Anche

questi risultati determinano in parte un fattore di rischio pre-trauma per il disturbo (Yehuda, 2009).

La prima data rilevante nel campo dell'epigenetica è il 1959, anno in cui il biologo Waddington pubblicò sulla rivista scientifica "Nature" il suo lavoro dal titolo "Evolutionary Systems—Animal and Human" e nel quale definì il termine "epigenetica". La seconda è il 2001 quando le riviste "Nature" e "Science" pubblicano i risultati dell'Human Genome Project, le attese in merito a questo progetto erano molto alte e contavano sulla possibilità di poter prevenire e curare numerose malattie.

Il maggior punto di frattura della disillusione che ne è conseguita è determinato dalla differenza fondamentale tra il concetto di "genetica" e quello di "epigenetica". La modificazione genetica riguarda l'alterazione della struttura o delle dimensioni degli acidi nucleici che contengono le informazioni specifiche, mentre l'epigenetica riguarda la modificazione dell'espressione del gene che non va ad intaccare la sequenza del DNA.

Si tratta quindi dello studio dei cambiamenti ereditari che avvengono nel pattern di espressione di alcuni geni specifici e non in seguito ad un cambiamento del materiale genetico in sé, determinato da dei fattori che danno origine ad una disattivazione o un'iper-attivazione dei processi biologici.

La modificazione dell'espressione genetica si è quindi ipotizzato che dipendesse dall'interazione dell'organismo con l'ambiente, ovvero dai fattori epigenetici. Tra questi ritroviamo i fattori che la ricerca in psicosomatica ha definito come i fattori di rischio per la maggior parte delle malattie: l'alimentazione, l'attività fisica, la produzione di stress, infezioni, disturbi psichici come la depressione e le caratteristiche individuali di ognuno, plasmati soprattutto dall'ambiente esterno nelle prime fasi di sviluppo (Bottaccioli, 2014). I fattori esogeni che alterano l'omeostasi dell'organismo possono influenzare anche lo sviluppo e la maturazione delle strutture cerebrali, creando una nuova "planimetria" dello sviluppo futuro, tale processo viene definito come "reprogramming".

Come già introdotto la metilazione del DNA rappresenta il meccanismo epigenetico più probabile alla base delle interazioni gene-ambiente, all'interno della relazione fra eventi stressanti e lo sviluppo di problemi di salute fisica e psichica.

Il maltrattamento infantile è risultato significativamente associato alla metilazione del gene promoter del recettore dei glucocorticoidi NR3C1, ossia all'alterazione del gene che consente al cortisolo e ai glucocorticoidi di legarsi nelle cellule nervose, uno dei meccanismi neurobiologici principali che determinano nel tempo la resistenza o la

vulnerabilità allo stress e ai processi di attivazione pro-infiammatoria alla base delle patologie (Parent et al., 2017).

Le influenze genetiche sono responsabili del 30% (Stein et. Al 2002) e del 72% (Sartor et. Al 2011) della vulnerabilità al PTSD, almeno 17 varianti geniche sono state associate al PTSD, i geni coinvolti nei sistemi dopaminergico e 5-HT, nella regolazione dell'asse HPA, nel sistema del locus coeruleus e in quelli che codificano le neurotrofine.

Le avversità infantili sembrano essere un modificatore particolarmente incisivo del rischio genetico per il PTSD (Binder et. Al 2008; Smith et. al 2011; Udin et al 2010) e anche il contesto sociale sembra incidere sul rischio di PTSD, in quanto ad esempio l'allele S sia stato associato ad una diminuzione del rischio di PTSD in ambienti con bassi tassi di criminalità e disoccupazione, ma a un aumento del rischio di PTSD in ambienti opposti.

### **3.4 Possibili ambiti di impatto del trauma sul soma**

Rispetto ai rapporti eziologici tra il trauma psicologico e le patologie vi sono ad esempio quello dermatologico, oncologico e neurologico. In merito al primo, un legame in termini patogenici tra lo stress psicosociale e le malattie della pelle è stato descritto per la prima volta negli anni '70, quando è stato dimostrato che le malattie virali delle membrane dei mu- culi si sviluppano più rapidamente e più gravemente dopo l'esposizione ad eventi stressanti.

Da quel momento la ricerca a livello molecolare è in continua evoluzione.

L'attenzione si concentra soprattutto sullo squilibrio immunitario indotto dallo stress nei disturbi dermatologici più diffusi come: la dermatite atopica, la psoriasi e il melanoma maligno.

Molti studi hanno osservato come l'intensità dei sintomi cutanei cronici e debilitanti, come il prurito, è correlato a condizioni psicopatologiche come la depressione, i disturbi d' ansia, a comportamenti di coping disfunzionali, alla dissociazione, al ritiro e all' impotenza (Schut et. Al 2015).

Il lavoro in campo scientifico sulla relazione tra stress psicosociale e malattie della pelle è condotto nell'ambito delle aree di ricerca della psiconeuroimmunologia (PNI), della psicosomatica molecolare e della psicodermatologia. Quest'ultima rappresenta un campo relativamente nuovo della medicina e comprende l'interazione tra la mente e la pelle.

Anche essa è considerata un organo immunitario attivo e funge da barriera fisica per combattere agenti patogeni, stress fisico e diversi tipi di tossine.

Per il trattamento dei disturbi psico-cutanei sono stati utilizzati con successo sia trattamenti farmacologici che non. Questi trattamenti possono essere utilizzati da soli o combinati insieme, a seconda della valutazione medica e delle esigenze di ciascun paziente per migliorare sia la qualità della vita sia il decorso e la gravità della malattia. La psicoterapia, la terapia cognitiva, la terapia comportamentale e ipnosi sono alcuni esempi di approcci non farmacologici che sono stati utilizzati con successo. È possibile suddividere le interazioni tra lo stress e il derma in tre categorie: la prima pone il suo focus sullo stress in relazione alla pelle, la seconda al contrario si focalizza sulla pelle e come essa possa produrre stress, mentre la terza categoria rappresenta l'interazione bidirezionale tra entrambe all'inizio e/o nel corso delle malattie cutanee croniche. A livello funzionale lo stress "entra nella pelle" attraverso la sua fitta innervazione e alla rete di vasi sanguigni, la pelle è direttamente collegata alle strutture centrali della risposta neuroendocrina allo stress e queste strutture comprendono i classici sistemi di risposta allo stress dell'organismo già citati come il sistema endocrino. L'attivazione di questo asse si può facilmente percepire sulla pelle poiché diventa pallida. Successivamente viene rilasciata l'acetilcolina che esercita effetti regolatori e indica l'attivazione di un altro sistema di risposta allo stress: l'asse colinergico (CA), con il mediatore acetilcolina e i suoi componenti nicotinici. Di conseguenza le risposte adattative che coinvolgono l'intero organismo consentono l'"attacco" anche agli effetti locali negli organi periferici come la pelle. Fino alla scoperta che i mastociti sono in stretto contatto con le fibre nervose di segnalazione e quindi possono essere attivati anche dallo stress psicosociale (Singh et al. 1999), si riteneva che l'unica funzione delle fibre nervose sensoriali fosse quella di percepire. Il dato che queste fibre nervose tramite il rilascio di neuropeptidi come la sostanza P (SP) assumano anche compiti efferenti, ha rivoluzioni nel campo delle interazioni neuroendocrino-immunitarie. È stata infatti proposta l'esistenza di un altro asse dello stress che include come mediatori i neuropeptidi: SP, peptide legato al gene della calcitonina (CGRP) e le neurotrofine, che provocano una sensazione di malessere che va a potenziare l'infiammazione.

La valutazione anamnestica della storia biografica della maggior parte dei pazienti identifica infatti la presenza di eventi di vita traumatici, verificatisi entro sei mesi prima dell'insorgenza di alcune malattie cutanee come la dermatite atopica, la psoriasi o i tumori



della pelle. Diversi studi hanno dimostrato che esiste una stretta relazione neuroendocrino-immunitaria tra la presenza di traumi psicologici e l'infiammazione, poiché elevati livelli sierici di IL-6 al momento dell'evento sono stati associati al disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e viceversa, un'intensa esperienza di stress al momento del trauma predetermina livelli elevati di IL-6 nei 6 mesi successivi, delineando quindi una relazione bidirezionale tra la risposta infiammatoria e il trauma psicosociale e le sue conseguenze sulla salute psichica.

Sempre più ricerche recenti hanno portato un contributo alle conoscenze in merito al ruolo dello stress cronico nello sviluppo delle malattie, in particolare della carcinogenesi.

Lo stress stimola l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e il sistema nervoso simpatico (SNS), provocando un rilascio anomalo di ormoni, i quali attivano vie di segnalazione che aumentano l'espressione degli oncogeni a valle. Ciò avviene attraverso l'attivazione di specifici recettori che promuovono numerosi processi biologici del cancro, tra cui la proliferazione, l'instabilità genomica, l'angiogenesi, le metastasi, l'evasione immunitaria e i disturbi metabolici.

Evidenze attuali suggeriscono che le alterazioni del microbiota intestinale e l'interruzione dei ritmi circadiani aumentano il carico allostatico, il quale è collegato a disturbi del sistema fisiologico e al deterioramento fisiopatologico del cancro (McEwen, 2000; Wong et al., 2016).

Altri studi hanno dimostrato che lo stress cronico attiva l'autofagia che promuove il tumore e aumenta la proliferazione e le metastasi nel cancro gastrico (Zhi et al., 2019) e le caratteristiche di staminalità del cancro al seno, interrompendo il normale metabolismo del glucosio (Cui et al., 2021).

Una metanalisi di 16 studi di coorte prospettici ha definito che livelli più elevati di disagio psicologico sono associati a una maggiore mortalità nei pazienti affetti da cancro al colon retto e alla prostata (Batty et al., 2017). Il disturbo depressivo e i disturbi d'ansia in comorbilità con lo stress favoriscono la citotossicità delle cellule natural killer e la produzione di citochine da parte delle cellule T, in pazienti con cancro ovarico (Lutgendorf et al., 2008).

A conferma di questi dati, quelli raccolti da un campione di 15.453 persone, hanno rivelato che lo stress psicologico ha un ruolo rilevante nell'aumento della mortalità nel cancro, soprattutto nel caso di quello ai polmoni (Hamer et al., 2009).

La stimolazione cronica del sistema nervoso centrale mediata dallo stress induce le cellule cromaffini della midollare surrenale a rilasciare epinefrina e noradrenalina. Numerosi studi ad oggi suggeriscono che quest'ultime e i glucocorticoidi promuovono l'avvio e la progressione dei tumori attraverso l'aumento della secrezione di glucocorticoidi e l'attivazione delle vie di segnalazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici (ADRB), entrambi associati a una maggiore incidenza nella genesi dei tumori (Ayroldi et al., 2018; Hiller et al., 2020; Neeman et al., 2012) e ad un'alta malignità e una prognosi sfavorevole (Lutgendorf et al., 2011; Pu et al., 2017; Yang et al., 2019).

Le malattie reumatiche sono un gruppo di malattie sistemiche dolorose e spesso invalidanti che nella maggior parte dei casi diventano croniche. I problemi più frequenti riferiti ai soggetti che ne soffrono si riferiscono a disturbi legati all'apparato muscolo-scheletrico.

Tra queste, l'artrite reumatoide (AR), la spondilite anchilosante, la sindrome fibromialgica (FS) e l'artrite psoriasica rappresentano la più alta prevalenza, in quasi l'1-2% della popolazione totale di pazienti affetti da malattie reumatiche.

In molti casi i pazienti reumatologici segnalano il verificarsi di eventi di vita potenzialmente stressanti o traumatici prima dell'insorgenza della malattia e la presenza di una relazione tra lo stress e la malattia nel quotidiano, l'identificazione di questi eventi, se di natura casuale, potrebbe rappresentare un tentativo di dare un significato a una malattia cronica e spesso invalidante, mentre l'identificazione di un legame tra lo stress e i sintomi della malattia può dare un senso di controllo. Qualunque sia la motivazione all'origine della segnalazione dello stress come fattore eziologico o di mantenimento, la scienza che esplora una relazione causale tra stress e queste malattie spesso di tipologia autoimmune (come la RA e l'artrite psoriasica che sono particolarmente note come malattie immuno-correlate)

e, il loro decorso è in continua espansione.

Uno studio sui 2.490 veterani della guerra in Vietnam con disturbo da stress post-traumatico ha dimostrato che per questo campione era maggiore il rischio di sviluppare malattie autoimmuni (16,7%, intervallo di confidenza del 95% = 7,9-29,3%) rispetto al campione di controllo senza PTSD (6,1%,  $P < 0.05$ ) (Boscarino, 2004).

L'8,1% dei partecipanti che presentavano sia un PTSD che un disturbo depressivo o d'ansia in comorbilità, o un'altra psicopatologia significativa, ha riferito una diagnosi di RA.

Un altro studio recente ha osservato che i soggetti che hanno riportato due o più eventi traumatici nell'infanzia avevano un rischio di malattie reumatiche aumentato del 100% rispetto a quelli che non hanno riportato alcun trauma infantile (Dube et al 2009).

I meccanismi alla base di queste associazioni includono alterazioni del funzionamento del sistema autonomo, neuroendocrino e/o immunitario legate allo stress. Inoltre, moltissimi studi hanno descritto relazioni tra stress psicologico ed esiti sfavorevoli sia nella RA che nel LES (Lupus eritematoso sistemico), compresa la loro evoluzione.

La mancanza di conoscenze sulle cause della maggior parte delle malattie reumatiche ha fatto sì che si sviluppasse un'ampia gamma di approcci diversi, tra questi ritroviamo il campo della ricerca sullo stress e sulla personalità. Nel 1909 fu pubblicato il primo articolo che suggeriva un'associazione tra i fattori della vita quotidiana, come l'ansia e le preoccupazioni giornaliere, nel 1939 Cobb et al. riassunsero le teorizzazioni che risalivano al 1880, secondo le quali esisteva una relazione tra i fattori ambientali ed emotivi e l'insorgenza e l'esacerbazione della RA.

F. Alexander ha classificato la RA come una delle sette malattie psicosomatiche classiche. Partendo da questo campo di ricerca, un gran numero di ricerche si sono concentrate sullo stress e sui tratti della personalità come fattori provocanti, predisponenti o modulanti.

In particolare, i principali eventi di stress della vita sono risultati importanti per l'inizio dell'artrite cronica giovanile (JCA).

In un'indagine condotta su 89 bambini con JCA, Henloch et al. hanno rilevato una correlazione significativa tra la presenza di eventi stressanti e l'insorgenza della JCA. I bambini cresciuti con un solo genitore a causa di un divorzio, una separazione o un decesso, rappresentano il 28,4% della popolazione con JCA, rispetto al 10,6% del gruppo di controllo.

In un articolo di Haavet e Grunfeld, è stato osservato in un campione di bambini un aumento di insorgenza di malattie croniche come la JCA, l'eczema, la colite, la fibromialgia e le infezioni del tratto respiratorio superiore, in relazione ai principali eventi della vita e allo stress familiare cronico.

In due terzi delle famiglie di bambini con JCA, si sono verificate difficoltà permanenti all'interno del nucleo familiare e rispetto a eventi di vita. Alcuni studi hanno anche riscontrato un'alta frequenza di stress psicosociale nei pazienti affetti da JCA rispetto ai controlli sani o ad altri gruppi ospedalieri (Heisle 1976, 1996). Come accennato in precedenza, tra i disturbi reumatici più diffusi vi è la fibromialgia (FM) o sindrome

fibromialgia ed è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso (Clauw, 2019).L'assenza di una patologia definita e l'associazione dei sintomi della FM con lo stress psicosociale hanno portato alcuni specialisti in medicina psicosomatica a utilizzare l'etichetta diagnostica di "disturbo da dolore somatoforme persistente" (ICD-10 F45.4).

Le caratteristiche fisiopatologiche più consolidate della FM sono quelle della sensibilizzazione centrale caratterizzata da un aumento del dolore e dell'elaborazione sensoriale nel cervello, con un aumento della connettività funzionale alle regioni cerebrali pronocicettive, una diminuzione della connettività alle regioni antinocicettive, cambiamenti di accompagnamento nei neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale (SNC) e nella dimensione e nella forma delle regioni cerebrali.

Numerosi autori hanno indagato la FM in comorbilità con i disturbi psichici, Payne et al. (1982) hanno riportato un'alta frequenza di disturbi psicologici nei pazienti con FS, risultato sottolineato anche da Hudson et al. che hanno osservato una prevalenza del 71% di depressione nei pazienti con FS e una prevalenza del 10% per i disturbi d'ansia.

Dailey et al. (1990) hanno definito un'associazione tra lo stress quotidiano minore e la fibromialgia. Il campione dello studio era composto da 28 pazienti affetti da FS, 20 pazienti affetti da RA e 28 soggetti sani, le valutazioni sono stata raccolte tramite l'utilizzo di questionari. I dati emersi hanno sottolineato come i pazienti affetti da FS avessero livelli più elevati di stress quotidiano minore, rispetto ai pazienti con la RA e ai controlli sani, mentre al contrario presentavano livelli minori di stress maggiore. I risultati hanno confermato che i sintomi nella FS sono più fortemente correlati ai piccoli eventi stressanti quotidiani piuttosto che a grandi eventi traumatici della vita.

La letteratura è infatti a favore del fatto che soprattutto lo stress minore e, i traumi emotivi, possano agire come fattori eccitatori della FS e modulare il decorso della malattia.

## 4. Le malattie neurologiche: i quadri clinici

### 4.1 Le cefalee

*“Le gambe non ti reggono, le orecchie fischiano, la testa diventa sempre più pesante, gli occhi bruciano, lacrimano, ti senti come sollevata da terra, come su un altro pianeta, ma devi far vedere che non ti fermi davanti a nulla, perché non puoi fermarti, perché tanto gli altri non capiscono, si gli altri, quelli che ti prendono per pazza, che pensano che esageri, che ingigantisci le cose, e tu...tu sei schiava di una bestia che non ti lascia per un solo secondo, che si fa sempre più cattiva, la speranza ogni mattina che sia l'ultima giornata così, poi non lo è o se anche lo fosse, sai che non durerà a lungo la normalità, tempo dieci, cinque, due giorni e ci sei dentro di nuovo, e sei imprigionata, non hai la possibilità di liberarti, sei preda indifesa di un attacco dopo l'altro”.*

La cefalea rappresenta il disturbo più diffuso nella popolazione, circa il 15%. Anche se nella maggior parte dei casi si tratta di un evento lieve e occasionale, in altri può cronicizzarsi e oltre che essere l'espressione di altre patologie gravi può essere di per sé invalidante.

Si distinguono quindi le forme primarie e le forme secondarie di cefalee, che prevedono una attenta diagnosi e una distinzione in termine di trattamento farmacologico e non, in quanto ogni singolo paziente può esserne affetto in più forme.

I tipi di cefalee primarie sono tre: l'emicrania con e senza aura, le cefalee di tipo tensivo e le cefalee a grappolo. L'emicrania senza aura è una malattia idiopatica ed episodica in quanto si manifesta con attacchi ricorrenti, ma non continui. Le crisi hanno una durata di 4-72 ore e sono caratterizzate da un'

intensità media o severa, pulsazioni al cranio, la presenza di nausea, fotofobia e fonofobia e sono aggravate durante la normale attività fisica. È una malattia a decorso cronico in quanto accompagna gran parte della vita del soggetto che ne è affetto e insorge spesso nell'infanzia o nei primi anni dell'adolescenza. L'emicrania senza aura è una patologia che si manifesta prevalentemente nel sesso femminile e la fascia di età maggiormente colpita è quella che va dai 25 ai 35 anni.

L'andamento della prevalenza varia con l'avanzare dell'età: per entrambi i sessi il picco più alto si osserva intorno ai 40 anni, nel 30% delle femmine e nel 10% nei maschi, per

poi decrescere gradualmente con l'età; infatti, dopo i 70 anni la prevalenza è del 3-4% nei maschi e del 7-9% nelle femmine. L'emicrania con aura è invece una forma più rara, che interessa circa il 15-18% dei soggetti e nella maggior parte dei casi si presenta in forma isolata.

Viene definita come un disordine idiopatico caratterizzato da attacchi con sintomi neurologici (aura) da disfunzione focale, emisferica e/o tronco encefalica. I sintomi si sviluppano gradualmente nell'arco di 5-20 minuti e non ne durano più di 60, sono normalmente seguiti da un attacco di cefalea, nausea e/o fotofobia della durata di 4-72 ore. La cefalea di tipo tensivo (CTT), può verificarsi in forma episodica o cronica ed è la forma più diffusa che può colpire varie età, rappresentante dal 20 fino al 60% di tutte le cefalee. I sintomi dolorosi hanno una qualità compressivo-costrittiva, possono essere di intensità lieve o moderata, e localizzati bilateralmente. Il rapporto di prevalenza tra i generi non è così squilibrato come nell'emicrania senza aura, anche se è sempre il genere femminile ad esserne più affetto: 65-77% dei pazienti colpiti.

#### **4.2 Le malattie cerebrovascolari: l'ictus e i tumori cerebrali**

*“È una mattina come tutte le altre. Alle sette la campana della cappella ricomincia a segnare il fuggire del tempo, quarto d'ora dopo quarto d'ora. Dopo la tregua della notte, i miei bronchi intasati si rimettono a brontolare rumorosamente.*

*Contratte sul lenzuolo giallo, le mani mi fanno soffrire senza che io arrivi a capire se sono bollenti o gelate. Per lottare contro l'anchilosi faccio scattare un movimento riflesso di stiramento che fa muovere braccia e gambe di qualche millimetro. Talvolta basta a dare sollievo a un arto indolenzito. Lo scafandro si fa meno opprimente, e il pensiero può vagabondare come una farfalla. C'è tanto da fare. Si può volare nello spazio e nel tempo, partire per la Terra del Fuoco o per la corte di re Mida” (Bauby 1997).*

Le malattie cerebrovascolari (MCV) sono patologie del sistema nervoso centrale causate da alterazioni anatomico-funzionali dei vasi dell'encefalo.

L'occlusione o la rottura di un vaso non implica solo patologie a carico dei vasi cerebrali, ma anche patologie localizzate in altre regioni, determinanti di un difetto di circolazione con ischemia nel territorio di quel vaso, ovvero l'ictus. Questa patologia rappresenta l'80-

85% di tutte le MCV acute, il 15-20% invece è rappresentato dalle forme emorragiche, che sono una diretta conseguenza della rottura di un vaso.

La revisione svolta da Von Kanel (2015), descrive come in un individuo sano l'ipercoagulabilità da stress non sia considerata definitivamente dannosa per i vasi (Austin, Wissman & Von kanel, 2013) mentre che al contrario in presenza di soggetti a contatto con diversi fattori di rischio, tra cui quelli genetici, sociodemografici, medici e psicosociali il rischio di trombosi aumenti nei periodi di stress mentale acuto.

### **4.3 L'Epilessia**

*“Si sa che gli attacchi di epilessia, del vero e proprio mal caduco, sopravvengono improvvisamente. In quell'attimo tutto il volto si deforma improvvisamente e orribilmente, e specialmente lo sguardo. Gli spasimi e le convulsioni scuotono tutto il corpo e sconvolgono le fattezze del volto. Dal petto si sprigiona un urlo spaventoso, indescrivibile, che non somiglia a null'altro; è come se tutto ciò che c'è di umano in quell'uomo scompaia con quell'urlo, e per chi assista a quello spettacolo è assolutamente impossibile, o perlomeno molto difficile, ammettere o perfino immaginarsi che sia la stessa persona a urlare in quel modo. Sembra addirittura che a gridare sia qualcun altro, qualcuno che si nasconde dentro quell'uomo” (Dostoevskij, 1869).*

L'epilessia è una patologia definita dalla presenza ricorrente di crisi epilettiche, le quali provocano sintomi neurologici transitori, di tipo motorio, psichico e sensoriale, con o senza alterazione dello stato di coscienza. L'epilessia può essere definita “attiva” quando vi è un arco temporale della durata di due anni senza la presenza di crisi, oppure viene definita in “remissione” se le crisi superano questo valore numerico.

### **4.4 Le malattie demielinizzanti: la Sclerosi Multipla**

*“Che poi, a pensarci bene, non esistono salvatori ma solo salvati che si sono voluti salvare. Ed io ci sono riuscita, a uscire da lì intendo, sulle mie gambe, senza scomodare eroi, solo seguendo i fili d'oro. Sono tornata a casa lacera e contusa ma felice di essere uscita viva dall'inferno” (Satta 2017).*

Il termine “sclerosi multipla” (SM) fa riferimento alle numerose zone di cicatrizzazione (sclerosi), che sono causate dalla distruzione della guaina mielinica, ovvero il tessuto che avvolge i nervi, nel cervello e nel midollo spinale. Questa distruzione è chiamata demielinizzazione. A seconda che la demielinizzazione avvenga nelle fibre che portano informazioni sensoriali o motorie, ne conseguono rispettivamente problemi nella percezione o nel movimento.

La sclerosi multipla non presenta un’eziologia precisa e nell’ultimo decennio si sono fatti progressi solo marginalmente nell’individuazione dei fattori di rischio sia genetici che ambientali della malattia.

#### **4.5 Le demenze degenerative: il Morbo di Alzheimer, la Demenza con corpi di Lewey, la Demenza frontotemporale.**

*“Una volta sapevo come la mente gestisce il linguaggio e riuscivo a comunicare quello che sapevo. Ero una che sapeva un sacco di cose. Ormai più nessuno chiede la mia opinione o un consiglio. Mi manca. Una volta ero curiosa e indipendente e sicura di me. Quella sicurezza mi manca. Non c’è pace quando si è perennemente insicuri su tutto. Mi manca non riuscire a fare le cose con facilità. Mi manca non fare più parte di quello che succede. Mi manca il sentirmi desiderata. Mi mancano la mia vita e la mia famiglia. Amavo la mia vita e la mia famiglia” (Genova 2010).*

Con il termine “demenza” si va a definire sia la malattia che il suo sintomo principale.

Ne esistono varie tipologie e nessuna di essa ha attualmente una cura.

Altre patologie del cervello possono manifestare sintomi che possono evolvere in demenza, nel caso in cui essa sia causa di una lesione abbastanza vasta da coinvolgere una massa consistente di circuiti di quelle strutture. Questo fenomeno ha maggiori probabilità di verificarsi nel caso di malattie che presentano un’evoluzione progressiva, fra queste soprattutto vi sono le malattie degenerative della corteccia cerebrale e delle strutture correlate, originate da una proteina mal conformata e malfunzionante. A ogni tipologia di proteina corrisponde una tipologia di malattie degenerative differente come, ad esempio, la proteina tau e le demenze frontotemporali e l’Alzheimer, la proteina prione e le encefalopatie da prioni.



Con l'avanzare del tempo e il peggiorare della malattia, aumenta anche l'invalidità che arreca la malattia, creando danni permanenti alle funzioni necessarie per la vita relazionale.

L'invalidità del paziente che ne affetto dipende in gran parte dall'incapacità di analizzare i problemi e di formularne e metterne in pratica le soluzioni.

Tra i sintomi principali della malattia vi sono quindi il declino della memoria, i disturbi dell'attenzione, del linguaggio, delle prassie, delle agnosie, dell'orientamento e la perdita del pensiero astratto. Questa patologia così annientante è la conseguenza di lesioni che danneggiano circuiti che si trovano nelle regioni limbiche, della corteccia para limbica e in quella associativa, all'interno delle quali sono situate alcune strutture che abbiamo già nominato nei capitoli precedenti, come l'amigdala, la corteccia piriforme, l'ippocampo e i lobi frontali e quelli temporali.

Questo insieme di strutture afferisce all'ipotalamo, il quale garantisce la relazione tra il nostro ambiente interno e quello esterno. Ed è sempre questo sistema che si occupa di elaborare ed integrare le esperienze legate alla neuro degenerazione e quindi all'insorgenza delle malattie legate all'invecchiamento. In base a quanto appena esposto, è possibile suddividere le malattie che possono causare una demenza in quattro categorie: le demenze primarie, le demenze associate, le secondarie e le miste, classificate secondo il tipo di lesioni e il rapporto temporale fra il declino cognitivo, comportamentale e motorio che le accompagnano.

Nelle demenze primarie si trovano le malattie in cui fin dall'esordio vi è una predominanza del deterioramento cognitivo e comportamentale, i quali precedono la comparsa dei disturbi motori.

Nelle demenze associate, al contrario la disfunzione progressiva dei meccanismi motori precede il deterioramento cognitivo. In queste due prime categorie si trovano prettamente le malattie degenerative, mentre tra le demenze secondarie vi sono malattie di varia natura come le malattie vascolari, infiammatorie, quelle metaboliche ecc. L'ultima categoria, quella delle demenze miste raccoglie quelle patologie in cui la demenza è causata dall'effetto cumulativo di due o più malattie.

Tra le tauopatie primitive la più frequente è appunto la demenza frontotemporale FTD, la sua prevalenza è ignota, ma si ritiene possa rappresentare il 5% tra tutte le demenze.

All'interno di essa la degenerazione si verifica nei lobi frontali e/o temporali e nei nuclei caudati, ed è spesso asimmetrica. La disfunzione cellulare all'origine della FTD è data da

modificazioni del citoscheletro neuronale e gliale, determinate dai cambiamenti strutturali della proteina tau e che perde quindi le sue funzioni. In condizioni di normalità la proteina tau promuove l'assemblaggio della tubulina in microtubuli e li salda fra loro, al contrario la tau patologica compromette il flusso assonale, la connettività sinaptica e i circuiti, accumulandosi nel corpo cellulare e nei prolungamenti sotto forma di strutture filamentose, dando origine a degenerazioni neurofibrillari e a inclusioni.

La FTD si manifesta quasi sempre prima dei 60 anni, con disinibizione, inerzia motoria o apatia, a seconda di su quale corteccia prevale la degenerazione. Essa configura un quadro di demenza che incide sul comportamento, da contrapporre alla demenza cognitiva della malattia di Alzheimer, anche se altrettanto gravemente anche in questa tipologia vengono compromesse anche le funzioni cognitive. Motivo per il quale questi pazienti, specie se giovani, sono spesso diagnosticati e curati come psicotici. In alcuni casi di demenza frontale la malattia comporta anche la degenerazione dei motoneuroni spinali, delineando un quadro di amiotrofia progressiva.

La malattia di Alzheimer rappresenta invece la più frequente di tutte le demenze le tipologie di demenza, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile che in quello maschile (circa 1,5:1) e per lo più in forma sporadica (90%) che familiare. L'incidenza aumenta con l'età (0,5% per anno a 65 anni, 8% passati gli 85) così come la prevalenza, in quanto un individuo su due che raggiungono i novant'anni ha la diagnosi di Alzheimer.

#### **4.6 Le malattie degenerative del sistema extra-piramidale: il morbo di Parkinson, il Morbo di Wilson, i Tremori Essenziali**

*“Sono seduto avvolto dalla stanchezza e dai tanti dubbi che mi picchiano in testa. Sono gli stessi che mi porto con me da quando ho incontrato la mia nuova realtà. Oggi tremo più del solito, anzi tremo parecchio, tanto che non riesco ad avere il controllo sui movimenti fini, difficile lavorare ma insisto, cercando che lo sconforto non domini la mia esistenza”.*

La malattia di Parkinson (MD) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale e rappresenta una delle più frequenti malattie neurologiche dell'età medio e avanzata, con prevalenza nella popolazione generale stimata intorno a 120-180 casi ogni 100.000 individui, in incremento in rapporto all'avanzare dell'età. Si verifica in seguito alla perdita dei neuroni dopaminergici della sostanza nera con gliosi e la presenza di inclusioni

eosinofile citoplasmatiche, definite corpi di Lewy aspetti specifici che la distinguono da altri parkinsonismi. I sintomi della malattia di Parkinson diventano clinicamente evidenti quando viene perso il 50-70% della popolazione neuronale nella sostanza nera. La degenerazione delle cellule dopaminergiche nigrali che proiettano al corpo striato, è la principale causa della disfunzione dei circuiti striato-talamo-corticali, i quali sono implicati nel controllo della motricità.

Nonostante la rilevanza patogenetica degli studi sulla malattia di Parkinson monogenica familiare, la malattia è in gran parte sporadica, alla quale è possibile associare una genesi multifattoriale e un'interazione fattori di rischio genetici e ambientali.

La demenza da corpi di Lewy diffusi (DLBD) viene considerata la seconda causa di demenza dopo la malattia di Alzheimer e si associa ad un'alta percentuale di casi (> 85%) a sintomi parkinsoniani. La diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson infatti non è semplice, ma solitamente il decadimento demenziale nella DLBD precede o compare dopo 1-2 anni dall'esordio dei segni motori, al contrario che nel Morbo di Parkinson. La demenza nella DLBD mostra caratteristiche simili alla demenza parkinsoniana, ma manifesta, nella sua evoluzione, disordini quali l'afasia e l'agnosia visiva, non osservabili nella demenza parkinsoniana.

Per effettuare la diagnosi clinica della DLBD sono stati proposti criteri che comprendono la demenza, la presenza di allucinazioni visive strutturate e delle fluttuazioni cognitive dovute a variazioni dello stato attentivo e del livello di coscienza. Altri aspetti che concorrono alla diagnosi comprendono frequenti cadute, sincopi, episodi transitori di perdita di coscienza, vulnerabilità al trattamento con neurolettici, in grado di acuire i segni parkinsoniani.

Il tremore essenziale (ET) viene spesso confuso con il PD, è di solito di eredità familiare e colpisce entrambi i sessi. Può insorgere in tutte le età, ma è più comune in età senile ed è caratterizzato da un tremore posturale simmetrico e bilaterale, che di solito è prevalentemente localizzato agli arti superiori ma può interessare anche il capo, la mandibola, gli arti inferiori e l'apparato fonatorio.

Oltre a questi sintomi motori, spesso si manifestano in comorbilità anche sintomi psichiatrici, come ansia e depressione. L'intensità del tremore può variare quando cambia il posizionamento dell'area interessata e in genere, aumenta con il movimento e cessa a riposo. Questo disturbo tende a progredire lentamente nel corso degli anni e a rimanere mono-sintomatico, infine presenta un'ereditarietà di tipo autosomico-dominante (ovvero

che non vi è distinzione di prevalenza nei sessi in termini di ereditarietà della malattia) nel 60% dei casi.

Il morbo di Wilson, noto anche come “degenerazione epatolenticolare”, si caratterizza per un malfunzionamento nello smaltimento del rame, un metallo importante per lo sviluppo dei nervi, delle ossa, del collagene e della melanina, ma il cui eccesso può costituire un pericolo per l'organismo, il quale deve eliminarlo attraverso la bile. Per questo motivo se la malattia non viene trattata in modo opportuno può dare luogo a serie complicazioni, come la cirrosi, l'insufficienza epatica, il cancro al fegato, problemi neurologici, disturbi renali e nella peggiore delle ipotesi, portare al decesso.

#### **4.7 Le malattie degenerative del motoneurone: la Sclerosi Laterale amiotrofica**

*“C'è la sofferenza fisica, che ti annienta e ti fa desiderare di andartene all'altro mondo il prima possibile. E la sofferenza dell'anima. Ancora più difficile da contenere e da superare.” (Melazzini, 2007).*

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa che colpisce principalmente il sistema motorio, ma in cui le manifestazioni extra-motorie sono sempre più riconosciute, come ad esempio alterazioni del comportamento, disfunzioni esecutive e problemi di linguaggio. Nel 10%-15% dei pazienti, questi problemi sono abbastanza gravi da soddisfare i criteri clinici della demenza frontotemporale (FTD). Si caratterizza per una progressiva debolezza e deperimento muscolare, causati dalla perdita di motoneuroni superiori e inferiori nella corteccia motoria, nei nuclei del tronco encefalico e nel corno anteriore del midollo spinale. Questa malattia ha spesso un esordio focale, ma successivamente si diffonde a diverse regioni del corpo, dove l'insufficienza dei muscoli respiratori delinea solitamente la sopravvivenza ad un arco temporale che va da 2 a 5 anni dopo l'esordio della malattia. Nel 10% dei pazienti affetti da SLA, l'anamnesi familiare suggerisce un modello di eredità autosomica dominante, il restante 90% non ha familiari affetti e viene classificato come SLA sporadica. La causa genetica più comune associata all'origine della malattia è un'espansione della ripetizione esanucleotidica nel gene C9orf72, responsabile del 30%-50% della SLA familiare e del 7% della SLA sporadica. Queste espansioni sono anche una causa frequente di demenza frontotemporale, sottolineando la sovrapposizione molecolare tra SLA e FTD. Attualmente non esiste una cura o un trattamento efficace per la SLA e la migliore opzione di trattamento rimane l'assistenza multidisciplinare.

## 5. Ipotesi di ricerca

In seguito a quanto appena esposto in merito al tema del trauma e dei suoi effetti sul soma, questa rassegna sistematica si pone quindi l'obiettivo di indagare la presenza di una possibile correlazione tra l'impatto di un trauma psichico e l'insorgenza delle malattie neurologiche e in particolare delle malattie neurologiche di tipo degenerativo. Un evento di vita stressante e il relativo disagio psicologico possono indurre ad una reazione da stress immediata e transitoria, o ad una diagnosi di Stress post-traumatico o disturbo dell'adattamento, i quali sono stati associati a varie conseguenze fisiologiche per la salute. Nonostante in merito al campo delle malattie degenerative la ricerca sia ancora poco esplorata, soprattutto per quanto riguarda le malattie del moto neurone come la Sclerosi laterale amiotrofica o ad esempio le indagini nelle varie tipologie di Demenza, gli sviluppi presenti e futuri in merito a questo tema, sia in campo medico che psicologico, sono stati resi possibili grazie al superamento di una visione dualistica del corpo e della mente e all'adozione di una visione monistica, la quale ha contribuito grazie allo sviluppo di un'unica prospettiva che unisce sia il punto di vista soggettivo che quello oggettivo, il mentale e la sua dimensione di significato con il livello biologico, all'evolversi della teoria alla base di questo elaborato: la teoria dell'Embodiment (Varela, Thompson & Rosch, 1991).

Alla luce delle considerazioni teoriche precedentemente descritte, in tale rassegna sistematica, redatta secondo le linee guida PRISMA (Page et al. 2021), vengono presentati degli articoli scientifici selezionati tramite i database bibliografici e che descrivono studi strutturati come caso-controllo, prospettici, retrospettivi e trasversali longitudinali. Effettuati nell'ultimo ventennio, in merito alla possibile presenza all'interno dei campioni di ricerca, di vissuti traumatici psicologici e di malattie neurologiche, fatta eccezione per quelle con una componente certa psicosomatica.

## 6. Metodi di ricerca

### 6.1 Strategie di ricerca

Per effettuare l'analisi e la selezione dei dati esposti nel presente elaborato, sono state seguite le indicazioni curate all'interno delle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Page et al., 2021). PRISMA si propone l'obiettivo di guidare all'interno della stesura di rassegne sistematiche e di meta-analisi i ricercatori, garantendogli un metodo per svolgere il lavoro in modo preciso e sviluppare un elaborato finale accurato e completo, tali linee guida sono strutturate in 27 item, presentate nella checklist della **Tabella 1** che si trova in appendice (Maraolo, 2021). Per sviluppare la ricerca sono stati utilizzati i seguenti database: Psycinfo, PubMed e Scopus, prendendo in considerazione un arco temporale che va dall'anno 2000 all'anno corrente 2022. Sono stati selezionati in totale 1.723 articoli, dei quali la prima pubblicazione risale all'anno 2005, mentre gli articoli più recenti sono cinque e risalgono all'anno attuale. Per la ricerca nei database bibliografici sono state inserite parole chiave in merito a numerose tipologie di disturbi neurologici, applicando la seguente stringa di ricerca: "Psychological trauma" OR "PTSD" AND "Neurological disease" OR "Neurodegenerative disease" OR "Epilepsy" OR "Migraine" OR "Headhache" OR "Stroke" OR "Alzheimer's disease" OR "Dementia with Lewy Bodies" OR "Frontotemporal dementia" OR "Parkinson disease" OR "Wilson's disease" OR "Essential tremor" OR "Amyotrophic lateral sclerosis" OR "Multiple sclerosis". L'attività di ricerca è stata inoltre completata compiendo un'ulteriore analisi di selezione tratta dalla bibliografia degli articoli valutati come rilevanti.

### 6.2 Criteri di eleggibilità

Gli studi sono stati selezionati e valutati per l'eleggibilità secondo il modello PICOS (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design) in linea con il metodo PRISMA (Page et al., 2021). Nello specifico, i partecipanti (P) degli studi considerati sono tutti maggiorenni, affetti da malattie neurologiche di qualsiasi tipologia e con storie di vissuti traumatici psicologici subiti soprattutto in età infantile, in quanto mediamente le malattie neurologiche e soprattutto quelle di tipo degenerativo, si sviluppano circa in una ventina di anni. Gli interventi (I) comprendono per quanto riguarda la stima dei traumi

psicologici, l'utilizzo di scale di valutazione come l'ACE (Adverse childhood experiences) o i criteri diagnostici del DSM (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali), per quanto riguarda la diagnosi delle malattie neurologiche sono state prese in considerazione diagnosi effettuate da centri medici, attraverso l'utilizzo di: questionari per la valutazione delle malattie neurologiche come ad esempio L'AD8 (The Washington University Dementia Screening Test) o il "Diagnostic criteria for multiple sclerosis", l'uso di neuro-immagini o campioni di sangue; ogni intervento osservato per il gruppo sperimentale doveva essere confrontato anche con un gruppo di controllo (C); i risultati sono stati considerati sia retrospettivamente per quanto riguarda la valutazione della presenza di eventi traumatici, sia prospettivamente in merito all'evoluzione delle malattie neurologiche (S). Per quanto riguarda invece i criteri di esclusione, oltre agli articoli scritti in una lingua diversa dall'inglese, non sono stati incluse altre rassegne sistematiche, le metanalisi, i case reports o fonti provenienti da libri.

### **6.3 Estrazione dei dati**

Dei 1.723 records individuati all'inizio della ricerca, in seguito all'eliminazione di 243 articoli duplicati tramite l'utilizzo del software "Zotero", l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione e dopo aver letto l'abstract dei 160 articoli rimasti, ne sono stati selezionati 80. In seguito all'analisi del full text dei records rimasti e alla loro misurazione all'interno dell'indicatore bibliometrico di base "Scimago Journal Rank", sono stati successivamente scelti 38 articoli. Di questi, solo 27 articoli hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità della rassegna sistematica. Per l'individuazione degli articoli definitivi che hanno saturato i criteri di inclusione, ci si è attenuti al modello PICOS, descritto in precedenza. Per ciascun studio selezionato sono state estratte le seguenti caratteristiche: autore e anno di pubblicazione, dimensioni della popolazione, tipologia di malattia neurologica, tipologia di trauma psicologico vissuto, tipologia di valutazione adottata in merito al trauma psicologico e alla diagnosi neurologica, dimensione del campione di controllo e del campione sperimentale, numero delle valutazioni di follow-up effettuate.

## 7. Risultati

### 7.1 Screening

Sono stati individuati un totale di 1.723 record per la valutazione dell'eleggibilità, attraverso i tre database bibliografici menzionati. Nello specifico, 244 record sono stati rintracciati su Psycinfo, 639 su PubMed e 840 tramite Scopus. In seguito, sono stati eliminati 243 documenti poiché duplicati, 130 report perché non reperibile il testo completo e 60 report poiché redatti in una lingua diversa dall'inglese. Sono successivamente stati esclusi 452 articoli in quanto non rientrassero tra l'anno 2000 e 2022 e altri 304 poiché includevano campioni non maggiorenni. Dei 534 documenti rimasti, ne sono stati esclusi 374 poiché non riguardavano argomenti effettivamente pertinenti al tema di rassegna. Dopo la lettura dell'abstract dei 160 articoli mantenuti, ne sono stati effettivamente ritenuti rilevanti 80. Dopo averne letto l'introduzione, la discussione e i risultati sono stati selezionati 38 studi, dai quali ne sono stati ulteriormente esclusi 5 in quanto non del tutto pertinenti alla domanda di ricerca, 3 in quanto non fossero lavori empirici e altri 3 in quanto nell'analisi dei risultati non fosse possibile isolare i dati inerenti solo alle malattie neurologiche, rispetto alle altre malattie prese in considerazione nella ricerca. Dei restanti 26 articoli è stato letto il full text, così come anche quello di 2 ulteriori studi rintracciati dalla bibliografia degli eleggibili, per un totale di 28 full-text, tra questi, è stato poi escluso un altro articolo, anche se inizialmente sembrava saturare i criteri d'inclusione. All'interno dell'articolo, dal titolo "Trajectories of post-traumatic growth in young and middle-aged stroke patients and their predictive effects on mental health", redatto da X. Huang (2021), veniva preso in considerazione un campione di 165 pazienti con un'età compresa tra i 18 e i 59 anni e aventi una diagnosi di ictus ischemico acuto, rilevato mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). L'indagine era stata condotta in uno studio follow-up di 5 visite ogni tre mesi dal momento della diagnosi, attraverso l'uso del "Posttraumatic Growth Inventory" (PTGI), della "Social Support Rating Scal" (SSRS) e della "Symptom Checklist-90" (SCL-90) per valutare il livello di PTSD e le sue conseguenze per la salute mentale. Il report nonostante le caratteristiche dello studio, del campione e degli strumenti selezionati, saturassero i criteri di eleggibilità, è stato comunque escluso in quanto successivamente si è osservato come il tema si discostasse dalla domanda di ricerca proposta, poiché il PTSD non fosse una causa dell'insorgenza dell'Ictus nei pazienti, ma bensì una conseguenza e che quindi



anche le malattie mentali prese in considerazione non fossero in comorbilità con la malattia neurologica, ma una loro effetto. Dunque, gli articoli di ricerca che hanno soddisfatto definitivamente i criteri di inclusione della rassegna sono stati 27. Successivamente viene illustrato un diagramma di flusso PRISMA (FIGURA 1) che riassume la procedura di selezione degli studi e i numeri degli articoli inclusi ed esclusi in ogni fase.

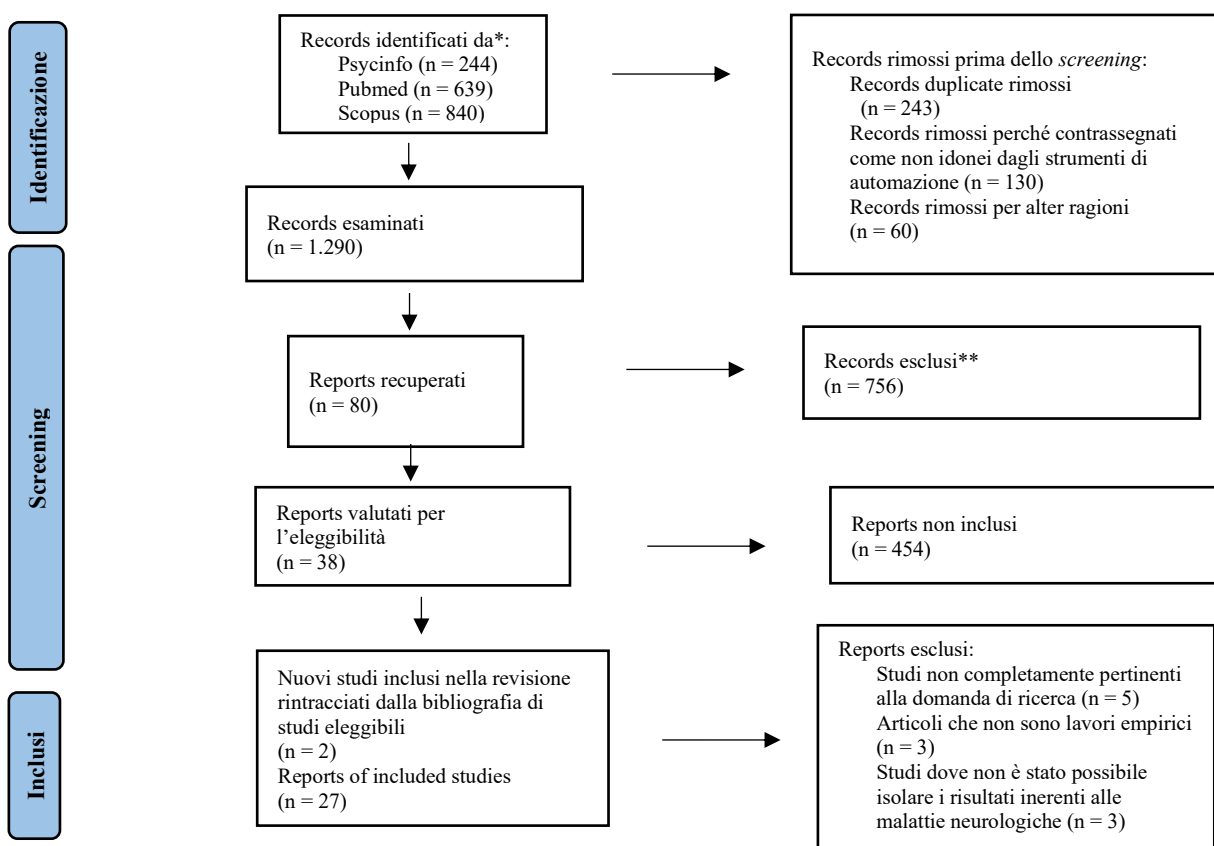


FIGURA 1. Diagramma di flusso PRISMA (Page et al., 2021)

## 7.2 Risultati: impatto del trauma psicologico sull'insorgenza delle malattie neurologiche

Nella **Tabella 2** che è possibile trovare in appendice, vengono proposte le caratteristiche principali dei 27 articoli selezionati per la rassegna. Sono stati riportati: nome dell'autore e anno di pubblicazione dell'articolo, tipologia di popolazione e di malattia neurologica considerata, tipologia di trauma psicologico vissuto dal campione, tipologie di scale diagnostiche e apparecchi medici per la valutazione del trauma psichico e delle malattie

neurologiche, una sintesi dei risultati in merito alla presenza di vissuti traumatici e di malattie neurologiche verificate nel campione sperimentale e in quello di controllo. La maggior parte degli articoli raccolti nella presente rassegna sistematica descrivono studi strutturati come caso-controllo e che indagano e confermano una relazione tra la presenza di eventi di vita traumatici e l'insorgenza delle malattie neurologiche e, per quanto rappresenti ancora una sfida per la ricerca scientifica odierna, anche delle malattie neurologiche di tipo degenerativo. Iniziando dall'illustrare proprio questa categoria, in merito all'ipotesi di ricerca formulata inizialmente, i risultati osservati fanno eccezione per quanto riguarda la Sclerosi laterale amiotrofica, nel caso di due articoli.

Il primo studio in ordine cronologico è quello condotto da Cimino e collaboratori (2022), il quale indaga la possibile associazione tra il PTSD e i livelli di biomarcatori del sangue presenti nella malattia di Alzheimer. Il campione dello studio è composto da due gruppi: uno costituito da un gruppo di campione senza diagnosi di malattie ed esposti con controlli sani al trauma (TEHC), (N = 26), dei quali il 53,8% maschi con un'età media di  $66,8 \pm 10,7$  e un altro gruppo formato da soggetti con diagnosi di PTSD (N = 44) 47,7% maschi e di età compresa tra  $62,5 \pm 9,1$  anni. Sono stati esclusi dal gruppo dei PTSD i partecipanti con diagnosi passata o attuale di lesione cerebrale traumatica, disturbi psichici come il disturbo bipolare, disturbo psicotico ecc. diagnosi di demenza, diagnosi in corso o negli ultimi sei mesi di grave disturbo da uso di alcol cannabis o qualsiasi altro disturbo da uso di sostanze, trattamenti in corso con stabilizzatori dell'umore o farmaci antipsicotici. Mentre per il gruppo TEHC sono stati applicati gli stessi criteri di esclusione con l'aggiunta della presenza di una diagnosi di PTSD in un parente di primo grado. Sono state valutate le misure sieriche dei livelli di amiloide-(A) 42 e 40, del rapporto A42/ A40 e della tau totale e le prestazioni cognitive, misurate con la batteria cognitiva "NIH Toolbox". In questo studio è stato però possibile analizzare dai campioni di sangue solo il siero e non il plasma, il quale è stato conservato a  $-80^{\circ}$  per una media di 1,6 anni e analizzato utilizzando il kit ultrasensibile N3PA, che misura appunto i tre biomarcatori. Come previsto i partecipanti con il PTSD hanno ottenuto punteggi significativamente più alti nelle valutazioni dei sintomi rispetto ai soggetti con TEHC, ma i due gruppi però non differivano significativamente nel punteggio totale del NIH toolbox, neppure nelle misure supplementari di velocità di elaborazione di confronto tra simboli schemi ecc. o sulla memoria episodica. Non sono state neppure riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i livelli di A40 (TEHC 105,8 contro PTSD 93,2;  $p=0,46$ ), l'A42(TEHC

8,1 contro PTSD 7,8;  $p=0,63$ ), il rapporto A42/A40 (TEHC 0,08 contro PTSD 0,09  $p=0,27$ ) o il Tau totale (TEHC 0,5 contro PTSD 0,5 pg/mL,  $p=0,7$ ).

Lo studio seguente è quello di Kullmann e collaboratori (2018) il quale mira ad indagare se i pazienti con la diagnosi di SLA abbiano avuto eventi o occupazioni di vita potenzialmente stressanti e se siano presenti delle differenze in merito al livello di resilienza e di ansia che avrebbero potuto moderare le loro risposte a questi possibili fattori di stress. Per raccogliere i dati sugli eventi significativi della vita dei partecipanti di entrambi i gruppi, è stato somministrato un questionario multilingue anonimo online. Gli intervistati hanno anche valutato i livelli di stress sperimentati durante diverse occupazioni. Il livello di resilienza è stato invece misurato utilizzando la “Connor Davidson Resilience Scale”, l’ansia con il “The original Geriatric Anxiety Inventory” e lo stress psicologico nell'arco della vita attraverso la lista mSRRS: “modified Social Readjustment Rating Scale”, scala composta da 20 a 40 eventi che variano in termini di gravità, da morte del coniuge a piccole violazioni della legge. Ai soggetti affetti da SLA è stato richiesto di includere solo gli eventi verificatisi prima dell'età della diagnosi, mentre per i controlli sono stati inclusi tutti gli eventi prima della somministrazione del questionario. I punteggi del “Life events inventory” sono stati calcolati per tutti gli eventi nonché per gli eventi verificatisi negli intervalli di tempo da 0 a 20 e da 21 a 40 e per i 10 anni precedenti la diagnosi, in quanto il periodo di tempo medio che intercorre tra l'esordio clinico della SLA e il momento in cui un neurologo fa la diagnosi è di quasi un anno. Inoltre, i partecipanti sono stati esclusi dall'analisi se non hanno completato almeno uno dei questionari, se non hanno fornito la loro età o se avevano meno di quarant'anni al momento della compilazione del questionario, quest'ultimo per limitare il numero di intervistati di controllo che avrebbero potuto sviluppare in seguito la SLA e per limitare le diverse percezioni e frequenze degli eventi di vita tra individui più giovani e più anziani. In seguito all'applicazione dei criteri di esclusione sono rimasti 850 intervistati, questi comprendevano 400 soggetti affetti da SLA 251 maschi, 149 femmine e 450 controlli senza diagnosi di SLA, 130 maschi e 320 femmine. L'età media degli intervistati con SLA era di 61 anni, mentre quella del gruppo di controllo era di 57,3. Il 9% degli intervistati aveva almeno un parente a cui era stata diagnosticata la SLA ed è stato considerato affetto da SLA familiare, il restante 91% è stato classificato come effetto da SLA sporadica, isolata. Il 58% degli intervistati ha la diagnosi di SLA classica (variante del motoneurone superiore inferiore) il 9% l'atrofia muscolare progressiva (variante del

motoneurone inferiore) il 9% la paralisi bulbare progressiva, l'8% la sclerosi laterale primaria (variante del motoneurone superiore) il 2% la SLA da demenza frontotemporale, il 6% altro e l'8% non conosceva il proprio sottotipo della malattia. Alle persone con SLA è stato chiesto di completare la "ALS functional rating scale revised", progettata per l'uso online per valutare lo stato fisico al momento della compilazione del questionario. Il 56% dei controlli non ha riferito di aver parenti di sangue affetti da SLA, mentre il 32% ha uno o più parenti di sangue affetti e il 12% più di uno. Le femmine hanno ottenuto punteggi più alti al "Life events inventory" rispetto ai maschi, per tutte le età combinate. Solo 85 intervistati il 10% del totale, hanno riportato da 1 a 20 eventi significativi auto-segnalati, i livelli non differivano tra uomini e donne che hanno risposto con la diagnosi, i quali hanno ottenuto punteggi di resilienza più elevati rispetto ai gruppi di controllo, mentre i punteggi per l'ansia erano più alti nel campione femmine rispetto a quello di genere maschile.

Il record di Fang e collaboratori (2007) seppur a conferma di una relazione inversa, si distingue dagli altri studi citati, in quanto questa ricerca si focalizza su un trauma psicologico specifico. Il presente studio caso-controllo infatti vuole indagare la presenza di una possibile correlazione all'interno della popolazione svedese tra il lutto di un figlio e l'insorgenza della SLA nei genitori. Per evitare una potenziale predisposizione genetica alla SLA, cioè casi incidenti in cui esordi sono avvenuti prima dei trent'anni, sono stati inclusi nel campione solo individui di età pari o superiore ai trent'anni dal 1987. Sono stati inoltre registrati i soggetti nati in Svezia ed esclusi coloro che non hanno figli rilevati nel registro multigenerazionale. Infine, sono stati identificati i partecipanti che non hanno mai immigrato dalla Svezia prima del 1987, tra questi sono stati selezionati 223 soggetti, identificando dunque 2.694 casi incidenti di SLA. Sono stati successivamente selezionati 13.470 controlli, 5 per ogni caso che non fossero emigrati né avessero la SLA al momento della diagnosi del caso corrispondente aventi stesso sesso e anno di nascita. Sono stati analizzati il sesso e l'età del genitore al momento del lutto e le dimensioni della famiglia, mentre l'analisi delle cause di morte dei bambini è stata limitata ai casi diagnosticati tra il 1987 e il 2003 data l'incompletezza dei certificati di morte dopo tale data. Tutte queste caratteristiche si sono focalizzate sul primo lutto identificato, per i genitori che avevano perso più di un figlio. Il 53% dei pazienti era di sesso maschile, l'età media della diagnosi era di 68 anni per gli uomini e di 70 per le donne. L'età dei genitori al momento del lutto era rispettivamente di 56 per le donne e 57 per gli uomini. Le diagnosi della malattia sono

state effettuate presso l'Ente nazionale svedese per la salute e il benessere e le diagnosi sono state eseguite secondo la decima versione della Classificazione internazionale delle malattie (ICD 10). Per verificare invece la presenza del trauma subito e quindi il lutto di un figlio, sono stati registrati i neonati nati vivi all'interno del gruppo di ricerca e in quello di controllo, attraverso l'utilizzo del Registro multigenerazionale e collegandoli successivamente al Registro delle cause di morte, dove sono state acquisite la data e la causa di morte di ogni bambino. I rischi relativi di insorgenza della SLA sono diminuiti progressivamente con l'aumentare dell'età dei genitori ( $p < 0,0001$ ) e il rischio relativo più basso è stato osservato per i genitori che hanno perso un figlio molto tempo dopo il pensionamento, rispetto a quello dei genitori che non avevano mai perso un figlio, l'OR complessivo di sviluppare la SLA aggiustato per le variabili di corrispondenza era di 0,7. Nel presente studio si è quindi valutato un rischio minimo di sviluppare la SLA in seguito a perdite di un figlio e i rischi relativi diminuiscono in un decennio dopo la perdita e le perdite per tumore e l'età più avanzata dei genitori sembrerebbe rafforzare l'associazione inversa.

Sempre in merito alla SLA prendendo in esame invece risultati positivi sulla possibile correlazione tra essa e i traumi psicologici, Okamoto e collaboratori (2009) hanno esaminato le associazioni tra i fattori che caratterizzano lo stile di vita personale e il rischio di insorgenza della SLA. Sono stati selezionati per partecipare alla ricerca 183 pazienti affetti da SLA. In sei centri medici su 274 pazienti affetti da SLA, ne sono stati arruolati 214 (75,3%) casi idonei, 183 dei quali hanno completato l'intero questionario e avevano un'età compresa tra i 18 e gli 81 anni e con una durata della malattia di tre anni o meno nel periodo di studio dal 2000 al 2005. Tutti i casi di paralisi bulbare progressiva sono stati inclusi in questo studio, ma non quelli di atrofia muscolare progressiva familiare. Sono stati creati due controlli comunitari che corrispondevano a ciascun caso per età e sesso e sono stati quindi selezionati controlli quadrupli da abbinare a ogni caso. Tra un totale di 732 controlli, 550 sono stati arruolati in questo studio e 430 hanno completato l'intero questionario autosomministrato raccolto per posta sia dai pazienti che dai controlli, chiedendo ai pazienti di ricordare il loro stile di vita nei tre anni precedenti l'insorgenza della SLA e per i controlli nei tre anni precedenti all'intervista. Il questionario ha fornito informazioni sulle caratteristiche demografiche sull'anamnesi sull'attività fisica, sui fattori legati allo stile di vita e sullo stato psicologico, ad esempio, sullo stress autoriferito e i modelli di comportamenti di tipo A. Queste due ultime

componenti sono state definite come ossidanti e i modelli di comportamento di tipo A sono stati valutati con una scala a 10 item appositamente studiata da Maeda (1990) per i giapponesi. La diagnosi della SLA è stata effettuata tramite i criteri della “El escorial world federation of neurology”, il campione è stato selezionato attraverso 366 controlli di genere e di età prelevati casualmente dalla popolazione generale, tramite l’utilizzo del registro di base dei residenti. Le informazioni dettagliate sui fattori dello stile di vita dei partecipanti sono state ottenute attraverso un questionario strutturato auto-somministrato online. Un aumento per i rischi di SLA era significativamente associato con stress autoriferito (ORZ aggiustato 1,895%; CI da 1,3 a 2,7) un modello comportamentale di tipo A (ORZ aggiustato 2,995%; CI da 1,9 a 4,5). Tra le variabili studiate l’OR è il risultato più alto per l’associazione del comportamento di tipo A, ma l’effetto maggiore sul rischio di SLA è stato determinato dalla combinazione di questi comportamenti e di un’assunzione meno frequente di verdure giallo verdi definite come antiossidanti.

In merito alle malattie degenerative della tipologia extra-piramidale sono stati selezionati tre studi inerenti al Morbo di Parkinson: uno studio prospettico di coorte che non convalida l’ipotesi correlativa tra il trauma psicologico e il disturbo preso in esame e altri due studi sempre strutturati come caso-controllo, che invece ne confermano la relazione.

Nello studio di Rod e collaboratori (2010) in seguito all’esclusione dei pazienti immigrati dalla Danimarca (n=9) e dei pazienti che avevano meno di 35 anni al momento del ricovero (n=56), in quanto la malattia di Parkinson sia improbabile al di sotto di quest’età, sono stati osservati in 13.695 pazienti con diagnosi primaria di Morbo di Parkinson, 7.423 uomini e 6.272 donne, eventi della vita che si prevede possano creare stress nella maggior parte degli individui, indipendentemente dalla personalità, dagli stili di coping e dal supporto sociale, come: il divorzio, la morte di un coniuge o di un figlio, la disoccupazione di lunga durata ecc. Le diagnosi di PD sono state identificate tra il 1986 e il 2006, nel registro ospedaliero nazionale danese. È stato utilizzato questo registro per raccogliere informazioni sulla morte dei coniugi, sul divorzio e sulla morte di un figlio avvenuto dopo il 1930, in quanto i registri includevano informazioni valide i figli solo per le persone nate dopo questa data, per tanto, l’analisi per sarà quindi limitata alle persone nate dopo quell’anno. Sono stati inoltre registrati i dati rilevati dal database delle pensioni istituito nel 1964, includendo informazioni su tutti gli impieghi dei soggetti, per ottenere risultati sulla disoccupazione di lunga durata definita come potenziale evento stressante. Sono stati esclusi i partecipanti che non sono mai stati sposati, che non avevano figli e

che non avevano mai lavorato. Ogni caso è stato confrontato a cinque gruppi di controllo della popolazione, con frequenza per età e sesso. Dai risultati è emerso che più uomini che donne hanno sviluppato la malattia di Parkinson e che l'età media del primo ricovero era di 73 anni per gli uomini e di 74 anni per le donne. Circa 80% dei casi dei controlli non avevano malattie valutate al primo incontro. Il 48% dei pazienti e il 51% di controllo aveva subito tra 1-20 eventi di vita importanti. La disoccupazione era l'evento più frequente negli uomini, mentre la vedovanza nelle donne. Maggiore era il numero di eventi di vita importante rilevato per gli uomini e minore era il rischio di malattia associato, dimostrando una risposta inversa alla dose. L'odds ratio per gli uomini che avevano vissuto tre o più eventi di vita importanti era di 0,58; (95% CI :0.34-0.99) per lo sviluppo della malattia di Parkinson rispetto agli uomini che non avevano vissuto alcun evento di vita importante, mentre non è stata riscontrata alcuna associazione nel campione femminile.

Svensson e collaboratori (2016) esaminano invece il rischio dell'insorgenza del Morbo di Parkinson in un campione di 67.786 pazienti che presentano anche una diagnosi di disturbo dell'adattamento, effettuata in seguito a un grave evento di vita stressante. Il 61% del campione era composto da donne, seguito per circa 8,4 anni, con un'età media al momento della diagnosi del disturbo dell'adattamento di 39,7 anni. Utilizzando i registri medici danesi, è stata esaminata l'insorgenza del PD nel campione di ricerca, calcolando i rapporti di incidenza standardizzati del PD, come il rapporto tra casi osservati e attesi, stratificati per fasce temporali di cinque anni. Dato che la depressione è stata riconosciuta come un sintomo non motorio precoce del PD ed è stata rilevata una significativa comorbilità tra il disturbo dell'adattamento, la depressione e l'ansia, sono state valutate anche le informazioni in merito alla diagnosi di quest'ultime. Dai risultati raccolti è emerso che in totale il 16% dei partecipanti aveva una diagnosi di depressione, il 5% di disturbo d'ansia e sono stati riscontrati 19 casi di PD durante il periodo di follow up, rispetto ai 64 attesi, confermando quindi un'associazione tra il disturbo d'adattamento e l'insorgenza del PD (SIR=1.84 IC 95%=1.53.2.20).

Anche lo studio di Vlajianac e collaboratori (2012) è un studio caso-controllo condotto al fine di indagare il possibile legame tra eventi di vita stressanti e l'insorgenza della malattia di Parkinson, valutando però un campione di 110 pazienti con diagnosi di Morbo di Parkinson e un gruppo di controllo di 220 soggetti con malattia degenerativa delle articolazioni e alcune malattie del tratto digestivo. La diagnosi del PD è stata effettuata

tramite la “Unified Parkinson's Disease Rating Scale” (UPDRS), mentre per la valutazione degli eventi stressanti è stato utilizzato il “The standard questionnaire for life events”. Formato a Belgrado dal gennaio 2001 al novembre 2005, il gruppo sperimentali comprendeva 110 casi consecutivi di PD trattati presso l'istituto di neurologia della facoltà di medicina universitaria della città. I casi e i controlli sono stati abbinati per sesso ed età e in base al luogo di residenza, il gruppo dei casi comprendeva 63 uomini (57,3%) e 47 donne (42,7%) e il gruppo di controllo era formato da 220 soggetti, entrambi i gruppi avevano un'età media di 60 anni. Tutti i partecipanti sono stati intervistati entro un mese dalla diagnosi utilizzando questionari strutturati per indagare gli eventi di vita stressante, l'anamnesi medica passata e la storia familiare e in quanto all'inizio degli anni 90 nella ex Jugoslavia si sia svolta una guerra civile e nel 1999 sia stata bombardata dalla Nato, sono state introdotte anche domande relative agli eventi stressanti legati alla guerra. Il gruppo sperimentale ha riferito più frequentemente come stressanti tutti gli eventi di vita presentati come tali, tranne il divorzio e rispetto ai controlli la presenza di PD era significativamente correlata al pensionamento, alla nascita di un figlio e bombardamenti aerei, mentre il legame con la morte di un amico stretto era al limite di significatività statistica. Per concludere il numero medio di eventi di vita stressanti era molto più alto nel gruppo dei casi rispetto a quello dei controlli: 7,20 contro 0,93 ( $p < 0,001$ ) e il rischio di insorgenza aumentava con l'aumentare di eventi stressanti.

Sempre rimanendo nel tema delle malattie extra-piramidali, lo studio retrospettivo di Lian-yong li e collaboratori (2019) è l'unico studio che satura i criteri di inclusione sul Morbo di Wilson. La ricerca indaga i sintomi neurologici nel WD ad esordio acuto verificati in seguito ad eventi traumatici, chirurgici o emotivi in un campione composto da 31 partecipanti con diagnosi di WD, 20 uomini e 11 donne aventi come età dell'esordio neurologico acuto 20 anni e un'età media della diagnosi di 19. I partecipanti selezionati non presentavano manifestazioni neurologiche preesistenti, ma segnalavano uno sviluppo di sintomi neurologici in seguito ad un trauma, ad un intervento chirurgico o uno stimolo emotivo forte. È stato condotto un esame neurologico una volta l'anno e l'esame prima degli eventi stressanti è stato eseguito da 13 giorni prima durante il ricovero, ad eccezione di sei pazienti che non hanno accettato l'esame di risonanza magnetica cerebrale poco dopo lievi di traumatici e che hanno ritardato la diagnosi di morbo di Wilson, gli altri 25 pazienti sono stati tutti sottoposti a risonanza magnetica cerebrale che mostrava lesioni nel cervello. I sintomi della malattia sono stati quindi valutati sulla base degli esami



neurologici e su questionari che soddisfacevano i criteri diagnostici della WD, stabiliti all'8° Meeting Internazionale sul Morbo di Wilson. I sintomi psichiatrici sono stati valutati sulla base dei disturbi dell'umore, d'ansia, depressivi e del deterioramento cognitivo, quest'ultimi sono stati valutati con il "Mini-mental State" (MMSE) e la valutazione cognitiva di "Montreal" (MoCA). Le lesioni dei gangli basali (BG) è stata rilevata in tutti i 31 pazienti, mentre i dati della risonanza magnetica prima degli eventi traumatici sono disponibili solo per un paziente, i quali hanno mostrato come il trauma abbia causato un'espansione dalla lesione dell'area BG dal talamo al nucleo lenticolare bilaterali.

Come citato nei paragrafi precedenti, nonostante il Morbo di Alzheimer, sia ad oggi una tra le malattie di tipo degenerativo più indagate nella comunità scientifica, sono ancora pochi i lavori scientifici che esplorano l'eziologia delle specifiche tipologie di Demenza. In questo elaborato è stato rilevato solo l'articolo di Bonanni e collaboratori (2018) in merito a questo argomento, il quale risulta essere molto completo e attendibile, in quanto siano stati sviluppati due studi a confronto sia di tipo prospettico che retrospettivo. Lo studio prospettico indaga il possibile sviluppo di demenze in un campione di 46 pazienti affetti da PTSD in un periodo di circa 6/10. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studi di neuroimmagine una volta all'anno, durante il periodo di follow up, i quali comprendevano osservazioni attraverso la risonanza magnetica cerebrale con valutazione quantitativa dell'atrofia cerebrale regionale, l'atrofia ippocampale frontale e il carico vascolare sottocorticale. Otto dei pazienti con PTSD (il 17,4%) hanno soddisfatto i criteri per la demenza entro quattro anni di follow up, nel particolare: 1 partecipante l'AD equivalente al 3,5% del campione, 1 partecipante la DLB equivalente al 4,3%, e 6 partecipanti la FTD semantica equivalenti al 13,0% e il 5,6% la VAD. In merito allo studio retrospettivo, sono stati selezionati 287 pazienti da una clinica neurologica e valutati retrospettivamente per la presenza entro i 10 anni precedenti all'insorgenza della demenza, di un trauma con minaccia per la vita o di PTSD secondo i criteri diagnostici del DSM-4. Sono risultati 38 pazienti (4,5%) con una storia di PTSD; i quali avevano rispettivamente le seguenti demenze: 3,5% di AD, 4,3% di DLB, 14,0% di FTD, 5,6% di VaD. La percentuale di PTSD è risultata più alta nei pazienti affetti da FTD che nell'AD o nella DLB ( $\chi^2 = 10$ ,  $p = 0,001$ , e  $\chi^2 = 6$ ,  $p = 0,02$ ), l'incidenza di FTD tra i pazienti affetti da demenza con anamnesi di PTSD (38 pazienti) era maggiore rispetto alla popolazione di demenza in generale (16% contro 5%,  $p = 0,02$ ) complessiva (16% contro 5%,  $\chi^2 = 8$ ,  $p = 0,005$ ).

Nei seguenti articoli vengono illustrati campioni affetti da demenze generiche, disturbo del Tremore essenziale, Sclerosi Multipla e Cefalea, i quali sono tutti stati selezionati da popolazioni di veterani e che presentano il PTSD da guerra come evento traumatico psicologico.

In ordine cronologico dall'anno attuale, il report di Brown e collaboratori (2022) si è distinto in quanto esplori all'interno di uno studio prospettico i cambiamenti dello spessore, del volume e della superficie corticale. I partecipanti erano 254 e avevano un'età compresa tra i 19 e 67 anni e sono stati selezionati tra oltre 400 veterani che sono tornati per una valutazione di follow up nei successivi 24 mesi dopo la visita di riferimento e che hanno effettuato anche una sezione di neuroimaging. I criteri di esclusione includevano: un'anamnesi di crisi epilettiche non correlate a un trauma cranico, un'anamnesi di malattie neurologiche, una diagnosi attuale di schizofrenia, disturbo bipolare o altro disturbo psicotico, intento omicida suicida attivo, disturbo cognitivo dovuto a condizioni mediche generali, diagnosi psicologiche instabili che avrebbero interferito con un'accurata raccolta di dati determinata dal consenso di almeno tre psicologi clinici. Sono stati poi esclusi i partecipanti che avevano subito una lesione cerebrale traumatica grave, durante o in seguito, alla guerra. I partecipanti sono poi stati suddivisi in due gruppi in base al loro punteggio di gravità dei sintomi: il gruppo PTSD grave era composto da 38 soggetti e quello non grave era composto da 166, questi due gruppi sono però successivamente stati uniti per non sotto-potenziare lo studio e poi confrontati a un gruppo di controllo senza diagnosi di PTSD. Sono stati eseguiti analisi di follow up per confrontare il gruppo con PTSD grave con quello senza PTSD per convalidare i risultati. I criteri per il PTSD sono stati valutati attraverso la "Clinician Administered PTSD Scale", la TBI è stata valutata tramite la "Boston Assessment of TBILifetime", mentre per l'osservazione delle strutture corticali sono state utilizzate neuroimmagini acquisite tramite risonanze magnetiche 3T. L'analisi del modello lineare ha rilevato una variazione percentuale regionale annua significativa tra il gruppo del PTSD e il gruppo senza diagnosi, in merito alle tre misure corticali: spessore volume area, dimostrando le riduzioni longitudinali attese.

Il Tremore essenziale e la sua possibile correlazione con lo stress cronico, è stato indagato all'interno dello studio di coorte retrospettivo Di Handforth e collaboratori (2018). Il campione dello studio è composto da 5.854.223 veterani di età compresa tra 21 e 95 anni, aventi una diagnosi multipla. I dati dello studio in merito alle condizioni mediche dei

partecipanti sono stati raccolti tramite il sistema di cartella cliniche elettroniche dell'amministrazione sanitaria dei veterani, la quale utilizza la nona versione della classificazione internazionale delle malattie (ICD). Sono stati selezionati i pazienti con doppia diagnosi, visitati durante l'anno 2013 e i dati raccolti sono stati inseriti in un file insieme ai dati di 508.939 pazienti ricoverati con diagnosi di E.T. Dai dati raccolti in base alle diverse tipologie di malattia in comorbilità, è emersa una maggiore distribuzione di Epilessia con OR= 10,2, di Emicrania OR=3,3, di Malattie cerebrovascolari OR=2,9 e di sviluppo di AD nei pazienti con un'età superiore ai 50 anni OR=2,7. I risultati formano un modello coerente in cui la prevalenza di disturbi in comorbilità con l'E.T. può essere collegata allo stress cronico e ai sintomi del PTSD.

Lo studio di Golan e collaboratori (2008) si discosta lievemente dall'ipotesi di ricerca poiché non va ad indagare l'eziologia della malattia, ma le sue recidive e poiché si tratta di uno studio sia retrospettivo che prospettico, che prende sempre in considerazione la presenza del PTSD da guerra, ma all'interno di un campione di vittime civili. La ricerca, infatti, si pone di valutare la relazione tra lo stress causato dai pericoli dell'attacco missilistico ai centri civili nel nord di Israele durante la guerra del 2006 e le recidive della Sclerosi multipla. Il campione dello studio è composto da 156 pazienti con SM recidivante-remittente che hanno frequentato un ambulatorio per una visita di controllo programmata durante il quarto mese dopo la fine della guerra, le visite erano state fissate prima dell'inizio della guerra come parte del programma di follow-up clinico di routine della clinica dell'SM. I 156 pazienti, dei quali 78% donne, 22% uomini, con un'età media di 44 anni e con un tempo trascorso dalla diagnosi di 10 circa, inclusi nello studio, sono stati quelli che hanno effettivamente partecipato alla visita programmata al quarto mese dopo la guerra su 175 visite prefissate, rappresentando l'89% di compliance e definendo il gruppo di studio come rappresentativo della popolazione di pazienti della clinica totale. Sono stati inclusi nell'analisi solo le ricadute che soddisfacevano i seguenti tre criteri: ricadute caratterizzate dalla comparsa di nuovi sintomi o dal peggioramento di quelli esistenti per più di 24 ore in assenza di febbre o infezione, descritte nell'intervista con una compromissione funzionale e infine quelle documentate come esacerbazioni che richiedevano un trattamento con corticosteroidi. Sono state confrontate il numero di ricadute durante e dopo la guerra con periodi simili all'anno precedente, ai i pazienti è stato successivamente presentato un elenco di potenziali fattori di stress bellico e gli è stato chiesto di indicare se fossero stati esposti a determinati eventi durante la guerra e se

in caso affermativo, quanto fossero stati soggettivamente angosciati su una scala Likert a quattro punti. Sono stati presi in considerazione eventi che in precedenza sono stati identificati come correlati all'esacerbazioni della SM come: decesso in famiglia, conflitti coniugali e lavorativi, difficoltà finanziarie, malattia grave di sé stessi diversa dalla SM o malattia grave di un parente stretto. Il numero di recidive dei partecipanti è stato valutato nei 12 mesi precedenti la guerra, nei 33 giorni durante essa e nei 3 mesi successivi una volta conclusa. L'esposizione agli eventi bellici e il conseguente stress soggettivo sono stati valutati mediante interviste strutturate quali: il "Diagnostic criteria for multiple sclerosis", il "Validation of self-reported neurological disability in multiple sclerosis" e la "Perceived Stress Scale" (PSS). Durante la guerra si sono verificate 18 ricadute rispetto alle 16 avvenute nei 12 mesi precedenti alla guerra, ( $p < 0,001-0,2$ ). Non vi è stato alcun aumento dei tassi di ricaduta nei tre mesi successivi alla guerra rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ( $p=0,58$ ) e la percentuale di pazienti che ha riferito l'esperienza di un intenso stress soggettivo è stata maggiore tra i pazienti con ricadute in tempo di guerra rispetto a quelli in remissione: 44 vs 20% ( $p=0,03$ ). La percentuale di pazienti che hanno riferito alti livelli di angoscia associati ad esposizione agli attacchi missilistici e alla dislocazione, è stata maggiore nei pazienti con ricaduta che in quelli senza (67 vs 42%  $p=0,05$  e 33 vs 11%  $p=0,02$  rispettivamente).

Per quanto riguarda le Cefalee, all'interno dello studio osservazionale trasversale di Afari e collaboratori (2009) viene esaminata la relazione tra il PTSD, la presenza di lesioni da combattimento e l'insorgenza di mal di testa in un campione composto da 308 veterani. Questo studio fa parte di un'ampia valutazione trasversale dei veterani OEF/OIF che si sono registrati per assistenza presso il sistema sanitario di San Diego tra Marzo e ottobre 2006. Tra questi 442 veterani, 44 non hanno partecipato alle armate AOE/EOF e dei restanti 398, sono stati selezionati 308 che avevano dati completi e che sono stati quindi inclusi nell'analisi. I veterani oltre ad aver risposto a una serie di domande dicotomiche riguardo allo stress emotivo, hanno anche completato la "Combat exposure scale", una misura a 7 item dei fattori di stress vissuti durante una guerra. I veterani hanno anche compilato una lista di controllo composta da 52 item di sintomi medici, tra cui il mal di testa. La cefalea auto-riferita è stata utilizzata nelle analisi di regressione per esaminare l'associazione con il PTSD e altri fattori, mentre le emicranie di tipo tensivo diagnosticate dal medico sono state utilizzate in analisi aggiuntive per esplorare ulteriormente la relazione tra cefalea specifica, PTSD e lesioni da combattimento. Ai

partecipanti dello studio è stata fornita una batteria di questionari standardizzati auto-somministrati per valutare le lesioni fisiche legate al combattimento, mentre per determinare il grado dei sintomi del disturbo da Stress post-traumatico è stata utilizzata la “Davidson Trauma Scale. I veterani che hanno riferito di soffrire di cefalea, ma che non hanno ricevuto una diagnosi da un medico (circa il 12%), non differiscono dai veterani con una diagnosi medica in nessuna delle variabili dello studio. Ulteriori analisi hanno esaminato che la presenza sia di PTSD, che di lesioni fisiche erano 2,25 volte maggiormente correlate al mal di testa ( $p=0,1$ ) rispetto ai veterani affetti solo da PTSD.

Un altro studio di tipo osservazionale trasversale in merito alle Cefalee è quello di Trivedi e collaboratori (2021), i quali esplorano l’insorgenza di sintomi di ipersensibilità sensoriale correlati all'emicrania, in relazione alla presenza di storie di abuso auto-segnalate. Il campione dello studio è composto da 588 partecipanti con diagnosi di emicrania effettuata dal Registro Americano per l'Emicrania. Ai partecipanti sono stati somministrati questionari di valutazione per: il disturbo d'ansia generalizzato, attraverso il test auto-riferito GAD-7, per la depressione, la fotosensibilità (estrema sensibilità ai raggi ultravioletti del sole o di altre fonti di luce), l’iperacusia (aumento della sensibilità uditiva) e una lista di controllo dei sintomi dell'allodinia (dolore suscitato da uno stimolo che normalmente non è in grado di provocare una sensazione dolorosa come ad esempio legarsi i capelli o toccarsi il volto). Per quanto riguarda il rilevamento dei maltrattamenti infantili, sono state utilizzate quattro domande di screening binario, tramite le quali è stato chiesto ai pazienti di auto-riferire se credessero di aver subito abusi emotivi, fisici o sessuali nel corso della loro vita. La fotofobia è stata misurata utilizzando il “Foto sensitive assesment questionnaire”, l’iper sensibilità uditiva è stata misurata attraverso l’“Iperacusis questionnaire”, mentre l'allodinia è stata misurata con l’ “Allodynia Ssymptom chec-klist”. Sono state incluse in ogni modello la frequenza delle cefalee, la depressione e l'ansia, per determinare se fossero dei moderatori che potessero influire sulla forza della relazione tra abuso e sintomi di ipersensibilità sensoriale. Sono state evidenziate differenze nei punteggi del questionario tra gruppi con e senza una storia di abuso. I modelli di regressione aggiustati per età, sesso e caratteristiche di base del mal di testa hanno analizzato la relazione tra storia di abuso e sintomi di ipersensibilità sensoriale. L'analisi della moderazione ha esplorato il ruolo della frequenza del mal di testa in questa relazione. L'analisi di mediazione ha valutato l'effetto indiretto mediato (IE) dell'abuso sull'ipersensibilità sensoriale attraverso la depressione o l'ansia. Ulteriori

modelli hanno analizzato le relazioni tra i sintomi di ipersensibilità sensoriale e i sottotipi di abuso o il numero di sottotipi di abuso. Le analisi post-hoc sui sottotipi di abusi sono state attuate in modo da rispecchiare quelle condotte da Tietjen e colleghi (2010), che andremmo ad analizzare successivamente, per osservare la relazione tra abusi infantili e diagnosi di emicrania auto-riferita in una popolazione di giovani adulti.

Lo studio prospettico di Llabre e collaboratori (2018) è l'unico studio che esamina lo sviluppo di malattie in età adulta tra cui malattie neurologiche come l'ictus e i tumori cerebrali, in relazione alla prevalenza di traumi infantili. Per la ricerca sono stati reclutati dei soggetti residenti negli Stati Uniti con origini spaniche/latine, attraverso l'utilizzo di un approccio di campionamento probabilistico a due fasi: un esame clinico di base che comprendeva una valutazione antropometrica, un prelievo di sangue a digiuno e misure auto-riferite di caratteristiche sociodemografiche, comportamenti abituali e condizioni di salute. Successivamente tramite il Sociocultural Ancillary Study (SCAS) sono stati valutati ulteriori fattori socioeconomici, socioculturali e psicologici in un sotto campione di partecipanti. Sono poi in seguito stati inclusi i partecipanti disposti ad effettuare un'ulteriore visita entro i nove mesi successivi. Escludendo infine i pazienti con dati mancanti sull'appartenenza al gruppo di origine ispanico/latino e/o sugli ACE, il campione dello studio è risultato composto da 5.117 partecipanti, di età compresa tra 18 e 74 anni. Questa ricerca, inoltre, dato il forte legame di dipendenza del sostegno familiare associato alla cultura ispanica/latina, si pone di esaminare se il supporto sociale valutato con la lista di valutazione del supporto interpersonale ISEL composta da 12 item, inteso come risorsa interpersonale in grado di attenuare l'impatto dello stress, possa moderare le associazioni tra gli ACE e l'insorgenza di malattie. Le diagnosi di cancro sono state valutate attraverso un'auto-dichiarazione attraverso la domanda: "Un medico ha mai detto che hai un cancro un o un tumore maligno?", i partecipanti sono stati interrogati su quattordici tipi di cancro, tra cui quello al cervello. Il 77,2% del campione totale ha riferito di aver vissuto almeno un ACE, il 28,7% ha riferito di averne vissuto quattro o più e la prevalenza di quattro o più ACE è stata significativamente maggiore per le donne rispetto che per gli uomini: 31,2% e 25,8%. Gli ACE meno diffusi sono stati l'abuso sessuale per gli uomini 7,0% e l'abbandono fisico per le donne 10,4%. La separazione dei genitori è stato l'ACE più diffuso sia tra gli uomini che tra le donne 44,8% e 46,0% rispettivamente. Dopo il controllo dei fattori demografici l'ACE è risultato significativamente associato alle probabilità di sviluppare un cancro (OR=1,08 CI 1,01- 1,16). Tuttavia, la presenza di

ACE non era significativamente associata a una storia di ictus (OR=1,02 CI 0,89- 1,16). Il supporto sociale non è risultato un moderatore statisticamente significativo dell'associazione tra ACE e nessuno degli esiti ottenuti.

All'interno della presente rassegna sistematica sono stati inclusi altri due articoli caso-controllo, uno studio retrospettivo e uno di tipo prospettico, nei quali vengono analizzati dei disturbi neurologici in comorbilità con altri due disturbi psicologici. Il primo studio condotto da De leeuw e collaboratori (2005), indaga anch'esso la correlazione tra la diagnosi di Cefalea, la prevalenza di sintomi significativi e la presenza di fattori di stress traumatici e di PTSD, ma in un campione più ristretto composto da 80 partecipanti con emicrania o Cefalea di tipo tensivo e rispetto ad un gruppo di controllo affetto da dolore muscolare masticatorio cronico diagnosticato secondo i criteri stabiliti da Travel e Simmons nel "Manuale del dolore e disfunzione miofasciali" del 2020. Inoltre, ai partecipanti è stato richiesto di compilare 15 quesiti per identificare i fattori di stress traumatici significativi vissuti, che si basano su una serie di esperienze incluse nei criteri diagnostici per l'esposizione traumatiche secondo il DSM-4. Il campione totale di pazienti affetti da cefalea comprendeva 30 pazienti con diagnosi primaria di cefalea di tipo tensivo, 42 con emicrania, 7 pazienti con diagnosi primarie di cefalea di tipo tensivo avevano ricevuto una diagnosi secondaria di dolore miofasciale e 8 hanno ricevuto diagnosi sia di emicrania che di cefalea di tipo tensivo. Tra i pazienti del gruppo di controllo 4 avevano una diagnosi secondaria di cefalea di tipo tensivo, 7 avevano una cefalea con diagnosi secondaria di dolore masticatorio, 51 erano affetti da cefalea, 43 pazienti affetti da dolore muscolare e il 54% ha dichiarato di aver vissuto uno più eventi traumatici significativi. Il fattore di stress rilevato più significativo da entrambi i gruppi è stato il pericolo di un amico stretto o di un membro della famiglia, seguito dalla possibilità di un attacco violento, inoltre è stata fatto un'ulteriore suddivisione tra traumi vissuti direttamente e indirettamente, che però non è risultato statisticamente significativo tra i due gruppi, in quanto in entrambi i gruppi i pazienti che sostenevano di aver vissuto direttamente eventi traumatici mostravano due volte più probabilità di riferire la sintomatologia di PTSD, rispetto ai pazienti che avevano riferito eventi traumatici vissuti indirettamente.

Il secondo studio caso-controllo di Gungen e collaboratori (2022), mira a valutare come l'ansia, la depressione e il trauma infantile influenzino la frequenza e la gravità del tremore nei pazienti affetti da Tremori essenziali. Il campione dello studio è composto da 85

pazienti con diagnosi di ET. e 70 volontari di controllo. Ai partecipanti è stato diagnosticato il disturbo ET. secondo i criteri di diagnosi del “Washington Heights Inwood Genetic Study of Essential Tremor” (WHIGET). I pazienti con disfunzione tiroidea, morbo di Parkinson, patologia del sistema nervoso centrale, una storia di fumo o uso di alcol o una storia di uso di droghe che possono causare tremore sono stati esclusi dallo studio. Sono stati registrati i dati demografici dei pazienti, come l'età, il sesso, l'età all'esordio della malattia, la durata della malattia, l'anamnesi familiare e la gravità del tremore. Il “Beck Anxiety Inventory” (BAI), il “Beck Depression Inventory” (BDI) e il “Childhood Trauma Questionnaire” (CTQ), sono stati applicati a tutti i pazienti per valutarne rispettivamente: la prevalenza di sintomi dell'ansia, della depressione e di traumi infantili. 46 dei pazienti (il 54,1%) e 26 tra volontari del gruppo di controllo (37,1%) presentava sintomi depressivi, il punteggio medio BDI del gruppo dei pazienti era significativamente più alto rispetto a quello del gruppo di controllo ( $p=0,002$ ) e in base ai punteggi BAI 48 pazienti erano affetti dal disturbo d'ansia e 13 del gruppo di controllo (18,6%), inoltre in base ai punteggi del CTQ, il punteggio medio dell'abuso emotivo del gruppo di pazienti risultava statisticamente significativo. I punteggi di trascuratezza emotiva e il numero di partecipanti con punteggi elevati di trascuratezza emotiva erano più alti nel gruppo dei pazienti rispetto a quello di controllo (rispettivamente  $p=0,007$ ;  $p=0,01$ ).

Lo studio retrospettivo è stato svolto da Myers e collaboratori (2019) in merito alla possibile relazione tra i pazienti con diagnosi di Epilessia refrattaria e quelli affetti da Crisi psicogene non epilettiche e la presenza di traumi psicologici, fattori clinici e le difese psicologiche di somatizzazione e dissociazione. Il campione dello studio è composto da 96 pazienti, 61 donne e 35 uomini con diagnosi di Epilessia refrattaria (definita come il fallimento di due o più terapie nella vita) e 161 pazienti, 107 donne e 54 uomini, con diagnosi di Crisi psicogene non epilettiche (PNES). Il numero iniziale di 334 pazienti è stato ridotto a 257 in quanto 15 presentassero una doppia diagnosi di PNES ed epilessia e 62 sono stati valutati come non affetti da epilessia parziali trattabile. Tutti i pazienti sono stati esaminati dal punto di vista clinico, in base alla tipologia di trauma, all'età del primo trauma e la frequenza delle crisi, calcolata come “numero di crisi al giorno”. I dati raccolti sono stati selezionati in base: all'area demografica, i tipi di traumi psicologici, la presenza di sintomi depressivi, del disturbo d'ansia, della frequenza delle convulsioni e del numero di farmaci antiepilettici assunti. Per valutare la presenza di traumi sono stati



somministrati ai partecipanti il “Trauma Symptom Inventory II” (TSI-2) “e il “Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2RF” (MMPI 2RF-rd). La TSI-2 è una misura self-report di 136 item utilizzata per valutare la sintomatologia post-traumatica acuta e cronica negli adulti. Nel campione di PWE l'età media era di 39 anni e la durata media dell'epilessia era di 18 anni, mentre nel campione di pazienti con PNES l'età media era di 35. I due campioni non differivano in modo significativo sulla frequenza delle crisi, i pazienti con l'epilessia avevano tuttavia un'età di insorgenza significativamente più giovane rispetto a quella dei pazienti con PNES. I pazienti con PNES differiscono in modo significativo dai PWE per quanto riguarda il vissuto di traumi sessuali infantili ( $X^2$  5DF  $n=257$ ) = 9,787,  $p < 0.002$ ); ( $X^2$  2DF;  $N=257$ ) = 9,598  $p < 0.064$ ), la diagnosi di depressione ( $X^2$  4DF  $N=257$ ) = 10,1295  $p < 0.001$ ), del disturbo d'ansia ( $X^2$  4DF  $N=257$ ) = 8,6275  $p < 0.003$ ) e di PTSD ( $X^2$  4DF  $N=257$ ) = 7,9892  $p < 0.005$ ). Per quanto riguarda le misure psicologiche è stata riscontrata una differenza significativa nella somatizzazione tra i pazienti con PNES ( $M=59,63$   $SD=11,47$ ) e i pazienti PWE ( $M=53,98$   $SD=11,31$ ;  $p=0,0051$ ). I due gruppi di partecipanti non differiscono invece in merito alle misure di dissociazione ( $M=58,18$ ;  $SD=12,66$ ); ( $M=58,11$ ;  $SD=14,44$ ;  $T=0,03707$ ;  $p=0,9755$ ).

Invece lo studio prospettico di Bottiroli e collaboratori (2018) ha lo scopo di valutare se le esperienze di vita traumatiche infantili e recenti e l'Alessitimia possano essere associate all'insorgenza dell'emicrania cronica e al mal di testa da uso eccessivo di farmaci. Il campione è composto da 331 partecipanti selezionati presso il centro di cefalee di Pavia: un gruppo composto da pazienti affetti da emicrania cronica ed emicrania da uso eccessivo di farmaci ( $N=179$ ; 79% femmine, Età:  $45,2 \pm 9,8$ ) ed un gruppo composto da soggetti con diagnosi di emicrania episodica ( $N=152$ ; 81% femmine; Età:  $40,7 \pm 11,0$ ). I criteri di inclusione per selezionare i pazienti con EM erano i seguenti: maggiori di 18 anni e minori di 65 anni, che soddisfacessero i criteri ICHD-3 per l'emicrania, durata dell'emicrania maggiore di 10 anni. Mentre quelli di esclusione comprendevano: una storia precedente o attuale di MOH o di qualsiasi altro tipo di cefalea cronica, diagnosi di demenza, psicosi o di ritardo cognitivo. I criteri di inclusione ed esclusione per i pazienti CM- MOH corrispondevano a quelli per l'EM. Ogni visita è stata effettuata da un neurologo che ha diagnosticato il tipo di cefalea, ha raccolto i dati sociodemografici, l'anamnesi dell'emicrania e dell'uso attuale o precedente di farmaci e/o altre sostanze. La diagnosi di emicrania è stata effettuata secondo l'“International Classification of

Headache Disorders 3rd edition”(ICHDIII), mentre per quanto riguarda la valutazione dell’Alessitimia è stata utilizzata “ la “Toronto Alexithymia Scale” (TAS-20), mentre per gli eventi traumatici sia infantili che recenti è stata utilizzata una versione italiana più breve e adattata da Bottiroli ed altri nel 2017 del “Childhood trauma questionnaire”, la quale comprende 13 item che si riferiscono a diversi tipi di trauma infantili. Gli eventi di vita stressanti sono stati valutati attraverso il questionario proposto da Pichel et al (1971) successivamente adattato alla lingua italiana sempre da Bottiroli, il quale consiste in una lista di 58 eventi di vita stressanti come il trasloco, il divorzio, una nuova occupazione professionale ecc., è stato anche chiesto di valutare l'impatto di ciascuno degli eventi selezionati su una scala Likert a 5 punti. Per comprendere la valenza aggiuntiva derivata dall'aver vissuto sia un trauma infantile che un carico di stress attuale, sono stati considerati anche il numero dei partecipanti che hanno riportato entrambi i tipi di eventi. Per quanto riguarda le variabili psicologiche misurate attraverso i questionari è emersa un'associazione significativa nei pazienti CM+MOH rispetto a quelli EM. La maggior prevalenza dei traumi infantili nel gruppo CM+MOH ( $\chi^2 = 6.51$ ; d.f.=1;  $p=0.007$ ) si riferisce sia a quelli emotivi ( $\chi^2 = 6.99$ ; d.f.=1;  $p=0.006$ ) che a quelli fisici ( $\chi^2 = 6.18$ ; d.f.=1;  $p=0.009$ ). È stata inoltre riscontrata una maggiore prevalenza nella trascuratezza emotiva e nell’ abuso fisico nei pazienti cm più MOH rispetto a quelli EM. Per quanto riguarda i risultati dell'analisi per i fattori associati alla cefalea da uso eccessivo di farmaci, quelli più rilevanti sono stati la presenza di emozioni o di traumi fisici rispettivamente (OR 1,819; 95% CI 1,165- 2,838,  $p=0,022$ ) ; (OR 1,837; 95% CI 1,134- 2,976,  $p=0,013$ ).

I due articoli di Roberts (2022) sono gli articoli più attuali in merito alla degenerazione corticale e rappresentativi sia di un campione maschile che femminile. Per quanto riguarda il primo campione citato, Roberts ha effettuato lo studio includendo 1.755 uomini, ex giocatori della National Football League (NFL), approfondendo l’associazione tra i traumi infantili e i sintomi neuropsichiatrici. I partecipanti sono stati selezionati su una popolazione di 3.833 soggetti che hanno risposto ad un primo questionario, successivamente sono stati invitati a completarne un altro nei due anni successivi, tra questi 1.755 partecipanti con un’età media di 57,2 anni, hanno risposto alle domande relative agli ACE, andando a costituire il campione di studio. Per rilevare le esperienze infantili traumatiche è stato utilizzato il questionario “ACE”. I sintomi della demenza sono stati valutati utilizzando il questionario “AD8”. La depressione è stata

valutata con il “Patient Health Questionnaire9” (PHQ-9), l'ansia attraverso il “Generalized Anxiety Disorder-7” e l'intensità del dolore e l'interferenza del dolore nella vita quotidiana sono state valutate attraverso il “Brief Pain Inventory”. All'interno del campione, è stata riscontrata una prevalenza di soggetti del 7% senza ACE, dell'11,9% con quattro o più. Tra i 767 giocatori senza ACE, 123 (16,0)% si trovano nel quartile superiore dei sintomi di commozione cerebrale, mentre tra i 208 i giocatori con quattro o più ace ne sono stati osservati 66 (31,7%). I risultati dello screening per la demenza sono risultati positivi per 752 (42,8%) soggetti e la scarsa qualità di vita correlata è stata riscontrata in altri 656 (37,4%). Sono risultati altamente correlati la qualità della vita ( $R=0,67$ ), la probabile presenza di depressione e di ansia ( $R=0,59$ ), la gravità del dolore e la sua interferenza nelle attività quotidiane ( $R=0,57$ ). Il rischio di un risultato positivo allo screening di demenza è risultato del 48% più alto nei giocatori con almeno 4 ACE rispetto a quelli senza ( $R=1,48$  95%; CI 1,22-1,79). I risultati emersi erano simili nei modelli aggiustati per le stagioni di gioco professionistico, la posizione di gioco e i punteggi alti di ACE sono stati associati ad un rischio maggiore del 60% di svilupparsi dei sintomi di commozione cerebrale nei modelli aggiustati per le variabili di età, razza ed etnia. Per quanto riguarda il campione femminile, l'autore ha condotto uno studio prospettico di coorte in un campione composto da 12.270 donne. Inizialmente sono state arruolate 116.429 infermiere statunitensi di età compresa tra i 25 e 42 anni, al momento dell'arruolamento nel 1989 le donne compilarono questionari con un follow up continuo ogni due anni, nel 2008 è stato inviato un questionario supplementare sulle esposizioni al trauma e al quale 54.763 donne hanno risposto, successivamente 15.138 partecipanti hanno completato una valutazione cognitiva tramite email e sono stati invitate a completare ulteriori valutazioni ogni 6/12 mesi per un massimo di 24 mesi utilizzando la “Cogstate Brief Battery”, una batteria cognitiva online auto-somministrata, arrivando ad un totale di 26.070 partecipanti. I Sintomi di PTSD sono stati valutati utilizzando i criteri diagnostici per il PTSD del manuale DSM-IV-TR. I sintomi depressivi sono stati valutati utilizzando la scala di depressione del “center for epidemiologic studies” a 10 item. L'età media delle donne era di 61 anni al momento della prima valutazione cognitiva, 4.052 donne non presentava sintomi di PTSD, 5.058 presentavano da uno a tre sintomi, 2.108 presentavano da quattro a cinque sintomi e 1.052 donne presentavano da sei a sette sintomi. Rispetto alle donne senza sintomi di PTSD, le donne con sintomi avevano punteggi più alti di depressione: 7 sintomi di PTSD vis 0, media (SD 10,3; 6,7 bis 4,4;

3,9) e tassi più alti di depressione diagnosticata dal medico. Un numero maggiore di sintomi di PTSD è stato associato a traiettorie peggiori in entrambi i punteggi cognitivi e in particolare nell'apprendimento della memoria di lavoro in cui è stato osservato una forte associazione dose-dipendente. Le donne con 6/7 sintomi di PTSD hanno avuto tassi di cambiamento significativamente peggiori rispetto alle donne senza sintomi apprendimento e memoria di lavoro ( $B=-0,08$  SD/a 95%; CI, da  $-0,11$  a  $-0,04$  SD/a;  $p>0,001$ ) velocità psicomotoria attenzione ( $B=-0,05$  SD/a 95%; CI da  $-0,09$  a  $-0,01$  SD/a;  $p=0,02$ ). Le pazienti con 4,5 sintomi di PTSD rispetto a quelle senza sintomi presentavano un tasso di cambiamenti significativamente peggiore nell'apprendimento della memoria di lavoro ( $B=-0,03$  SD/a; 95% CI da  $-0,06$  a  $-0,003$ ;  $p=0,03$ ), ma non nella velocità psicomotoria e nell'attenzione. Nonostante i risultati siano stati moderatamente attenuati quando sono stati ulteriormente aggiustati per i sintomi depressivi, sono comunque rimasti alti livelli di sintomi di PTSD significativamente associati ha un livello peggiore di cambiamento nell'apprendimento e nella memoria di lavoro ( $B= -0,07$  SD/a 95% CI, da  $-0,11$  ...  $-0,03$  SD/y;  $p < 0,001$ ).

Tietjen è un altro autore del quale sono stati selezionati più di uno studio, in quanto insieme ai suoi collaboratori nel 2010 abbia effettuato uno studio longitudinale sull'Emicrania, la depressione, l'ansia e i traumi infantili, suddiviso in tre parti. Ogni articolo prende in considerazione aspetti dell'emicrania differenti ma mantenendo sempre lo stesso campione sperimentale composto da 1348 partecipanti emicranici (88% donne) con un'età media di 41 anni e alcuni metodi valutativi: per la diagnosi di cefalea la "Classificazione internazionale dei disturbi della cefalea" (ICHD-II), sono state raccolte informazioni sui dati demografici e sulla storia sociale tramite auto-segnalazione (incluso l'indice di massa corporea), utilizzate misure di screening convalidate per la depressione attuale (Patient Health Questionnaire-9) e l'ansia (The Beck Anxiety Inventory) e per quanto riguarda la storia e la gravità del vissuto infantile sono stati raccolti i dati utilizzando il "Childhood trauma questionnaire". Il primo studio mira ad esaminare la prevalenza di maltrattamenti infantili e di ri-vittimizzazione in età adulta in pazienti affetti da Emicrania e l'associazione con fattori sociodemografici, sintomi depressivi e il disturbo d' ansia. Il secondo studio vuole analizzare la relazione tra i maltrattamenti infantili, con le caratteristiche dell'emicrania: tipologia, frequenza, disabilità, allodinia ed età di insorgenza del disturbo. Mentre l'ultima parte dello studio prende in considerazione la presenza di maltrattamenti infantili e la prevalenza di condizioni di dolore in

comorbidità con l'emicrania tra cui: l'intestino irritabile, la sindrome da stanchezza cronica, la fibromialgia, la cistite interstiziale, l'artrite e l'endometriosi, registrate tramite informazioni auto-segnalate.

Infine, sono state incluse nella rassegna anche tre revisioni sistematiche in merito all'eziologia genetica dell'Alzheimer tardivo, all'Epilessia e al verificarsi di eventi trombotici. La rassegna redatta da Lutz e collaboratori (2020) indaga come il morbo di Alzheimer con esordio tardivo (LOAD), possa manifestare sintomi neuropsichiatrici in comorbidità con il PTSD e che, essendo esso associato ad un aumento di rischio di demenza in età avanzata, i due disturbi possano condividere eziologie genetiche. Van Campen e collaboratori (2013) effettuano una panoramica degli effetti dello stress sul cervello e successivamente, prendono in considerazione gli studi che valutano la relazione tra stress, crisi epilettiche e l'eziopatogenesi dell'Epilessia, concentrandosi sulle conseguenze date dello stress precoce della vita. Von Kanel e collaboratori (2015) trattano il verificarsi di eventi trombotici in seguito alla presenza di stress mentale acuto.

## 8. Discussione

Nonostante la ricerca in campo scientifico e psicologico sia in costante sviluppo e stia attuando un superamento della dicotomia tra monismo e dualismo sempre più evidente, la letteratura scientifica è ancora molto minima in merito alle indagini sugli eventi di vita vissuti e il loro impatto a livello epigenetico, in particolare in merito alle malattie degenerative. Sono state quindi esaminate le attuali conoscenze riguardo ad alcuni tipologie di malattie neurologiche, che nell'ultimo ventennio sono state maggiormente indagate, per poi trattare le malattie neurologiche di tipo neuro-degenerativo, mostrando la maggior varietà di tipologie possibili, anche presentando risultati a sfavore della domanda di ricerca, ma pur sempre dati inerenti al tema e che possano fornire un punto di partenza e di motivazione alla ricerca in questo campo e generare panoramiche più ampie sull'argomento. Gli articoli presentati in questa rassegna, i cui risultati sono stati esposti nella tabella presentata nell'appendice (**Tabella 1**), verranno discussi trattando *in primis* le cefalee, le quali rappresentano la malattia neurologica su cui si sono state svolti maggiori approfondimenti scientifici, per poi proseguire con le malattie neurologiche neuro-degenerative in merito alle quali sono stati trovati maggiori risultati, per poi arrivare a quelle meno diffuse, come la SLA.

Tra gli articoli scientifici selezionati in merito ai disturbi correlati al mal di testa, sicuramente le ricerche di Tatjien e collaboratori (2010) è uno dei lavori più rilevanti, in quanto non solo sia svolto su un campione di studio molto ampio, ma prenda in considerazione diversi aspetti inerenti alla patologia, soprattutto l'abuso emotivo, il quale nonostante rappresenti la categoria di maltrattamento infantile più frequentemente registrata dall'agenzia di protezione dell'infanzia, pochi studi hanno esaminato la prevalenza di questi tipi di maltrattamenti e della presenza di trascuratezza, le quali sono risultate almeno quattro volte superiori in questo campione clinico rispetto a quanto è stimato da ampi studi sulla popolazione statunitense. La diagnosi di emicrania con aura è stata registrata nel 40% dei partecipanti e la cefalea cronica (15 giorni/mese) è stata riportata nel 34% dei casi. Per quanto riguarda i maltrattamenti infantili è stata rilevata la seguente prevalenza: abuso fisico 21%, abuso sessuale 25%, abuso emotivo 38%, negligenza fisica 22% e negligenza emotiva 38%. Il 9% dei partecipanti ha riportato tutte e tre le categorie di abusi infantili e il 17% ha riportato negligenza sia fisica che emotiva.

La sovrapposizione tra i tipi di maltrattamento varia tra il 40% e l'81%. Di essi il 43% ha riportato abusi anche in età adulta, ma raramente (17%) oltre i 30 anni. Nell'analisi di regressione logistica aggiustata, gli emicranici che riportavano tre o più categorie di traumi infantili avevano maggiori probabilità di aver ricevuto diagnosi di depressione e ansia (odds ratio = 6,91, intervallo di confidenza al 95% 3,97-12,03), (OR = 3,66, IC 95%: 2,28-5,88) rispetto a quelli senza abuso o negligenza infantile. Si può concludere quindi che tutti i tipi di abuso e abbandono dell'infanzia sono fortemente associati alla depressione e all'ansia remote e attuali e che in particolare l'abuso emotivo e l'abbandono, sono vissuti prevalenti nei pazienti con emicrania, con la presenza di un'ampia sovrapposizione di tipi di maltrattamento e un alto tasso di ri-vittimizzazione in età adulta. Inoltre, sono stati analizzati i risultati in relazione all'evoluzione da cefalea episodica a cronica, la quale è stata segnalata dal 26% della popolazione. L'abuso fisico, emotivo e l'abbandono sono stati significativamente associati all'emicrania cronica e all'evoluzione di essa (odds ratio [OR] = 1,77, intervalli di confidenza al 95% [CI]: 1,19-2,62); (OR = 1,89, IC 95%: 1,25-2,85). L'abuso emotivo è stato anche associato a mal di testa quotidiano continuo, grave disabilità correlata nella vita quotidiana e ai sintomi di allodinia e all'età media più giovane di insorgenza della cefalea di 16 anni vs 19 anni,  $P = 0,0002$ . È stata infine svolta un'analisi sulla base della diagnosi del medico o dei criteri convalidati per la presenza in comorbilità con l'emicrania di altre patologie: al 31% del campione è stato diagnosticato l'IBS, al 16% i CFS e il 10% la FM. La diagnosi di IC è stata riportata dal 6,5%, l'artrite dal 25% e nelle donne, l'endometriosi è stata riportata del 15% e i fibromi uterini del 14%. Almeno una condizione di dolore in comorbilità con l'emicrania è stata riportata dal 61%, due condizioni dal 18% e tre o più dal 13%. Il maltrattamento infantile è stato riportato dal 58% di tutti i partecipanti. L'abuso emotivo è stato associato ad una maggiore prevalenza di IBS, CFS, artrite e negligenza fisica. Il campione presenta associazioni di abuso emotivo (OR = 1,94, IC 95%: 1,40-2,72) e negligenza fisica (OR = 1,90, IC 95%: 1,34-2,68) con un aumento del numero di comorbilità dolorose. E dunque possibile concludere che è presente una forte associazione tra il maltrattamento infantile e l'insorgenza di emicrania e l'associazione con altre patologie in comorbilità è più forte in coloro che riportano più condizioni di dolore e più tipi di maltrattamento.

Lo studio di Llabre e collaboratori (2018) ha offerto dei risultati molto interessanti, non solo perché è stato l'unico articolo tra quelli selezionati che tratta nel particolare delle

malattie cerebrovascolari: il tumore cerebrale e l'ictus e la loro relazione con i traumi psicologici infantili, ma anche perché rappresentativo di un campione di una popolazione differente, ovvero gli ispanici/latini residenti negli Stati Uniti. I risultati sono stati contrastanti, in quanto siano state rilevate associazioni significative in merito al cancro, ma non ad una storia di ictus in associazione agli ACE, coerentemente con il paradosso ispanico: l'idea che lo svantaggio storico vissuto dagli ispanici/latini rispetto ai bianchi non ispanici negli Stati Uniti, non porti necessariamente a un aumento delle comorbilità e della mortalità nella popolazione. Come accennato nel capitolo precedente, potrebbero essere presenti differenze culturali nella valutazione degli ACE responsabili delle associazioni più deboli con alcune tipologie di malattie, anche se in questo campione non è stato rilevato un effetto significativo del supporto sociale, dato che potrebbe essere stato determinato dal fatto di aver colto variazioni solo all'interno di gruppi ispanici/latini e non tra più gruppi culturali, un'altra ipotesi che potrebbe spiegare i risultati contrastanti ottenuti e sempre in linea con il paradosso ispanico, è che questa cultura sia più collettivistica e offra legami familiari comunitari più forti, i quali potrebbero attenuare l'effetto di un fattore di stress sull'individuo. In quanto gli ictus possano verificarsi anche in seguito ad eventi trombotici o di ipercoagulazione del sangue, la revisione sistematica di Von Kanel e collaboratori (2015) descrive una ricerca interessante che indaga le risposte fisiologiche in seguito all'impatto dello stress mentale acuto. La ricerca sostiene che abbiano un ruolo chiave le alterazioni emostatiche indotte dallo stress per questa relazione. Un anno dopo essere sopravvissuti a un ACS, i pazienti che hanno riferito di essere stati "scatenati" dalle emozioni forti, hanno mostrato un aumento significativamente maggiore e un recupero ritardato dell'attivazione piastrinica indotta dallo stress. I soggetti affetti da malattie cardiovascolari aterosclerotiche (CVD) sono i più vulnerabili a morti improvvise a causa di un attacco di rabbia o in seguito a un disastro naturale. Nel complesso, questo articolo concorda con l'attuale comprensione del fatto che, in un contesto di diversi fattori di rischio, tra cui quelli genetici, sociodemografici, medici e psicosociali, il rischio di trombosi aumenta nei momenti di stress mentale acuto, mentre in un individuo sano, l'iper-coagulazione da stress non è in definitiva dannosa. Tuttavia, rimane la possibilità che anche in individui inizialmente sani, l'iper-coagulabilità cumulativa e prolungata in seguito a episodi di stress acuto possa contribuire criticamente allo sviluppo di CVD aterotrombotica nel tempo. Una vera e propria risposta fisiologica pro-trombotica allo stress mentale acuto fa parte della risposta di lotta o fuga,



ma può essere esagerata e prolungata in individui vulnerabili, portando così a un'ipercoagulabilità patologica. Sono necessari studi prospettici per stimare il valore predittivo della risposta pro-trombotica acuta allo stress per il rischio di ACS, eventi trombotici incidenti e ricorrenti, in individui sani e in pazienti con malattie vascolari conclamate. Tali studi dovrebbero considerare fattori sociodemografici e psicosociali che possono modulare la risposta acuta allo stress e progettati in modo prospettico per verificare se la traduzione di queste conoscenze nella pratica clinica possa in ultima analisi ridurre il rischio di innesco emotivo di eventi trombotici.

Discutendo invece i risultati in merito alle demenze, i disturbi neurologici neurodegenerativi maggiormente indagati in letteratura, lo studio condotto da Bonanni e collaboratori (2018) è uno tra i più rilevanti che indaghi le demenze specifiche, caratterizzato dal punto di forza di utilizzare un approccio complementare conferito dall'osservazione prospettica e retrospettiva dell'associazione tra PTSD e demenze. Dai risultati dello studio è emerso che nello studio prospettico otto dei pazienti con PTSD (il 17,4%) hanno soddisfatto i criteri per la demenza entro quattro anni di follow up, mentre in quello retrospettivo tra i pazienti affetti da varie tipologie di demenze, a 38 pazienti (4,5%) è stata diagnosticata una storia di PTSD, conferendo una relazione tra i sintomi del PTSD e l'insorgenza delle demenze, in particolare la tipologia FTD. L'età maggiore di sessanta anni è stata considerata dalla "World Mental Health Survey Initiative" come un fattore di rischio per il PTSD nella popolazione italiana, in quanto le persone italiane di età superiore ai 60 anni sono state esposte ai traumi legati alla seconda guerra mondiale. Tuttavia, l'incidenza del PTSD nelle presenti cliniche neurologiche, non ha mostrato una tale differenza rispetto ai pazienti più giovani di 60 anni e inoltre, nella coorte retrospettiva non vi erano differenze per l'effetto dell'età e del sesso tra i sottogruppi di demenza con una storia di PTSD. La letteratura scientifica definisce, che vi sia una maggiore incidenza del PTSD nella popolazione femminile, dato che però non è stato riscontrato in questo studio. L'incidenza di casi di FTD nella popolazione con PTSD è stata sorprendentemente alta, se si considera che la FTD è considerata una malattia rara, rappresentante circa il 10% tra le varie tipologie di demenza. L'FTD è oggi considerata una definizione ombrello che comprende diversi sottotipi clinici e di neuroimmagine. Dal punto di vista nosologico, la demenza semantica, nota anche come variante temporale, è una delle tre forme cliniche della FTD e rappresenta circa il 45% dei casi. In particolare, lo studio retrospettivo essendo stato condotto su una popolazione molto ampia di pazienti

affetti da demenza, ha potuto confermare la sorprendente associazione tra le due condizioni, osservata nello studio prospettico. Pertanto, i risultati raccolti indicano un inatteso e inedito possibile legame tra PTSD e sottotipo FTD, il quale può costituire uno sfondo preliminare per ulteriori studi più approfonditi. Riteniamo che sia opportuno seguire rigorosamente pazienti con PTSD per l'eventuale sviluppo di segni di declino cognitivo, al fine di identificare questi nelle fasi iniziali del decorso della demenza e destinare i pazienti a interventi a interventi farmacologici e non precoci.

Continuando ad esplorare il campo delle demenze, nonostante i dati raccolti da Cimino e collaboratori (2022) non evidenzino differenze tra i gruppi sperimentali e quelli di controlli, è comunque uno studio rilevante in quanto abbia effettuato una ricerca anche a livello genetico sui marcatori dell'Alzheimer. Le valutazioni tra i due gruppi non hanno mostrato differenze in base alle caratteristiche demografiche o alle prestazioni cognitive e non sono state rilevate differenze significative neanche nel siero A40 (TEHC  $105,8 \pm 51,6$  vs PTSD  $93,2 \pm 56,1$ ,  $p = 0,46$ ), A42 (TEHC  $8,1 \pm 4,6$  vs PTSD  $7,8 \pm 4,6$ ,  $p = 0,63$ ), A42 / A40 (TEHC  $0,08 \pm 0,03$  vs PTSD  $0,09 \pm 0,03$ ,  $p = 0,27$ ) o tau totale (TEHC  $0,5 \pm 0,3$  vs PTSD  $0,5 \pm 0,4$ ,  $p = 0,77$ ), nello stesso modo non sono stati riscontrati effetti di interazione significativi nelle concentrazioni sieriche di amiloide o tau e sul funzionamento cognitivo. Pertanto, i risultati di questo studio non supportano l'ipotesi di neuro-degenerazione legata alla proteina amiloide e alla tau come meccanismo per le forti relazioni epidemiologiche osservate tra PTSD declino cognitivo e conseguente demenza nei vari campioni. Alla luce di questi risultati una possibile spiegazione è che la malattia cerebro-vascolare piuttosto che la sola neuro-degenerazione associata alle due proteine, contribuisca in modo significativo al declino cognitivo e alla demenza associata al PTSD e livelli più elevati di WMH, ovvero l'iper-intensità della materia bianca, sono sempre più riconosciuti come coinvolti nella patogenesi della AD. Un recente studio su 93 sopravvissuti all'olocausto effetti da PTSD, ha rilevato che la demenza vascolare predominava su altri sottotipi di demenza, pertanto gli studi futuri potrebbero indagare l'infiammazione e le conseguenti lesioni vascolari considerandoli come un'importante percorso verso la demenza tra gli anziani.

Per indagare la fisiopatologia alla base del fenomeno del declino cognitivo accelerato in pazienti con PTSD saranno necessari studi futuri che arruolino campioni più ampi di adulti e anziani con PTSD e di TEHC abbinati per età e sesso, includendo idealmente una valutazione neuro-cognitiva completa risonanze magnetiche cerebrali, la “Tomografia a

emissione di positroni” (PET) per visualizzare in vivo l'amiloide e l'analisi di biomarcatori fluidi. Poiché la patologia alla base dell'aumento del rischio di neurodegenerazione del PTSD e della conseguente atrofia cerebrale ha iniziato ad essere studiata solo recentemente, questo studio rappresenta un valido contributo alla letteratura scientifica dato il campione ben assortito di partecipanti di PTSD e TECH abbinati cosa non comune tra gli studi pubblicati sullo stesso argomento e in quanto venga utilizzato un test cognitivo completo con uno strumento ben validato.

Brown e collaborati (2022) in un intervallo medio di circa due anni, hanno osservato attraverso le neuroimmagini acquisite, che nel campione dello studio che ha riportato sintomi più gravi di PTSD, anche in seguito all'aggiustamento statistico con  $p < .05$ , i cluster sono rimasti significativi presentando una maggiore variazione negativa dei cambiamenti dello spessore, di volume e dell'area corticale in diverse regioni. Le analisi hanno anche rivelato una significativa correlazione tra la presenza di PTSD e la degenerazione corticale accelerata con l'aumentare dell'età. Questi risultati suggeriscono che vi sia una relazione tra i soggetti che presentano una sintomatologia di PTSD grave e l'atrofia cerebrale, che aumenta in modo direttamente proporzionale con l'aumentare dell'età e della storia di mTBI. È dunque possibile affermare che le ultime due componenti citate, siano fattori rilevanti che influenzano i cambiamenti corticali nel tempo, mostrando cambiamenti annuali bilaterali negativi statisticamente significativi. Inoltre, è emerso che i soggetti con PTSD in comorbilità con mTBI militari, hanno un'associazione più forte tra età e cambiamenti corticali rispetto a quelli con solo diagnosi di PTSD, suggerendo una relazione dose-risposta in cui la storia di mTBI interagisce costituendo una maggiore neuro-degenerazione indotta dallo stress.

Un altro studio che ha condotto a dei risultati positivi sempre in merito di declino cognitivo è Roberts e collaboratori (2022). Il campione è stato suddiviso come segue: 125 donne (1,0%) asiatiche, 75 (0,6%) di colore, 156 (1,3%) ispaniche, 11.767 (95,9%) bianche non ispaniche e 147 (1,2%) di altra etnia. Un numero maggiore di sintomi di PTSD è stato associato a traiettorie cognitive deficitarie: rispetto alle partecipanti senza sintomi di PTSD, le donne con il più alto livello di sintomi (6-7 sintomi) hanno avuto un tasso significativamente peggiore di cambiamento sia nell'apprendimento che nella memoria di lavoro ( $\beta = -0,08$  SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,04 SD / anno;  $P < .001$ ), che nella velocità psicomotoria e nell'attenzione ( $\beta = -0.05$  SD/y; 95% CI, da -0.09 a -0.01 SD/y;  $P = .02$ ), i risultati sono stati adattati in base alle caratteristiche demografiche.

Le associazioni statistiche sono rimaste invariate quando sono state ulteriormente adattate in base a fattori comportamentali (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro:  $\beta = -0,08$  SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,04 SD / anno;  $P < .001$ ) e condizioni di salute. Sono stati invece parzialmente attenuati, ma comunque ancora evidenti quando sono stati ulteriormente addattati per gli effetti della pratica (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro:  $\beta = -0,07$  SD / anno; IC 95%, da -0,10 a -0,03 SD / anno;  $P < .001$ ) e depressione in comorbidità (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro:  $\beta = -0,07$  SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,03 SD / anno;  $P < .001$ ). È quindi possibile affermare che in questo studio, il PTSD sia associato a un declino cognitivo accelerato nelle donne di mezza età, il quale è fortemente associato al Morbo di Alzheimer e alle demenze correlate, una migliore comprensione di questa associazione può essere quindi importante per promuovere non solo un miglioramento della salute mentale, ma anche la salute fisica e un invecchiamento sano.

Nonostante nello studio Golan e collaboratori (2008) vengano prese in considerazione l'aumento delle recidive della Sclerosi Multipla e non propriamente l'eziologia della malattia connessa a vissuti psicologici, la ricerca si distingue in quanto tratti un campo molto specifico e ancora poco esplorato, ma anche perché lo studio è composto sia da un aspetto retrospettivo che da uno prospettico, i quali forniscono una maggiore affidabilità alla ricerca. Sono stati osservati i trentatré giorni di guerra, dove sono state registrate 18 recidive tra i pazienti, rispetto alle 1/6 recidive nei dodici mesi precedenti ad essa ( $p=0,001-0,02$ ), non c'è stato invece nessun aumento del tasso di recidiva durante i tre mesi che la seguirono ( $p 0,58$ ). La percentuale di pazienti che riportano alti livelli di angoscia associati all'esposizione degli attacchi missilistici, lo spostamento dalla propria abitazione e le minacce vitali percepite, sono maggiori nei pazienti recidivanti rispetto a quelli in remissione (67 vs 42%,  $p=0,05$ ; 33 vs 11%,  $p=0,02$ ; e 33 vs 15%,  $p=0,08$ , rispettivamente). I dati raccolti suggeriscono quindi che l'esposizione di civili allo stress bellico e il conseguente senso di angoscia soggettivo, siano associati ad un aumento del rischio di esacerbazione della SM e le e manifestazioni cliniche dell'attività della malattia possono essere evidenti nei momenti in cui il processo stressante è ancora al culmine. Questi risultati forniscono indicazioni sui fattori di rischio legati allo stress associati alle ricadute della SM e suggeriscono un ruolo potenziale per l'applicazione di interventi

preventivi, personalizzati, comportamentali e farmacologici, nelle popolazioni a rischio tra i pazienti nella SM.

Sebbene Myers e collaboratori (2019) abbiano condotto l'analisi anche rispetto ad un campione di pazienti PNES, la cui origine sintomatica non proviene né da alterazioni organiche, né da modificazioni patologiche all'EEG, in quanto sia molto probabile che abbiano una causa psicologica, come un grave stress mentale, predicendo una correlazione maggiore con le variabili traumatiche è comunque da tenere in considerazione in quanto sia l'unico articolo che indagli l'Epilessia, analizzandone comunque anche se in una misura ridotta una correlazione con i traumi psicologici. L'analisi si è svolta su otto variabili target divise in due gruppi: abuso fisico, abuso sessuale, altri traumi, depressione e ansia formano il "gruppo A" mentre dissociazione, somatizzazione e MMPI 2RF-rd, formano il "gruppo B". Successivamente, i due gruppi di variabili target sono stati analizzati separatamente, verificando la loro relazione con la condizione di Epilessia e di PNES. È stato poi eseguito un modello lineare "ottimale" per la componente di ogni gruppo, eliminando i perditori statisticamente meno significativi, arrivando a un livello di significatività del 5%. L'analisi delle componenti principali ha rivelato per il gruppo A che tre componenti spiegano il 74,19% della variabilità nelle versioni standardizzate delle variabili, mentre per il gruppo B solo una. È stata verificata l'esistenza di una relazione tra le condizioni di Epilessia e di PNES e il gruppo A e dopo l'aggiustamento per i potenziali effetti delle covariate (sesso, età, età di insorgenza, istruzione, frequenza delle crisi e numero di AEDs), il test ha indicato che almeno una variabile target del gruppo A e del gruppo B presentava una distribuzione diversa tra i PWE e i soggetti PNES : Gruppo A ( $\chi^2 = \chi^2$ ) con PNES ( $\chi^2 = 27,93742$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,05$ ) Gruppo B ( $\chi^2 = 168,789$ ,  $3$ ,  $p = 0,05$ ). Nonostante le differenze emerse tra le tipologie di Epilessia, è possibile concludere che dopo l'aggiustamento per gli effetti delle co-variate, in entrambe sia presente una relazione solo con il gruppo A, ovvero con la presenza di vissuti traumatici. Il presente studio ha anche determinato che i pazienti con PNES rispetto a quelli con epilessia intrattabile avevano tassi più elevati di patologie psichiche, come depressione, ansia e sintomi di PTSD e i pazienti che hanno ottenuto i punteggi di somatizzazione più elevati sono stati associati ad esposizione traumatica, poiché si ipotizza che i cambiamenti neurobiologici e l'aumento dell'eccitazione fisiologica che seguono l'esposizione al trauma, possano sviluppare tendenze alla somatizzazione, è stato infine riportato che pazienti che riferiscono sintomi somatici tendono anche a riferire

sintomi complessivi di depressione più elevati. Alcuni studi hanno rilevato che i traumi in generale e i traumi fisici in particolare, sono correlati a tendenze dissociative, pertanto, ci si potrebbe aspettare che i soggetti con PNES che hanno sperimentato tassi più elevati di traumi, abbiano dati di dissociazione significativamente più elevati rispetto a quelli con epilessia, ma inaspettatamente nel presente studio in merito alle le misure di dissociazione, non sono stati osservati aumenti significativi in entrambi i campioni.

È possibile che non sia stata rilevata alcuna differenza perché i punteggi in entrambi i gruppi tendevano ad essere più elevati rispetto ai dati sulla presenza della sola dissociazione nei PNES. E quindi però possibile affermare che la tendenza a manifestare sintomi somatici sembra essere maggiore nei pazienti con PNES rispetto alle tendenze dissociative, inoltre i pazienti con PNES presentano alti tassi di psicopatologia in comorbilità rispetto ai PWE, tuttavia il fatto di avere una storia di trauma psicologico si è rivelato il miglior predittore di una diagnosi di PNES, ma anche per i pazienti PWE. L'identificazione di questo fattore di rischio chiave è importante per il processo diagnostico e quello decisionale nella scelta degli approcci terapeutici, per quanto riguarda quest'ultimo aspetto il trattamento incentrato sul trauma dovrebbe essere considerato come una potenziale scelta terapeutica.

Nonostante le evidenze nella letteratura scientifica siano scarse e spesso associate a un certo grado di bias di richiamo, soggettività ed eterogeneità del campione, ulteriormente a sostegno di una correlazione tra le crisi epilettiche e i fattori di stress precoci è stata selezionata la revisione sistematica di Van Campen e collaboratori (2010). Sia lo stress acuto che quello prolungato nei primi anni di vita possono avere un forte impatto sulla funzione e sulla morfologia del cervello, poiché in questo periodo di vita il sistema nervoso è ancora in fase di evoluzione. All'inizio dello sviluppo, il cervello è generalmente considerato anche più soggetto a crisi epilettiche, probabilmente a causa di differenze legate all'età nell'equilibrio tra eccitazione e inibizione, che può essere correlato, ad esempio, agli effetti inizialmente eccitatori del sistema neurologico. È stato dimostrato che l'esposizione acuta allo stress nelle prime fasi della vita influisca sullo sviluppo cerebrale e che sia associata a un aumento del rischio di molte patologie. Pertanto, gli effetti dello stress sull'epilessia e sulla sua eziologia dovrebbero essere ancora più evidenti durante lo sviluppo. A sostegno di queste considerazioni, tra gli studi effettuati in merito all'argomento discussi all'interno della revisione, Bosnjak et al. (2002) hanno riportato un aumento della ricorrenza delle crisi nei bambini con epilessia

che vivevano in aree colpite dalla guerra rispetto a quelli che vivevano in aree non interessate.

Il lavoro di Vlajianac e collaboratori (2012) rappresenta un esito positivo in merito al Morbo di Parkinson. All'aumentare del numero dei seguenti eventi stressanti: il pensionamento, la nascita di un figlio, il bombardamento aereo e la morte di un amico stretto, indipendentemente da altre variabili, è stato associato un rischio significativo dell'insorgenza del PD. Il pensionamento è stato vissuto come stressante nel 35,5% dei casi di Pd e dallo 0,5% dei soggetti di controllo, il passaggio alla genitorialità è generalmente considerato un evento di vita importante positivo, che però può essere valutato negativamente da alcuni individui, a seconda delle loro caratteristiche personali, della qualità del matrimonio, di vita della gravidanza ecc. Effetti negativi degli eventi stressanti legati alla guerra, sono invece ben noti. Il più frequente è il disturbo da stress post traumatico, anche nel presente campione di studio il 25% della popolazione ha una diagnosi di PTSD attuale e il 33% ha avuto una diagnosi di PTSD nel corso della vita, tutti gli eventi legati alla guerra sono stati più frequentemente riferiti come stressanti dai pazienti con PTSD rispetto ai soggetti di controllo. Al contrario dello studio di Rod e collaboratori (2010) citato in precedenza, nel quale si erano addirittura ottenuti risultati inversi alla dose, in quanto gli uomini che avevano vissuto maggiori eventi di vita stressanti, presentavano un maggiore rischio di insorgenza di PD, risultato causato probabilmente da un generale "comportamento di evitamento del rischio" presente in questa tipologia di pazienti, è infatti importante distinguere tra i vari fattori di stress, a seconda della percezione dell'individuo. In questo studio i casi di PD più frequentemente dei casi di controllo, hanno riferito come stressanti tutti gli eventi di vita su cui sono stati interrogati tranne uno: il divorzio.

Ciò nonostante, non si può escludere la possibilità che nello studio siano stati presenti dei "recall-biases", in quanto le persone siano inclini a collegare l'insorgenza di una malattia, soprattutto se grave, ad eventi considerati stressanti e dato che inoltre non è stato possibile verificare la relazione personale ad alcuni eventi. In più i dati sono stati raccolti per il periodo precedente alla diagnosi di PTSD, poiché era difficile ipotizzare il vero inizio della malattia e porre domande sul periodo precedente all'inizio, di conseguenza è possibile che alcuni degli eventi di vita definiti come correlati al PD abbiano solo aggravato una malattia già preesistente. La potenza totale dello studio varia, quindi, tra il 4,1% al 100% a seconda degli eventi di vita coinvolti, indicando di conseguenza la

necessità di uno studio su un numero maggiore di casi e controlli per valutare in modo più approfondito il legame tra la presenza di stress e l'insorgenza di PD.

Restando sempre nel tema delle malattie extra-piramidali, Gungen e collaboratori (2022) hanno ottenuto risultati positivi in merito alla comorbilità tra i traumi psicologici infantili, i disturbi d'ansia e depressivi e la patogenesi dei Tremori Essenziali. Dai dati raccolti sono emerse differenze statisticamente significative nelle medie dei punteggi BDI e BAI per valutare rispettivamente la depressione e l'ansia, tra i pazienti e i gruppi di controllo ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,001$ ) e nei punteggi di abuso fisico, abbandono emotivo e abuso sessuale sulla scala CTQ ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,007$  e  $p = 0,001$ , rispettivamente). È possibile concludere che il trauma psicologico infantile e i disturbi dell'umore siano dei fattori di rischio per i pazienti che sviluppano l'ET, anche se essi non sembrano influenzarne la gravità dei sintomi. 43 pazienti avevano una storia familiare di E.T e molti studi hanno riportato che i sintomi depressivi sono più comuni tra i pazienti rispetto ai gruppi di controllo, l'evidenza scientifica suggerisce che la depressione possa essere un sintomo non motore primario della malattia, dato che il 35% dei pazienti che si presentava aveva una diagnosi di disturbo depressivo moderato o grave, ma comunque in linea con la letteratura. Nel presente studio sono stati quindi riscontrati valori per la depressione a una percentuale del 54,1% del gruppo dei pazienti e del 37,1% nel gruppo di controllo, con una differenza statisticamente significativa con  $p=0,037$ . L'abuso e la trascuratezza emotiva, l'abuso fisico e sessuale, sono risultati statisticamente significativi rispetto ai gruppi di controllo, sebbene i traumi psicologici siano quindi risultati più comuni tra i pazienti, non è stato riscontrato che insieme ai disturbi emotivi e dell'umore ne influenzino la gravità dell'E.T.

Come citato in precedenza le ricerche relative alla Sclerosi laterale amiotrofica, sono ancora molto poche e in fase di sviluppo, in quanto la SLA sia una malattia molto rara che colpisce circa solo 1-3 abitanti ogni 100.000 all'anno, per questo motivo nonostante presentino anche risultati negativi, verranno di seguito descritti gli unici tre studi selezionati in conformità ai criteri di inclusione della rassegna.

Fang e collaboratori (2007) indagano una tipologia di trauma specifica: il lutto di un figlio.

Nei risultati dello studio è stato riscontrato un rischio ridotto di sviluppare la SLA dopo la perdita di un figlio rispetto al gruppo di controllo, l'odds ratio complessivo della SLA per i genitori in lutto, 11-15 anni dopo la perdita, è del 0,7 (CI 95% 0,6,- 0,8). I rischi relativi sono diminuiti fino a un decennio dopo la perdita e sono stati modificati dalle



caratteristiche del lutto. Le perdite per tumore, l'età più avanzata dei genitori al momento del lutto e la perdita di un figlio unico, sembravano tutti aumentare l'associazione inversa. La perdita a causa di malignità sembra conferire un rischio inferiore di SLA (odds ratio 0,5, IC 95%: 0,3,- 0,8) rispetto alla perdita dovuta ad altre cause. La riduzione del rischio è stata aggiustata anche sulla base dell'età dei genitori al momento della perdita, con l'odds ratio più basso di 0,4 (IC 95%: 0,2, 0,9), mentre per i genitori in lutto di età superiore ai 75 anni i dati raccolti indicano che il rischio di sviluppare la SLA diminuisca ulteriormente. In conclusione, le correlazioni tra le tipologie di lutto e la SLA, sono molto deboli per apportare una significativa correlazione tra l'evento traumatico e la malattia, nonostante ciò i punti di forza di questo studio sono le grandi dimensioni, il disegno basato sulla popolazione, il follow-up completo a lungo termine e l'accertamento imparziale della SLA.

Anche i risultati di Kullmann e collaboratori (2018) non sono a favore di una relazione tra la malattia gli eventi stressanti di vita e professionali, mostrando addirittura dati inversi dose-risposta per il campione femminile. Vale la pena tenerli in considerazione in quanto osservino anche la variabile della resilienza, la quale potrebbe essere un punto di partenza per indagini successive in merito all'insorgenza della SLA. I dati raccolti hanno mostrato che i punteggi in merito agli eventi di vita sono simili negli intervistati affetti da SLA e nei gruppi di controllo di sesso maschile, ma con punteggi inferiori nelle pazienti di sesso femminile al "Life events inventory" rispetto ai controlli, risultati opposti a quelli attesi, per i precedenti periodi di tempo che vanno dai 5 ai 10 anni, mentre i risultati in merito allo stress professionale non differivano significativamente tra i due gruppi. I partecipanti sia di sesso maschile che femminile con diagnosi di SLA, avevano punteggi di resilienza più elevati rispetto ai controlli, mentre i punteggi per l'ansia non differivano tra i due campioni. In conclusione, le persone con diagnosi di SLA non hanno riportato livelli elevati di eventi di vita potenzialmente stressanti o stress professionale e non hanno riportato livelli ridotti di resilienza o livelli maggiori di ansia, che aumenterebbero i correlati effetti negativi. Al contrario, i pazienti con SLA hanno una maggiore resilienza rispetto ai controlli, sebbene questa conclusione si basi sul fatto che gli intervistati della SLA ricordano il loro stato pre-morboso. Questi risultati non supportano quindi l'ipotesi che lo stress psicologico da eventi significativi della vita o lo stress professionale svolga un ruolo nella patogenesi della SLA. Tale risultato come già esposto in precedenza,

potrebbe sempre essere dettato dalla viabilità della percezione personale in merito alla valutazione degli eventi traumatici, per ovviare a questa carenza, sono stati presi in considerazione diversi approcci, tra cui il possibile utilizzo di interviste prospettive semi-strutturate per raccogliere informazioni narrative dettagliate, realizzate da valutatori addestrati, che giudicano l'importanza dei singoli eventi. Tale metodo che non è stato possibile attuarlo nel presente studio, in quanto tutti i partecipanti fossero anonimi e quindi non rintracciabili. Valori significativi di resilienza nei pazienti con SLA sono comunque un dato interessante, perché sono stati descritti nella letteratura scientifica diverse influenze genetiche sulla malattia e tra i geni coinvolti vi sono quelli legati al funzionamento dell'ipotalamo, dell' ipofisi surrene e al trasportatore della serotonina, all'enzima COMT che degrada la dopamina e la noradrenalina, nonché il neuro-peptide NPY e la proteina BDNF. Sarebbe dunque interessante verificare se polimorfismi genetici simili sono più frequenti nelle persone affette dalla SLA e se l'interazione gene-ambiente potrebbe essere alla base della variabilità della risposta allo stress che potrebbe valere la pena di esplorare per la patogenesi della malattia.

Okamoto e collaboratori (2009) hanno svolto uno studio indagando gli effetti antiossidanti come prevenzione per lo sviluppo della SLA e quelli ossidanti come fattore di rischio per l'insorgenza della malattia. Tra le variabili ossidative hanno identificato lo stress auto-riferito (OR Z 1,8 aggiustato; 95% CI, da 1,0 a 4,0) e i modelli di comportamento di tipo A (Maeda 1990) tra cui: impazienza, senso di urgenza di tempo, guida pericolosa, competitività aggressività e ostilità (OR aggiustato Z 2,9; 95% CI, da 1,0 a 4,0; OR Z 2,9; 95% CI, da 1,9 a 4,5), suggerendo che i fattori di personalità possano promuovere la malattia. Questi stili di comportamento insieme all'assunzione meno frequente di verdure giallo/verdi se combinati possono essere più fortemente associati a un aumento di rischio della SLA in quanto definiti come elementi ossidanti. E' stato riscontrato che le entità del rischio derivati dai modelli di comportamento di tipo A era più elevata tra gli altri fattori dello stile di vita utilizzati come fonti di stress ossidativo, i quali sono correlati ad un disagio emotivo percepito in modo più acuto. Questi risultati suggeriscono che l'effetto sinergico dei sistemi di ossidazione possano essere associati allo sviluppo della malattia piuttosto che agire in modo indipendente; tuttavia, si sa ancora molto poco in merito all'argomento e i presenti risultati forniscono un punto di partenza suggerendo che i fattori specifici per il paziente (elementi endogeni) rispetto ai fattori ambientali (elementi esogeni) abbiano un ruolo maggiore nell'eziologia della SLA.

## 9. Limiti e prospettive future

Per quanto sia stato possibile raccogliere dati positivi in merito all'ipotesi di correlazione tra i disturbi neurologici e i traumi psicologici, la ricerca in merito a questo tema ha iniziato a svilupparsi solo nell'ultimo decennio e sono sicuramente da tenere in considerazione alcuni limiti per poter procedere con le ricerche future.

Il limite principale da tenere in considerazione è caratterizzato dai pregiudizi di natura generale specifici di ogni cultura e di ogni individuo, che influenzano il modo in cui le esperienze traumatiche vengono percepite o riportate, inoltre, molti studi di questa rassegna, si sono avvalsi di valutazioni auto-somministrate e a volte anche anonime come nello studio Kullmann e collaboratori (2018). Per rettificare questa carenza sono stati presi in considerazione diversi approcci, tra cui il possibile utilizzo di interviste prospettiche semi-strutturate per raccogliere informazioni narrative dettagliate, realizzate da valutatori addestrati, che giudichino l'importanza dei singoli eventi e forniscano una maggiore solidità statistica. L'impiego di valutatori qualificati per un periodo di tempo prolungato necessario per reclutare e intervistare un numero molto elevato di persone, richiede una considerevole spesa economica, ragione principale per la quale i metodi basati sull'intervista sono stati utilizzati finora solo in una piccola minoranza di studi per raccogliere informazioni sia sui casi che sui controlli.

Mantenere studi di popolazione ampi è infatti un altro obiettivo da dover tenere in considerazione e che spesso non è possibile raggiungere a causa ad esempio dell'utilizzo dei registri medici nazionali che permettono di poter attingere ad un grande numero di dati, ma che come nel caso dello studio di Rod e collaboratori (2010) forniscono diagnosi di PD sono limitate agli anni 1986 e il 2006 e la morte di un figlio sono state registrate dal 1930, limitando per tanto l'analisi alle persone nate dopo quell'anno come per Fang e collaboratori (2007) che hanno potuto accedere ai registri delle cause di morte solo dall'anno 1961.

Lo stesso limite si verifica anche per le ricerche di Svensson e collaboratori (2016), Vlajjanac e collaboratori (2012) e Gungen e collaboratori (2022), in quanto anch'essi si sono basati sui dati dei registri nazionali e con la possibilità che il disturbo preso in esame non fosse realmente il PD, o gli E.T., ma altre sindromi atipiche, non garantendo un'accuratezza del 100% allo studio.

Il problema del campione limitato e delle differenze dell'effetto in sotto campioni più piccoli, si sono presentati anche nello studio di Llabre e collaboratori (2018), in quanto l'ictus rispetto alle altre patologie prese in considerazione, aveva una bassa prevalenza nel campione, il che limitava il potere di rilevarne delle associazioni. Inoltre quasi tutti gli articoli raccolti hanno indagato cambiamenti significativi precedenti alla malattia in un arco temporale limitato da 5 a 10 anni.

Il riuscire ad ampliare i campioni di studio porterebbe un vantaggio anche a livello di inclusione delle diverse tipologie di culture e il poter generalizzare i risultati in modo globale, in quanto la maggior parte degli studi sia svolta negli Stati Uniti e soprattutto quelli più recenti, come confermato anche dalla presente rassegna, nonostante si abbia cercato il più possibile di includere studi svolti su popolazioni appartenenti a diverse nazioni. Solo uno studio analizza una cultura diversa da quella americana seppure residente in USA, ovvero lo studio Llabre e collaboratori (2018). Due studi sono stati svolti sulla popolazione danese citati nel paragrafo precedente, uno solo su quella Serba, quello di Vlajianac e collaboratori (2012), uno svedese di Fang et al. (2007), e uno giapponese di Okamoto e collaboratori (2009). Tra quelli effettuati in Italia sono stati selezionati i lavori di Bottiroli e collaboratori (2018) sviluppati nella città di Pavia e, quello di Cimino e collaboratori (2022).

Per concludere, proprio con quest'ultimo studio citato, nonostante i ricercatori non abbiano trovato una correlazione tra l'eziopatogenesi del PTSD e dell'Alzheimer, è l'unico studio tra quelli selezionati che analizza una correlazione genetica, aspetto sicuramente rilevante, in quanto oltre alla somministrazione di test, alle valutazioni psicologiche e del funzionamento cognitivo, sia bene per poter garantire un aumento dell'attendibilità delle ricerche, integrare i metodi di raccolta dei dati con l'analisi delle immagini ottenute dalle risonanze magnetiche e quelli genetici ottenuti dai campioni di sangue.

## 10. Conclusioni

In seguito alle considerazioni teoriche esposte e sostenute dai dati analizzati, a favore dell'importanza di continuare in questa direzione, vi sono ad esempio la revisione di Von Kanel (2000) e quella di Van Campen (2013) in merito all'insorgenza di ipercoagulabilità e dell'epilessia, in seguito a avvenimenti psicologicamente stressanti. La prima, infatti, approfondisce come lo sviluppo della ricerca scientifica nell'ultimo secolo abbia dimostrato che lo stress mentale acuto provoca l'attivazione delle molecole della coagulazione, delle piastrine e della fibrinolisi, con conseguente ipercoagulabilità netta (Dimsdale, Fainman, Mills & Von Kanel, 2001). In particolare, diversi studi hanno dimostrato un aumento dell'attività del fattore VIII della coagulazione (FVIII:C), delle piastrine e dell'attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (t-PA) con un concomitante aumento del D-dimero, che indica un aumento del turnover della fibrina. Le catecolamine, rilasciate dal sistema surrenale e dalle terminazioni nervose simpatiche, stimolano in modo dose dipendente i recettori beta2-adrenergici dell'endotelio vascolare. Nel giro di pochi minuti, il FVIII preformato, il VWF emostaticamente attivo e il t-PA profibrinolitico vengono rilasciati dai pool di stoccaggio endoteliali nella circolazione (Dimsdale & Von Kanel, 2000). I nervi simpatici nelle pareti delle arterie sono un'altra importante fonte di aumento del t-PA circolante indotto dallo stress acuto (Hao et al. 2005). Anche le catecolamine attivano le piastrine attraverso la stimolazione dei recettori alfa2-adrenergici. Le alterazioni del sistema cardiovascolare indotte dallo stress hanno origine dall'attivazione del sistema nervoso simpatico: in seguito alla rottura di una placca aterosclerotica, la crescita del trombo coronarico dipende dall'attivazione della coagulazione avviata dal fattore tissutale e dalle piastrine nel sito delle lesioni. I vasi aterosclerotici sono caratterizzati da disfunzione endoteliale con diminuzione della produzione di ossido nitrico, con conseguente perdita delle proprietà anticoagulanti e profibrinolitiche delle cellule endoteliali e conseguente esagerata ipercoagulabilità durante lo stress acuto (Austin, Von Kanel & Wissman, 2013).

Mentre la revisione di Van Campen sottolinea come lo stress sia di natura fisica che psicologica è stato identificato come uno tra i principali fattori che causano le crisi nell'epilessia. Quando i fattori di stress sono gravi e cumulativi, soprattutto durante il primo periodo evolutivo, potrebbero avere un ruolo anche nell'eziopatogenesi dell'epilessia

stessa e non solo sulle crisi. Tra uno dei primi studi in merito a questa relazione, vi è lo studio condotto da Temkin e Davis nel 1984, il quale includeva un campione di 12 adulti affetti da Epilessia, che riportava quotidianamente in un diario il numero di crisi avute e i possibili eventi stressanti vissuti. Dalle osservazioni riportate sui diari è emerso che i pazienti descrivevano un numero significativamente maggiore di crisi nei giorni considerati come ad alto stress, effetto che è rimasto anche quando si sono analizzate le crisi un giorno seguente all'esposizione stressante.

Anche Webster e Mawer (1989), si sono occupati dell'effetto dello stress sulle crisi epilettiche, ma osservandole retrospettivamente con una frequenza mensile dei precedenti 1-6 anni, in corrispondenza di eventi di vita potenzialmente stressanti all'interno di un campione di 18 pazienti con diagnosi di Epilessia. I risultati hanno evidenziato un'associazione tra la frequenza delle crisi e gli eventi stressanti in 3 dei pazienti (rappresentativi del 17% del campione) e in 6 (corrispondenti al 30%), un cambiamento significativo della frequenza delle crisi in seguito alla produzione dello stress.

Bosnjak et al. (2002) hanno identificato un aumento del 36% della frequenza delle crisi in dei bambini epilettici che vivevano in aree esposte alla guerra, rispetto ai bambini che vivevano in aree che non erano state colpite dall'evento bellico.

Come stato descritto nelle precedenti sezioni, è stato dimostrato che l'esposizione allo stress nelle prime fasi di vita influisce sullo sviluppo sano del cervello ed è maggiormente associata al rischio di sviluppare malattie.

Per tanto anche gli effetti sull'epilessia si prevede siano ancora più di impatto se presentati durante le fasi prime evolutive (Neugebauer et al. 1994), tra l'altro queste fasi sono loro stesse più inclini alla presenza di Epilessia, probabilmente a causa delle differenze date dall'età, nell'equilibrio tra eccitazione e inibizione, che possono correlarsi ad esempio agli effetti inizialmente eccitatori del neurotrasmettitore GABA. (Holmes, 1997), regolatore dell'eccitazione e del tono muscolare nel sistema nervoso centrale.

Lo studio descritto precedentemente e condotto da Liang-Yong Li nel 2019, evidenzia come in un campione di 31 pazienti affetti dal morbo di Wilson e che avevano vissuto eventi di vita stressanti, ha sviluppato sintomi neurologici poco tempo dopo ( $2,79 \pm 1,21$  ore) il verificarsi di eventi traumatici chirurgici o eventi emotivi, tale relazione è stata dimostrata anche dai risultati degli esami neurologici a breve distanza di tempo dagli eventi traumatici (3-10 giorni) e dal rilevamento tramite la risonanza magnetica cerebrale

della presenza di lesioni nei gangli della base (GB), che sono una delle aree più vulnerabili agli eventi traumatici.

Secondo le ricerche scientifiche in merito alla Sclerosi Multipla i normali sistemi di risposta allo stress, ovvero l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso autonomo, sono compromessi. , Un modello biologico che potrebbe potenzialmente spiegare gli effetti dello stress sui sintomi della SM ed esposto nello studio di Golan e collaboratori (2008), prende in considerazione l'attivazione acuta dei mastociti cerebrali e l'aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica, (Mohr & Pelletier 2006; Theoharides & Konstantinidou, 2007) suggerendo che lo stress acuto potrebbe favorire le esacerbazioni della SM facilitando la rottura della barriera attraverso l'attivazione dei mastociti mediata dall'ormone di rilascio della corticotropina e il rilascio di peptidi vasoattivi, come l'istamina e la triptasi specifica appunto dei mastociti.

Non è però possibile ancora spiegare in modo preciso l'associazione tra stress e ricadute, in quanto sia ancora da definire come l'aumento dello stress scateni l'infiammazione e le risposte allo stress, che dipendono dalla natura, dal grado e dalla durata dell'evento stressante e dalle caratteristiche psicologiche dell'individuo.

Con l'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione è aumentato anche il numero dei pazienti affetti da demenza, addirittura superando il numero di soggetti senza diagnosi, alla base di questo risultato vi sono un peggioramento della performance cognitiva premorboza come fattore di rischio, lo stress cronico che danneggia l'ippocampo (Bremner et al 1995; Schuff et al. 2001), le alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e delle citochine pro infiammatorie (Stratta et al. 2013) e una maggiore vulnerabilità specifica a diversi disturbi neuropsichiatrici causati dal PTSD (Brady, Killeen, Brewerton & Lucerini 2000). Le osservazioni cliniche sono state supportate da studi di neuroimaging che hanno dimostrato anomalie funzionali indotte dal PTSD, tra cui una iperreattività dell'amigdala, la corteccia prefrontale mediale (MPFC) ipoattiva e la corteccia cingolata anteriore (ACC), (Liberzon & Sripada, 2008). Un gran numero di studi sugli animali conferma l'ipotesi che lo stress possa provocare una diminuzione della ramificazione dendritica, la neurogenesi nel volume della MPFC e che possa danneggiare la formazione ippocampale (Whitaker, Gilpin & Edwards, 2014) La MPFC e l'ACC sono altamente interconnesse con l'amigdala e, nell'uomo, è stato osservato come anomalie strutturali o funzionali in queste regioni compromettano l'estinzione della sensazione di paura,

condizione considerata un meccanismo fondamentale nello sviluppo del PTSD (Andero & Ressler, 2012). Alcuni ricercatori hanno sottolineato che non solo gli studi nell'uomo hanno scoperto che i volumi e l'attivazione funzionale dell'ACC e nel PTSD sono alterati rispetto a individui esposti a traumi ma senza diagnosi di PTSD, ma anche che queste alterazioni sono correlate alla gravità dei sintomi del PTSD (Geuze, Kennis, Khan, Rademaker & Van Rooij 2015, Pitman et al. 2012). Nonostante la quantità di dati in letteratura sulla compresenza di PTSD e demenza (Brewin, Field, Kleiner & Vasterling, 2007; Bremner et al. 1995) non è stata chiarita una connessione causale tra le due condizioni, ma anche questi risultati sottolineano un possibile percorso comune di neurodegenerazione per il PTSD e la demenza. La revisione sistematica di Lutz e collaboratori (2020) a tal proposito dimostra anche se minima, un'eziologia comune tra PTSD e AD tardivo. Il set di dati del LOAD GWAS consiste in statistiche riassuntive dei valori P, dei coefficienti beta e degli errori standard e degli alleli effetto, provenienti dal Progetto Internazionale Genomica della Malattia di Alzheimer (IGAP). L'IGAP è un ampio studio suddiviso in tre fasi basato su GWAS su campioni di individui di ascendenza europea. Il set di dati GWAS del PTSD consiste in statistiche riassuntive di valori P, odds ratio, errori standard, alleli di riferimento, punteggio di qualità dell'imputazione (INFO) e direzione dell'effetto in ciascuna coorte del PGC. Questo set di dati è composto da partecipanti provenienti da sette coorti diverse. I risultati hanno mostrato un moderato livello di sovrapposizione poligenica tra LOAD e PTSD, 4 geni della famiglia genetica MS4 si sono replicati nei due set di dati indipendenti del PTSD, indicando un ruolo dei geni associati all'immunità nella firma genetica condivisa. Questi geni hanno mostrato un modello di espressione condiviso e coerente nell'emisfero cerebellare e nel cervelletto e un modello di espressione simile nell'amigdala, nell'ippocampo, nella corteccia e nella corteccia frontale. L'identificazione delle firme genetiche comuni per LOAD e PTSD permette di poter far progredire le conoscenze sulle eziologie genetiche condivise e sui percorsi alterati tra queste due condizioni.

Infine, nonostante la Sclerosi laterale amiotrofica ad oggi rappresenti la sfida più grande, data la sua rarità e le poche rilevanze scientifiche a disposizione, è stato osservato come i fattori di stress potrebbero aumentare l'assorbimento di neurotossine, come il mercurio, in un locus ceruleus attivato dallo stress, con una conseguente diminuzione della produzione di noradrenalina al cervello e al midollo spinale (Kum Jew & Pamphlett 2013). Un'altra possibile connessione tra stress e SLA è stata osservata nella riduzione



dell'attività della telomerasi e l'accorciamento dei telomeri come conseguenza di eventi stressanti vissuti nei primi anni di vita (Goszczyńska, Kuraszkiewicz, Piotrkiewicz & Podsiadły 2018). Un altro gran numero di studi si è focalizzato sull'indagine dei paradigmi di stress ossidativo nei mitocondri attraverso l'inibizione chimica di componenti specifici della catena respiratoria. Secondo Hinerfeld et al. 2004, l'applicazione di un trattamento antiossidante ha permesso di ridurre la perdita di neuroni, di conseguenza, è molto probabile che lo stress ossidativo dei nervi cerebrali causato ad esempio dalla presenza di comportamenti di tipo A (Maede 1990) e i sistemi di difesa antiossidanti come il superossido dismutasi rame-zinco, possano essere associati in modo sinergico, piuttosto che indipendente, allo sviluppo della SLA.

Per concludere questo elaborato, si vuole introdurre il lavoro condotto da Mentis e collaboratori e redatto nel 2021. Si tratta di una rassegna sistematica che racchiude l'analisi di 115 fattori di rischio e protettivi, in relazione ai disturbi neurologici cronici, questo lavoro non è rilevante tanto per le variabili prese in considerazione, alle quali sicuramente dovranno essere aggiunti gli eventi traumatici in grado di generare stress psicologico, ma quanto per un suggerimento innovativo e utile per poter procedere con la ricerca scientifica in questo campo. Gli autori infatti suggeriscono di tenere in aggiornamento continuo i dati provenienti dalle recenti revisioni in merito al tema "in modo simile a una revisione sistematica vivente" (Elliott et al. 2017), che a loro volta potrebbero offrire aggiornamenti periodici, includendo le evidenze più recenti una volta che la revisione sistematica è stata pubblicata. Più nello specifico, la ricerca neurologica e le tendenze della politica sanitaria potrebbero concentrarsi sulla creazione di un atlante delle Malattie Neurologiche, in cui ogni fattore di rischio e di protezione possa essere associato qualitativamente e quantitativamente a tutte le rispettive malattie. Questo Atlante potrebbe essere accompagnato da un approccio basato sul punteggio che i ricercatori definiscono "punteggi di rischio polinon-genici", il quale potrebbe valutare l'esposizione a fattori comuni (in modo simile ai punteggi poligenici). Se valutando in modo appropriato le frazioni medie percentuali della popolazione di ciascun fattore di rischio o protettivo per la somma delle malattie, potrebbe contribuire a un importante impatto clinico e per la salute pubblica. Inoltre, per migliorare le analisi estensive dei fattori di rischio e quelli protettivi, è suggeribile anche sviluppare metodi standardizzati e riproducibili per identificare questi fattori. Altrettanto importante è il fatto che quasi tutti gli studi in merito all'argomento, si siano finora concentrati su disturbi neurologici

nelle popolazioni di paesi con alti tassi di risorse, si invita quindi a intensificare la meta-ricerca sui disturbi neurologici anche in aree più povere (Mentis et al 2021).

Alla luce quindi dell'analisi teorica illustrata e dei dati emersi dalla ricerca, si può rilevare come questo approccio risulti di estremo interesse scientifico, in quanto foriero di nuove chiavi interpretative in merito all'impatto che il trauma ha sul soma rispetto all'insorgenza delle malattie neurologiche, per poter giungere ad una sempre maggiore completezza dello spettro esegetico del fenomeno, ampliando ulteriormente le informazioni in merito all'argomento e fornendo indicazioni su obiettivi perseguibili per nuove terapie in seguito ai traumi psicologici, nel tentativo di ritardare o prevenire l'insorgenza di queste patologie correlate e aiutare più persone possibili.

## BIBLIOGRAFIA

1. Al-Chalabi, A., Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), 617
2. Alexander, F. (1950). *Psychosomatic Medicine*. New York: Norton.
3. Ammaniti, M., Nicolais, G., & Speranza, A. M. (2004). Trauma and attachment: An investigation in abusive parenting. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 6(4), 9-22.
4. Avdibegović E., Brkić M., Child and Neglect causes and consequences, *Psychiatria Danubina*, 2020; Vol. 32, Suppl. 3, pp 337-342.
5. Bahnsen, C. B. (1981). Stress and cancer: The state of the art: Part 2. *Psychosomatics*, 22(3), 207-220.
6. Barlé, N., Wortman, C. B., & Latack, J. A. (2017). Traumatic bereavement: Basic research and clinical implications. *Journal of Psychotherapy Integration*, 27(2), 127-139.
7. Bauby, J.D., (1997) *Lo scafandro e la farfalla*, Firenze: Ponte alle grazie.

8. Bakulski, K. M., Halladay, A., Hu, V. W., Mill, J., & Fallin, M. D. (2016). Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: the “tissue issue”. *Current Behavioral neuroscience, Reports*, 3(3), 264-274.
9. Bessel A. Van der Kolk, Alexander C. McFarlane, Lars Weisaeth, (2004), *Stress traumatico. Gli effetti sulla mente, sul corpo e sulla società delle esperienze intollerabili*, ediz. Ma. Gi srl, pag. 15.
10. Bifulco, A., & Schimmenti, A. (2019). Assessing child abuse: “We need to talk!” *Child Abuse & Neglect*, 98.
11. Blaustein, M., Cloitre, M., Cook, A., Lanktree, C., Ford, J., Spinazzola, J., et al. (2020), Complex Trauma in Children and Adolescents, *Psychiatric annals*, 35(5).
12. Bleker, L. S., Milgrom, J., Sexton-Oates, A., Roseboom, T. J., Gemmill, A. W., Holt, C. J., ... & de Rooij, S. R. (2019). Exploring the effect of antenatal depression treatment on children’s epigenetic profiles: findings from a pilot randomized controlled trial. *Clinical epigenetics*, 11(1), pp. 1-24
13. Blumberg, E. M., West, P. M., & Ellis, F. W. (1954). A possible relationship between psychological factors and human cancer. *Psychosomatic medicine*, 16(4), pp. 277-286.
14. Bonanni, L., Franciotti, R., Martinotti, G., Vellante, F., Flacco, M. E., Di Giannantonio, M., Thomas, A., & Onofri, M. (2018). Post-traumatic stress disorder heralding the onset of semantic frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 63(1), pp. 203–215.

15. Bosnjak, J., Vukovic-Bobic, M., & Mejaski-Bosnjak, V. (2002). Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children. *Epilepsy & Behavior*, 3(6), pp.502–509.
16. Boulanger, G. (2018). When is vicarious trauma a necessary therapeutic tool? *Psychoanalytic Psychology*, 35(1), 60.
17. Breton, C. V., Marsit, C. J., Faustman, E., Nadeau, K., Goodrich, J. M., Dolinoy, D. C., ... & Murphy, S. K. (2017). Small-magnitude effect sizes in epigenetic end points are important in children's environmental health studies: the children's environmental health and disease prevention research center's epigenetics working group. *Environmental health perspectives*, 125(4), pp. 511-526.
18. Brown, I. R. (2012). CSSI workshop in Brazil highlights «Stress Responses in the Nervous System» in relation to neurodegenerative diseases and neuroprotection. *Cell Stress & Chaperones*, 17(6), pp. 657–660.
19. Braun, A., Van Campen J.S., A.B., De Graan B., Floor, E., Jansen, A. , Kees P.J., Marian Joels, B., Pierre, N.E., (2014), Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis, *Epilepsy & Behavior*, 38, pp. 160–171.
20. Buse, D., Linde, M., Kristoffersen, E., Stubberud, A., Tronvik, E., (2021), Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management, *The Journal of Headache and Pain*, 22(155), doi:/10.1186/s10194-021-01369-6

21. Caretti, V., Schimmenti, A., (2016), LINKING THE OVERWHELMING WITH THE UNBEARABLE: Developmental Trauma, Dissociation, and the Disconnected Self, *Psychoanalytic Psychology*, 33 (1), pp. 106 –128.
22. Cattane, N., Richetto, J., & Cattaneo, A. (2018). Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: focus on biological pathways and epigenetic mechanism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
23. Chiffer, F., Teicher, M. H., & Papanicolaou, A. C. (1995). Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7, pp. 169–175.
24. Counsell, A., Hadjistavropoulos, H. D., Kehler, M. D., & Asmundson, G. J. G. (2013). Posttraumatic stress disorder symptoms in individuals with multiple sclerosis. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 5(5), pp. 448–452.
25. Craparo, G. (2013). *Il disturbo post-traumatico da stress*. Roma: Carocci Editore.
26. Cui, B., Peng, F., Lu, J., He, B., Su, Q., Luo, H. & Liu, Q. (2021). Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93, pp. 368–383.

27. De Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., Keshavan, M. S., Eccard, C. H., Boring, A. M., et al. (1999). Developmental traumatology Part I: Biological stress systems. *Biological Psychiatry*, 45, pp. 1259–1270.
28. Demir, T., Demir, D. E., Alkas, L., Copur, M., Dogangun, B., & Kayaalp, L. (2010). Some clinical characteristics of children who survived the Marmara earthquakes. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(2), pp.125–133.
29. Dostoevskij F., (2017), *L'idiota*, Milano: Feltrinelli
30. Ferrari F. J.L. Nancy, *Nous sommes: la peau des images*, Bruxelles, Gevaert, 2002; trad. it. *La pelle delle immagini*, Torino, Bollati Boringhieri, 2003, p. 31.
31. Fischer, A. (2014). Epigenetic memory: the Lamarckian brain. *The EMBO journal*, 33(9), pp. 945-967
32. Fogelman, N., & Canli, T. (2019). Early Life Stress, Physiology, and Genetics: A Review. *Frontiers in Psychology*, 10.
33. Friedrich, E. (1989). [Psychodynamic aspects of patients in a neurologic rehabilitation clinic. *Die Rehabilitation*, 28(3), pp. 129–133.

34. Fronterotta, F., Di Letizia, R., & Salvatore, S. (2018). Processual Monism: A Fresh Look at the Mind-Body Problem. *Mind and Matter*, 16(2), pp.167-194
35. Fuchs, T., & Schlimme, J. E. (2009). Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Current opinion in psychiatry*, 22(6), pp.570-575.
36. Gabbard G. O. , Del Corno F., Lingiardi V., (2010) *Le psicoterapie. Teorie e modelli d'intervento*. Milano: Cortina Raffaello.
37. Genova L. (2010), *Perdersi*, Milano: Piemme.
38. Giotakos, O. (2020). Neurobiology of emotional trauma. *Psichiatriki*, 31(2), pp. 162–171.
39. Glenberg, A. M. (2010). Embodiment as a unifying perspective for psychology. *Wiley interdisciplinary reviews: Cognitive science*, 1(4), pp. 586-596.
40. Goenjian AK, Pynoos RS, Steinberg AM, Najarian LM, Asarnow JR, Karayan I, Ghurabi M, Fairbanks LA (1995) Comorbilità psichiatrica nei bambini dopo il terremoto del 1988 in Armenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* ,34, pp. 1174-1184.
41. Golan, M.D., Dishon, R.N., Eli Somer, P.H.D., Miller, A., (2008), Impact of Exposure to War Stress on Exacerbations of Multiple Sclerosis, *Annals of Neurology*, 64 (2).



42. Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*, 32(19–20), pp. 1267–1284.
43. Grange, T., & Lourenço, E. E. (2011). *Mechanisms of Epigenetic Gene Activation in Disease: Dynamics of DNA Methylation and Demethylation*. In *Epigenetic Aspects of Chronic Diseases* (pp. 55–73). London: Springer.
44. Güngen, B. D., Aras, Y. G., Gül, S. S., Acar, T., Acar, B. A., & Can, N. U. (2022), How childhood trauma and emotions influence essential tremor and its severity in Sakarya Province. *European Review for Medical and Pharmacological Science*, 26. pp. 2721–2726.
45. Gupta, D. (2015). Atopic Dermatitis. *Medical Clinics of North America*, 99(6), pp. 1269–1285.
46. Hakamata, Y., Suzuki, Y., Kobashikawa, H., & Hori, H. (2022). Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 65,
47. Hassett A., Clauw D., (2010), The role of stress in rheumatic disease, *Arthritis Research & Therapy*, 12:123

48. Häuser, W., & Fitzcharles, M.-A. (2018). Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(1), pp. 53–62.
49. Herrmann M., Scholmerich J., Rainer H. Straub, (2000) Stress and rheumatic disease, *Rheumatic disease clinics of north America*, 26 (4), pp. 739-763.
50. Herzberg, M. P., & Gunnar, M. R. (2020). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage*, 209, 116493.
51. Howie, H., Rijal, C. M., & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), pp. 417–428.
52. Huang, X., Luo, W., Huang, H., & He, J. (2021). Trajectories of posttraumatic growth in young and middle-aged stroke patients and their predictive effects on mental health. *Annals of Palliative Medicine*, 10(9), pp. 9435–9442.
53. Jafferany, M., & Franca, K. (2014). Psychodermatology: Basics Concepts. *Acta Dermato Venereologica, Journal of Psychosomatic Research*, 151 (110646).

54. Kanzawa-Lee, G. A., Knoerl, R., Williams, D. A., Clauw, D. J., Bridges, C. M., Harte, S. E., Kolarik, E., Houghtby, J., & Lavoie Smith, E. M. (2020). Childhood Trauma Predicts Cancer Treatment-Related Pain in Breast Cancer Survivors. *Cancer Nursing*, *43*(4), pp. 207–216.
55. Karatzias, T., Howard, R., Power, K., Socherel, F., Heath, C., & Livingstone, A. (2017). Organic vs. functional neurological disorders: The role of childhood psychological trauma. *Child Abuse & Neglect*, *63*, pp.1–6.
56. Khaw, Y. M., Majid, D., Oh, S., Kang, E., & Inoue, M. (2021). Early-life-trauma triggers interferon- $\beta$  resistance and neurodegeneration in a multiple sclerosis model via downregulated  $\beta$ 1-adrenergic signaling. *Nature Communications*, *12*(1), 105.
57. Kim, G. S., Smith, A. K., Nievergelt, C. M., & Uddin, M. (2018). Neuroepigenetics of Post-Traumatic Stress Disorder. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (158), pp. 227–253.
58. Kim, T. D., Lee, S., & Yoon, S. (2020). Inflammation in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Potential Correlates of PTSD with a Neurological Perspective. *Antioxidants*, *9*(2), 107.
59. Koe, A. S. (2009). Early life stress as an influence on limbic epilepsy: A hypothesis whose time has come? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *3*.

60. Kreidler M & Kurzawa C. (2009). Trauma spectrum disorders: Clinical imperatives. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services*, 47(11), pp. 26–33.
61. Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., Bernstein, J., & Gronostaj, M. (2019). Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, pp. 1–23.
62. Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., ... & Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Archives of general psychiatry*, 69(7), pp. 722-731.
63. Lanius R. A., Williamson P. C., Bluhm R. L., Densmore M., Boksman K., Neufeld R. W. J., Gati J. S., Menon R. S. (2005) Functional connectivity of dissociative responses in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Biological psychiatry*, 57, pp. 873-884.
64. Lee, N., Oh, S.-J., Park, J.-W., Nam, K.-R., Kang, K.-J., Lee, K.-C. et al. (2021). Evaluation of the Effects of Developmental Trauma on Neurotransmitter Systems Using Functional Molecular Imaging. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2522.
65. Li, L.-Y., Zhu, X.-Q., Tao, W.-W., Yang, W.-M., Chen, H.-Z., & Wang, Y. (2019). Acute onset neurological symptoms in Wilson disease after traumatic, surgical or emotional events: A cross-sectional study. *Medicine*, 98(26).

66. Maeda S. e Ito T. Type A pattern as a risk factor for coronary heart disease, *Japanese Journal*, Vol 54. April 1990
67. Marmeleira, J., & Duarte Santos, G. (2019). Do not neglect the body and action: the emergence of embodiment approaches to understanding human development. *Perceptual and motor skills*, 126(3), pp. 410-445.
68. Masroria P., Van Dammea P., (2020), Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review, *European Journal of Neurology*.
69. Mathews, B., Pacella, R., Dunne, M., Scott, J., Finkelhor, D., Meinck, F., Higgins, D. J., et al. (2021). The Australian Child Maltreatment Study (ACMS): Protocol for a national survey of the prevalence of child abuse and neglect, associated mental disorders and physical health problems, and burden of disease. *BMJ Open*, 11(5), e047074.
70. McCarthy-Jones, S., Oestreich, L. K. L., Lyall, A. E., Kikinis, Z., Newell, D. T., Savadjiev, P., et al. Australian Schizophrenia Research Bank, (2018). Childhood adversity associated with white matter alteration in the corpus callosum, corona radiata, and uncinate fasciculus of psychiatrically healthy adults. *Brain Imaging and Behavior*, 12(2), 449–458.

71. McGowan, P. O., Sasaki, A., D'alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), pp. 342-349.
72. Melazzini M., (2007). *Un medico, un malato, un uomo*, Torino:Lindau.
73. Mennen, F., Kim, K., Sang, J., Trickett P., (2010) Child neglect: Definition and identification of youth's experiences in official reports of maltreatment. *Child abuse neglect*. 34(9), pp. 647–658.  
doi:10.1016/j.chiabu.2010.02.007
74. Mentis A. Dardiotis E., Efthymiou V., Chrousos G, (2021), Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews, *BMC Medicine*, (19)6.
75. Meziab, O., Kirby, K. A., Williams, B., Yaffe, K., Byers, A. L., & Barnes, D. E. (2014). Prisoner of war status, posttraumatic stress disorder, and dementia in older veterans. *Alzheimer's and Dementia*, 10(3 SUPPL.), pp. 236–241.
76. Mian, O., Belsky, D. W., Cohen, A. A., Anderson, L. N., Gonzalez, A., Ma, J., Sloboda, D. M., Bowdish, D. M., et al. (2022). Associations between exposure to adverse childhood experiences and biological aging: Evidence from the Canadian Longitudinal Study on

Aging. *Psychoneuroendocrinology*, 142.

77. Pazzaglia P., (2008), *Clinica neurologica*, Bologna: Esculapio.
78. Peters, E. M. J. (2016). Stressed skin? - A molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14(3), pp. 233–252.
79. Petito, A., Piazzoli, A., Altamura, M., Bellomo, A., Bernardini, F., Scarponi, L., et al. (2020). Psychosomatic Syndromes and Symptom Severity in Chronic Psoriasis. *Clinical Neuropsychiatry*, 17(4), pp. 209–216.
80. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., et al. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), pp. 769–787.
81. Polick, C. S., Polick, S. R., Stoddard, S. A., Braley, T. J., Slavich, G. M. (2021). The importance of assessing life stress exposure in multiple sclerosis: A case report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 54, 103145.
82. Porcelli P. (2018) Epigenetics and psychosomatics: from the bench to the bedside. *Pneireview*. 2.

83. Pupillo, E., Poloni, M., Bianchi, E., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., et al. (2018). Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a european population-based case-control study from the EURALS consortium. *Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration*, 19(1-2), pp. 118-12.
84. Renna, M. E., Peng, J., Shrout, M. R., Madison, A. A., Andridge, R., Alfano, C. M., et al. (2021). Childhood abuse histories predict steeper inflammatory trajectories across time. *Brain, Behavior, and Immunity*, 91, pp. 541–545.
85. Rosch, E., Thompson, L., & Varela, F. J. (1991). *The embodied mind: Cognitive science and human experience*.
86. Sarigedik, E., Naldemir, I. F., Karaman, A. K., & Altinsoy, H. B. (2022). Intergenerational transmission of psychological trauma: A structural neuroimaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 326, 111538.
87. Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Atzeni, F., Gorla, R., Kosek, E., Choy, E. H., et al. (2021). Fibromyalgia position paper. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), pp.186–193.
88. Satta, F., (2017) *Io e lei. Confessioni della sclerosi multipla*. Milano: Mondadori.



89. Scheeringa, M. S., Zeanah, C. H., Myers, L., & Putnam, F. (2004). Heart period and variability findings in preschool children with posttraumatic stress symptoms. *Biological Psychiatry*, 55(7), pp. 685-691.
90. Schiffer, F., Teicher, M. H., & Papanicolaou, A. C. (1995). Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7, pp.169–175.
91. Schimmenti A. (2013) *Trauma evolutivo: origini e conseguenze dell'abuso*. In Caretti V., Craparo G., Schimmenti A. (a cura di) *Memorie traumatiche e mentalizzazione*, Roma: Astrolabio.
92. Schore, A. N. (2009). *La disregolazione dell'emisfero destro. Attaccamento traumatico e psicopatogenesi del disturbo post-traumatico da stress. Trauma e relazioni. Le prospettive scientifiche e cliniche contemporanee*. Milano: Raffaello Cortina Editore, pp. 89-13.
93. Schore A. N. (2013) *Traumi relazionali e sviluppo dell'emisfero destro*. In Caretti V., Craparo G., Schimmenti A. (a cura di) *Memorie traumatiche e mentalizzazione*, Roma: Astrolabio.
94. Seals, R. M., Hansen, J., Gredal, O., & Weisskopf, M. G. (2016). Physical trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study using Danish national registries. *American journal of epidemiology*, 183(4), pp. 294-301.

95. Sghirlanzoni A., Lauria G., Nardocci D., (2004), *Terapia delle malattie neurologiche con principi di diagnosi*, Edi-ermes s.r.l. Milano.
96. Silberstein, M. (2015). Extending neutral monism to the hard problem, *Journal of Consciousness Studies*, 22(3-4), pp. 181-194.
97. Song, H., Sieurin, J., Wirdefeldt K., Perdesen, N., Almqvist, C., Larsson H., et al. (2020). Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Neurodegenerative Diseases. *JAMA Neurology*, 77(6).  
doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0117
98. Stack, E. L., & Roberts, H. C. (2013). Slow Down and Concentrate: Time for a Paradigm Shift in Fall Prevention among People with Parkinson's Disease? *Parkinson's Disease*, pp. 1–8.
99. Stankiewicz, A. M., Jaszczyk, A., Goscik, J., & Juszczak, G. R. (2022). Stress and the brain transcriptome: Identifying commonalities and clusters in standardized data from published experiments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 119, 110558.

100. Strathearn, L., Giannotti, M., Mills, R., Kisely, S., Najman, J., & Abajobir, A. (2020). Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics*, *146*(4), e20200438.
101. Tambelli R., “*Manuale di psicopatologia dell’infanzia*”, Bologna: Il Mulino, 2017.
102. Trist, B., Dominic, J.,| Kay, L. (2019), Double Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*. *18*(6), doi: 10.1111/accel.13031.
103. Tucker, A., Cotman Carl., (2021), Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease, *Neurobiology of aging*, *107*, pp. 86-95. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014
104. Van der Kolk, B. – A. McFarlane – L. Weisaeth (2004). “*Stress traumatico. Gli effetti sulla mente, sul corpo e sulla società delle esperienze intollerabili*”. Roma: Magi.
105. Van der Kolk, B. (2005) "*Il disturbo traumatico dello sviluppo: verso una diagnosi razionale per bambini cronicamente traumatizzati*". Roma: Astrolabio,
106. Van der Put, C. E., Assink, M., Gubbels, J., & Boekhout van Solinge, N. F. (2018). Identifying Effective Components of Child Maltreatment Interventions: A Meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, *21*(2), pp. 171–202.

107. Von Känel, Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm, *Thromb Res.*, 2015 February; 135(Suppl 1), pp. 52–55. doi:10.1016/S0049-3848(15)50444-1.
108. Woon FL, Sood S, Hedges DW (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: A meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 34, pp. 1181– 1188.
109. Yaffe, K., Vittinghoff, E., Lindquist, K., Barnes, D., Covinsky, K. E., Neylan, T., et al. (2010). Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), pp. 608–613.
110. Yehuda, R., McFarlane, A. C. (1995). Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *The American journal of psychiatry*, 152(12), pp. 1705–1713.
111. Zacher, M., Raker, E. J., Arcaya, M. C., Lowe, S. R., Rhodes, J., & Waters, M. C. (2021). Physical Health Symptoms and Hurricane Katrina: Individual Trajectories of Development and Recovery More Than a Decade After the Storm. *American Journal of Public Health*, 111(1), pp. 127–135.

112. Zeanah, C. H., & Humphreys, K. L. (2018). Child Abuse and Neglect. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(9), pp. 637–644.
113. Zennaro, A. (2011). “*Lo sviluppo della Psicopatologia*”, Bologna: il Mulino.

## Sitografia

1. <https://www.cefaleaticino.ch/ilmalditesta/cefalea-in-arte/racconti-pazienti/>
2. <http://www.parkinson-italia.it/storie-di-parkinson/quando-ti-capitano-giornate-cosi/>
3. <http://www.who.int/classifications/icd/en>

## APPENDICE

Sezione/Argomento		N. Item	Item della Checklist
TITOLO	Titolo	1	Identificare il report come revisione sistematica.
ABSTRACT*	Abstract	2	Identificare titolo, obiettivi e metodi. Specificare i risultati, con gli studi inclusi e una sintesi. Discutere i risultati, fornendo un'interpretazione generale e mettendone in evidenza i limiti.
INTRODUZIONE	Razionale	3	Descrivere il razionale per la revisione nel contesto delle conoscenze esistenti.
	Obiettivi	4	Fornire una dichiarazione esplicita degli obiettivi o delle domande che la revisione affronta.
METODI	Criteri di eleggibilità	5	Specificare i criteri di inclusione ed esclusione per la revisione e il modo in cui gli studi sono stati raggruppati per le sintesi.
	Fonti di informazioni	6	Specificare tutti i database, i registri, i siti Web, le organizzazioni, gli elenchi di riferimento e le altre fonti ricercate o consultate per identificare gli studi. Specificare la data dell'ultima ricerca o consultazione di ciascuna fonte.
	Strategia di ricerca	7	Presentare le strategie di ricerca complete per tutti i database, i registri e i siti web, compresi filtri e limiti utilizzati.
	Processo di selezione	8	Specificare i metodi utilizzati per decidere se uno studio soddisfa i criteri di inclusione della revisione, compreso quanti revisori hanno esaminato ogni record e ogni report

			e, se applicabile, i dettagli degli strumenti di automazione utilizzati nel processo.
	Misure degli effetti	12	Specificare per ciascun outcome le misure di effetto (ad es. rischio relativo, differenza tra medie) utilizzate nella sintesi o nella presentazione dei risultati.
	Metodi di sintesi	13 a.	Descrivere i processi utilizzati per decidere quali studi sono eleggibili per ciascuna sintesi (ad es. inserire in una tabella le caratteristiche dell'intervento dello studio e confrontare i gruppi pianificati per ciascuna sintesi (item 5)).
		13 b.	Descrivere tutti i metodi necessari per preparare i dati per la presentazione o la sintesi, come la gestione di statistiche riepilogative mancanti o la conversione dei dati.
		13 c.	Descrivere tutti i metodi utilizzati per inserire in tabella o visualizzare i risultati di singoli studi e sintesi.
		13 d.	Descrivere tutti i metodi utilizzati per sintetizzare i risultati e fornire una motivazione per le scelte. Se è stata eseguita una meta-analisi, descrivere i modelli, i metodi per identificare la presenza e l'entità dell'eterogeneità statistica e i pacchetti software utilizzati.
		13 e.	Descrivere tutti i metodi utilizzati per esplorare le possibili cause di eterogeneità tra i risultati dello studio (ad es. analisi dei sottogruppi, meta-regressione).



		13 f.	Descrivere qualsiasi analisi di sensibilità condotta per valutare l'affidabilità dei risultati sintetizzati.
	Reporting della valutazione di bias	14	Descrivere tutti i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias dovuto a risultati mancanti in una sintesi (derivanti dal reporting di bias).
	Valutazione della certezza	15	Descrivere tutti i metodi utilizzati per valutare la certezza (o la confidenza) nell'insieme delle evidenze per un outcome.
RISULTATI	Selezione degli studi	16 a.	Descrivere i risultati del processo di ricerca e selezione, dal numero di record identificati nella ricerca al numero di studi inclusi nella revisione, idealmente utilizzando un diagramma di flusso.
		16 b.	Citare studi che potrebbero sembrare conformi a criteri di inclusione ma che sono stati esclusi, e spiegare perché sono stati esclusi.
	Caratteristiche dello studio	17	Citare ogni studio incluso e presentare le sue caratteristiche.
	Rischio di bias negli studi	18	Presentare valutazione del rischio di bias per ogni studio incluso.
	Risultati di singoli studi	19	Per tutti gli outcome, presenti, per ogni studio: (a) statistiche di sintesi per ciascun gruppo e (b) una stima dell'effetto e la sua precisione (ad es. intervallo di confidenza/credibilità), idealmente utilizzando tabelle o grafici strutturati.
	Risultati delle sintesi	20 a.	Per ogni sintesi, riassumere brevemente le caratteristiche e il rischio di bias tra gli studi che hanno offerto un contributo.

		20 b.	Presentare i risultati di tutte le sintesi statistiche condotte. Se è stata effettuata una meta-analisi, presentare per ciascuna la stima sommaria e la sua precisione (ad es. intervallo di confidenza/credibilità) e le misure di eterogeneità statistica. Se si confrontano i gruppi, descrivere la direzione dell'effetto.
		20 c.	Presentare i risultati di tutte le indagini sulle possibili cause di eterogeneità tra i risultati dello studio.
		20 d.	Presentare i risultati di tutte le analisi di sensibilità condotte per valutare l'affidabilità dei risultati sintetizzati.
	Reporting di bias	21	Presentare le valutazioni del rischio di bias dovuto a risultati mancanti (derivanti dal reporting di bias) per ogni sintesi valutata.
	Certezza delle evidenze	22	Presentare valutazioni di certezza (o di confidenza) nell'insieme delle evidenze per ciascun outcome valutato.
DISCUSSIONE	Discussione	23 a.	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto di altre evidenze.
		23 b.	Discutere eventuali limitazioni delle evidenze incluse nella revisione.
		23 c.	Discutere eventuali limitazioni dei processi di revisione utilizzati.
		23 d.	Discutere le implicazioni dei risultati per la pratica, la politica e la ricerca futura.

**Tabella 1**

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Afari et al. 2009.	PTSD, Combat Injury, and Headache in Veterans Returning from Iraq/ Afghanistan.	Il presente studio osservazionale trasversale esamina la relazione tra disturbo da stress post-traumatico, lesioni da combattimento e l'insorgenza di Cefalee.	Il campione dello studio è composto da 308 veterani affetti da mal di testa.	PTSD bellico.	Ai partecipanti dello studio è stata fornita una batteria di questionari standardizzati auto-somministrati per valutare le lesioni fisiche legate al combattimento, mentre per determinare il grado dei sintomi del disturbo da Stress post-traumatico è stata utilizzata la "Davidson Trauma Scale". La presenza di Cefalee è stata rilevata tramite la misura di una lista di controllo dei sintomi e su diagnosi mediche auto-riferite.	I risultati del modello di regressione logistica hanno indicato che le lesioni fisiche legate al combattimento (odds ratio: 2,25; intervallo di confidenza al 95%: 1,17-4,33) e il PTSD (odds ratio: 4,13; intervallo di confidenza al 95%: 2,44-6,99) sono perditore indipendenti di cefalea auto-segnalata. Ulteriori analisi hanno rilevato che i veterani con mal di testa sia da tensione che da emicrania avevano tassi più elevati di sintomi del PTSD (chi-quadrato [d.f. = 3] = 15,89; P = .001).

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Bonanni et al. 2018	Post Traumatic Stress Disorder Heraldng the Onset of Semantic Frontotemporal Dementia.	Il presente studio prevede un'indagine sia di tipo retrospettivo che prospettico, per valutare la possibile correlazione tra il PTSD e lo sviluppo di una demenza specifica.	Il campione dello studio prospettico è composto da 46 partecipanti aventi PTSD, mentre quello dello studio retrospettivo è di 287.	PTSD.	I partecipanti dello studio prospettico sono stati monitorati con valutazioni cliniche, neuro-Psicologiche, di neuro-imaging e con per verificare il possibile sviluppo di demenza. Mentre quelli dello studio retrospettivo sono stati valutati per la presenza entro i 10 anni precedenti all'insorgenza della demenza, di un trauma con minaccia per la vita o di PTSD secondo i criteri diagnostici del DSM-4.	All'interno del campione analizzato prospetticamente 8 pazienti hanno sviluppato diverse tipologie di demenza: 1 partecipante l'AD, 1 la DLB e 6 partecipanti la FTD semantica. Nello studio retrospettivo sono risultati 38 pazienti con una storia di PTSD. La percentuale di PTSD è risultata più alta ni pazienti affetti da FTD che nell'AD o nella DLB ( $\chi^2 = 10$ , $p = 0,001$ , e $\chi^2 = 6$ , $p = 0,02$ ).

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Brown et al. 2022	Accelerated longitudinal cortical atrophy in OEF/OIF/OND veterans with severe PTSD and the impact of comorbid TBI.	Il presente studio di prospettico di coorte esplora i cambiamenti nello spessore corticale, nel volume e nella superficie di Veterani di guerra affetti da PTSD.	Il campione dello studio è composto da 254 veterani di età compresa tra 19 e 67 anni. I veterani che si sono schierati a sostegno dell'Operazione Enduring Freedom (OEF), Iraqi Freedom (OIF) e New Dawn (OND).	PTSD bellico, traumi fisici cerebrali con conseguente lieve lesione cerebrale traumatica (mTBI).	I criteri per il PTSD sono stati valutati attraverso la "Clinician-Administered PTSD Scale", la TBI è stata valutata tramite la "Boston Assessment of TBI-Lifetime", mentre per l'osservazione delle strutture corticali sono state utilizzate neuroimmagini acquisite tramite risonanze magnetiche 3T.	In un intervallo medio di circa due anni, è stato osservato attraverso le neuroimmagini acquisite, che nel campione dello studio che ha riportato sintomi più gravi di PTSD, anche in seguito all'aggiustamento statistico con $p = <.05$ , i cluster sono rimasti significativi presentando una maggiore variazione negativa dei cambiamenti dello spessore, di volume e dell'area corticale in diverse regioni.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Bottiroli et al. 2018.	Post Traumatic Stress Disorder Herald the Onset of Semantic Frontotemporal Dementia.	Il presente studio prospettico, ha lo scopo di valutare se le esperienze di vita traumatiche infantili e recenti e l'Alessitimia possano essere associati all'insorgenza dell'emicrania cronica e al mal di testa da uso eccessivo di farmaci.	Il campione è composto da 331 partecipanti: CM+MOH ( $N = 179$ ; 79% femmine, Età: $45,2 \pm 9,8$ ) ed emicrania episodica ( $N = 152$ ; 81% femmine; Età: $40,7 \pm 11,0$ ).	Eventi traumatici infantili, eventi stressanti recenti e Alessitimia.	La diagnosi di emicrania è stata effettuata secondo l' "International Classification of Headache Disorders 3rd edition" (ICHD-III $\beta$ ), mentre per quanto riguarda la valutazione degli eventi traumatici infantili, recenti e l'Alessitimia sono stati utilizzati rispettivamente: il "Childhood Trauma Questionnaire", il "Stressful life-events Questionnaire" e la "Toronto Alexithymia Scale" (TAS-20).	I dati raccolti hanno mostrato una maggiore prevalenza di traumi infantili e di eventi stressanti attuali ( $\chi^2 = 4,42$ ; d.f. = 1; $p = 0,025$ ) nei pazienti con CM+MOH rispetto a quelli con EM. I pazienti con CM+MOH erano caratterizzati da maggiori difficoltà in uno specifico tratto Alessitimico (sottoscala del fattore 1 di TAS-20) [ $F(1, 326) = 6,76$ , $p = 0,01$ , $\eta^2 = 0,02$ ] rispetto al gruppo EM. Il ruolo di questi fattori è stato confermato in un'analisi multivariata, che ha mostrato un'associazione della CM + MOH con il trauma emotivo (OR 2.655; 95% CI 1.153-6.115, $p = 0,022$ ) e fisico (OR 2.763; 95% CI 1.322-5.771, $p = 0,007$ ) e un punteggio elevato al fattore 1 (OR 1.039; 95% CI 1.002-1.078, $p = 0,040$ ).

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Cimino et al. 2022	Blood-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease in Older Adults with Posttraumatic Stress Disorder.	Il presente studio caso-controllo, indaga la possibile associazione tra il PTSD e i livelli di biomarcatori del sangue presenti nella malattia di Alzheimer.	Il campione è composto da un gruppo di partecipanti affetti dall'AD (N = 26), dei quali il 53,8% maschi con un'età media di 66,8 ± 10,7, e un gruppo di partecipanti con diagnosi di PTSD (N = 44) 47,7% maschi e di età compresa tra 62,5 ± 9,1 anni.	PTSD.	Gli individui di età pari o superiore a 50 anni con PTSD sono stati valutati attraverso: "controlli sani di esposizione al trauma" (TEHC) e misure sieriche dei livelli di amiloide-(A) 42 e 40, del rapporto A42/ A40 e della tau totale. analizzate utilizzando il test ultrasensibile N3PA. Le regressioni lineari che modellano ciascun biomarcatore dell'AD sono state utilizzate per studiare le differenze tra i gruppi controllando l'età, il sesso e il livello di istruzione. Mentre le prestazioni cognitive sono state misurate con la batteria cognitiva "NIH Toolbox".	Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nel siero A40 (TEHC 105,8 ± 51,6 rispetto a PTSD 93,2 ± 56,1, p = 0,46), A42 (TEHC 8,1 ± 4,6 contro PTSD 7,8 ± 4,6, p = 0,63), A42 / A40 (TEHC 0,08 ± 0,03 contro PTSD 0,09 ± 0,03, p = 0,27) o tau totale (TEHC 0,5 ± 0,3 contro PTSD 0,5 ± 0,4, p = 0,77). In ugual modo non ci sono stati effetti di interazione significativi delle concentrazioni sieriche di amiloide o tau e dello stato del gruppo PTSD sul funzionamento cognitivo.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
De Leeuw et al. 2005,	Traumatic stressors and post-traumatic stress disorder Symptoms in Headache Patients.	Il presente studio caso-controllo ha l'obiettivo di valutare la prevalenza di sintomi significativi causati da fattori di stress traumatici e PTSD in un campione con diagnosi di cefalea.	Il campione è composto da 80 partecipanti affetti da emicrania o Cefalea di tipo tensivo.	Eventi di stress traumatici e PTSD.	Ai partecipanti dello studio sono stati valutati i sintomi del PTSD secondo i criteri diagnostici del manuale DSMIV-TR. I dati sono stati confrontati con quelli di pazienti con dolore muscolare masticatorio cronico.	La prevalenza dell'attuale sintomatologia PTSD riportata dai pazienti con cefalea è paragonabile a quella del gruppo di controllo, ma superiore a quella riportata per la popolazione generale nella letteratura scientifica. I fattori di stress traumatici riportati sono spesso dei traumi vicari, ovvero associati alla perdita o alla malattia grave di una persona cara e non traumi fisici/emotivi diretti. L'esposizione a eventi traumatici in pazienti con una diagnosi primaria di cefalea ricorrente è simile a quella riportata per i pazienti con dolore muscolare masticatorio cronico o per le popolazioni non ospedaliere. Tuttavia, i sintomi coerenti con una diagnosi di PTSD attuale sembrano essere più frequenti nei pazienti con mal di testa ricorrenti rispetto a quanto riportato nella letteratura scientifica per le popolazioni non ospedaliere.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Fang et al. 2007	Loss of a Child and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Il presente studio caso-controllo si prefigge lo scopo di verificare se la morte di un figlio sia associato al rischio di insorgenza della Sclerosi laterale amiotrofica.	Il campione comprende 2.694 pazienti affetti da SLA e cinque gruppi di controllo della popolazione.	Lutto di un figlio	Le diagnosi di SLA sono state effettuate presso l'Ente nazionale svedese per la salute e il benessere e le diagnosi sono state eseguite secondo la decima versione della Classificazione internazionale delle malattie (ICD 10). Mentre per verificare il trauma subito e quindi il lutto di un figlio, sono stati registrati i figli nati vivi all'interno del gruppo di ricerca e quello di controllo, attraverso l'utilizzo del Registro multigenerazionale e successivamente collegandoli al Registro delle cause di morte, dove sono state registrate la data e la causa di morte.	La perdita di un bambino a causa di malignità sembra conferire un rischio inferiore di SLA (odds ratio 1/4 0,5, IC 95%: 0,3, 0,8) rispetto alla perdita dovuta ad altre cause. Rispetto ai genitori che non hanno perso un figlio, l'odds ratio complessivo della SLA per i genitori in lutto, 11-15 anni dopo la perdita è del 0,7 (intervallo di confidenza al 95% (CI): 0,6, 0,8) ed è diminuito a 0,4 (IC 95%: 0,2, 0,8). La riduzione del rischio è stata aggiustata anche sulla base dell'età dei genitori al momento della perdita, con l'odds ratio più basso di 0,4 (IC 95%: 0,2, 0,9), mentre per i genitori in lutto di età superiore ai 75 anni i dati raccolti indicano che il rischio di sviluppare la SLA diminuisca.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Golan et al. 2008.	Impact of Exposure to War Stress on Exacerbations of Multiple Sclerosis.	Il presente studio prevede un'indagine sia di tipo retrospettivo che prospettico, per valutare la possibile relazione tra lo stress causato dai pericoli dell'attacco missilistico ai centri civili nel nord di Israele durante la guerra del 2006 e le recidive della Sclerosi multipla.	Il campione dello studio è composto da 156 pazienti con SM recidivante-remittente.	Stress traumatico sviluppato in seguito all'attacco di un razzo.	Il numero di recidive dei partecipanti è stato valutato durante e dopo la guerra, l'esposizione agli eventi bellici e il conseguente stress soggettivo sono stati valutati mediante interviste strutturate quali: il "Diagnostic criteria for multiple sclerosis", il "Validation of self-reported neurological disability in multiple sclerosis" e la "Perceived Stress Scale" (PSS).	Durante i 33 giorni di guerra, sono state registrate 18 recidive tra i pazienti, rispetto alle 1-6 recidive dei 12 mesi precedenti alla guerra (p 0,001-0,02), non c'è stato invece nessun aumento del tasso di recidiva durante i 3 mesi che seguirono la guerra (p 0,58). La percentuale di pazienti che riportano alti livelli di angoscia associati all'esposizione degli attacchi missilistici, lo spostamento dalla propria abitazione e le minacce vitali percepite, sono maggiori nei pazienti recidivanti rispetto a quelli in remissione (67 vs 42%, p 0,05; 33 vs 11%, p 0,02; e 33 vs 15%, p 0,08).

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Gungen et al. 2022.	How childhood trauma and emotions influence essential tremor and its severity in Sakarya Province.	Il presente studio caso-controllo, mira ad indagare come l'ansia, la depressione e il trauma infantile influenzino la frequenza e la gravità del tremore nei pazienti affetti da Tremori essenziali.	Il campione dello studio è composto da 85 pazienti con diagnosi di ET. e 70 volontari di controllo.	Ansia, depressione e traumi infantili.	Ai partecipanti è stato diagnosticato il disturbo ET. secondo i criteri di diagnosi del "Washington Heights Inwood Genetic Study of Essential Tremor" (WHIGET). I pazienti con disfunzione tiroidea, morbo di Parkinson, patologia del sistema nervoso centrale, una storia di fumo o uso di alcol o una storia di uso di droghe che possono causare tremore sono stati esclusi dallo studio. Sono stati registrati i dati demografici dei pazienti, come l'età, il sesso, l'età all'esordio della malattia, la durata della malattia, l'anamnesi familiare e la gravità del tremore. Il "Beck Anxiety Inventory" (BAI), il "Beck Depression Inventory" (BDI) e il "Childhood Trauma Questionnaire" (CTQ), sono stati applicati a tutti i pazienti per valutarne rispettivamente: la prevalenza di sintomi dell'ansia, della depressione e di traumi infantili.	Dai dati raccolti emergono differenze statisticamente significative nelle medie dei punteggi BDI e BAI tra i pazienti e i gruppi di controllo ( $p = 0,002$ ; $p = 0,001$ ) e nei punteggi di abuso fisico, abbandono emotivo e abuso sessuale sulla scala CTQ ( $p = 0,001$ , $p = 0,007$ e $p = 0,001$ , rispettivamente).

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Handforth et al. 2018	Conditions Associated with Essential Tremor in Veterans: A Potential Role for Chronic Stress.	Il presente studio di coorte indaga la correlazione tra la presenza di stress cronico e lo sviluppo dell'ET.	Il campione dello studio è composto da 5.854.223 veterani di età compresa tra 21 e 95 anni, aventi una diagnosi multipla.	Stress cronico.	I dati dello studio in merito alle condizioni mediche dei partecipanti sono stati raccolti tramite il sistema di cartella cliniche elettroniche dell'amministrazione sanitaria dei veterani, la quale utilizza la nona versione della classificazione internazionale delle malattie (ICD). Sono stati selezionati i pazienti con doppia diagnosi, visitati durante l'anno 2013 e i dati raccolti sono stati inseriti in un file insieme ai dati di 508.939 pazienti ricoverati con diagnosi di E.T. Successivamente sono state poi esaminate all'interno del campione, le malattie mediche e neurologiche sulla base di associazioni note con lo stress cronico, l'abuso di sostanze, la sindrome metabolica, i fattori di rischio vascolare o in base alla letteratura scientifica esistente che suggerisce un'associazione con l'ET.	Dai dati raccolti in base alle diverse tipologie di malattia in comorbilità con l'E.T., è emersa una maggiore distribuzione di Epilessia con OR=10,2, di Emicrania OR=3,3, di Malattie cerebrovascolari OR=2,9 e di sviluppo di AD nei pazienti con un'età superiore ai 50 anni OR=2,7.

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Kullmann et al. 2018.	Is psychological stress a predisposing factor for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? An online international case-control study of premorbid life events, occupational stress, resilience and anxiety.	Il presente studio caso-controllo cerca di determinare se le persone con la diagnosi di SLA abbiano avuto eventi o occupazioni di vita potenzialmente stressanti e se ci siano differenze nei tratti in merito al livello di resilienza e di ansia che avrebbero moderato le loro risposte a questi fattori di stress.	Il campione dello studio è composto da 400 partecipanti con diagnosi di SLA (251 maschi, 149 femmine) e un gruppo di controllo di 450 partecipanti (130 maschi, 320 femmine) di età pari o superiore a 40 anni.	Eventi o occupazioni di vita stressanti.	Per raccogliere i dati sugli eventi significativi della vita dei partecipanti con e senza diagnosi di SLA, è stato somministrato un questionario multilingue anonimo online. I punteggi ottenuti sono stati suddivisi in fasce di età: 0-20 anni e 21-40 anni e per i precedenti 2, 5 e 10 anni. Gli intervistati hanno anche valutato i livelli di stress sperimentati durante diverse occupazioni. Il livello di resilienza è stato invece misurato utilizzando la "Connor Davidson Resilience Scale" e l'ansia con il "The original Geriatric Anxiety Inventory".	Le femmine hanno ottenuto punteggi più alti al "Life events inventory" rispetto ai maschi, per tutte le età combinate. Solo 85 intervistati il 10% del totale, hanno riportato da 1 a 20 eventi significativi auto-segnalati, i livelli non differivano tra uomini e donne che hanno risposto con la diagnosi, i quali hanno ottenuto punteggi di resilienza più elevati rispetto ai gruppi di controllo, mentre i punteggi per l'ansia erano più alti nel campione femminile rispetto a quello di genere maschile.

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Liang-Yong li et al. 2019.	Acute onset neurological symptoms in Wilson disease after traumatic, surgical or emotional events.	Il presente studio retrospettivo indaga i sintomi neurologici ad esordio acuto verificati in seguito ad eventi traumatici, chirurgici o emotivi nel Morbo di Wilson.	Il campione dello studio è composto da 31 partecipanti con diagnosi di Morbo di Wilson.	Eventi traumatici, chirurgici o emotivi.	I sintomi neurologici sono stati valutati sulla base di esami neurologici e su questionari che soddisfacevano i criteri diagnostici della WD stabiliti all'8° Meeting Internazionale sul WD. I sintomi psichiatrici sono stati valutati sulla base dei disturbi dell'umore, d'ansia, depressivi e del deterioramento cognitivo, quest'ultimi sono stati valutati con il "Mini-mental State" (MMSE) e la valutazione cognitiva di "Montreal" (MoCA).	I risultati dello studio hanno evidenziato che i 31 partecipanti con WD hanno sviluppato sintomi neurologici poco tempo dopo (2,79±1,21 ore) eventi traumatici chirurgici o emotivi indicandone una relazione causale, dimostrata anche dai risultati degli esami neurologici a breve distanza di tempo (3-10 giorni) dagli eventi traumatici.



Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Llabre et al. 2018.	Childhood trauma and adult risk factors and disease in Hispanics/Latinos in the US: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Sociocultural Ancillary Study.	Il presente studio prospettico esamina la prevalenza di traumi infantili negli ispanici / latini residenti negli Stati Uniti e la loro associazione con i principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie in età adulta come ictus e tumori cerebrali.	Il campione dello studio è composto da 5117 partecipanti, di età compresa tra 18 e 74 anni.	Traumi infantili.	Sono stati utilizzati modelli lineari e logistici, adatti a fattori sociodemografici, per esaminare le associazioni tra i traumi infantili valutati con la scala "ACE" e lo sviluppo di malattie croniche, rilevate tramite questionari e interviste di auto-segnalazione.	La maggior parte dei partecipanti (77,2%) ha sperimentato almeno un ACE e il 28,7% ne ha sperimentati quattro o più, quest'ultima prevalenza di ACE era più alta tra le donne rispetto agli uomini (31,2% e 25,8%, rispettivamente). In seguito al controllo demografico e di rischio è possibile affermare che gli ACE siano associati al cancro (OR=1.08; CI=1.01 -1.16) ma non significativamente associati all'insorgenza di ictus (OR=1.02; CI=0,89-1.16).

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Myers et al. 2019	Psychological trauma, somatization, dissociation, and psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with those in patients with intractable partial epilepsy.	Il presente studio retrospettivo di coorte indaga la possibile relazione tra i pazienti con diagnosi di Epilessia refrattaria e quelli affetti da Crisi psicogene non epilettiche e la presenza di traumi psicologici, fattori clinici e le difese psicologiche di somatizzazione dissociata.	Il campione dello studio è composto da 96 pazienti (61 donne, 35 uomini) con diagnosi di Epilessia refrattaria e 161 pazienti (107 donne, 54 uomini) con diagnosi di Crisi psicogene non epilettiche (PNES).	Abuso sessuale, fisico, emotivo, abbandono.	I dati raccolti sono stati selezionati in base: all'area demografica, i tipi di traumi psicologici, la presenza di sintomi depressivi, del disturbo d'ansia, della frequenza delle convulsioni e del numero di farmaci antiepilettici assunti. Per valutare la presenza di traumi sono stati somministrati ai partecipanti il "Trauma Symptom Inventory II" e il "Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2RF" (MMPI 2RF-rd).	L'analisi delle componenti principali ha rivelato per il gruppo A che tre componenti spiegano il 74,19% della variabilità nelle versioni standardizzate delle variabili. L'analisi delle componenti per il gruppo B ha indicato che solo una componente spiega il 61,57% della variabilità nelle versioni standardizzate delle variabili. E' stata verificata l'esistenza di una relazione tra le condizioni di Epilessia e di PNES e il gruppo A e dopo l'aggiustamento per i potenziali effetti delle covariate (sesso, età, età di insorgenza, istruzione, frequenza delle crisi, e numero di AEDs), il test ha indicato che almeno una variabile target del gruppo A e del gruppo B presentava una distribuzione diversa tra i PWE e i soggetti con Epilessia: GruppoA ( $\chi^2 = \chi^2$ ), con PNES ( $\chi^2 = 27,93742$ , $df = 5$ , $p = .05$ ) Gruppo B ( $\chi^2 = 168,789$ , $3$ , $p$ -value $bb = .05$ ).

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Okamoto et al. 2009	Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study in Japan.	Il presente studio caso-controllo esamina le associazioni tra i fattori dello stile di vita e il rischio di insorgenza della SLA.	Il campione dello studio è composto da 183 pazienti affetti da SLA, compresi tra i 18 e gli 81 anni.	Stili di vita.	La diagnosi della SLA è stata effettuata tramite i criteri della "El escorial world federation of neurology", il campione è stato selezionato attraverso 366 controlli di genere e di età selezionati casualmente dalla popolazione generale, tramite l'utilizzo del registro di base dei residenti. Le informazioni dettagliate sui fattori dello stile di vita dei partecipanti sono state ottenute attraverso un questionario strutturato auto-somministrato online.	I dati raccolti hanno identificato lo stress auto-riferito (OR Z 1,8 aggiustato; 95% CI), da 1,0 a 4,0), e i modelli di comportamento di tipo A tra cui: impazienza, senso di urgenza di tempo, guida pericolosa, competitività aggressività e ostilità (OR aggiustato Z 2,9; 95% CI, da 1,0 a 4,0). OR Z 2,9; 95% CI, da 1,9 a 4,5) come fattori di rischio significativamente associati alla SLA.

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Roberts et al. 2022	Association of Posttraumatic Stress Disorder With Accelerated Cognitive Decline in Middle-aged Women.	Il presente studio prospettico di coorte, mira a valutare l'associazione tra PTSD e il declino delle funzioni cognitive nel tempo.	Il campione dello studio è composto da 12.270 donne (con età media di 61,1 anni) che hanno completato da 1 a 5 valutazioni cognitive e sono state esposte a traumi, con successivo sviluppo del PTSD.	PTSD.	Sintomi di PTSD sono stati valutati utilizzando i criteri diagnostici per il PTSD del manuale DSM-IV-TR. Le funzioni cognitive sono state valutate utilizzando la "Cogstate Brief Battery", una batteria cognitiva online auto-somministrata. Le partecipanti hanno completato la Cogstate Brief Battery ogni 6 o 12 mesi (fino a 24 mesi).	Rispetto alle partecipanti senza sintomi di PTSD, le donne con il più alto livello di sintomi (6-7 sintomi) hanno avuto un tasso significativamente peggiore di cambiamento sia nell'apprendimento che nella memoria di lavoro ( $\beta = -0,08$ SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,04 SD / anno; $P < .001$ ), che nella velocità psicomotoria e nell'attenzione ( $\beta = -0,05$ SD/y; 95% CI, da -0,09 a -0,01 SD/y; $P = .02$ ), i risultati sono stati adattati in base alle caratteristiche demografiche. Le associazioni statistiche sono rimaste invariate quando sono state ulteriormente adattate in base a fattori comportamentali (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro: $\beta = -0,08$ SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,04 SD / anno; $P < .001$ ) e condizioni di salute. Sono stati invece parzialmente attenuati, ma comunque ancora evidenti quando sono stati ulteriormente adattati per gli effetti della pratica (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro: $\beta = -0,07$ SD / anno; IC 95%, da -0,10 a -0,03 SD / anno; $P < .001$ ) e depressione in comorbidità (ad esempio, 6-7 sintomi nell'analisi dell'apprendimento e della memoria di lavoro: $\beta = -0,07$ SD / anno; IC 95%, da -0,11 a -0,03 SD / anno; $P < .001$ ).

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Roberts et al. 2022.	Association of Adverse Childhood Experiences With Poor Neuropsychiatric Health and Dementia Among Former Professional US Football Players.	Il presente studio longitudinale indaga l'associazione tra i traumi infantili e i sintomi neuropsichiatrici, in un campione di ex giocatori della National Football League (NFL).	Il campione dello studio è composto da 1755 uomini (età media 57,2 anni), ex calciatori professionisti.	Traumi infantili.	Per rilevare le esperienze infantili traumatiche è stato utilizzato il questionario "ACE". I sintomi della demenza sono stati valutati utilizzando il questionario "AD8". La depressione è stata valutata con il "Patient Health Questionnaire-9" (PHQ-9), l'ansia attraverso il "Generalized Anxiety Disorder-7" e l'intensità del dolore e l'interferenza del dolore nella vita quotidiana sono state valutate attraverso il "Brief Pain Inventory". I rapporti di rischio (RR) che valutano l'associazione tra ACE e risultati neuropsichiatrici sono stati stimati utilizzando equazioni di stima generalizzate, adattate in base all'età, l'etnia, lo stato socioeconomico infantile e per la posizione di gioco, le commozioni cerebrali subite e il numero di stagioni sportive giocate.	I giocatori con punteggio uguale o maggiore di 4 ACE avevano il 48% in più di probabilità di uno screening positivo per demenza (RR, 1,48 [IC 95%, 1,22-1,79]) rispetto ai giocatori con punteggi nulli all'ACE. Punteggi elevati di ACE sono stati anche associati a sintomi di commozione cerebrale, in quanto, giocatori che hanno ottenuto un punteggio uguale o maggiore di 4 ACE, avevano un rischio del 60% di trovarsi nel quartile superiore dei sintomi di commozione cerebrale (RR, 1,60; IC 95%, 1,12-2,28) rispetto ai giocatori con punteggi nulli all'ACE.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Rod et al. 2010.	Major life events and risk of Parkinson's disease.	Il presente studio caso-controllo mira ad esaminare se i principali eventi della vita possano rappresentare fattori di rischio per l'insorgenza del Morbo di Parkinson.	Il campione dello studio è composto da 13.695 pazienti con diagnosi primaria di Morbo di Parkinson.	Sono stati selezionati eventi della vita che si prevede possano creare stress nella maggior parte degli individui, indipendentemente dalla personalità, dagli stili di coping e dal supporto sociale, come: il divorzio, la morte di un coniuge o di un figlio, la disoccupazione di lunga durata ecc.	Le diagnosi di PD sono state identificate tra il 1986 e il 2006, nel registro ospedaliero nazionale danese. Ogni caso è stato confrontato a cinque gruppi di controllo della popolazione, con frequenza per età e sesso. Le informazioni sui principali eventi della vita prima dell'insorgenza della malattia di Parkinson sono state accertate dai registri nazionali.	I risultati non hanno identificato una correlazione tra gli eventi di vita delle donne e il PD, mentre è stato identificato una dose-risposta inversa per quanto riguarda il campione di sesso maschile, in quanto maggiore era stato il numero di eventi di vita importanti vissuti, minor rischio di malattia di Parkinson è stato rilevato (valore p per il trend: <0,0001). L'odds ratio per gli uomini che avevano sperimentato tre o più eventi di vita importanti era di 0,58 (95% CI: 0,34-0,99) per lo sviluppo della malattia rispetto agli uomini che non avevano vissuto alcun evento di vita importante, al contrario, un rischio più elevato di Parkinson è stato osservato tra le donne che non sono mai state sposate (1,16; 1,04-1,29) e tra gli uomini (1,47; 1,18-1,82) e le donne (1,30; 1,05-1,61) che non hanno mai lavorato tra il 1930 e il 1964.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Svensson et al. 2016.	Adjustment disorder and risk of Parkinson's disease.	Il presente studio di coorte esamina il rischio dell'insorgenza del Morbo di Parkinson in un campione di pazienti con diagnosi di disturbo dell'adattamento, effettuata in seguito a un grave evento di vita stressante.	Il campione dello studio è composto da 67.786 pazienti con disturbo dell'adattamento.	Disturbo dell'adattamento, depressione e ansia, in seguito a eventi di vita stressanti.	Utilizzando i registri medici danesi, è stata esaminata l'insorgenza del PD nel campione di ricerca, calcolando i rapporti di incidenza standardizzati del PD, come il rapporto tra casi osservati e attesi, stratificati per tempo e potenziali fattori di rischio, tra cui depressione e ansia.	Il campione dello studio è stato seguito per una media di otto anni (intervallo interquartile: 4, 12,6 anni). Durante il follow-up, 119 pazienti hanno sviluppato il PD, rispetto ai 64 attesi, corrispondenti a un rapporto di incidenza standardizzato di 1,84 (intervallo di confidenza al 95% 1,53, 2,20). Risultati coerenti sono stati osservati dopo la stratificazione su potenziali fattori di rischio, tra cui depressione e ansia.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Tietjen et al. 2010.	Childhood Maltreatment and Migraine (Part I). Prevalence and Adult Revictimization: A Multicenter Headache Clinic Survey.	Il presente studio mira ad esaminare la prevalenza di maltrattamenti infantili e di rivittimizzazione in età adulta in pazienti affetti da Emicrania e l'associazione con fattori sociodemografici, sintomi depressivi e il disturbo d'ansia.	Il campione dello studio è composto da 1.348 partecipanti emicranici (88% donne) (età media 41 anni).	Maltrattamenti infantili.	Le diagnosi di cefalea sono state effettuate in base ai criteri della "Classificazione internazionale dei disturbi della cefalea" (ICHD-II). Sono state raccolte informazioni auto-segnalate sui dati demografici (incluso l'indice di massa corporea) e sulla storia sociale. L'indagine includeva anche misure di screening convalidate per la depressione attuale (Patient Health Questionnaire-9) e l'ansia (The Beck Anxiety Inventory). Per quanto riguarda la storia e la gravità del vissuto infantile i dati sono stati raccolti utilizzando il "Childhood trauma questionnaire", (sono state incluse anche domande riguardanti l'abuso fisico e sessuale in età adulta).	Il 9% dei partecipanti ha riportato tutte e tre le categorie di abusi infantili (fisici, sessuali ed emotivi) e il 17% ha riportato negligenza sia fisica che emotiva. La sovrapposizione tra i tipi di maltrattamento varia tra il 40% e l'81%. Di essi il 43% ha riportato abusi anche in età adulta, ma raramente (17%) oltre i 30 anni. Nell'analisi di regressione logistica aggiustata, gli emicranici che riportavano tre o più categorie di traumi infantili avevano maggiori probabilità di aver ricevuto diagnosi di depressione e ansia (odds ratio = 6,91, intervallo di confidenza al 95% 3,97-12,03), depressione o ansia (OR = 3,66, IC 95%: 2,28-5,88) rispetto a quelli senza abuso o negligenza infantile.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Tietjen et al. 2010	Childhood Maltreatment and Migraine (Part II). Emotional Abuse as a Risk Factor for Headache Chronification.	Il presente studio vuole valutare in una popolazione clinica di cefalea la relazione tra maltrattamenti infantili, con le caratteristiche dell'emicrania: tipologia, frequenza, disabilità, allodinia ed età di insorgenza del disturbo.	Il campione dello studio è composto da 1348 partecipanti emicranici (88% donne) (età media 41 anni).	Maltrattamenti infantili.	Le diagnosi di cefalea sono state effettuate in base ai criteri della "Classificazione internazionale dei disturbi della cefalea" (ICHD-II), alla frequenza media mensile della cefalea, all'eventuale evoluzione da cefalee episodiche a croniche e se esse fossero continue o meno. Sono state raccolte informazioni auto-segnalate in merito ai dati demografici (incluso l'indice di massa corporea) e sulla storia sociale. L'indagine includeva anche misure di screening convalidate per la depressione attuale (Patient Health Questionnaire-9) e l'ansia (The Beck Anxiety Inventory). Per quanto riguarda la storia e la gravità del vissuto infantile, i dati sono stati raccolti utilizzando il "Childhood trauma questionnaire"	L'abuso fisico, emotivo e l'abbandono sono stati significativamente associati all'emicrania cronica e all'evoluzione da episodica a cronica (odds ratio [OR] = 1,77, intervalli di confidenza al 95% [CI]: 1,19-2,62) e emicrania evoluta in cronica (OR = 1,89, IC 95%: 1,25-2,85). L'abuso emotivo è stato anche associato a mal di testa quotidiano continuo, grave disabilità correlata al mal di testa e allodinia. L'abuso emotivo infantile è stato anche associato all'età media più giovane di insorgenza della cefalea (16 anni vs 19 anni, P = 0,0002).

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo dello studio	Popolazione e tipologia di malattia neurologica	Tipologia di trauma psicologico	Metodo di ricerca	Risultati
Tietjen et al. 2010	Childhood Maltreatment and Migraine (Part III). Association With Comorbid Pain Conditions.	Il presente studio valuta in una popolazione clinica di cefalea la relazione dei maltrattamenti infantili e la prevalenza di condizioni di dolore in comorbidità con l'emicrania tra cui: l'intestino irritabile, la sindrome da stanchezza cronica, la fibromialgia, la cistite interstiziale, l'artrite e l'endometriosi.	Il campione dello studio è composto da 1348 partecipanti emicranici (88% donne) (età media 41 anni).	Maltrattamenti infantili.	Le diagnosi di cefalea sono state effettuate in base ai criteri della "Classificazione internazionale dei disturbi della cefalea" (ICHD-II). Sono inoltre state raccolte informazioni auto-segnalate in merito a patologie tra cui: la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome da stanchezza cronica, la fibromialgia, la cistite interstiziale, l'artrite, l'endometriosi e i fibromi uterini. L'indagine includeva anche misure di screening convalidate per la depressione attuale (Patient Health Questionnaire-9) e l'ansia (The Beck Anxiety Inventory). Per quanto riguarda la storia e la gravità del vissuto infantile, i dati sono stati raccolti utilizzando il "Childhood trauma questionnaire".	Il maltrattamento infantile è stato riportato dal 58% di tutti i partecipanti. L'abuso emotivo è stato associato ad una maggiore prevalenza di IBS, CFS, artrite e negligenza fisica con artrite. Nelle donne, l'abuso fisico è associato all'endometriosi e all'abbandono fisico con i fibromi uterini. L'abuso emotivo, fisico e l'abbandono (P < .0001 per tutti) sono stati anche associati ad un aumento del numero totale di condizioni di comorbidità. Nei modelli di regressione logistica ordinale, aggiustati per la socio-demografia e la depressione attuale (prevalenza 28%) e l'ansia (prevalenza 56%), l'abuso emotivo (odds ratio [OR] = 1,69, intervalli di confidenza al 95% [CI]: 1,224-2,33) e l'abbandono fisico (OR = 1,73, IC 95%: 1,22-2,46) sono stati associati in modo indipendente a un aumento del numero di condizioni di dolore. Allo stesso modo, il campione presenta associazioni di abuso emotivo (OR = 1,94, IC 95%: 1,40-2,72) e negligenza fisica (OR = 1,90, IC 95%: 1,34-2,68) con un aumento del numero di comorbidità dolorose.

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Trivedi et al. 2021.	Impact of abuse on migraine-related sensory hypersensitivity symptoms: Results from the American Registry for Migraine Research.	Il presente studio osservazionale trasversale esplora la possibile relazione tra storie di abuso auto-segnalate, con sintomi di ipersensibilità sensoriale correlati all'emicrania.	Il campione dello studio è composto da 588 partecipanti con diagnosi di emicrania effettuata dal Registro Americano per l'Emicrania.	Maltrattamenti infantili.	Ai partecipanti sono stati somministrati questionari di valutazione per: il disturbo d'ansia generalizzato (attraverso il test auto-riferito GAD-7) per la depressione, la fotosensibilità, l'iperacusia e una lista di controllo dei sintomi dell'allodinia. Per quanto riguarda il rilevamento dei maltrattamenti infantili, sono state utilizzate quattro domande di screening binario, tramite le quali è stato chiesto ai pazienti di auto-riferire se credevano di aver subito abusi emotivi, fisici o sessuali nel corso della loro vita. Sono state evidenziate differenze nei punteggi del questionario tra gruppi con e senza una storia di abuso. I modelli di regressione aggiustati per età, sesso e caratteristiche di base del mal di testa hanno analizzato la relazione tra storia di abuso e sintomi di ipersensibilità sensoriale. L'analisi della moderazione ha esplorato il ruolo della frequenza del mal di testa in questa relazione. L'analisi di mediazione ha valutato l'effetto indiretto (mediato) (IE) dell'abuso sull'ipersensibilità sensoriale attraverso la depressione o l'ansia. Ulteriori modelli hanno analizzato le relazioni tra i sintomi di ipersensibilità sensoriale e i sottotipi di abuso o il numero di sottotipi di abuso.	Dai dati raccolti dei 588 partecipanti, 222 (38%) hanno riportato una storia di abuso, i quali presentano una frequenza media di cefalea statisticamente significativamente maggiore (7,6 vs 4,7 giorni, $p = 0,030$ ). I pazienti con una storia di abuso hanno anche riportato punteggi del questionario medi o mediani più elevati: ansia (7,6 vs 4,7, $p < 0,001$ , $d = 0,56$ ), depressione (1,7 vs 1,3, $p = 0,009$ , $d = 0,24$ ), fotofobia (0,54 vs 0,44, $p < 0,001$ , $d = 0,32$ ), iperacusia (19,6 vs 14,9, $p < 0,001$ , $d = 0,49$ ), allodinia ictale (6,0 vs 3,0, $p < 0,001$ , $d = 0,46$ ) e allodinia interictale (1,0 vs 0,0, $p < 0,001$ , $d = 0,30$ ). L'ansia ha mediato in modo significativo le relazioni tra abuso e fotofobia (IE = 0,03, IC 95% = 0,01-0,04), iperacusia (IE = 1,51, IC 95% = 0,91-2,24), allodinia ictale (IE = 0,02, IC 95% = 0,01-0,04) e allodinia interictale (IE = 0,02, IC 95% = 0,01-0,06). Anche la depressione ha mediato in modo significativo la relazione tra abuso con fotofobia (IE = 0,02, IC 95% = 0,01-0,03) e iperacusia (IE = 0,45, IC 95% = 0,11-0,88).

<b>Autore e anno di pubblicazione</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Obiettivo dello studio</b>	<b>Popolazione e tipologia di malattia neurologica</b>	<b>Tipologia di trauma psicologico</b>	<b>Metodo di ricerca</b>	<b>Risultati</b>
Vlajinac et al. 2012.	The Stressful Life Events and Parkinson's Disease: A Case-Control.	Il presente studio caso-controllo è stato condotto al fine di indagare il possibile legame tra eventi di vita stressanti e l'insorgenza della malattia di Parkinson.	Il campione dello studio è composto da 110 partecipanti con diagnosi di Morbo di Parkinson e un gruppo di controllo di 220 soggetti con malattia degenerativa delle articolazioni e alcune malattie del tratto digestivo.	Eventi di vita stressanti.	La diagnosi del PD è stata effettuata tramite la "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS), mentre per la valutazione degli eventi stressanti è stato utilizzato il "The standard questionnaire for life events".	Secondo l'analisi di regressione logistica multivariata condizionale, il numero medio di eventi di vita stressanti è risultato essere molto più alto nel gruppo del caso studio rispetto al gruppo di controllo (7,20 contro 0,93, $t$ -test = 16,16, $p < 0,001$ ) e il rischio di insorgenza del PD è aumentato significativamente con l'aumentare il numero di eventi stressanti: 4 o più eventi stressanti sono stati riscontrati in 76 (69.1%) dei partecipanti del caso studio e in 6 (2.7%) del gruppo di controllo, con OR=75.19 con il CI del 95%.

## Revisioni sistematiche

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo della revisione	Riassunto della revisione
Lutz et al.2020	Shared genetic etiology underlying late-onset Alzheimer's disease and post traumatic stress syndrome	La presente revisione indaga come il morbo di Alzheimer con esordio tardivo (LOAD), possa manifestare sintomi neuropsichiatrici in comorbidità con il PTSD e che (essendo esso associato ad un aumento di rischio di demenza in età avanzata) i due disturbi possano condividere eziologie genetiche.	Le statistiche descrittive di riepilogo dei GWAS (dati degli studi di associazione genome-wide) presentate in questo articolo, sono state ottenute da siti web accessibili al pubblico per il GWAS LOAD e il GWAS PTSD. L'IGAP è un ampio studio suddiviso in tre fasi basato su GWAS su campioni di individui di ascendenza europea. I risultati hanno mostrato un moderato livello di sovrapposizione poligenica tra LOAD e PTSD. I dati presentati suggeriscono che i geni coinvolti nella funzione immunitaria possono avere un ruolo sia nel PTSD che nel LOAD, implicando percorsi comuni.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo della revisione	Riassunto della revisione
Van Campen et al.2013.	Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis.	Nella presente revisione, viene fornita prima una panoramica degli effetti dello stress sul cervello e successivamente, vengono presi in considerazione gli studi che valutano la relazione tra stress, crisi epilettiche e l'eziopatogenesi dell'Epilessia, concentrandosi sulle conseguenze date dello stress precoce della vita.	La risposta ormonale allo stress e i conseguenti effetti dei mediatori dello stress sul tessuto cerebrale dipendono dalla durata e dal momento in cui si verifica l'evento stressante. In breve, quando un organismo affronta occasionalmente un fattore di stress acuto, la risposta allo stress si traduce in un aumento temporaneo dei livelli di ormoni dello stress e in un cambiamento delle funzioni cerebrali, che vengono ripristinati alle condizioni di base non stressanti da un ciclo di feedback negativo. Tuttavia, se l'esposizione allo stress si verifica ripetutamente e i livelli di ormoni dello stress rimangono elevati per un periodo di tempo più lungo, questo stress cronico può causare cambiamenti permanenti nella regolazione degli ormoni dello stress e nei processi cerebrali, aumentando il rischio di sviluppare diverse malattie croniche.

Autore e anno di pubblicazione	Titolo articolo	Obiettivo della revisione	Riassunto della revisione
Von Kanel, 2015.	Acute mental stress ad hemostasis: when physiology becomes vascular harm.	La presente revisione mira a fornire una panoramica sintetica delle alterazioni omeostatiche e del loro potenziale ruolo nell'insorgenza di eventi trombotici acuti, in seguito al verificarsi di stress mentale acuto.	Nel complesso, questo rassegna concorda con l'attuale comprensione del fatto che, in un contesto di diversi fattori di rischio, tra cui quelli genetici, sociodemografici, medici e psicosociali, il rischio di trombosi aumenta nei momenti di stress mentale acuto, mentre in un individuo sano, l'iper-coagulazione da stress non è in definitiva dannosa. Una vera e propria risposta fisiologica pro-trombotica allo stress mentale acuto fa parte della risposta di lotta o fuga, ma può essere esagerata e prolungata in individui vulnerabili, portando così a un'iper-coagulabilità patologica.

**Abbreviazioni:** Disturbo da stress post-traumatico=PTSD; Mal di testa per uso eccessivo di farmaci=MOH; Morbo di Alzheimer=AD ;Demenza con corpi di Lewy=DLB; Demenza vascolare=Vad; Demenza frontotemporale=FTD; Emicrania cronica=CM; Emicrania episodica=EM; Lesione cerebrale traumatica=TBI; Sclerosi multipla=SM; Tremori essenziali=ET; Crescita post traumatica=PTG; Sclerosi laterale amiotrofica=SLA; Morbo di Wilson=WD; BG = gangli della base; DMPS = dimercapto-propano-solfonato; MRI = risonanza magnetica; Odds ratio=OR; Intervalli di confidenza=CI; Adverse childhood experience international questionnaire=ACE; Crisi psicogene non epilettiche=PNES; The Washington University Dementia Screening Test=AD8; Sindrome dell'intestino irritabile=IBS, Sindrome da stanchezza cronica=CFS; Fibromialgia=M; Cistite interstiziale=C.

## Tabella 2