



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di
Psicologia dello sviluppo e della socializzazione**

Corso di laurea in Psicologia clinica dello sviluppo

Tesi di laurea Magistrale

**La psicopatologia degli stati mentali a
rischio di psicosi in età evolutiva:
un'analisi network multidimensionale**

**A multidimensional network structure in children
with at risk mental state for psychosis**

***Relatore
Prof. Tommaso Boldrini***

Laureanda: Sara Basso

Matricola: 1233593

Anno Accademico 2021/2022

*Ad Asia, Chiara, Ludo, Davide,
Angelica, Lorenzo, Fede, Leo C.,
Cristian, Pietro, Maria Nicole,
Luce, Gioia, Leo B., Nico, Laura,
Antonio, Alessia, Simo, Andrea,
Sebastiano, Alex, Eleonor,
Thomas e a tutti gli altri ragazzi
e ragazze di ComeTe. Che
ciascuno possa trovare il proprio
posto nel mondo.*

INDICE

INTRODUZIONE	5
1. STATI MENTALI A RISCHIO PSICOSI IN ETÀ EVOLUTIVA E APPLICAZIONE DEL MODELLO NETWORK.....	7
1.1 STATI MENTALI A RISCHIO PSICOSI	7
1.1.1 Introduzione al costrutto CHR-P: il caso di Marta	7
1.1.2 Evoluzione del costrutto	11
1.1.3 I sintomi di base	14
1.1.4 I criteri UHR	16
1.1.5 Epidemiologia, validità predittiva, outcome e caratteristiche dello stato CHR-P	19
1.1.6 Modello clinico stadiale e ridefinizione della schizofrenia in una prospettiva evolutiva	24
1.2 APPLICAZIONE DEL COSTRUTTO CHR-P IN ETÀ EVOLUTIVA	30
1.2.1 Perché è così importante considerare l'età dello sviluppo?	30
1.2.2 Peculiarità dell'età evolutiva in relazione al costrutto CHR-P	31
1.2.3 Prevalenza, valore predittivo e outcome dello stato CHR-P in età evolutiva.	35
1.2.4 Sintomatologia dello stato CHR-P in età evolutiva	37
1.2.5 Comorbidità	38
1.2.6 Correlati cognitivi e neurobiologici	39
1.2.7 Altre caratteristiche	41
1.2.8 In conclusione... ..	41
1.2 IL MODELLO NETWORK	43
1.3.1 Introduzione al modello network	43

1.3.2 Teoria network dei disturbi mentali.....	47
1.3.3 Modello network e stati mentali a rischio psicosi.....	55
1.3.4. Network analysis nella ricerca CHR-P	57
2. LO STUDIO	61
2.1 OBIETTIVI.....	61
2.2 METODI.....	61
2.2.1 Partecipanti	61
2.2.2 Misure	62
2.2.5 Il campione	66
2.2.5 Analisi.....	67
2.3 RISULTATI.....	68
2.3.1 Network 1: campione con individui sia CHR che non CHR-P.....	68
2.3.2 Network 2: campione di soli individui CHR-P.....	71
3. DISCUSSIONE	75
3.1 PRIMO NETWORK.....	75
3.1.1 I sintomi depressivi.....	75
3.1.2 Il ruolo del QI	75
3.2 SECONDO NETWORK.....	77
3.2.1 Sintomi positivi.....	77
3.2.2 Depressione e sintomi negativi.....	81
3.2.3 Sintomi disorganizzati	83
3.2.4 Funzionamento.....	84
3.2.5 Ansia	86
4. CONCLUSIONI E LIMITI	89
4.1 IMPLICAZIONI E CONCLUSIONI.....	89
4.2 LIMITI E POSSIBILI SVILUPPI FUTURI.....	92

BIBLIOGRAFIA	95
RINGRAZIAMENTI.....	107

INTRODUZIONE

Questa tesi ha l'obiettivo di studiare, tramite un'analisi network, le interazioni reciproche tra domini sintomatologici che caratterizzano il costrutto di *Clinical High risk for Psychosis* (CHR-P) in età evolutiva.

Nel primo capitolo viene illustrata la storia di tale costrutto, partendo dal concetto di prodromo fino ad arrivare alle più caute considerazioni odierne; vengono inoltre approfonditi i criteri diagnostici per individuare la condizione CHR-P e le sue caratteristiche principali in termini di prevalenza, prognosi, e sintomatologia prevalente in comorbidità. Un passaggio fondamentale si trova alla fine del primo paragrafo, in cui viene presentato il modello clinico stadiale e la schizofrenia viene letta in chiave evolutiva, permettendo di comprendere meglio l'importanza di quanto riportato nel secondo paragrafo, in cui il costrutto CHR-P viene applicato in età evolutiva. Questo paragrafo segue la struttura del primo: anche qui, dopo aver discusso le peculiarità del rischio psicosi in età infantile, vengono illustrate le caratteristiche della condizione CHR-P relative all'infanzia e all'adolescenza.

Il terzo paragrafo del primo capitolo ha lo scopo di introdurre il modello network, spiegare la visione della psicopatologia secondo questo approccio, e illustrarne gli elementi chiave, come nodi ed edge (connessioni bidirezionali tra i nodi, ossia le variabili) (Borsboom, 2017a). Infine, vengono descritti i risultati dell'unico studio network pubblicato prima di questa tesi in cui questo approccio è stato applicato a una popolazione a rischio di psicosi (Jimeno et al., 2020).

Nel secondo capitolo viene descritto lo studio sperimentale su cui si basa questa tesi, che ha lo scopo di analizzare strutture network multidimensionali studiate su due campioni, uno composto da pazienti, bambini e adolescenti CHR-P e non, e uno composto esclusivamente da pazienti CHR-P. Il capitolo continua illustrando metodologia, criteri di inclusione, analisi effettuate sui dati, caratteristiche del campione e strumenti di misura. In relazione a quest'ultimo aspetto si deve fare una considerazione importante: tra i vari strumenti, viene utilizzata anche la Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS, Miller et al., 2003), intervista semi-strutturata creata appositamente per individuare le situazioni ad alto rischio clinico di psicosi; ritengo che questo sia importante perché quello descritto è uno dei pochissimi studi in questo campo che ha utilizzato, per

un'analisi network, uno strumento specifico per le condizioni di rischio e non per la psicosi.

Sempre nel secondo capitolo sono riportati i risultati, tra i quali i più rilevanti sono i seguenti: 1) la presenza di edge significativi tra i nodi “sintomi negativi” e, rispettivamente, “disorganizzazione” e “sintomi generali”; 2) la correlazione tra “sintomi disorganizzati” e “sintomi generali”; 3) l'isolamento dei nodi “QI” e “sintomi positivi”.

Nel terzo capitolo vengono discussi i risultati più significativi, mettendone in evidenza le peculiarità e approfondendo, in particolare, il ruolo di sintomi positivi, sintomi negativi e depressione. In particolare, risulta cruciale la centralità dei nodi corrispondenti a queste due ultime categorie sintomatologiche, di conseguenza, viene messo in discussione il ruolo fondamentale che i criteri CHR-P attribuiscono ai sintomi positivi. Un certo peso viene dato anche alla discussione della comorbidità con ansia e depressione. Chiaramente, le considerazioni riportate in questo capitolo sono state fatte sempre in ottica evolutiva, tenendo a mente il ruolo dell'età, e sono state, infine, messe in relazione con le più recenti evoluzioni del costrutto CHR-P.

Nel capitolo conclusivo, vengono prese in considerazione le implicazioni cliniche dei risultati in termini di procedure di assessment e di pianificazione degli interventi. Inoltre, vengono discussi i limiti dello studio qui riportato e si prova anche ad immaginarne i futuri sviluppi, principalmente legati alla necessità di considerare altre variabili e di condurre studi longitudinali per osservare le evoluzioni dei network.

1. STATI MENTALI A RISCHIO PSICOSI IN ETÀ EVOLUTIVA E APPLICAZIONE DEL MODELLO NETWORK

1.1 STATI MENTALI A RISCHIO PSICOSI

1.1.1 Introduzione al costrutto CHR-P: il caso di Marta

Marta ha 16 anni ed è la secondogenita di due figlie, nate dal secondo matrimonio della madre. Arriva in consultazione spinta dai genitori, preoccupati perché la figlia si è chiusa diverse volte in bagno e si è autoinflitta piccoli tagli sulle braccia con una lametta. È stata in trattamento per un anno da uno psichiatra, esperienza conclusa con la decisione unilaterale di Marta di interrompere la terapia. I sintomi che riferisce il precedente psichiatra (che viene contattato dal nuovo terapeuta) sono di tipo dissociativo, associati a comportamenti automutilanti. Lo psichiatra definisce Marta “un’isterica” affermando che a volte riferisce sintomi in modo “dimostrativo” per richiedere attenzioni.

La madre di Marta è una donna tormentata dall’ansia, con un atteggiamento spaventato/spaventante nei confronti delle figlie, perennemente in allarme e preoccupata; sembra incapace di mentalizzare e le sue descrizioni sono estremamente concrete. Il padre ha perso il lavoro dieci anni prima e da allora passa le sue giornate a casa con le figlie, angosciato da ossessioni di vario genere, agendo comportamenti ripetitivi e compulsivi per lo più legati al controllo e al riordino della casa – alcuni anni prima ha ricevuto una diagnosi di DOC ma rifiuta di farsi curare.

Marta si definisce omosessuale, attualmente ha una compagna e ha fatto coming out quando aveva 14 anni; non è stato facile: la madre si è mostrata abbastanza comprensiva, il padre non ne ha mai voluto parlare in una sorta di tacito silenzio assenso, e alcuni compagni di classe l’hanno bullizzata per via del suo orientamento sessuale. Sembra non avere un’immagine stabile di chi sia o di chi vorrebbe diventare (per esempio, gli atteggiamenti, i valori, gli obiettivi o i sentimenti relativi a sé stessa possono essere instabili e mutevoli). Ha difficoltà a descrivere le persone che per lei sono importanti riuscendo a trasmettere l’idea di che tipo di persone siano; le descrizioni di queste

persone sono solitamente bidimensionali e poco articolate. Tende a confondere i propri pensieri, sentimenti o tratti della personalità con quelli di altre persone. A volte usa le stesse parole per descriversi e per descrivere un'altra persona, crede di condividere con essa gli stessi pensieri e sentimenti e trattare l'altra persona come un'“estensione” di sé, soprattutto nelle relazioni sentimentali. Quando vive una rottura relazionale, si sente spesso incompresa, maltrattata o vittimizzata e cerca con tutte le sue forze di trovare una riparazione. È spesso angosciata dalla sensazione che qualcuno o qualcosa sia stato irrimediabilmente perso, in particolare l'amore della sua compagna, che a volte la svaluta o la “tiene sulle spine”. Tende ad aver paura di essere rifiutata o abbandonata dalle persone che per lei sono emotivamente significative e a essere eccessivamente bisognosa o dipendente; richiede rassicurazioni o approvazioni eccessive, è spesso angosciata dalla possibilità di perdere l'amore dell'altro. Nelle situazioni sociali tende a essere timida o riservata e a provare vergogna o imbarazzo

Spesso inizia le sedute con racconti estremamente riassuntivi di pochissime parole, ma se non è troppo angosciata segue volentieri gli inviti del terapeuta ad entrare un po' nel dettaglio. Le sue percezioni sembrano generiche e impressionistiche. Quando è sotto stress, e soprattutto quando litiga con la compagna, tende a sviluppare sintomi somatici (in particolare le capita di vomitare al mattino appena sveglia) e a entrare in stati di coscienza alterati o dissociati (per esempio, sé stessa o il mondo le appaiono strani, estranei o irreali). È tendenzialmente ansiosa, tende a sentirsi in colpa e a volte ha difficoltà a riconoscere o esprimere la propria rabbia. Abusa quotidianamente di cannabis, e sembra usare la sostanza per regolare i propri stati interni.

Marta ha anche delle risorse importanti. Sebbene vada incontro a importanti oscillazioni del funzionamento, è infatti capace di riconoscere punti di vista alternativi anche quando si tratta di argomenti che suscitano emozioni forti. Riesce ad ascoltare una notizia minacciosa sul piano emotivo (cioè un'informazione che mette in discussione le credenze e percezioni di sé e delle altre figure significative) e sa usarla e trarne beneficio. È empatica, sensibile e responsiva verso i bisogni e i sentimenti degli altri. Crede profondamente nel valore dell'amicizia; apprezza e sa rispondere all'umorismo.

Riferisce che, almeno un paio di volte a settimana, le capita di udire i suoi stessi pensieri come se fossero espressi ad alta voce fuori dalla sua testa. Afferma di rendersi conto che “lì fuori non c'è nessuno” e che avviene “tutto nella sua mente”, ma in quei

momenti non capisce che cosa succede e si spaventa molto. In alcune occasioni, ha visto delle ombre nella sua stanza che le sembravano delle persone reali. Le prime volte che le è capitato, ha provato a fotografarle con il suo telefono, ma ha visto che nelle foto non c'era "nulla di strano". Dice di sapere che si tratta di una specie di allucinazione e che probabilmente "sta impazzendo". Qualche mese fa le è anche capitato, per circa una settimana, di non riuscire a dormire: si sentiva "scoppiare" e aveva la sensazione che "stava per succedere qualcosa di grave". Non si spiega come mai si sentisse così, anche perché poi non è successo niente di particolare e nei giorni successivi si è calmata. A volte si sente anche apatica, non le va di fare niente e le capita di non capire bene che cosa dicono le persone. Afferma che "le persone usano sempre più spesso parole che lei non capisce". Inoltre, c'è stata una rapida e repentina riduzione del funzionamento scolastico e sociale tanto che da due mesi non riesce più ad andare a scuola.

Durante lo studio del materiale bibliografico per questo elaborato una cosa mi è sembrata chiara quasi da subito: non mi sarebbe stato possibile parlare di *At-Risk Mental State for Psychosis* (ARMS), ovvero "stati mentali a rischio psicotico", senza farmi aiutare da qualche esempio e dall'esperienza di chi queste condizioni le vive. Così ho deciso di aprire questo capitolo proprio con il caso grazie al quale ho sentito parlare di ARMS per la prima volta, quello di Marta.

Marta ci mette di fronte a una situazione piuttosto complicata da inquadrare: sicuramente si può pensare a una diagnosi di disturbo di depersonalizzazione, ma oltre a questo c'è molto altro: ci sono sintomi negativi, come apatia, abulia e declino del funzionamento cognitivo, è presente il cosiddetto "umore pre-delirante" (riferisce di non riuscire a dormire perché si sentiva scoppiare e aveva la sensazione che stesse per succedere qualcosa di terribile), infine sembrano esserci sintomi positivi. Tutti questi aspetti potrebbero far pensare a un disturbo psicotico, magari a una diagnosi di schizofrenia con comportamenti autolesivi; tuttavia, non si può ignorare il livello di consapevolezza mantenuto dalla ragazza, che le permette di riconoscere che le sue percezioni non sono reali. Marta, dunque, non ha vere e proprie allucinazioni, così come non ha veri e propri deliri né una vera e propria disorganizzazione cognitiva. Presenta sintomi psicotici che però sono attenuati, non pienamente configurabili come un disturbo dello spettro schizofrenico. L'inquadramento nosografico più corretto per condizioni

come la sua, attualmente, lo fornisce la terza sezione della quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico per i disturbi mentali (DSM-5): si tratta della Sindrome di Psicosi Attenuata (APS) (American Psychiatric Association, 2014). Questa sindrome viene descritta come una condizione che riguarda individui con deliri, allucinazioni o eloquio disorganizzato in forma attenuata, presenti per almeno una volta alla settimana nell'ultimo mese, ma non così severi da essere spiegabili attraverso una diagnosi di disturbo psicotico (American Psychiatric Association, 2014; de Berardis et al., 2021a). L'APS si configura quindi come una costellazione di sintomi psicotici di "basso grado", presentati da individui con distress e richiedenti aiuto, che le ricerche suggeriscono essere precursore di un primo episodio psicotico (P. McGorry & van Os, 2013). L'introduzione di questa diagnosi, la cui peculiarità è quella di non essere inquadrata come disturbo ma come sindrome di rischio, è solo uno degli ultimi sviluppi che hanno seguito il cambio di paradigma che si è osservato a partire dagli anni '90 per quanto riguarda lo sviluppo di disturbi psicotici. Questo cambiamento, infatti, ha portato alla concettualizzazione di una condizione di rischio per la psicosi chiamata *at-risk mental state* (ARMS), o anche *clinical high risk for psychosis* (CHR-P), e all'operazionalizzazione di due set di criteri diagnostici usati per individuarla: i criteri *ultra high risk* (UHR), e i *basic symptoms* (BS). In italiano possiamo parlare rispettivamente di "alto rischio di psicosi" e sintomi di base. È sulla base di questi criteri che è stata introdotta l'APS ed è proprio di loro che si parlerà in questo elaborato (Andreou et al., 2019; Lieberman et al., 2019; Thompson & Broome, 2022).

Per proseguire e rendere più comprensibile la questione, penso sia utile considerare prima la storia della condizione CHR-P, le sue radici e le riflessioni a cui ha portato. Cercherò di evidenziarne i punti salienti, mettendone in luce soprattutto le implicazioni concettuali.

1.1.2 Evoluzione del costrutto

Com'è facile immaginare, schizofrenia e disturbi psicotici si possono considerare tra le condizioni più impattanti e debilitanti nell'ambito della salute mentale. Sono disturbi che colpiscono, durante tutto l'arco di vita, circa l'1% della popolazione generale (Thompson & Broome, 2022, p. 47), la schizofrenia in particolare ha un'incidenza annuale di 15 casi per 100.000 abitanti (McGrath et al., 2004). Ciò che è importante sottolineare è la sua presenza all'ottavo posto tra le cause più comuni di perdita di giorni di vita a causa degli anni vissuti con disabilità e della morte prematura; si capisce che stiamo parlando di un disturbo con un impatto, dovuto alla disabilità, molto alto a fronte di una prevalenza piuttosto bassa: è molto facile immaginare il grado di difficoltà in cui si possono trovare i pazienti. È anche uno tra i disturbi mentali più costosi in termini economici se si considera che riguarda soprattutto uomini tra i 15 e i 39 anni, ossia la fascia di popolazione più attiva lavorativamente parlando (Rutigliano et al., 2016a). Sono quindi situazioni che hanno un impatto personale, sociale ed economico tendenzialmente molto alto (Thompson & Broome, 2022, p. 47), ne consegue un crescente interesse da parte di clinici e ricercatori per comprenderne lo sviluppo e le possibilità di intervento.

Fino agli anni '70 circa, l'atteggiamento dominante circa i disturbi psicotici è stato prevalentemente pessimistico, dominava la teoria della degenerazione, e il trattamento con farmaci antipsicotici era esclusivamente orientato al contenimento dei sintomi, piuttosto che ambire alla guarigione. Lieberman (2019) spiega come negli anni '80 siano state due le principali evidenze che hanno portato ad un nuovo ottimismo:

- Una maggiore durata della psicosi non trattata (DUP), ossia il tempo che intercorre tra l'inizio del primo episodio psicotico e l'inizio del trattamento, comporta una minore risposta al trattamento.
- L'offerta di un trattamento efficace e tempestivo al primo episodio psicotico permette, ad un significativo numero di pazienti, di andare incontro a remissione dei sintomi e recovery.

Le ricerche hanno quindi messo in luce un fattore cruciale: il *timing* dell'intervento. Un intervento precoce, infatti, risulta cruciale sia per quanto riguarda la progressione della malattia (la psicosi attiva comincia ad essere considerata "cattiva per il cervello" perché

implicherebbe un processo fisiopatologico progressivo) sia per le possibilità di modificarne il suo corso. Ecco che quindi cominciarono ad aumentare gli sforzi per riconoscere il prima possibile i disturbi psicotici, trattarli, e, se possibile, anche intervenire preventivamente. A questo punto una domanda può sorgere spontanea: su quali basi si può riconoscere lo sviluppo di questi disturbi prima dell'esordio vero e proprio? Infatti, se si vuole aiutare la popolazione a rischio ad evitare la transizione in disturbo psicotico conclamato, risulta necessario sviluppare criteri di riconoscimento validi, specifici ed affidabili per riconoscere e identificare tale popolazione.

In realtà, la letteratura su ciò che succede prima dell'esordio psicotico è piuttosto ampia: da decenni è riconosciuto il graduale emergere di sintomi e segni precoci attenuati, che possono durare anni prima dell'esordio (Rutigliano et al., 2016a), che ha il suo picco intorno ai 21 anni (Schimmelmann et al., 2013a). Rutigliano (2016a) riassume: i primi segni di disturbo mentale intesi come sintomi prodromici occorrono in media 5-6 anni prima della prima ospedalizzazione e 4-5 anni prima dei primi sintomi psicotici. Si osserva una grande variabilità per tipologia, gravità e durata, in generale i sintomi riguardano:

declino delle abilità cognitive, leggeri segni neurologici, anormalità psicomotorie, indebolimento del senso del sé e di agency, difficoltà nelle relazioni interpersonali, motivazione e attività ridotte, disturbi del linguaggio, difficoltà nel processamento delle emozioni, ideazione magica, anormalità percettive, eccessiva sospettosità, problemi di attenzione e concentrazione, leggera disorganizzazione del pensiero (Fusar-Poli, Carpenter, et al., 2014).

È stata dimostrata inoltre la presenza di caratteristiche neurofisiologiche associate, come l'alterazione della struttura e del funzionamento elettrochimico cerebrale (Fusar-Poli, Carpenter, et al., 2014).

Per molto tempo si è parlato di tutto questo in termini retrospettivi, le analisi infatti riguardavano la cosiddetta “fase prodromica”, che rappresenta un cambiamento nel funzionamento premorbo ed è caratterizzata da un insieme di sintomi e segni aspecifici come cambiamenti dell'umore, ansia, disturbi del sonno, sintomi generali e riduzione del funzionamento (Thompson & Broome, 2022, pp. 2).

Il primo ad introdurre il termine *prodromo* nella letteratura riguardante la psicosi fu Mayer-Gross nel 1932. Tuttavia, si deve evidenziare un problema: con esso si fa riferimento ad una “manifestazione precoce e premonitrice di un disturbo imminente, prima che inizino i sintomi specifici” (Woods et al., 2009). Poiché si può essere certi che un certo sintomo sia indicativo, e quindi prodromico, di una specifica patologia solo quando quest’ultima si manifesta, parlare di fase prodromica implica il riferimento a una transizione inevitabile verso un disturbo conclamato, ma, come riportato poco sopra, le ricerche hanno evidenziato come non sempre ai sintomi sottosoglia segue un esordio psicotico, anzi. Ne consegue che l’utilizzo di questo termine risulta impreciso e fuorviante.

Sulla base di queste considerazioni, si è cercato di cambiare prospettiva ed indagare il fenomeno in ottica preventiva, non retrospettiva.

Già nel 1989, Huber-Gross introdusse il concetto di BS, definendoli “precoci e frequenti sintomi soggettivi che formerebbero le basi per lo sviluppo del fenomeno psicotico [...], sarebbero le esperienze soggettive più immediate legate ai processi somatici sottostanti la malattia” (Fusar-Poli, Carpenter, et al., 2014; Schultze-Lutter, 2016). L’era moderna della ricerca riguardante il paradigma CHR-P, però, ha avuto inizio a Melbourne, grazie al gruppo di lavoro di McGorry, Young e colleghi. A partire dagli anni ’90, prima definirono le caratteristiche della popolazione ad alto rischio di psicosi introducendo il concetto di *At-Risk Mental State*, ossia “stato mentale a rischio”, e successivamente operazionalizzarono i criteri UHR creando uno strumento specifico per l’assessment chiamato Comprehensive Assessment of At-Risk Mental state (CAARMS) (Young, 2005). Con qualche anno di ritardo, a Yale negli Stati Uniti, McGlashan e colleghi iniziarono e portarono avanti parallelamente un lavoro simile, operazionalizzando criteri quasi sovrapponibili a quelli individuati da McGorry (gli americani parlano di stato/criteri CHR) e creando a loro volta un’intervista semi-strutturata chiamata Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS, Miller et al., 2003), la quale include la Scale of Prodromal Symptoms (SOPS, Miller et al., 2003) (McGlashan, 2010). Successivamente le ricerche in questo ambito sono continuate e si sono accumulati ulteriori dati, che hanno permesso di migliorare la caratterizzazione degli stati mentali a rischio e di sostenere la possibilità di intervento anche in quei pazienti che

non soddisfano ancora i criteri per una diagnosi di psicosi (Andreou et al., 2019; Fusar-Poli et al., 2013; Lieberman et al., 2019; O'connor, 2013).

Si sono quindi cominciati ad usare vari termini, sigle e strumenti differenti, anche a seconda dell'area geografica: CHR-P principalmente negli USA, mentre UHR in Europa e Australia; il termine prodromo purtroppo rimane il più usato pur essendo il meno adatto (Correll et al., 2010). Ciò che mi preme evidenziare, per fare chiarezza, è che tutti questi termini diagnostici fanno riferimento ad una “popolazione costituita da individui richiedenti aiuto, identificati usando strumenti di misura affidabili, a rischio di sviluppare un disturbo psicotico” (O'connor, 2013).

1.1.3 I sintomi di base

Non descriverò i sintomi di base in modo approfondito, dato che il lavoro di ricerca alla base di questa tesi non li ha presi in considerazione, credo però che dare una loro definizione generale possa aiutare a costruire una visione d'insieme e quindi a comprendere meglio una condizione complessa ed eterogenea come quella di rischio psicotico, che molto spesso inizia il suo sviluppo attraverso sintomi molto poco chiari ed evidenti.

Una definizione piuttosto chiara dei BS la forniscono Thompson e Broome (2022): si tratta di un approccio che descrive sottili disturbi nei processi mentali, descrivibili come “impercettibili, sottili e subclinici disturbi relativi a qualsiasi tipo di processo mentale [...] che sono auto-sperimentati con piena e immediata consapevolezza rispetto alla loro natura anormale” (Thompson & Broome, 2022,p. 60).

Dunque sono due le caratteristiche chiave: vengono esperiti a livello soggettivo (spesso non sono direttamente osservabili dall'esterno) e con piena consapevolezza. Inoltre, sebbene possano avere un andamento fluttuante in gravità e frequenza, sono “qualitativamente nuovi” per il paziente, che li sperimenta come un cambiamento nel proprio funzionamento, pur mantenendo le proprie capacità di coping (Schultze-Lutter, 2016).

Tra i criteri dei BS ci sono: interferenza del pensiero, blocco del pensiero, perseverazione del pensiero, derealizzazione, idee di riferimento, difficoltà nel discriminare fantasia da ricordi o idee da percezioni, disturbi della percezione visiva (come ipersensibilità alla luce o visione offuscata), disturbi della percezione uditiva (come ipersensibilità uditiva), difficoltà nell'espressione e nella ricezione del discorso, disturbi del pensiero astratto, difficoltà nel dividere l'attenzione (Schultze-Lutter, 2016).

Una vignetta clinica che potrebbe aiutare a comprendere meglio di cosa si stia parlando è quella di Claire:

Claire è una studentessa di 17 anni. Nelle scorse settimane ha sperimentato sintomi dall'intensità crescente che si presentavano almeno una volta a settimana. Mentre legge un libro, ad esempio, ha notato che non riesce più a comprendere le parole e i passaggi bene come una volta e ha bisogno di rileggerli. Ha anche difficoltà nel trovare le parole giuste e metterle in ordine per creare frasi con un significato. A volte perde il filo del pensiero o la sua mente è invasa da pensieri apparentemente insignificanti, che le rendono impossibile concentrarsi. I colori degli oggetti le sembrano più brillanti e sente che non può sempre fidarsi sulle sue percezioni della distanza o del movimento, per esempio a volte pensa che gli oggetti siano in movimento anche se in realtà non lo sono. Inoltre, a volte ha l'impressione che le persone stiano parlando di lei o la stiano guardando, anche se allo stesso tempo sa che non è effettivamente possibile. Claire ha chiesto ai suoi familiari e ai suoi amici se sembra strana o diversa dal solito, ma loro non hanno osservato nessun cambiamento (Andreou et al., 2019).

Gli studi sui BS sono ancora limitati, tuttavia le prime evidenze sembrano mettere in luce una loro associazione con alterazioni di tipo neurobiologico, oltre che a tassi di conversione e di mantenimento al lungo termine maggiori rispetto a quelli dei criteri UHR. Sulla base di questi dati si è ipotizzato che i BS siano in grado di individuare la psicosi più precocemente rispetto a questi ultimi, che sono stati sviluppati esplicitamente per individuare il disturbo nei 12 mesi precedenti l'esordio (Thompson & Broome, 2022, p.75).

Infine, rispetto la possibilità di individuare i BS nell'assessment, lo strumento più utilizzati è la Schizophrenia Proneness Instruments, sviluppata sia nella versione per

adulti (SPI-A) che nella versione per bambini e giovani, la Schizophrenia Proneness Instrument – Child and Youth (SPI-CY) (Thompson & Broome, 2022, p. 61).

1.1.4 I criteri UHR

La condizione CHR-P presenta una natura estremamente pleiotropica, i ricercatori la descrivono in generale come una sindrome caratterizzata dall'evolvere di sintomi positivi attenuati, sintomi negativi e compromissione funzionale, che comporta un sostanziale rischio di transizione in psicosi conclamata in un periodo di tempo relativamente breve (Woods et al., 2009). Inoltre, come già riportato, riguarda esclusivamente individui *help seeking*.

Di seguito sono riportati più nello specifico i criteri individuati:

- A) Età tra i 15 e i 30 anni
 - B) Ricerca di aiuto presso un servizio di salute mentale
 - C) Appartenenza ad almeno uno dei seguenti tre gruppi:
 - 1) Gruppo con rischio di tratto e di stato.
 - 2) Gruppo con sintomi psicotici attenuati (APS).
 - 3) Gruppo con sintomi psicotici brevi, limitati e intermittenti (BLIPS)
- (Thompson & Broome, 2022).

Nello specifico:

- 1) Il primo criterio si riferisce alla *Genetic Risk and Deterioration Syndrome* (GRD), condizione in cui il rischio è dato dalla combinazione di due tipi di vulnerabilità:
 - Un rischio di tratto, ossia un rischio genetico dato da una diagnosi di disturbo schizotipico di personalità o dall'avere un parente di primo grado con storia di disturbo psicotico.
 - Un rischio di stato, cioè un significativo deterioramento del funzionamento e dello stato mentale (Andreou et al., 2019; Rutigliano et al., 2016b; Thompson & Broome, 2022).

- 2) Il criterio APS riguarda tutti i giovani individui con sintomi psicotici positivi attenuati, ovvero sintomi sottosoglia per intensità e/o frequenza. Ciò significa che non si presentano con una frequenza tale per portare ad una diagnosi di schizofrenia, inoltre sintomi come allucinazioni e deliri si verificano in presenza di un esame di realtà più o meno intatto. Ancora una volta credo che per aiutare nella comprensione possa essere utile inserire un esempio clinico:

Anna ha 16 anni e ha abbandonato la scuola superiore. Sua madre ha fissato un appuntamento presso un servizio per la psicosi precoce dopo aver cercato informazioni online sui sintomi di sua figlia. Anna riporta di vedere volti e ombre e di sentire passi sulle scale, così come voci che bisbigliano il suo nome, quasi ogni giorno negli ultimi 6 mesi. Lei è consapevole che le sue esperienze non sono reali; inizialmente non ne era certa, ma poi ha provato a registrare quello che vedeva e sentiva con lo smartphone, così ha capito che non lo erano. In ogni caso la fanno spaventare e non riesce a dormire la notte. Quando le viene chiesto quale pensa sia la causa delle sue percezioni risponde 'deve esserci qualcosa di sbagliato nella mia testa'. Le è stata prescritta quietapina tre settimane fa, ma non ha notato nessun miglioramento.

Anna ha lasciato la scuola a 15 anni dopo essere stata bocciata due volte. Da allora ha svolto un paio di lavori part-time. Nei mesi scorsi ha passato la maggior parte del tempo a casa guardando la TV e dormendo. Sua madre riporta che da un paio di anni si è ritirata, diventando polemica e oppositiva; sembra non importarle più nulla e a fatica parla con i suoi genitori. La ragazza descrive un crescente senso di mancanza di speranza e di valore; nelle scorse settimane ha spesso pensato al suicidio ma non ha mai provato a farsi del male (Andreou et al., 2019).

Nel caso di Anna sono presenti allucinazioni sia visive che spaziali, ma allo stesso tempo la ragazza mantiene un sufficiente esame di realtà per metterle in discussione; nonostante ciò, la preoccupano molto e influiscono negativamente sul sonno. Questo ovviamente è solo un caso esemplificativo, è importante tenere a mente che si sta parlando di condizioni che sono soggette ad una estrema variabilità, sia intra che interpersonale.

- 3) Il terzo criterio riguarda i pazienti che presentano i cosiddetti BLIPS: episodi psicotici in piena regola (con completa perdita dell'esame di realtà) che vanno incontro a remissione spontanea in un breve periodo di tempo.

Ecco l'ultima vignetta clinica:

Mike, un apprendista carpentiere diciannovenne senza alcuna storia psichiatrica pregressa, è stato inviato, dal suo medico di base, per un assessment psichiatrico urgente dopo aver ricevuto una multa per evasione fiscale. Mike riporta di essere fuggito di casa tre giorni fa perché pensava di essere perseguitato. Dopo aver visto un estraneo sull'autobus, che era apparso nel suo posto di lavoro per incontrare la sua manager due giorni prima, ha cominciato a notare le persone per strada, e a pensare che lo stessero seguendo e che stessero parlando di lui. Si è sentito spaventato, specialmente dopo aver visto un carro funebre passare, quindi è andato alla stazione, è salito sul primo treno in partenza e ha passato tre giorni viaggiando. È tornato a casa quando ha cominciato a sentirsi nuovamente al sicuro. Al momento dell'assessment, una settimana dopo gli eventi, Mike non riporta nessuna idea di riferimento o deliri persecutori. Descrive le sue precedenti idee come 'assurde' ed era preoccupato di diventare pazzo, così ha acconsentito ad una valutazione diagnostica completa. Ha riferito di fumare Cannabis abbastanza regolarmente, circa una o due volte a settimana, ma non la settimana precedente agli eventi. Dalla sua storia psichiatrica e familiare, dagli esami fisici e dalla valutazione neuropsicologica non sono emersi altri elementi rilevanti (Andreou et al., 2019).

Per quanto riguarda l'individuazione degli stati CHR-P e la loro valutazione, come già accennato, al momento gli strumenti di l'assessment più utilizzati sono due interviste semi-strutturate, la cui somministrazione può essere eseguita solo da clinici con un training adeguato: la CAARMS e la SIPS. Entrambe sembrano identificare outcome simili, presentano simili tassi di transizione e di prevalenza e hanno mostrato performance psicometriche comparabili (Fusar-Poli, Carpenter, et al., 2014; Salazar de Pablo et al., 2021). Le due interviste presentano delle differenze nell'operazionalizzazione dei criteri, ma il loro sostanziale accordo diagnostico fa sì che questo non abbia importanti conseguenze a livello pratico (Andreou et al., 2019).

1.1.5 Epidemiologia, validità predittiva, outcome e caratteristiche dello stato CHR-P

Attualmente si sa ancora poco circa la prevalenza della sindrome di rischio psicotico nella popolazione generale: una meta-analisi pubblicata lo scorso anno indica una prevalenza media dell'1,7% (95% intervallo di confidenza (C.I.) = 1,0% - 2,9%), dato in linea con la prevalenza puntuale dei disturbi psicotici (0,389%); gli autori stessi però sottolineano come i risultati degli studi a cui hanno fatto riferimento sono piuttosto contrastanti. Questa difficoltà nel valutare la prevalenza nella popolazione generale è data, tra le altre cose, anche dal fatto che i criteri UHR sono stati sviluppati esclusivamente per l'assessment in individui help-seeking e popolazioni cliniche (Salazar de Pablo et al., 2021).

Nei campioni clinici, invece, la prevalenza è risultata essere di circa il 19,2% (95% C.I.= 12,9% - 27,7%), più di dieci volte quella riscontrata nella popolazione generale, confermando la specificità dei criteri UHR per la popolazione clinica. I risultati, in generale, sono coerenti con le attuali conoscenze empiriche: la prevalenza delle psicosi corrisponde circa al 22,9% (0.389 / 1,7) dei casi CHR-P stimati nella popolazione generale, dato che grossomodo corrisponde alle stime di transizione nei pazienti CHR-P (a due anni il rischio psicosi è circa del 20%) (Salazar de Pablo et al., 2021). Un'ultima considerazione: si è già evidenziato che la prevalenza nella popolazione generale è bassa mentre quella nella popolazione clinica è relativamente alta. Questo, secondo de Pablo e collaboratori (2021), potrebbe indicare che spesso la condizione di rischio passa inosservata agli occhi dei clinici non specializzati.

Rispetto i tassi di transizione la meta-analisi più recente (de Pablo et al., 2021) riporta i seguenti rischi cumulativi di transizione alla psicosi:

FOLLOW- UP (ANNI)	RISCHIO CUMULATIVO DI TRANSIZIONE ALLA PSICOSI (95% C.I.)
0,5	0,09 (0,07 – 0,010)
1,0	0,15 (0,13 – 0,16)
1,5	0,19 (0,17 – 0,22)
2,0	0,20 (0,17 – 0,22)
2,5	0,25 (0,21 – 0,29)
3,0	0,25 (0,22 – 0,29)
4,0	0,26 (0,23 – 0,30)
>4,0	0,28 (0,20 – 0,37)

Tabella 1: Rischi cumulativi di transizione alla psicosi nella popolazione CHR-P

Il livello di rischio quantificato, come si può notare, aumenta dal 9% a 6 mesi al 25% a 3 anni, fino ad arrivare al 26% al quarto anno di follow-up. Il picco di rischio si presenta dunque tra il terzo e quarto anno. Inoltre, i risultati hanno rivelato che il rischio continua lentamente ad aumentare fino ad arrivare al 35% a 10 anni. I tassi di transizione sono dunque più alti nei primi mesi dall'assessment CHR, con l'80% delle transizioni che avvengono entro i primi 2 anni.

Fusar-Poli (2014, 2020) e de Pablo (2021) fanno notare anche i seguenti aspetti:

- l'età media dei campioni è circa 20 anni (in generale si va dai 12 ai 49 anni), a dimostrazione del fatto che il paradigma si basa soprattutto sulla popolazione giovane-adulta; tuttavia, come vedremo, l'età non risulta essere un forte moderatore del rischio, che appare abbastanza sovrapponibile per bambini, adolescenti e adulti.
- Vi è una maggiore prevalenza di maschi (circa il 58%), in linea con la maggiore presenza di disturbi psicotici nella popolazione maschile.
- Individui con BLIPS mostrano un maggior rischio di transizione, soprattutto se i sintomi sono ricorrenti o associati ad aspetti gravemente disorganizzanti.
- La popolazione CHR-P presenta un'alta percentuale di disturbi in comorbidità, per lo più disturbi depressivi (41%), d'ansia (15%) e da uso di sostanze (25%). Una percentuale significativa (44%) riporta uno o più diagnosi di disturbo di personalità.

Nel 66% dei casi viene rilevata ideazione suicidaria, il 49% riferisce autolesionismo e il 18% tenta il suicidio.

- Il 73% delle transizioni porta allo sviluppo di disturbo schizofrenico, percentuale circa 6 volte più grande rispetto all'11% relativo allo sviluppo di psicosi affettive e al 16% relativo ad altre psicosi.
- Non sono presi in considerazione i sintomi negativi, nonostante la loro manifestazione e nonostante i dati sembrino indicare una loro influenza in negativo, sia rispetto il funzionamento del paziente sia rispetto la prognosi (Rutigliano et al., 2016b).

Una considerazione prognostica importante riguarda il diverso rischio nei tre sottogruppi CHR-P. A distanza di 48 mesi dalla valutazione, il rischio cumulativo di transizione è:

- Del 38% per il gruppo BLIPS.
- Del 24% per il gruppo APS.
- Del 8% per il gruppo GRD (quest'ultimo non è maggiore di quello rilevato nei gruppi di controllo help seeking non CHR-P).

Tuttavia, altri autori non hanno riscontrato differenze a lungo termine tra i tre gruppi per gravità, funzionamento e outcome diversi da disturbi nello spettro schizofrenico (McHugh et al., 2018).

Un'altra associazione riscontrata è quella tra maggiore gravità e durata dei sintomi (sia APS che BLIPS) e aumento del rischio di transizione, indicando la necessità di un intervento tempestivo. L'approccio "aspetta e osserva", quindi, dal punto di vista clinico, non è assolutamente da sostenere (Thompson & Broome, 2022, pp. 258) tantopiù se si considera che le traiettorie sfavorevoli (sviluppo di psicosi, ricadute, assenza di remissione) rappresentano il 57,1% (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Polari et al., 2018).

Altro aspetto cruciale riguarda il fatto che circa 2/3 della popolazione CHR-P sembra non sviluppare un disturbo psicotico conclamato (che riguarda meno del 40% dei soggetti). Questo però non implica necessariamente una prognosi favorevole: in generale

la maggior parte dei pazienti CHR-P che non va incontro a transizione (CHR-NT) non riesce a raggiungere una completa recovery clinica e funzionale, mantenendo uno stato di deterioramento generale e presentando almeno una diagnosi clinica (circa il 68%), principalmente disturbi dell'umore e d'ansia. Almeno un terzo degli individui CHR-NT, dunque, pur non sviluppando alcun tipo di disturbo, rimane nella condizione CHR-P anche a lungo termine, continuando a presentare bassi livelli di funzionamento psicosociale (Andreou et al., 2019; Beck et al., 2019).

Infine, si devono considerare anche i tassi di remissione: a due anni sembrano corrispondere circa al 46% (Beck et al., 2019; Simon et al., 2013). Questi pazienti CHR-NT riescono ad iniziare il percorso di recovery ed uscire dallo stato di rischio, purtroppo però la maggior parte di loro continua ad avere livelli di funzionamento inferiori al gruppo di controllo non psichiatrico. Per molti, quindi, le difficoltà continuano a persistere, anche se con un impatto negativo inferiore rispetto a chi mantiene la diagnosi CHR-P (Beck et al., 2019; Fusar-Poli et al., 2013).

Rispetto le caratteristiche cliniche e sociodemografiche, il campione CHR-P risulta molto eterogeneo e servono ancora ulteriori indagini per ottenere un profilo di rischio più definito. Si può però notare una preponderanza di individui giovani, in maggioranza maschi, la cui sintomatologia spesso è riconducibile agli APS che, rispetto ai controlli, si associa a compromissione del funzionamento sociale e di ruolo, e diminuzione della qualità di vita (Quality of Life, QoL). In più è significativa la presenza di ideazione suicidaria, autolesionismo e tentativi di suicidio. A livello cognitivo possono essere presenti lievi deficit, sembrano rilevanti le difficoltà nelle funzioni esecutive e nell'apprendimento verbale; la cognizione sociale sembra essere predittiva dell'outcome funzionale e deficit più severi di memoria di lavoro e fluenza verbale sembrano maggiormente presenti in chi successivamente sviluppa psicosi (Fusar-Poli et al., 2013, 2020; Thompson & Broome, 2022).

Quello appena riportato è un profilo indicativo, non si è ancora stati in grado di individuare fattori di rischio e prognostici specifici. Questo è uno degli aspetti che ha portato ad un crescente interesse nel tentativo di identificare biomarker strumentalmente rilevabili (quindi oggettivi) di tipo neurofisiologico e strutturale che possano darci indicazioni rispetto presenza di un processo fisiopatogenetico sottostante al quadro sintomatologico. Anche in questo campo la ricerca si è scontrata con un'eterogeneità

significativa della popolazione, con la difficoltà di ottenere campioni abbastanza numerosi e con un'enorme variabilità dei risultati che al momento impedisce di ottenere chiare indicazioni (Thompson & Broome, 2022, pp 167 - 177). Attualmente quello che si può affermare è che le indagini hanno evidenziato, coerentemente con il deterioramento clinico, la natura progressiva delle alterazioni, le quali in linea generale comporterebbero:

- Ampliamento dei ventricoli laterali e dello spazio subaracnoideo.
- Riduzione volumetrica della materia grigia soprattutto in regioni specifiche come il giro ippocampale destro e il talamo.
- Riduzione dell'attività in aree frontali e parietali.
- Disfunzioni nei sistemi dopaminergici e del glutammato, molto probabilmente implicati nel processo patogenetico.

Si è visto che la perdita di materia grigia, riportata nel secondo punto, non è dovuta a morte cellulare, ma sembra essere legata ad un eccessivo pruning sinaptico e alla riduzione di connettività sinaptica. Studi genetici hanno rilevato un'up-regolazione di alcuni geni che controllano l'attivazione della microglia: un aumento del loro funzionamento potrebbe portare alla fagocitosi delle sinapsi. Una potenziale spiegazione alle alterazioni potrebbe quindi essere legata al link tra sistema immunitario e microglia:

la possibilità che le interazioni neurone-microglia a cascata possano causare eccessivo pruning sinaptico, attivando la microglia durante l'adolescenza, offre un potenziale meccanismo di spiegazione per l'età di esordio, l'espressione sintomatologica, il cambiamento nel volume cerebrale e la perdita di sinapsi (Lieberman et al., 2019).

Le atipicità elencate poco prima assomigliano a quelle della psicosi ma sono di minore portata; questo aspetto è coerente con il concetto di stato di rischio. Tuttavia, per il momento, la loro capacità predittiva rimane insufficientemente affidabile. In ogni caso, a prescindere dal loro utilizzo come biomarker, la loro analisi sta permettendo di sviluppare modelli esplicativi più complessi. Basandosi su quanto si sa dei processi di eliminazione sinaptica e di alterazione dell'equilibrio eccitatorio-inibitorio tra i sistemi del glutammato e del GABA, questi modelli mirano a integrare gli aggiustamenti dei circuiti neurali con

l'alterazione del neurosviluppo. Tutto questo considerando che la suscettibilità genetica è sempre in relazione a fattori di tipo ambientale che ne modulano l'espressione (Fusar-Poli et al., 2020; Lieberman et al., 2019).

1.1.6 Modello clinico stadiale e ridefinizione della schizofrenia in una prospettiva evolutiva

Col progredire della ricerca, si è resa sempre più evidente la necessità di sviluppare approcci alla diagnosi e all'intervento per i pazienti CHR-P basati su modelli evolutivi dinamici e complessi (Thompson & Broome, 2022, pp. 403). È stata infatti definitivamente superata la visione secondo la quale nei disturbi psicotici sarebbero coinvolti principalmente processi che avvengono nei primi anni dell'età adulta (de Berardis et al., 2021b) e si è arrivati a definire la loro evoluzione naturale così come viene mostrata dalle Figure 1 e 2.

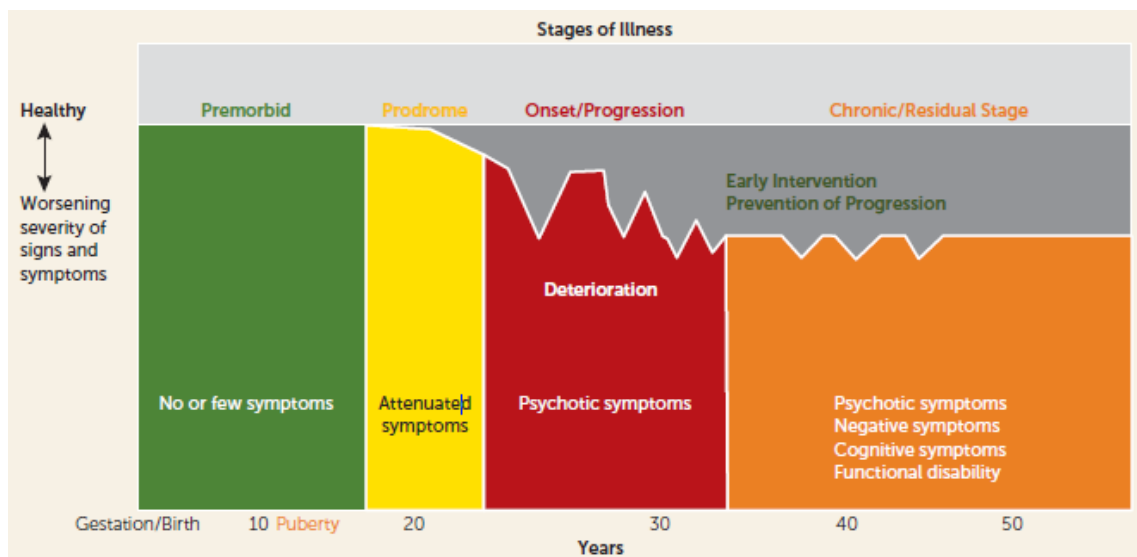
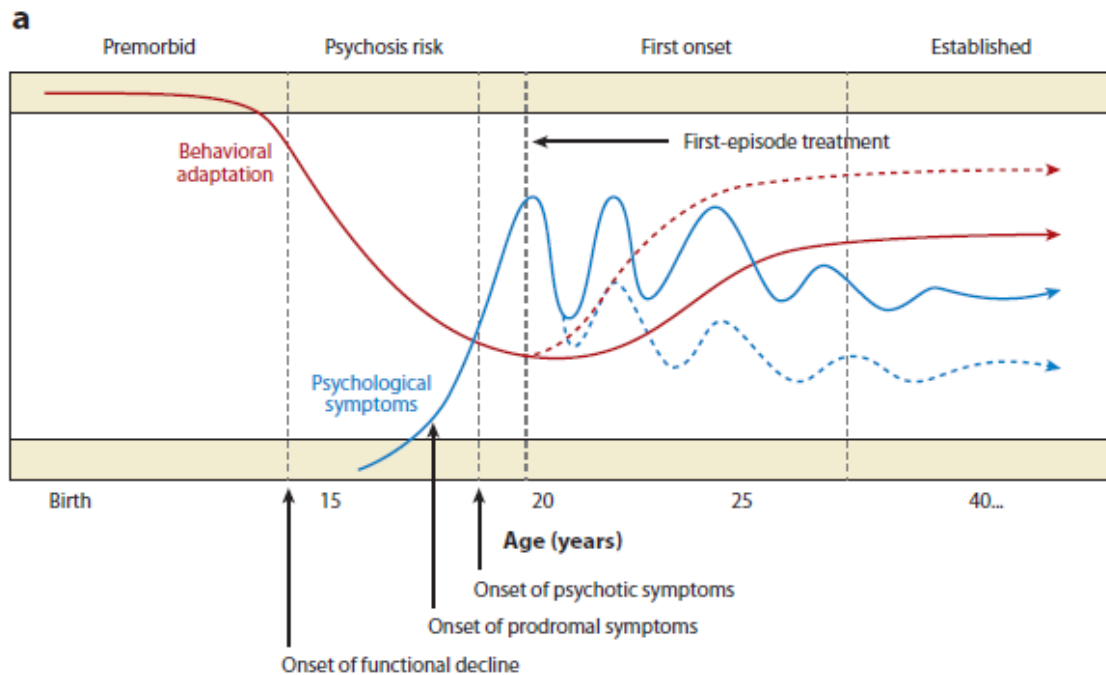


Figura 1: Storia naturale della schizofrenia e logica del riconoscimento precoce e degli interventi. Gli stadi pre-sindromici sono quello premorbo e quello prodromico; Gli stadi sindromici includono l'esordio del primo episodio psicotico e continuano attraverso fasi progressive. L'obiettivo del trattamento nelle prime fasi di malattia, all'esordio o precedentemente, è quello di prevenire l'episodio psicotico o diminuirne la durata, riducendo le ricadute e limitando il declino progressivo nel funzionamento (deterioramento) che avviene nelle fasi sindromiche e procura effetti cronici (Lieberman et al., 2019; Lieberman & First, 2018).



Osservando i grafici si possono notare alcuni aspetti importanti:

- 1) Comparare la suddivisione in *fasi* di *tutta* l'evoluzione del disturbo unita ad alcune indicazioni relative ai *trattamenti*.
- 2) L'asse X, che indica gli anni e quindi l'evoluzione dal punto di vista temporale, inizia *dalla nascita*, se non addirittura dall'età gestazionale.

Il punto numero uno è la diretta conseguenza degli studi riguardanti gli stati CHR-P e dell'ottimismo rispetto la possibilità di prevenire l'esordio: una volta approfondite le caratteristiche degli stati di rischio e delle fasi prodromiche si doveva trovare un modo chiaro per definire l'evoluzione del disturbo e, in base a questa, specificare le modalità di intervento più adatte. Questo è stato fatto applicando alla psicosi il modello clinico stadiale della medicina (McGorry, 2007; McGorry et al., 2007; Thompson & Broome, 2022, pp 403). Questo modello si applica molto bene a quei disturbi potenzialmente gravi che, se non trattati, potrebbero progredire fino ad arrivare a stati potenzialmente cronici, come la schizofrenia, dato che consente di definire la progressione della malattia e il punto

in cui un individuo si colloca lungo il suo continuum (P. D. McGorry, 2007; P. D. McGorry et al., 2007). Questo continuum è suddiviso nei seguenti stadi (Fusar-Poli et al., 2013; Raballo & Larøi, 2009; Thompson & Broome, 2022, pp.403):

- Stadio 0: *Fase asintomatica premorbosa. Nessun sintomo.*
Non si nota deterioramento psicosociale, sono presenti solamente vulnerabilità di tratto e fattori di rischio
- Stadio 1a: *Precoce stato mentale a rischio psicosi. Emergono distress e ricerca di aiuto. Non sono ancora soddisfatti i criteri per una diagnosi.*
Si sviluppano esperienze soggettive anomale (momenti transitori di depersonalizzazione, disturbi del pensiero auto-percepiti, difficoltà di concentrazione e attenzione, disturbi nel flusso di coscienze), compare un iniziale calo del funzionamento psicosociale insieme alla riduzione della QoL.
- Stadio 1b: *Stato mentale a rischio psicosi tardivo (ARMS). Sono presenti sintomi attenuati (sottosoglia) del disturbo.*
Compaiono sintomi attenuati, APS (ad esempio un senso predelirante di cambiamento del senso di sé e del mondo, aumento della sospettosità, allucinazioni sottosoglia transitorie) e/o BLIPS.
- Stadio 2: *FEP (first episode of psychosis). Transizione e sviluppo del disturbo clinicamente diagnosticabile.*
Fase psicotica con sintomi pienamente sviluppati persistenti.
- Stadio 3: *Disturbo persistente o ricorrente, Schizofrenia.*
- Stadio 4: *Disturbo cronico, resistente al trattamento.*

La Figura numero 3 illustra queste fasi.

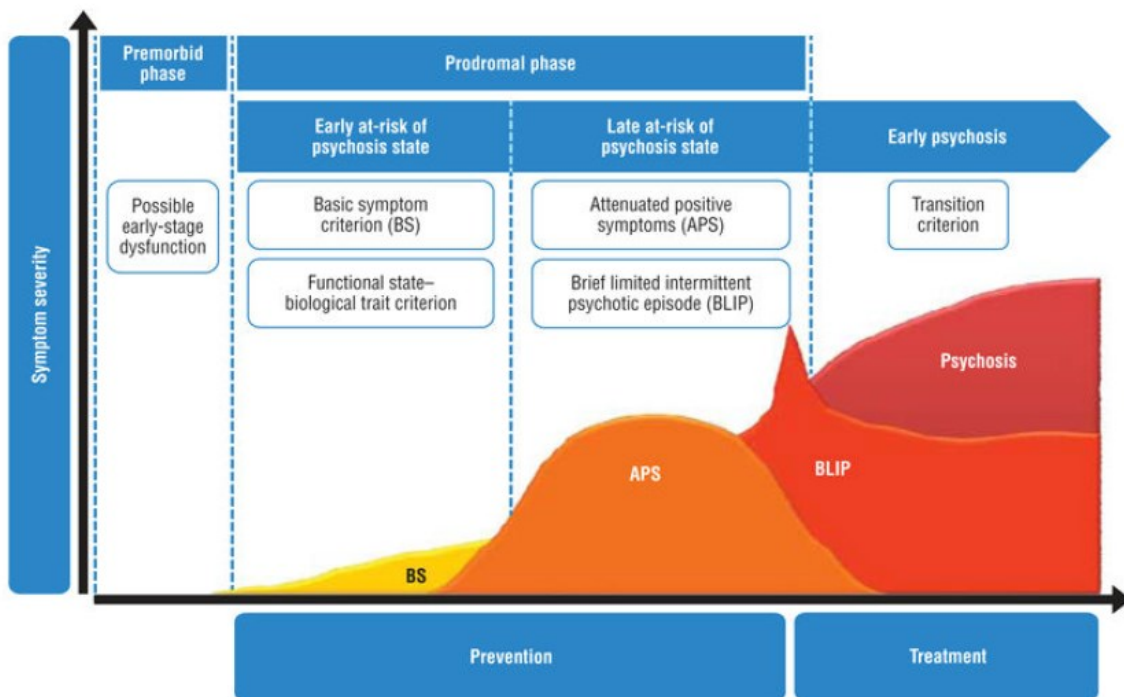


Figura 3: modello clinico stadiale dello sviluppo della psicosi a partire dallo stato ARMS. Più alto è il valore sull'asse y maggiore è la severità dei sintomi (Fusar-Poli et al., 2013).

È importante notare che nella creazione di questo continuum sono stati utilizzati tutti i criteri (BS, APS, BLIPS) utili alla definizione dello stato CHR-P. La sequenza con cui spesso compaiono, confermata dalle evidenze, è risultata essere la seguente:

SINTOMI NON SPECIFICI → BS → APS → BLIPS (Schultze-Lutter, 2016).

Gli studi di neuroimaging hanno poi supportato l'uso del modello stadiale mostrando che i cambiamenti cerebrali avvengono in modo molto graduale attraverso le diverse fasi (Thompson & Broome, 2022, pp. 403): non si tratta un drastico cambiamento quindi, ma di una lenta progressione attraverso diversi stadi.

Infine, credo sia utile notare un altro aspetto: il modello, ponendo l'attenzione su dove si situa il soggetto lungo l'evoluzione del fenotipo clinico, va oltre la diagnosi categoriale prendendo in considerazione *tutte* le possibili espressioni che possono precedere l'esordio psicotico, senza però dare per scontata la progressione verso fasi più gravi. Questo perché, da un lato, si è visto che le primissime espressioni di rischio sono molto aspecifiche (come lievi difficoltà attentive o un abbassamento dell'umore) e possono essere indicative anche di altri disturbi, dall'altro, come scritto nei paragrafi precedenti, non c'è un solo

potenziale outcome (la transizione) ma ce ne sono diversi (mantenimento dello stato CHR-P senza transizione, recovery, sviluppo di disturbi di altro tipo). In altre parole, si è notato che:

- a) Le precoci espressioni dei disturbi mentali nella popolazione giovane molto spesso formano un mix sintomatologico molto eterogeneo.
- b) Lo stato CHR-P non è caratterizzato solo da continuità omotipica, ma anche da continuità eterotipica. Sebbene gli studi su outcome diversi dalla transizione siano molto pochi, questo aspetto non può essere dimenticato (Beck et al., 2019).

Sulla base di questi motivi, alcuni autori hanno cominciato ad affermare che lo stato CHR-P potrebbe essere considerato una sindrome generale di distress mentale, composta da espressioni sub-diagnostiche aspecifiche che possono predire diversi outcome. Si tratterebbe quindi di “uno stato che indica un rischio transdiagnostico pluripotente e un bisogno di cura clinica, piuttosto che un semplice marker di rischio per la psicosi” e per questo si dovrebbe trasformare il modello stadiale dello sviluppo di psicosi in un modello psicopatologico generale (Fusar-Poli, Yung, et al., 2014; McHugh et al., 2018; Thompson & Broome, 2022, pp. 399-406). Attualmente è chiaro che i fenotipi clinici precoci di un ampio range di disturbi sono indifferenziati, con sintomi diversi interconnessi e sovrapposti tra loro, tuttavia l’ipotesi secondo la quale gli stati CHR-P possono essere usati per prevedere lo sviluppo di disturbi non psicotici non è ancora supportata dalla ricerca; i criteri, infatti, per il momento risultano essere specifici solamente per il rischio di psicosi e non adatti ad altri tipi di disturbo (Lee et al., 2018; Thompson & Broome, 2022, pp. 400-405).

Ovviamente tutto questo può fornire indicazioni preziose per quanto riguarda l’attuazione di interventi specifici, sia in ottica terapeutica che preventiva, per ciascuno stadio e per il livello di rischio di un soggetto. Non bisogna dimenticare che il paradigma ARMS ha le sue radici proprio nell’ottimismo riguardo la possibilità di prevenire l’esordio o migliorarne le conseguenze sul funzionamento. Forse queste considerazioni al momento possono sembrare superflue, però credo che, quando più avanti descriverò la *network analysis*, potranno tornare utili per comprendere l’applicazione del concetto di network alla psicopatologia.

Ora possiamo proseguire con l'approfondimento della seconda osservazione fatta relativamente all'evoluzione dei disturbi nello spettro schizofrenico. Gli studiosi sottolineano come, nonostante il loro esordio si collochi in generale tra i 20 e i 25 anni, lo sviluppo di questi disturbi abbia inizio sin dall'età gestazionale. Ciò ci mette di fronte ad una considerazione fondamentale per questa tesi: ad oggi, l'ipotesi eziopatogenetica più accreditata considera la schizofrenia un disturbo del neurosviluppo (de Berardis et al., 2021b). Con il tempo, il costrutto di schizofrenia è stato rivisitato e oggi viene descritto come una condizione che prevede iniziali alterazioni neurocognitive molto precoci, le quali gradualmente diventano sempre più evidenti fino ad arrivare all'adolescenza, periodo di massima riorganizzazione del sistema nervoso e conseguente aumento della velocità di deterioramento neurologico, cognitivo e funzionale (di Cesare, 2018). Il disturbo schizofrenico come diagnosi categoriale classica, quindi, non è altro che l'esito di una traiettoria di sviluppo che deve fare i conti con alterazioni cerebrali presenti sin dalle primissime fasi di vita del bambino. Infatti, è vero che, al contrario dei disturbi nello spettro dell'autismo ad esempio, gli effetti più evidenti cominciano ad osservarsi soprattutto dall'adolescenza, ma gli studi epidemiologici hanno confermato che i classici sintomi cognitivi delle psicosi (come deficit nella cognizione sociale, nelle capacità cognitive più complesse, nelle funzioni esecutive, nella ricezione del linguaggio e difficoltà scolastiche) generalmente sono presenti in forma più lieve sin dalle prime fasi evolutive (Thompson & Broome, 2022, pp 143-144). Per quanto riguarda la fisiopatologia neuroevolutiva, purtroppo le ricerche al momento non sono riuscite a fornire chiare indicazioni e questa rimane poco conosciuta (Thompson & Broome, 2022, pp. 143); in ogni caso si è capito che il grado di rischio è legato ad un meccanismo polifattoriale, per il quale una vulnerabilità genetica interagisce durante tutto lo sviluppo con i fattori provenienti dall'ambiente (de Berardis et al., 2021b; di Cesare, 2018). Nello specifico, secondo il modello a doppio colpo:

le regioni parietari risulterebbero più vulnerabili ai trigger ambientali (traumi, uso di sostanze, infezioni, neglect, isolamento sociale ecc.) mentre al tempo stesso le regioni frontali potrebbero essere più soggette ad alterazioni genetiche, con conseguenti deficit nel funzionamento esecutivo (de Berardis et al., 2021b).

Ora, fatte queste considerazioni nell'ambito del neurosviluppo, penso ci si possa chiedere: ma cos'hanno a che fare con il paradigma CHR-P? perché sono state inserite in questo punto? Ecco, per concludere questo paragrafo ed introdurre il successivo, vorrei far notare che tutti i dati e tutte le informazioni riportate fino a questo punto riguardano sì una popolazione giovane, ma non così tanto: per molto tempo ci si è concentrati su campioni di giovani-adulti, al massimo tardo-adolescenti e il paradigma CHR-P si basa sulle loro caratteristiche. Solo negli ultimi anni stanno aumentando gli studi che indagano gli stati di rischio in bambini e adolescenti. Si intuisce facilmente che questo gap di informazioni costituisce un problema se, come riportato poco sopra, si sta studiando l'evoluzione di un disturbo che ha origine da alterazioni precocissime e le cui manifestazioni emergono in modo graduale. Tutto è piuttosto sorprendente in senso negativo; non sembra quasi un controsenso?

La risposta alle domande precedenti, quindi, è la seguente: è importante considerare il neurosviluppo poiché, ragionare in ottica di traiettorie evolutive relativamente alla schizofrenia, è stato fondamentale per spostare l'attenzione delle indagini a fasi di sviluppo precedenti, e questa tesi ha il suo focus proprio su queste ultime.

1.2 APPLICAZIONE DEL COSTRUTTO CHR-P IN ETÀ EVOLUTIVA

1.2.1 Perché è così importante considerare l'età dello sviluppo?

Abbiamo visto che l'emergere di stati psicotici non corrisponde solitamente a rapidi cambiamenti ma, al contrario, è caratterizzato da una costellazione di fattori che si "distribuiscono" lungo gli anni dello sviluppo. Nonostante questo, mancano ancora evidenze meta-analitiche sistematiche sullo stato CHR-P in età evolutiva, che, ricordiamolo, è stato sviluppato prevalentemente per campioni di giovani-adulti (per i quali la sua significatività è ormai riconosciuta) (Raballo & Larøi, 2009). Questa mancanza costituisce un aspetto molto critico da diversi punti di vista, basti pensare ad esempio che tipicamente le psicosi ad esordio precoce (EOP), ovvero quelle psicosi con esordio precedente ai 18 anni, hanno una prognosi peggiore e necessiterebbero di un

intervento tempestivo prima della piena manifestazione sintomatologica, ma questo è reso molto complicato dalla limitatezza dei dati a disposizione, il che implica una minore accuratezza nella capacità di individuare, nominare e trattare i sintomi. Questa minore accuratezza può poi avere come conseguenze negative una sottostima del problema oppure un sovratrattamento (Schimmelmann et al., 2013b). Nella pratica quotidiana i clinici, infatti, anche quando sono a conoscenza del paradigma CHR-P, spesso non sanno bene come riconoscere questa condizione, quali indicazioni fornire ai pazienti e come impostare gli interventi. Le EOP, tra l'altro, rappresentano il 25% dei casi di schizofrenia, (Tor et al., 2018): una percentuale abbastanza significativa di pazienti che non potrebbero che trovare giovamento dal progresso degli studi in questi ambiti. Se davvero si vuole sfruttare il valore strategico del riconoscimento degli stati CHR-P, valore legato alla possibilità di intervenire precocemente e preventivamente, è chiaro che si necessitano studi che abbiano come target bambini e adolescenti, tantopiù che gli anni dello sviluppo rappresentano una finestra di opportunità critica per la prevenzione (Insel, 2010) e che, in questa fascia d'età, la presentazione delle psicosi differisce da quella tipica dell'età adulta.

1.2.2 Peculiarità dell'età evolutiva in relazione al costrutto CHR-P

Prima di proseguire nella descrizione delle caratteristiche della popolazione CHR-P in età evolutiva, occorre considerare il quadro generale in cui queste condizioni si possono presentare e i suoi limiti. Faccio questa premessa per due principali motivi:

- solo così si può dare un senso ai dati ricavati dalle ricerche e utilizzarli in modo critico come base per gli interventi.
- In questo modo si possono anche comprendere le difficoltà della ricerca in quest'ambito che hanno portato alla mancanza di informazioni. Conoscendole si potrà poi trovare un modo per gestirle al meglio.

Come sottolinea Simon (2016), occorre “considerare la gestalt, non solo l'approccio psicometrico”. Che cosa significa? Vorrebbe dire inserire i sintomi caratteristici del

quadro CHR-P in età infantile e adolescenziale all'interno di un framework più generale, dato proprio dalle conoscenze sulle fasi evolutive.

In particolare, l'età in cui i sintomi psicotici sottosoglia diventano più evidenti, l'adolescenza, spesso coincide con l'età di esordio della maggior parte dei disturbi: in altre parole rappresenta una potenziale fase di rischio per qualsiasi disturbo mentale, durante la quale non di rado si rileva una significativa sovrapposizione di sintomi lungo diversi spettri diagnostici (Simon, 2016). Tra questi sintomi si possono trovare: allucinazioni isolate, percezioni fisiche inusuali, paure ipocondriache, lamentele fisiche, depersonalizzazione o anche idee ossessivo-compulsive (Simon, 2016). Inoltre, queste manifestazioni sintomatologiche devono necessariamente essere messe in relazione alle finestre di riorganizzazione cerebrale, alle difese tipicamente utilizzate, alla necessità di gestire l'angoscia legata al conflitto evolutivo e, più in generale, a tutti quei cambiamenti e quelle sfide evolutive che l'adolescente si trova ad affrontare (di Cesare, 2018; Simon, 2016). Sono tutti aspetti specifici dell'età che possono implicare una vasta gamma di risposte anche disfunzionali, ma non necessariamente sono indice di un futuro sviluppo psicopatologico: è necessario ricordare che cambiamenti fisici e comportamentali, insieme a frequenti turbamenti affettivi, possono essere da attenzionare, ma rimangono assolutamente tipici (Simon, 2016). Insomma: il corso delle psicosi in bambini e adolescenti tende a essere diverso da quello degli adulti e appare caratterizzato da una maggiore eterogeneità, sia nelle caratteristiche sia negli outcome (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018).

È importante tenere a mente queste considerazioni per non formulare diagnosi errate in modo superficiale. Per esempio, un errore comune con gli adolescenti è ricollegare sempre allucinazioni isolate e sottosoglia (più frequenti che negli adulti) a un quadro schizofrenico: spesso sono transitorie, in discontinuità con le evoluzioni future, vengono riportate in una vasta gamma di disturbi non psicotici e di stati mentali (come quelli dissociativi nel disturbo da stress post-traumatico), dunque hanno un valore prognostico piuttosto limitato (Simon, 2016).

Altri elementi di criticità della ricerca CHR-P in età evolutiva sono rappresentati dai seguenti aspetti:

- Spesso i campioni considerati dagli studi sono poco numerosi, nella meta-analisi di Catalan (2021) solo 5 studi su 87 si basavano su campioni con più di 100 partecipanti CHR-P. In aggiunta, viste proprio le caratteristiche descritte in questo paragrafo, i campioni tendono a presentare un'elevata eterogeneità (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).
- Anche gli studi tendono a essere molto eterogenei, sia in termini di disegno sperimentale e metodologie, sia come qualità e durata del follow-up. In particolare, si è visto che studi di maggiore qualità tendono a rilevare tassi di transizione più alti, suggerendo che la qualità sia positivamente associata alla capacità di individuare i soggetti realmente a rischio (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Raballo et al., 2020). Rispetto alla durata dei follow-up fortunatamente con gli anni questa si sta sempre più allungando, permettendo così studi longitudinali più attendibili. Tuttavia, per diversi aspetti non è ancora chiaro quanto questa eterogeneità possa influire sui risultati, poiché molte informazioni (composizione dei campioni, comorbidità associata, terapie somministrate, outcome longitudinali ecc.) sono difficili da estrarre dai dati pubblicati, se non addirittura non disponibili. Questa difficoltà nel reperire tali informazioni ovviamente poi influisce sulla replicabilità degli studi (Raballo et al., 2020).
- Sembra esserci una considerevole difficoltà a tenere separate fasce d'età diverse: il range d'età generalmente va dagli 11 ai 18 anni e alcuni studi includono anche partecipanti giovani-adulti (fino anche ai 24 anni se non oltre), quindi sono presi in considerazione individui appartenenti a fasi di sviluppo con caratteristiche piuttosto differenti (Lång et al., 2021; Tor et al., 2018). Inoltre, sembra complicato reclutare partecipanti in età scolare: Catalan (2021), esaminando 87 articoli, ha riscontrato che solo 8 di essi includevano partecipanti con meno di 12 anni (ecco perché generalmente si parla di adolescenti in riferimento ai campioni CHR-P in età evolutiva). Viene così limitata la possibilità di determinare le peculiarità dello stato CHR-P nelle diverse fasi di sviluppo. Fortunatamente studi più recenti stanno cercando di tenere separate perlomeno due principali fasce d'età, 11-15 anni e 15-18 anni, e di reclutare partecipanti più giovani (almeno fino ai 9 anni) (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Lång et al., 2021).

- Nonostante l'importanza di considerare l'eterogeneità degli outcome possibili in età evolutiva, pochissimi studi (meno di quelli in cui è stata reclutata una popolazione adulta) considerano esiti diversi dall'esordio psicotico. Questo, dunque, aumenta la difficoltà nel descrivere e comunicare le possibili traiettorie di sviluppo (Raballo et al., 2020).
- Limite molto importante è quello legato agli strumenti di misura: la maggior parte degli studi utilizza la SIPS/SOPS, il cui uso è seguito, in ordine, da CAARMS, BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) e SPI-CY. La criticità è data dal fatto che né SIPS né CAARMS hanno un'età minima per l'assessment e l'unica scala validata per la popolazione infantile-adolescente (tra l'altro su un campione piuttosto ristretto) è la SPI-CY. Quest'ultima però è pensata per individuare i BS, che abbiamo visto essere meno considerati rispetto ai criteri UHR (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Lång et al., 2021; Tor et al., 2018).
- È stata rilevata una maggiore frequenza di falsi positivi (Tor et al., 2018), ossia quei soggetti che soddisfano i criteri UHR ma non sviluppano alcun disturbo psicotico. Questo dato probabilmente è dovuto alla sovrapponibilità delle manifestazioni dei diversi disturbi in adolescenza, nonché all'instabilità dei sintomi simil-psicotici e ai tassi più elevati di sintomi psicotici attenuati in questa fase di vita. Al tempo stesso potrebbe portare essere una delle cause dell'inconsistenza di alcuni risultati, come quelli relativi alle alterazioni neurostrutturali (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).
- Non è chiaro a quale età i bambini comincino ad essere in grado di riferire in modo affidabile i vari sintomi e quando considerare i report dei genitori (Raballo et al., 2021).
- Bambini e adolescenti, rispetto agli adulti, riportano una maggiore prevalenza di esperienze psicotiche. Questa prevalenza è del 17% in campioni tra gli 8 e i 12 anni e dell'8% negli adolescenti fino ai 18 anni, mentre nei campioni adulti risulta del 5% (Lång et al., 2021; van Os et al., 2009). Inoltre, circa il 40% degli utenti dei servizi per la salute mentale in età evolutiva riferisce sintomi psicotici o psicotici attenuati (Kelleher et al., 2014; Lång et al., 2021). È una percentuale decisamente significativa. Allo stesso tempo queste esperienze psicotiche in bambini e adolescenti sembrano avere una relazione più debole con la psicopatologia, portando gli autori a concludere che probabilmente hanno un significato psicopatologico diverso nelle diverse età

(Healy et al., 2019; Lång et al., 2021). Risultati simili li ha trovati Schimmelmann: tra gli 8 e i 15 anni si osserva una prevalenza più elevata di allucinazioni attenuate rispetto ad età più avanzate e la loro associazione con le difficoltà di funzionamento sembra essere più debole; lo stesso si può affermare per i sintomi psicotici attenuati non percettivi, come contenuti di pensiero inusuali (Lång et al., 2021; Schimmelmann et al., 2015). In conclusione: sono necessarie ulteriori indagini per capire fino in fondo il valore prognostico di questa sintomatologia (Raballo et al., 2020).

1.2.3 Prevalenza, valore predittivo e outcome dello stato CHR-P in età evolutiva

Per diverso tempo non è stato chiaro se gli stessi criteri CHR-P potessero essere usati su bambini e adolescenti o se, al contrario, fosse necessario prendere in considerazione altri aspetti evolutivi (Schultze-Lutter, 2016). Ora quindi riporterò i dati più recenti riguardanti gli stati di rischio in età evolutiva, cercando di fornirne un quadro complessivo ed evidenziando le conclusioni dei ricercatori.

I campioni fanno riferimento esclusivamente alla popolazione clinica, hanno un'età media di 15 anni e, come per gli adulti, una leggera prevalenza di individui di sesso maschile (tra il 51% e il 54%) (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Raballo et al., 2021).

L'outcome principalmente preso in considerazione anche in questo caso è lo sviluppo di psicosi. Nella tabella 2 sono riportate le percentuali di rischio cumulativo rilevate dalla meta-analisi più recente (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).

FOLLOW- UP (ANNI)	RISCHIO CUMULATIVO DI TRANSIZIONE ALLA PSICOSI (95% C.I.)
0,5	10% (0,58% – 1,8%)
1,0	19,8% (15% – 26%)
2,0	23% (18% - 29%)
3,0	23,3% (17,3% - 30,7%)

Tabella 2: Rischio cumulativo di transizione in età evolutiva

L'eterogeneità nelle transizioni è risultata significativa solo a 6 mesi di follow up e non sono state individuate differenze statisticamente significative tra gli studi che includevano anche partecipanti maggiorenni e quelli che includevano solo soggetti minori di 18 anni.

Gli studi riportano che una percentuale di adolescenti CHR-P tra il 36% e il 49% va incontro a remissione entro 2 anni dalla diagnosi, solo il 40% lo fa dopo 6 anni (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018). Maggiori chance di recovery a 2 anni sono associate a livelli più bassi della sintomatologia di baseline. La riduzione più significativa degli APS avviene nei primi 2 anni dalla diagnosi (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018) mentre i miglioramenti in altre aree, come quella dell'umore e dei sintomi ansiosi, si osservano soprattutto in fasi successive (Tor et al., 2018).

Da questi dati si deduce che, indicativamente, il 60% circa dei soggetti CHR-P in età evolutiva non recupera e rimane sintomatico, a prescindere dal fatto che abbia sviluppato psicosi oppure no (questo dato non si discosta significativamente da quello relativo alla popolazione CHR-P adulta), con conseguenze negative sulla comorbidità e sul funzionamento generale (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021). Un fattore importante riguarda la correlazione positiva tra età di presentazione dei sintomi e possibilità di recovery: prima dei 15 anni aumentano le difficoltà di recupero (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).

Considerando quanto appena scritto, attualmente si ritiene che l'età abbia un'influenza significativa ma modesta in riferimento ai tassi di transizione: i criteri UHR hanno rilevato

rischi sostanzialmente comparabili nelle diverse fasce d'età, perciò possiamo considerarli applicabili ed utili anche in età evolutiva (Raballo et al., 2020). Alcuni autori, tuttavia, ipotizzano che il rischio di psicosi sia più alto di quanto si rilevi: trattandosi di soggetti in infanzia o adolescenza il tempo che intercorre tra la diagnosi CHR-P e l'esordio potrebbe essere più lungo di quello rilevato nei campioni adulti.

1.2.4 Sintomatologia dello stato CHR-P in età evolutiva

La prevalenza dei criteri soddisfatti nei campioni CHR-P in età evolutiva è la seguente (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021):

- APS: 82,6%.
- GRD: 8%.
- BLIPS: 6,7%.

Rispetto agli adulti si nota una minore presenza di BLIPS, probabilmente legata alla minor incidenza di disturbi psicotici in età evolutiva. Altra differenza è la maggior percentuale di GRD: questa sembra conseguenza del fatto che in età evolutiva è molto più probabile fare valutazioni di screening sulle famiglie dei pazienti (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021). Questa caratterizzazione della popolazione infantile rispetto i criteri soddisfatti si avvicina molto a quella della popolazione adulta, questo indica similarità di base tra i due gruppi e supporta ulteriormente l'utilizzo dei criteri UHR anche in età evolutiva (Tor et al., 2018).

Tra i vari APS riportati dai pazienti ci sono prevalentemente: anormalità percettive/allucinazioni, sospettosità e contenuti di pensiero inusuali. Con frequenza minore ma comunque significativa si hanno comunicazione disorganizzata e idee grandiose (Tor et al., 2018).

Infine, i pazienti che sviluppano psicosi, tendenzialmente:

- Presentano livelli baseline più alti di sintomi positivi e disorganizzati,
- Riportano maggiori alterazioni cognitive, con BS di tipo cognitivo.
- Soddisfano anche il criterio di rischio genetico (Tor et al., 2018).

In altre parole: la gravità dei sintomi positivi e dei disturbi cognitivi sembrano essere buoni predittori dell'esordio psicotico. Più nello specifico, tra i sintomi sottosoglia su cui porre l'attenzione in quanto associati ad ospedalizzazione, troviamo: difficoltà (riportate dai pazienti stessi) legate al pensiero illogico, alla povertà di contenuto e a problemi internalizzanti (Tor et al., 2018).

1.2.5 Comorbidità

Anche in età evolutiva la comorbidità è considerevole: la diagnosi più frequente è quella dei disturbi dell'umore (46%), seguita dai disturbi d'ansia (31%), dai disturbi del comportamento (24%) e dal disturbo da uso di sostanze (7%) (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021). È interessante osservare che la prevalenza dei disturbi dell'umore è simile a quella negli adulti, mentre è maggiore la presenza di disturbi d'ansia; questo dato è coerente con il fatto che questa categoria di diagnosi è quella più frequente in adolescenza e spesso compare durante l'infanzia. (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).

In generale, la popolazione CHR-P, rispetto ai soggetti che pur avendo richiesto aiuto non risultano a rischio psicosi, ha più diagnosi in comorbidità e una sintomatologia più grave (Tor et al., 2018).

Rispetto alla prognosi, si è osservato che il distress associato in particolare all'uso di sostanze (soprattutto cannabis) e ai disturbi d'ansia porta ad un rischio significativamente maggiore di psicosi, mentre aumenta la probabilità di recovery quando i soggetti hanno livelli più bassi di sintomi negativi e di sintomi legati all'umore (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018).

Questi numeri, insieme ai dati sulla prognosi già forniti, forniscono due indicazioni: la prima riguarda il bisogno di cure a prescindere dallo sviluppo di psicosi (più del 60% rimane in qualche modo sintomatico dopo 6 anni al di là dell'esordio), la seconda riguarda l'organizzazione delle diagnosi in comorbidità secondo due cluster, quello dei disturbi affettivi e quello delle condizioni neuroevolutive (Raballo et al., 2021). Raballo e collaboratori (2021) suggeriscono infatti che “i disturbi mentali in comorbidità con lo stato CHR potrebbero avere origini psicopatologiche ed evolutive differenti, cosa che

potrebbe spigare parte dell'eterogeneità nei campioni CHR o almeno permettere una migliore stratificazione del rischio". In base alla presenza di disturbi affettivi sembrerebbe possibile individuare tre sottogruppi: un primo gruppo che svilupperà psicosi affettiva, un secondo che svilupperà psicosi non affettiva (con aspetti depressivi e di demoralizzazione dominanti che potrebbero nascondere i sintomi negativi sottostanti), e un terzo con disturbi d'ansia o dell'umore e sintomi positivi subclinici indotti dallo stress (Raballo et al., 2021).

Invece, la presenza di disturbi del neurosviluppo come ADHD o i disturbi pervasivi dello sviluppo (PDD) potrebbe indicare una maggiore vulnerabilità neuroevolutiva: è stato riscontrato che entrambi i disturbi, ad esempio, rappresentano fattori di rischio per esperienze psicotiche.

In sostanza, per ciò che riguarda la comorbidità, il quadro clinico CHR-P in età adolescenziale è decisamente complesso e può essere caratterizzato da disturbi affettivi in co-occorrenza, così come può essere preceduto da difficoltà neuroevolutive come ADHD e PPD. Si può dedurre quindi che almeno un terzo degli adolescenti CHR-P ha già ricevuto una diagnosi in età precedenti e necessita di supporto a prescindere dall'effettivo rischio di psicosi (Raballo et al., 2021).

Oltre ai disturbi già presi in considerazione si deve tener conto, come per gli adulti, dell'aumento del rischio di tentativi di suicidio (nei campioni CHR è del 17,5% mentre nei gruppi di controllo del 2,5%) e dell'elevato stress psicosociale, altri elementi che insieme ai precedenti possono triggerare e aumentare il rischio di esordio psicotico (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Pelizza et al., 2019).

I dati, quindi, evidenziano le caratteristiche transdiagnostiche della sintomatologia in adolescenza e sono coerenti con i risultati delle indagini su campioni di età maggiore (Catalan et al., 2021; Raballo et al., 2021).

1.2.6 Correlati cognitivi e neurobiologici

Gli studi relativi alle alterazioni neurostrutturali sono decisamente pochi, quindi occorre fare ancora più cautela nel trarre conclusioni. Al momento le neuroimmagini non hanno fornito risultati conclusivi: nei soggetti in età evolutiva non sono state ancora

confermate quelle atipie nella morfologia cerebrale osservate negli adulti. Per il momento nessuno studio ha rilevato differenze nel volume cerebrale o nella densità della materia bianca in confronto ai gruppi di controllo. Sembrerebbe esserci un'associazione tra il volume sottocorticale, livelli inferiori di funzionamento e la significatività dei sintomi, inoltre lo spessore corticale delle aree frontali e parietali risulterebbe associato a livelli più alti di auto-riflessività e teoria della mente. Occorrono però ulteriori studi per confermare questi risultati e capirne la specificità rispetto al rischio di psicosi in bambini e adolescenti.

Alla base di queste differenze tra campioni in età evolutiva e campioni adulti si pensano esserci sia la differente età maturazionale del cervello nelle due popolazioni, sia il tasso più basso di veri-positivi nei campioni in età pediatrica.

Per quanto riguarda il funzionamento neurocognitivo, lo stato CHR-P negli adolescenti, similmente agli adulti, (Fusar-Poli et al., 2013), risulta caratterizzato da una performance generalmente più bassa (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Koren et al., 2019). Tra le aree deficitarie ci sono: percezione visiva, funzionamento esecutivo, memoria di lavoro, etichettamento delle espressioni facciali, riconoscimento dell'identità dei volti. Inoltre, gli adolescenti CHR-P tendono a mostrare difficoltà nel verbalizzare le emozioni e credenze maladattive (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018). Rispetto la popolazione, sana ci sono anche cali significativi nelle performance di riconoscimento olfattivo, memoria verbale e QI, sia generale che verbale; tuttavia, per la previsione della transizione, le variabili neurocognitive non sembrano essere buoni indicatori, l'unica eccezione è data dal QI generale e dal gap tra età cronologica ed età mentale (Tor et al., 2018). Una significativa correlazione negativa è stata trovata anche tra i deficit di apprendimento e il livello di funzionamento generale, non si conosce però la loro relazione con l'esordio psicotico (Catalan, de Pablo, et al., 2021; Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021).

1.2.7 Altre caratteristiche

In generale, le condizioni a rischio psicosi, in età evolutiva così come in età adulta, presentano una minore QoL rispetto i gruppi di controllo, con punteggi più bassi nel funzionamento generale, sociale e di ruolo. Questi ultimi due in particolare migliorano in chi riesce ad evitare l'esordio psicotico, mentre rimangono stabili in caso contrario (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Velthorst et al., 2018; Tor et al., 2018).

Per quanto riguarda i fattori familiari, la presenza di commenti positivi, il calore familiare e il coinvolgimento affettivo dei genitori sono risultati associati a miglioramenti nel funzionamento sociale e dei sintomi negativi. Uno stile conflittuale di comunicazione, invece, aumenta la probabilità dell'aggravamento dei sintomi positivi (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018).

Altre caratteristiche associate allo stato CHR-P sono la presenza di tratti schizotipici e alestitimici più elevati. In più sono stati evidenziati segni indicativi di disturbi formali del pensiero (come povertà di contenuto o pensiero illogico) e disturbi della comunicazione molto simili a quelli osservati in bambini e adolescenti con schizofrenia ma di entità minore (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Tor et al., 2018).

1.2.8 In conclusione...

In questo paragrafo ho cercato di spiegare come inquadrare il costrutto CHR-P in età evolutiva e di descriverne le caratteristiche. Ma, al di là dell'aspetto statistico e descrittivo, quali sono le conclusioni più importanti da tenere a mente nell'approcciarsi al paradigma? In base ai risultati delle ricerche si può affermare che

il costrutto CHR-P per le psicosi e il relativo modello clinico stadiale abbracciano l'infanzia e l'adolescenza così come la giovane età adulta [...]. Negli ultimi anni la psichiatria ha gradualmente accumulato evidenze sufficienti per implementare strategie di riconoscimento precoce anche in queste fasce d'età (Raballo et al., 2021).

Certo, occorrono ulteriori indagini, occorre aumentare il numero di partecipanti, occorre allungare il tempo per i follow up, occorre considerare altri outcome oltre l'esordio psicotico (che tra l'altro molto spesso implica solo psicosi nello spettro della schizofrenia), questo però non vuol dire che non si debbano utilizzare gli strumenti attualmente a disposizione per supportare chi richiede un aiuto. Il paradigma CHR-P si sta dimostrando capace di riconoscere anche in età evolutiva un'ampia propensione alla psicosi con caratteristiche di tipo trans-diagnostico, uno stadio di rischio caratterizzato da una pluripotenzialità in termini di outcome (Raballo et al., 2020), che anche quando regredisce, spesso ha effetti negativi a lungo termine sul funzionamento dell'individuo. Gli adolescenti CHR-P presentano una generale e pervasiva riduzione del loro benessere, quindi, indipendentemente dal rischio di sviluppare sintomi positivi, necessitano attenzione clinica e supporto sia a livello individuale che familiare. Certo, tutto questo utilizzando un approccio di tipo evolutivo che consideri le peculiarità delle diverse fasi di sviluppo e ricordando che c'è ancora molto da indagare rispetto i vari interventi (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Raballo et al., 2020, 2021; Raballo & Larøi, 2009).

1.2 IL MODELLO NETWORK

1.3.1 *Introduzione al modello network*

Abbiamo visto come si presenta e si evolve lo stato CHR-P negli individui, si è evidenziata la sua eterogeneità e si è sottolineato l'elevato tasso di comorbidità che lo caratterizza. I ricercatori e i clinici a questo punto vorrebbero riuscire a comprenderne le cause e i meccanismi sottostanti, anche per poter garantire ai pazienti interventi mirati ed efficaci. L'approccio classico della psichiatria e della psicologia però, almeno per il momento, non ha ancora fornito risposte, anzi, sembra aver portato a una impasse. Come afferma Borsboom (2017), lo scopo di queste discipline dovrebbe essere quello di "scoprire da dove saltano fuori i problemi e come possono essere risolti", ma i progressi fanno fatica a vedersi. Questa impasse sta portando a riflettere sulle criticità dell'approccio classicamente utilizzato, approccio che prevede l'applicazione del modello medico alle questioni psicologiche. Per capire queste criticità, proviamo a pensare alla terminologia usata. In psicologia, così come in medicina, i problemi che affliggono i pazienti vengono chiamati "sintomi"; secondo la medicina la parola "sintomo" suggerisce la presenza di una "malattia": è proprio la presenza di quest'ultima a dare una spiegazione alla presenza dei sintomi. In psicologia solitamente, per riferirsi alle malattie della mente, si parla di "disturbi mentali". Tuttavia, c'è una questione importante della quale si evidenziano troppo poco le implicazioni. Per spiegarlo riprendo esattamente le parole di Borsboom:

L'uso del termine 'malattia' implica un'eziologia conosciuta, a causa della quale i sintomi si sviluppano secondo un percorso patogenetico comune, mentre il termine 'disturbo mentale' fa riferimento a una costellazione sindromica di sintomi che stanno insieme empiricamente, spesso per ragioni sconosciute. Sfortunatamente, per la maggior parte delle costellazioni dei sintomi che si presentano nei disturbi mentali, i percorsi patogenetici comuni si sono dimostrati elusivi (Borsboom, 2017a; Kendler et al., 2011).

In medicina, quindi, i sintomi sono l'effetto di una causa comune individuabile, per risolvere i sintomi si deve quindi agire su di essa (spesso eliminandola) (Borsboom, 2017a; Nuijten et al., 2016). Facciamo un esempio concreto: Nicola presenta mal di testa,

vertigini e vista annebbiata. Grazie agli esami strumentali si trova la causa: un tumore al cervello. Una volta fatta la diagnosi i medici potranno quindi illustrare a Nicola le possibilità di intervento.

Si è cercato di utilizzare lo stesso principio anche per il processo diagnostico in ambito psicopatologico: il ragionamento su cui si basano i manuali nosografici sembra, all'apparenza, identico. Anche in questo caso pensiamo a degli esempi clinici presi da un articolo di Nuijten e collaboratori (2016):

Anna soffre di dolore cronico e questo ne influenza il sonno. La mattina arriva stanca al lavoro e le sue capacità di concentrazione diminuiscono nel corso della giornata. Per questo motivo le sue prestazioni lavorative sono peggiorate, fa errori che la fanno sentire in colpa e il senso di colpa la fa dormire ancora meno. Il senso di colpa diventa man mano più forte fino a quando, a un certo punto, finisce per sentirsi depressa per la maggior parte della giornata (Nuijten et al., 2016).

Per Anna la diagnosi DSM-5 più appropriata in base all'insieme dei sintomi è depressione maggiore (DM).

Bart ha appena attraversato una dolorosa rottura sentimentale. Il suo appetito diminuisce progressivamente e questo gli fa perdere molto peso, le sue energie per svolgere le attività quotidiane si affievoliscono. Trascorso un po' di tempo, ha perso interesse in quasi tutte le attività che una volta amava, inizia a sentirsi inutile. Talvolta pensa al suicidio e non esce più di casa. Questo peggiora ulteriormente il suo sentimento di inutilità (Nuijten et al., 2016).

Anche a Bart, nonostante l'eterogeneità dei suoi sintomi rispetto a quelli di Anna, può essere fatta diagnosi di DM. Viene quindi ipotizzata l'esistenza di una variabile latente (ovvero non osservabile direttamente ma solo attraverso i sintomi), la DM, come causa comune delle difficoltà dei due pazienti. È così che la diagnosi psicopatologica viene generalmente concepita: un conteggio dei sintomi usato come approssimazione delle variabili latenti (Markus & Borsboom, 2013; Nuijten et al., 2016). In parole povere: così come il tumore è la causa della sintomatologia di Nicola, la DM è causa di quella di Anna e Bart. Purtroppo, però, mentre in caso di tumore rimuovere la malattia equivale a

rimuovere la causa dei sintomi e quindi questi ultimi possono regredire, nel caso dei disturbi mentali questo tipo di strategia non è molto efficace, sostanzialmente perché nessun meccanismo causale è stato chiaramente identificato (Borsboom, 2017a). Come scritto all'inizio del paragrafo gli studi basati su modelli con variabili latenti hanno portato a risultati piuttosto limitati: ancora non sappiamo bene come insorgano disturbi come la DM o le psicosi, non ci si riesce a spiegare la grande eterogeneità all'interno di una stessa categoria diagnostica e non si hanno spiegazioni relativamente alla comorbidità (Borsboom, 2017a; Cramer et al., 2010; Nijten et al., 2016). Diversi autori hanno quindi iniziato a mettere in discussione l'approccio categoriale standard applicato alla psicologia, fino a dubitare che per i disturbi mentali esistano effettivamente meccanismi centrali alla base. Con gli anni così si è cominciato a prendere in considerazione quello che viene chiamato “modello network” (Borsboom, 2017a; Cramer et al., 2010; Nijten et al., 2016). Le seguenti immagini si basano sulla diagnosi di Disturbo di Panico e illustrano i due modelli, medico e network, in contrapposizione.

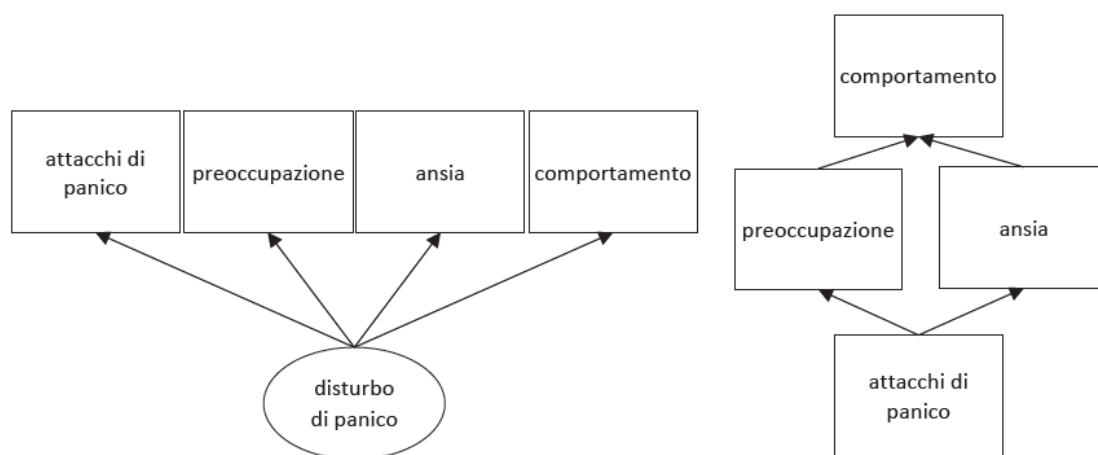


Figura 4: Disturbo di panico rappresentato come una variabile latente che influenza un insieme di sintomi osservabili (a sinistra) e come network di relazioni causali, in cui i sintomi si influenzano l'un l'altro (a destra) (Nijten et al., 2016).

Secondo il modello network la DM in Bart e Anna potrebbe essere rappresentata come in Figura 5.

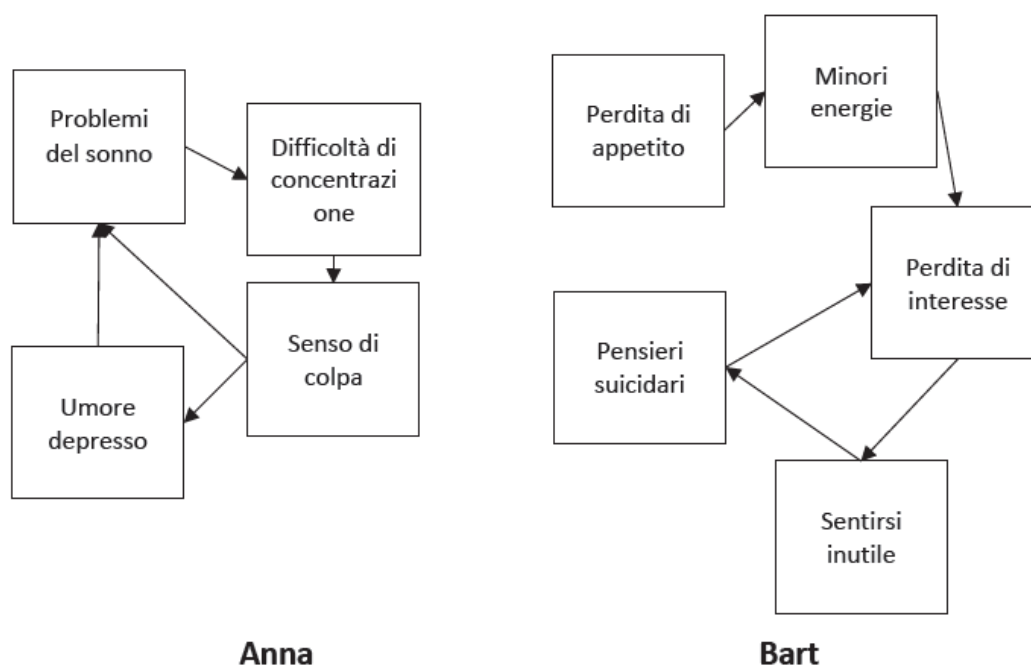


Figura 5: Rappresentazione delle relazioni causali tra i sintomi di Anna e Bart secondo il modello network (Nuijten et al., 2016).

Ad un primo sguardo si intuisce subito che l'approccio network applicato alla psicopatologia considera i disturbi mentali come reti di sintomi connessi direttamente tra loro, non più come costrutti latenti che causano la sintomatologia (Nuijten et al., 2016). I sintomi, quindi, non sarebbero più l'effetto di una sola causa comune, ma si causerebbero a vicenda. Già nel 2008 Borsboom scriveva:

Non serve un'approfondita ricerca in letteratura per trovare l'idea non del tutto implausibile che, a livello della singola persona, i sintomi [di un disturbo psichiatrico] non sono effetto di una causa comune; piuttosto sono in relazione causale diretta tra loro (Borsboom, 2008).

Pensiamo nuovamente ad Anna e Bart: la sintomatologia mostra grandi differenze, ma i meccanismi di sviluppo sembrano simili e ricordano una reazione a catena. In entrambi i pazienti il disturbo inizialmente si presenta con un sintomo specifico (la mancanza di appetito in Bart e i disturbi del sonno per Anna), il quale ha influenzato lo sviluppo di un altro sintomo e così via, fino a portare al quadro psicopatologico conclamato.

1.3.2 Teoria network dei disturbi mentali

I disturbi mentali, dunque, potrebbero essere descritti meglio come “insiemi di sintomi connessi tra loro attraverso un sistema di relazioni causali” (Kendler et al., 2011). Il principio fondamentale della teoria network è proprio il seguente: i disturbi mentali nascono dalle interazioni causali tra i sintomi in una *rete* (un network). I pattern di interazione tra sintomi possono essere codificati in una struttura network. In questa struttura i sintomi sono rappresentati come *nodi*: nodi corrispondenti a sintomi che si attivano a vicenda in modo diretto sono connessi tra loro, mentre non lo sono se corrispondono a sintomi che non si attivano direttamente l’un l’altro; le connessioni tra nodi vengono definite “edge” e rappresentano le correlazioni tra le variabili misurate (Borsboom, 2017a).

Un altro elemento importante del modello network è il *campo esterno* ai sintomi: in esso vengono collocate tutte quelle condizioni esterne al network che possono influenzare i sintomi, per esempio eventi di vita negativi, ma anche malattie o alterazioni cerebrali. Un lutto può portare al sintomo “umore depresso”, l’attivazione di questo nodo a sua volta può causare l’attivazione di sintomi connessi, come insonnia o ansia.

È importante sottolineare che nel campo esterno si trovano fattori esterni alla patologia, ma non necessariamente fuori dall’individuo: il termine “esterno”, infatti, non fa riferimento ai confini fisici. Questa specificazione è cruciale perché, come accennato qualche riga sopra, nel campo esterno possiamo collocare le atipie del funzionamento cerebrale, e si è visto che sintomi psicotici come allucinazioni o deliri potrebbero avere origine proprio da queste ultime (Borsboom, 2017a).

La Figura 6 è una rappresentazione grafica completa di un modello network generale.

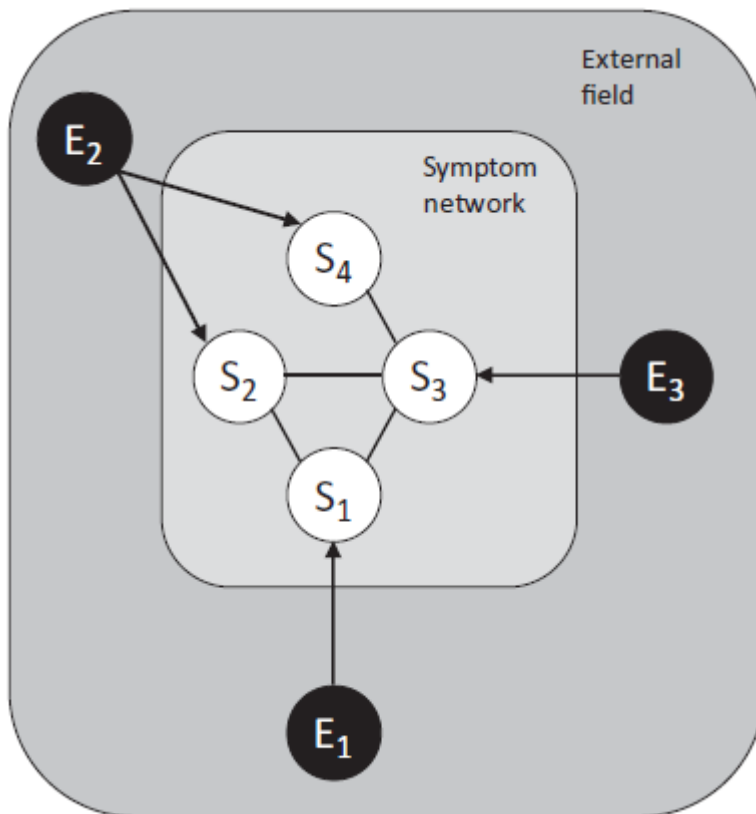


Figura 6: un network di 4 sintomi (S1-S4). Se due sintomi hanno la tendenza ad attivarsi a vicenda sono connessi da una linea (es: S1-S2). Sintomi che non sono direttamente connessi (es: S1-S4) possono comunque sincronizzarsi se condividono un sintomo vicino nel network. Nel campo esterno sono rappresentati fattori esterni che influenzano il network (es: eventi di vita avversa). Questi possono essere specifici per un sintomo (E1, E2) o condivisi (E3) (Borsboom, 2017a).

Tornando alla struttura della rete, sintomi che nei quadri psicopatologici si presentano spesso insieme (per esempio, umore depresso con il senso di colpa, i deliri con le allucinazioni) vengono rappresentati più vicini, questo perché tra di loro hanno connessioni più forti e quindi riescono ad influenzarsi più facilmente (Borsboom, 2017a; Nuijten et al., 2016). Inoltre, se in un network tutti i sintomi interagiscono tra loro e le loro interazioni hanno la stessa forza, allora sono interscambiabili (fatta eccezione per la loro relazione con il campo esterno), in più, se le loro connessioni sono forti, avranno comportamenti altamente sincronizzati. Vuol dire che, se uno di loro si attiva, con molta probabilità si attiveranno anche tutti gli altri. Possiamo però trovarci di fronte a situazioni diverse da questa, in cui alcuni nodi del network si attivano mentre altri no. Questo accade quando non tutti i sintomi interagiscono direttamente o alcune interazioni sono molto più forti di altre. In situazioni come queste, la struttura sarà caratterizzata da cluster: all'interno dell'arcipelago dei sintomi psicopatologici alcuni di questi si presentano

spesso insieme, troveremo allora particolari gruppi di isole che sono strettamente relate e quindi si influenzano a vicenda più facilmente (Borsboom, 2017a).

Facciamo ancora una volta un paio di esempi:

L'insonnia, con molta probabilità, ha un forte effetto diretto sulla fatica, ma ha un effetto molto più debole sul senso di colpa; se l'insonnia influenza il senso di colpa, questo effetto è con molta probabilità mediato, ad esempio, dalla perdita di interesse o problemi di concentrazione. In modo simile, l'uso eccessivo di alcol impatta come prima cosa sulla capacità di portare a termine i doveri quotidiani, sintomo che probabilmente media lo sviluppo di ulteriori problemi (perdita di lavoro ecc.) (Borsboom, 2017a).

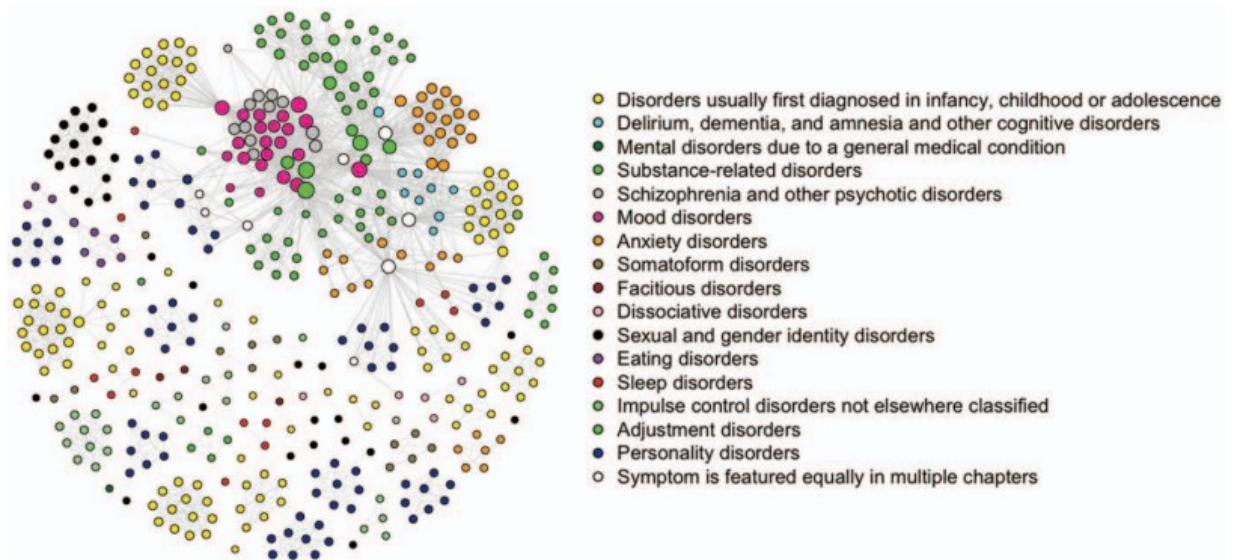


Figura 7: Il network della struttura del DSM-IV. Ciascun sintomo è rappresentato come un nodo. Due nodi sono connessi ogni volta che appaiono come criteri diagnostici dello stesso disturbo. Il colore dei nodi rappresenta il capitolo del manual in cui sono maggiormente presenti (Borsboom et al., 2011).

La Figura 7 mostra proprio come gruppi di sintomi che si presentano spesso insieme interagiscono tra loro e vengono identificati come sintomi di una stessa diagnosi categoriale (Nuijten et al., 2016). È evidente come, all'interno dell'ampio network psicopatologico, alcuni gruppi di sintomi formano sub-network più strettamente connessi. Ciò produce pattern stabili di co-attivazione tra i sintomi che portano all'emergere dei disturbi mentali così come vengono tradizionalmente classificati (Borsboom, 2017a).

Nel tentativo di dare una struttura più specifica alla teoria network, Borsboom (2017), sulla base di quanto scritto in questo paragrafo, ha proposto quattro principi:

- 1) Complessità
- 2) Corrispondenza sintomo-componente
- 3) Connessioni causali dirette
- 4) I disturbi mentali seguono la struttura del network

Prima di approfondirli occorre una specifica: questo tipo di modello non spiega perché una persona sviluppa una certa patologia o come nello specifico emergono i sintomi, ma, in modo generale, considera alla base dell'eziologia un processo di diffusione dell'attivazione tra i nodi del network. La comparsa di un sintomo corrisponde all'attivarsi di un nodo, cosa che può accadere per moltissimi motivi che il modello non spiega. In seguito, l'attivazione può diffondersi ai nodi ad esso può strettamente connessi, che tenderanno a sincronizzarsi. Quindi i disturbi mentali si sviluppano a partire dalla diffusione dell'attivazione attraverso gli edge dei nodi accoppiati, i quali cominciano a mantenersi reciprocamente attivati, portando così a cluster sintomatologici che si auto-mantengono in un circolo vizioso (Borsboom, 2017a; Nuijten et al., 2016).

Fatta questa precisazione, possiamo considerare i 4 principi per esteso:

- 1) *Complessità*: i disturbi mentali sono descrivibili al meglio in termini di interazioni tra differenti componenti in un network psicopatologico. Il primo principio si basa sul fatto che, fatte poche eccezioni, al momento non sono ancora state identificate singole cause dei disturbi mentali. Fa dunque riferimento alla multifattorialità di eziologia, costituzione e cause in psicopatologia (Borsboom, 2017a).
- 2) *Corrispondenza sintomo-componente*: i componenti nel network psicopatologico corrispondono ai problemi che sono stati codificati come “sintomi” nel secolo passato e così compaiono negli attuali manuali diagnostici. Questo principio identifica, quindi, i componenti fondamentali del network (Borsboom, 2017a).
- 3) *Connessioni causali dirette*: la struttura del network è generata da un pattern di connessioni causali dirette tra i sintomi. Evidenze indirette a favore della connessione causale tra sintomi sono arrivate dalla network analysis dei sintomi riportati nel DSM: si è visto che molte coppie di sintomi si presentano in associazione anche controllando l'influenza degli altri sintomi (Borsboom, 2017a). Questa caratteristica del modello network è in linea con quello che i clinici

già fanno: studi hanno mostrato che, quando viene chiesto agli psicologi di descrivere i quadri sintomatologici dei pazienti, essi tendono ad interpretarli intuitivamente, proprio come se fossero reti di relazioni causali tra sintomi (Borsboom, 2008; Nuijten et al., 2016). Inoltre, anche nella popolazione generale, le persone riescono ad individuare le relazioni tra sintomi senza grosse difficoltà (Borsboom, 2017a).

- 4) *I disturbi mentali seguono la struttura del network*: il network psicopatologico ha una topologia in cui certi sintomi sono più strettamente connessi di altri. Questi gruppi di sintomi danno luogo alla manifestazione fenomenologica dei disturbi mentali come gruppi di sintomi che spesso compaiono insieme. Il quarto principio descrive come lo stabile raggruppamento fenomenologico dei sintomi, che sta alla base delle definizioni sindromiche attuali, emerga proprio a partire dall'architettura causale del network: come spiegato, sintomi che solitamente caratterizzano un certo disturbo hanno relazioni causali più forti rispetto ai sintomi che appartengono a quadri psicopatologici diversi (Borsboom, 2017a).

Questi principi hanno portato a riconsiderare anche un altro aspetto che la psicologia fa fatica a spiegare: la comorbidità. Sembra proprio infatti che i modelli basati sulle variabili latenti non siano finora riusciti a concettualizzare adeguatamente la relazione tra disturbi diversi, mentre l'approccio network sembra fornire una spiegazione plausibile al fenomeno (Kendler et al., 2011). La comorbidità secondo questo modello viene considerata come il risultato di relazioni dirette tra sintomi di diversi disturbi. Si tratta di una caratteristica intrinseca dei disturbi mentali dovuta ai cosiddetti "sintomi ponte", ossia sintomi che caratterizzano due o più disturbi (Borsboom, 2017a; Cramer et al., 2010; Nuijten et al., 2016). L'attivazione non si ferma ai nodi caratteristici di una certa diagnosi, ma può continuare a diffondersi di nodo in nodo fino a causare l'attivazione di un secondo network, corrispondente ad un quadro psicopatologico in comorbidità. Questo può avvenire proprio grazie ai sintomi ponte, che hanno simultaneamente un ruolo in entrambi i network. Le Figure 8 e 9 illustrano proprio il concetto di comorbidità secondo il modello classico, delle variabili latenti, e secondo il modello network.

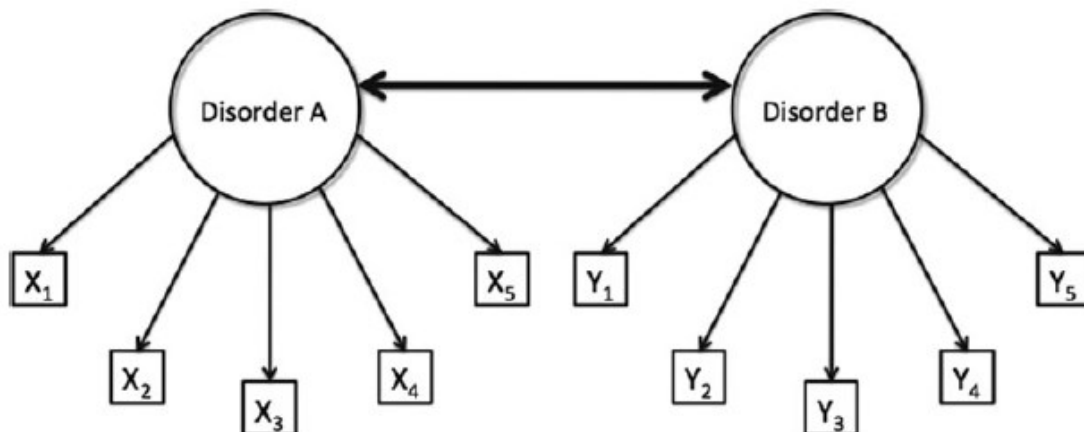


Figura 8: modello di comorbidità tra un disturbo A e un disturbo B, secondo la concezione standard di variabile latente. I cerchi rappresentano i disturbi (variabili latenti) e i rettangoli rappresentano i loro sintomi chiave. La comorbidità è considerata come la correlazione tra le due variabili latenti ed è rappresentata dalla doppia direzione della freccia che le collega (Kendler et al., 2011).

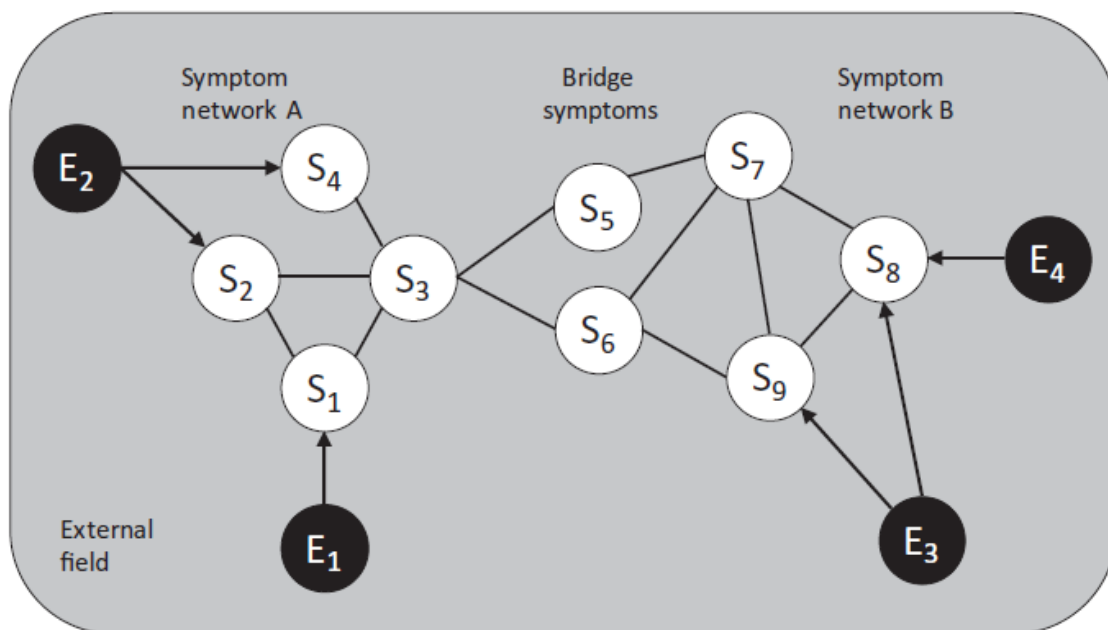


Figura 9: due disturbi (A e B) che sono connessi attraverso sintomi ponte (S5 e S6), i quali hanno un ruolo in entrambi i network. Anche se l'associazione tra sintomi è più forte all'interno di ciascun network, la sovrapposizione strutturale tra i disturbi è inevitabile, e come conseguenza si sviluppa la comorbidità (Borsboom, 2017a).

Per comprendere meglio il fenomeno, possiamo considerare la comorbidità tra DM e il disturbo d'ansia generalizzato; presentano quattro importanti sintomi in comune: problemi di concentrazione, alterazioni del sonno, spossatezza e agitazione (Nuijten et al., 2016). Una persona che sviluppa insonnia in un quadro depressivo, con il tempo, chiaramente, con molta probabilità si sentirà sempre più stanca e avrà difficoltà a concentrarsi (Borsboom, 2017a). Ecco che l'attivazione si è diffusa dal network principale, quello della DM, ad un secondo network, quello del DAG in comorbidità. Vista in questo modo, la comorbidità decisamente non sorprende, anzi, appare scontata.

E per quanto riguarda le dinamiche dei network? La teoria network sembra offrire una spiegazione plausibile anche rispetto al modo in cui avviene la transizione da uno stato di salute ad uno di malattia. Ovviamente sempre in termini di feedback tra sintomi che si auto-mantengono (Borsboom, 2017a). La Figura 10 descrive graficamente lo sviluppo di un disturbo mentale: si parte dalla fase 1, in cui non ci sono sintomi e le possibili interazioni causali tra essi sono solo a livello di predisposizione: indicano solamente come potrebbero comunicare i sintomi, non ciò che sta accadendo. Nella seconda fase, un trigger nel campo esterno causa l'attivazione della rete. Nella fase successiva, la terza, attraverso gli edge tra sintomi l'attivazione si diffonde nel network. Se il network presenta forti connessioni, allora si entra nell'ultima fase: grazie alle connessioni a feedback i sintomi si mantengono reciprocamente attivati e potrebbero rimanerlo per molto tempo, anche dopo la scomparsa del trigger (Borsboom, 2017a). Si può affermare quindi che la transizione dipende dalla forza con cui i sintomi si rinforzano a vicenda, ossia dalla connettività del network. In caso di network caratterizzati da connessioni deboli, la progressione, con la comparsa di un trigger, è continua e lineare, la comparsa di un solo sintomo inizialmente non ha molte conseguenze e la situazione peggiora all'aumentare dello stress. Invece, nel caso in cui il network sia fortemente connesso, qualsiasi trigger può portare in breve tempo alla forte attivazione dell'intero network, ossia alla comparsa di un quadro psicopatologico completo e serio (Nuijten et al., 2016). Il funzionamento di questi network viene definito asimmetrico perché si attivano con la presenza di un dato trigger ma la scomparsa di quest'ultimo non implica necessariamente la loro deattivazione. Il fenomeno appena descritto si chiama *isteresi*, è tipico dei sistemi complessi e il peso del suo ruolo è stato dimostrato dal lavoro di Cramer (Borsboom, 2017a; Cramer, 2013; Nuijten et al., 2016). L'isteresi implica che il valore assunto da una grandezza

dipendente da altre sia determinato, oltre che dai valori istantanei di queste ultime, anche dai valori che avevano assunto in precedenza. Si tratta quindi della caratteristica di un sistema (in questo caso network fortemente connessi) di reagire in ritardo e in dipendenza dallo stato precedente.

Network che non presentano molte connessioni, invece, grazie alla debolezza di queste ultime, in seguito ad un trigger possono portare a distress ma riescono gradualmente a tornare allo stato asintomatico. Un esempio è dato dal dolore normalmente provato in seguito ad un lutto: non si creano loop di connessioni tra i sintomi e questi non possono auto-alimentarsi, permettendo di recuperare gradualmente un buon livello di funzionamento.

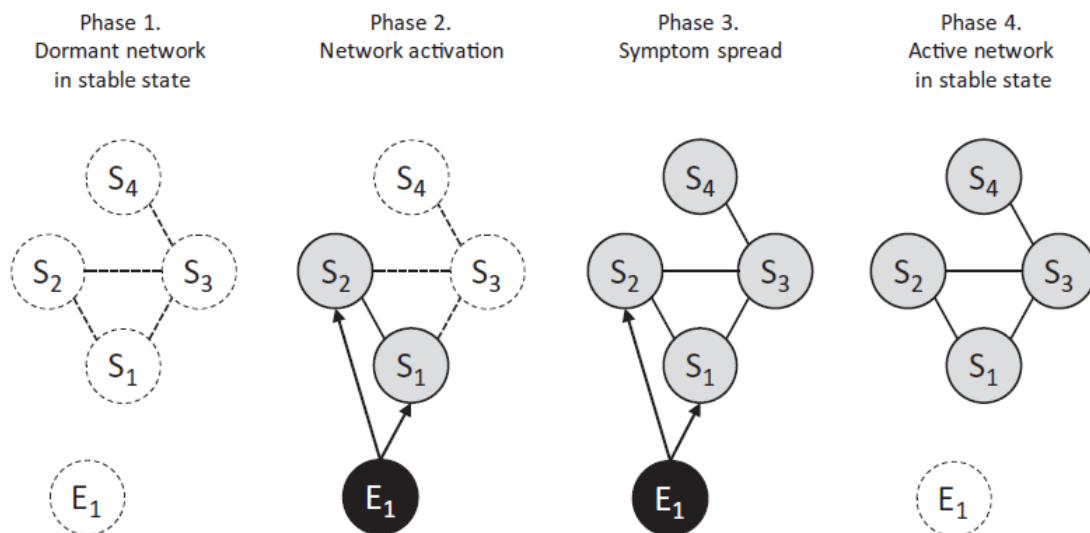


Figura 10: Fasi di sviluppo di un disturbo mentale secondo la teoria network. Dopo una fase asintomatica, in cui il network è inattivo (fase 1), un evento esterno (E) attiva alcuni sintomi (fase 2), i quali attivano i sintomi con cui sono connessi (fase 3). Se il network è fortemente connesso, la rimozione dell'evento esterno non porta al recupero: il network si auto-mantiene e rimane attivato (fase 4) (Borsboom, 2017a).

Sulla base di questo meccanismo si possono ridefinire i concetti di salute mentale e di disturbo mentale. La prima riflette uno stato stabile di un network debolmente connesso, è caratterizzata da uno stato di equilibrio a cui il sistema riesce a ritornare in seguito alle perturbazioni (implica dunque l'assenza di sintomi, che possono comparire con perturbazioni del campo esterno). I disturbi mentali sono definibili come stati stabili di network fortemente connessi. Altro concetto da ridefinire è quello di vulnerabilità per una certa psicopatologia: secondo l'approccio network può essere considerata come la

disposizione di un network fortemente connesso a passare ad uno stato di disturbo appena compare una perturbazione nel campo esterno (Borsboom, 2017a); un suo buon indicatore si sta dimostrando essere proprio il grado di connettività dei network (Nuijten et al., 2016).

Infine, consideriamo un ultimo aspetto: secondo l'approccio network la diagnosi è un processo attraverso cui vengono individuati i sintomi e le reti di interazioni che li sostengono. Processo che non sembra poi così diverso da quello già applicato spontaneamente dai clinici e richiesto dai manuali diagnostici. Si pensi alla diagnosi di disturbo di panico: necessita sia di un attacco di panico sia della presenza di sue conseguenze sull'individuo, inoltre possono esser aggiunte specificazioni. Insomma, i manuali come il DSM-5, pur definendosi "ateorici" rispetto le possibili teorie eziologiche, individuano strutture network di tipo causale (Borsboom, 2017a). Il modello network sembra proprio poter dimostrare come sintomi e fattori di rischio siano sia differenziati che interrelati, tutto senza comportare sostanziali cambiamenti per quanto riguarda il ragionamento nella pratica clinica; certo, servono ulteriori studi, ma ad oggi i dati supportano sempre di più le spiegazioni che fornisce rispetto i meccanismi di evoluzione dei disturbi mentali (Borsboom, 2017; Nuijten et al., 2016; Thompson & Broome, 2022, pp. 407 - 409). Progressi in questo senso potranno comportare passi avanti non solo nella caratterizzazione dei quadri diagnostici, ma anche nello studio delle situazioni di rischio e negli interventi, sia preventivi che terapeutici: sarà più chiaro capire su quali variabili agire, su quali sintomi focalizzarsi e come modificare le loro interazioni prima che diventino molto forti.

1.3.3 Modello network e stati mentali a rischio psicosi

I primi studi sull'applicazione dei network alla psicopatologia sono stati svolti principalmente sulla DM e sui disturbi d'ansia; al momento si sta provando ad estenderne l'applicazione anche ad altri quadri. ma si necessita di ulteriore approfondimento (Borsboom, 2017; Thompson & Broome, 2022, pp. 407 - 409). Per quanto riguarda gli stati mentali a rischio psicosi, le analisi network sono davvero poche. In relazione al

modello clinico di sviluppo stadiale, Borsboom (2017) ha ipotizzato che il modo in cui i sintomi si influenzano diventa sempre più stabile man mano che si prosegue attraverso i vari stadi. Studi preliminari supportano questa idea, permettendo quindi l'integrazione tra il modello clinico stadiale e l'approccio network:

all'aumentare della gravità degli stadi clinici, la sintomatologia diventa più specializzata e differenziata, dando luogo a una specificità diagnostica, associata sia ad una maggiore forza delle connessioni di stato intra-mentale e inter-mentale, sia ad una maggiore variabilità delle connessioni, anch'essa intra-mentale e inter-mentale (Thompson & Broome, 2022, pp. 409).

Integrando i due modelli, possiamo pensare all'esordio psicotico come al risultato cumulativo dell'impatto causale di diversi tipi di esperienze subcliniche in relazione tra loro (van Os & Linscott, 2012). I sintomi sottosoglia si autoalimenterebbero a vicenda, rafforzando le proprie connessioni e permettendo la graduale diffusione dell'attivazione ad altri nodi della rete, fino a portare ad una psicosi vera e propria. Questa integrazione sembra spiegare anche l'elevato tasso di comorbidità e l'ampia varietà di outcome possibili. Se si considera il processo di reciproca influenza, credo, personalmente, diventi molto più intuitivo comprendere lo sviluppo dei sintomi psicotici, che invece, per definizione, sono legati ad uno scollamento dalla realtà. Se, per esempio, iniziamo ad avere timore che gli altri possano ascoltare i nostri pensieri, potremmo comprensibilmente diventare sospettosi, quasi paranoici. Se si sospetta di tutti i propri conoscenti, cosa si può fare se non isolarsi? Purtroppo, però, l'isolamento sociale avrà un effetto negativo sulle relazioni, limitando le possibilità di mettere in discussione i nostri sospetti, i quali con il tempo assumeranno la forma di vere e proprie certezze, fino ad essere categorizzabili come completi deliri. Nel frattempo, parallelamente al rafforzamento delle connessioni del primo network, l'isolamento sociale potrebbe causarci umore depresso, sintomo della depressione, e quindi portare all'attivazione di un secondo network, che spiegherebbe lo sviluppo di un disturbo depressivo in comorbidità.

Inoltre, secondo l'approccio network, le differenti modalità con cui i sintomi possono interagire sarebbero alla base dell'elevata eterogeneità degli stati CHR-P. Perciò attraverso lo studio delle dinamiche tra nodi, sarebbe possibile spiegare, almeno in parte, la co-occorrenza individualizzata di sintomi diversi. Conseguenza diretta

dell'applicazione di questo modello è quindi la possibilità di fare una diagnosi veramente idiografica, che permetta di visualizzare le relazioni causali sintomo-sintomo e che sia sensibile allo sviluppo longitudinale dei fenotipi (van Os et al., 2013); una diagnosi di questo tipo consentirebbe anche di considerare le relazioni tra sintomi e ambiente, aspetto importante poiché i fattori ambientali sembrano comportare un rischio cumulativo che rende le connessioni dei network sempre più forti e numerose, portando ad una maggiore complessità, comorbidità e probabilità di transizione verso stati più severi (Guloksuz et al., 2015).

1.3.4. Network analysis nella ricerca CHR-P

A livello sperimentale per il momento l'unico studio in letteratura che ha provato a studiare le relazioni tra i sintomi CHR-P misurati con strumenti specifici e utilizzando un approccio network è stato pubblicato da Jimeno e collaboratori (2020).

I ricercatori hanno prima somministrato SPI-A, SIPS e la Positive and Negative Syndrome Scale (PANNS) per poi applicare l'analisi network ai risultati, analizzando per la prima volta la struttura dei vari sintomi associati alla psicosi e alle situazioni a rischio, includendo tra l'altro anche pazienti con diagnosi di DM (visto il forte link tra i due disturbi).

L'analisi ha rivelato la presenza di un singolo network, che riflette la gravità dei sintomi, con un pattern che va dai più soggettivi BS, fino ai sintomi attenuati per arrivare a quelli completamente manifesti. All'interno di questo network sono stati individuati tre sintomi centrali fortemente interrelati: deliri, allucinazioni e, soprattutto, eloquio disorganizzato; tutti e tre sintomi importanti per la diagnosi di schizofrenia.

Sempre all'interno del network generale, sono stati distinti cinque sottogruppi: sintomi positivi, negativi, cognitivi-disorganizzati, percettivi (riguardanti soprattutto le percezioni corporee) e affettivi. I primi tre si trovano al centro del network, mentre gli ultimi formano la periferia. Se si considerano i sintomi appartenenti ai criteri UHR e BS, i primi fanno parte soprattutto dei sottogruppi positivi e cognitivo-disorganizzati, per cui i sintomi

positivi attenuati e i BS cognitivi si trovano a distanza ravvicinata, supportando così le aspettative dei ricercatori.

Tra i vari sottogruppi sono state trovate alcune sovrapposizioni: la disorganizzazione concettuale (SIPS, PANSS) potrebbe essere posizionata sia tra i sintomi cognitivi-disorganizzati che tra quelli positivi, altre sovrapposizioni riguardano invece difficoltà di attenzione e concentrazione (SIPS), pensiero astratto (SIPS, PANSS) e problemi nell'igiene personale (SIPS), i quali potrebbero rientrare sia nei sintomi negativi che in quelli cognitivi-disorganizzati. Servono ovviamente ulteriori analisi per far luce sul loro ruolo.

Il lavoro ha preso in analisi anche i sintomi ponte. Il sottogruppo affettivo è messo in relazione al sottogruppo positivo, soprattutto dall'eccitazione (PANSS): quest'ultimo quindi potrebbe portare al peggioramento dei sintomi positivi, proprio come indicato dai modelli sul ruolo dello stress nel loro mantenimento.

Le ideazioni paranoide e la sospettosità (PANSS, SIPS) sono sintomi positivi e sembrano collegare il loro sottogruppo al sottogruppo affettivo, principalmente attraverso l'ostilità (PANSS) e l'eccitazione (PANSS). Questo conferma il ruolo che avevano già acquisito nella letteratura clinica. Sempre rispetto il sottogruppo positivo, questo è collegato a quello negativo in particolar modo dalla comunicazione disorganizzata (SIPS) e da deliri/contenuti di pensiero inusuali (SIPS, PANSS); inoltre, questi stessi sintomi lo mettono in connessione anche al sottogruppo cognitivo-disorganizzato. Questi primi risultati indicano che molte delle idee deliranti attenuate (non di tipo paranoide o grandioso) tendono ad essere accompagnate o seguite da sintomi cognitivi-disorganizzati e negativi.

Oltre che dalla comunicazione disorganizzata (SIPS, PANSS), sintomi positivi e cognitivi-disorganizzati sono messi in relazione anche da comportamento/aspetto bizzarro (SIPS), oggettive difficoltà nel pensiero astratto (PANSS), pressione del pensiero esperita soggettivamente (SPI-A) e interferenza del pensiero esperita soggettivamente (SPI-A). Questi risultati sostengono quanto già riportato in letteratura: i disturbi cognitivi hanno un ruolo cruciale nello sviluppo dei sintomi positivi. In aggiunta, gli autori affermano che i loro risultati sostengono l'idea secondo la quale i disturbi psichiatrici sarebbero essenzialmente disturbi della comunicazione, evidenziando il ruolo dei sintomi

oggettivi e soggettivi nel pensiero e nel linguaggio, ruolo che andrebbe ulteriormente approfondito.

Si devono considerare infine i disturbi percettivi: l'ipersensibilità a suoni e rumori (SPI-A) è risultata fortemente collegata ai sottogruppi di sintomi positivi e cognitivi-percettivi. Ai sintomi positivi sono collegati anche i cambiamenti nell'intensità e nella qualità degli stimoli acustici (SPI-A). La percezione acustica sembra, dunque, avere un ruolo chiave, e questa sua importanza potrebbe riflettere sia la nota prevalenza delle allucinazioni uditive rispetto a quelle visive, sia il fatto che la loro presenza porta potenzialmente a paranoia se si presenta in associazione ad affetti negativi (ansia, depressione, ecc.), credenze di incontrollabilità o preoccupazione.

Considerando ancora una volta i due gruppi di criteri, UHR e BS:

- Tra i criteri UHR i sintomi ponte più rilevanti si sono dimostrati essere: idee deliranti non grandiose (PANSS, SIPS), allucinazioni (PANSS, SIPS), comunicazione disorganizzata (PANSS, SIPS).
- Tra i criteri BS come sintomi ponte cruciali abbiamo: pressione del pensiero (SPI-A), interferenza del pensiero (SPI-A), cambiamento in qualità ed intensità percepite degli stimoli acustici (SPI-A).

La ricerca di Jimeno e collaboratori (2020) mostra diversi limiti, tra cui la mancanza di dati relativi a 8 criteri della SPI-A o la mancata inclusione di indicatori potenzialmente rilevanti rispetto alla qualità di vita, al funzionamento generale e a variabili neurocognitive più oggettive. Tuttavia, sembrano essere riusciti a caratterizzare lo stato a rischio psicosi come un network piuttosto denso di sintomi interconnessi, i quali sembrano distribuirsi in modo distinto in base alla gravità. Al centro della rete troviamo la comunicazione disorganizzata (P5), con vicine allucinazioni (P4) e deliri (P1). I risultati indicano una forte robustezza e stabilità di questo network e al tempo stesso la sua generalizzabilità ad altre popolazioni sembra limitata. Ciò confermerebbe ancora una volta la validità del paradigma CHR-P per la psicosi. Lo studio ha permesso anche di individuare i cinque sottogruppi di sintomi e riconoscere quelli con un ruolo centrale: quelli positivi, ad eccezione della grandiosità. Questi ultimi sembrano svilupparsi a partire da disturbi percettivi e cognitivi inizialmente lievi e soggettivi, ossia quei sintomi

inclusi nei criteri BS. In Figura 11 si nota quanto descritto. Se altre indagini confermeranno questi risultati si potranno avere finalmente dei sintomi target su cui poter intervenire con efficacia.

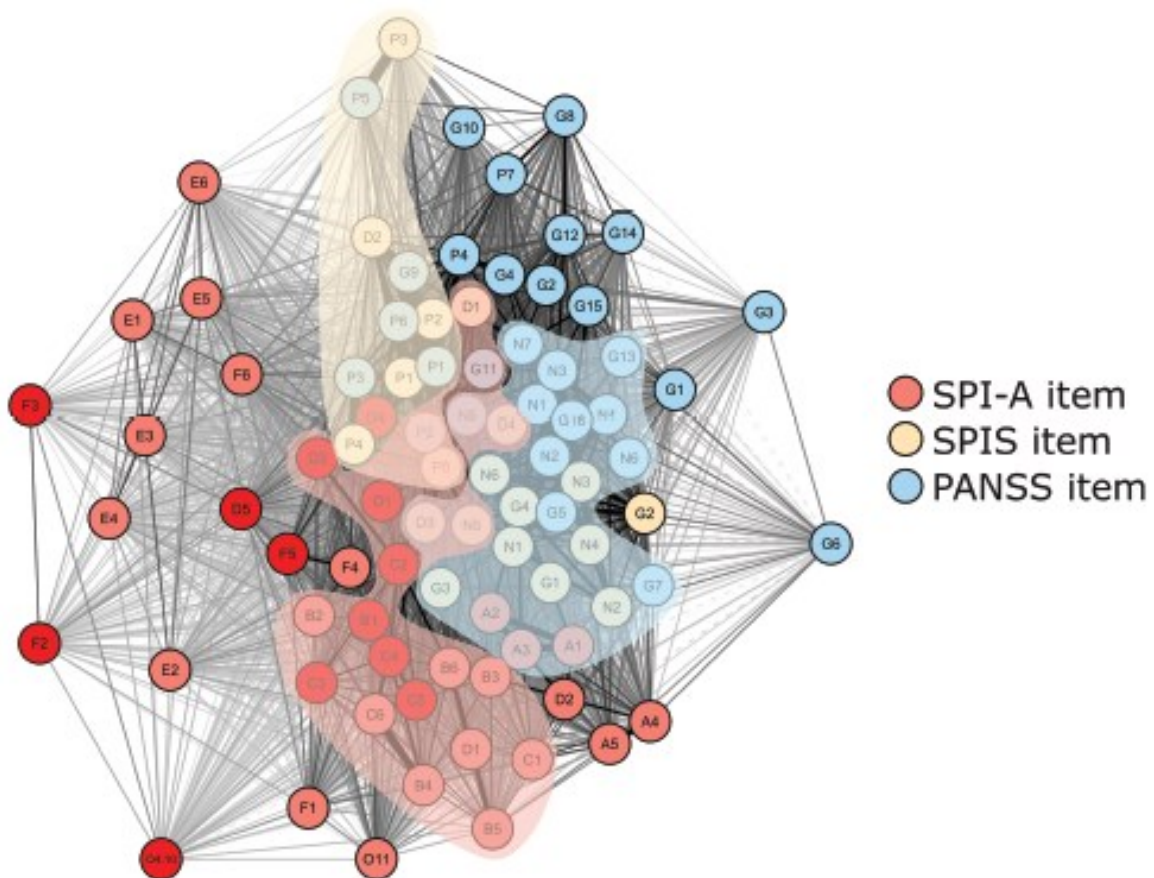


Figura 11: struttura network dei sintomi SPI-A, SIPS e PANSS. I numeri nei nodi (sintomi) indicano il numero dell'item corrispondente nelle scale: SPI-A (nodi rossi), SIPS (nodi gialli) e PANSS (nodi azzurri). Il tipo di linea rappresenta la direzione della correlazione tra i nodi: linee continue indicano correlazioni positive, mentre linee tratteggiate indicano correlazioni negative. Lo spessore delle linee rappresenta la forza delle correlazioni, con linee più spesse corrispondenti a correlazioni più alte. I nodi evidenziati in rosso possono essere considerati come parte del sottogruppo cognitivo-disorganizzato, quelli evidenziati in giallo come parte del sottogruppo di sintomi positivi e quelli evidenziati in azzurro come parte del sottogruppo di sintomi negativi (Jimeno et al., 2020).

2. LO STUDIO

2.1 OBIETTIVI

Come abbiamo visto, attualmente mancano studi multidimensionali che considerino, insieme alla condizione CHR-P, anche la comorbidità con ansia e depressione, il livello di funzionamento e i disturbi cognitivi; di conseguenza nessuno studio ha ancora provato a costruire un network multidimensionale a partire da queste dimensioni. Lo scopo del lavoro presentato in questa tesi era, quindi, proprio quello di esaminare due strutture network multidimensionali: una che include sia soggetti CHR-P che non CHR-P e una seconda basata solo su soggetti CHR-P. È importante sottolineare, inoltre, che tutti i soggetti che hanno partecipato alla ricerca erano bambini o adolescenti, altro aspetto peculiare dell'indagine.

2.2 METODI

2.2.1 Partecipanti

Il campione includeva in totale 263 bambini e adolescenti help-seeking reclutati nell'unità di Neuropsichiatria dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma tra Gennaio 2017 e Giugno 2019; 157 soggetti erano CHR-P (età media = 14,36 anni) mentre 106 non lo erano (età media = 12,59 anni).

I criteri di inclusione utilizzati sono i seguenti:

- 1) Assenza di disturbi psicotici (in base ai criteri DSM-5).
- 2) Assenza di disturbi neurologici o danni cerebrali.
- 3) $QI > 70$.
- 4) Italiano fluente.
- 5) Consenso dei genitori in caso di pazienti minorenni

La presenza o assenza di una condizione CHR-P è stata valutata in base ai criteri SIPS: sono state considerate quindi la presenza di APS, BLIP e/o GRD in assenza di disturbi e/o sintomi pienamente psicotici.

Tutti i partecipanti sono stati valutati da un team di psicologi e psichiatri.

Lo studio ha ottenuto l'approvazione dal Comitato Etico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e dal Comitato Etico del Dipartimento di Psicologia Clinica e Dinamica dell'università La Sapienza di Roma (n° 44/2017).

Tutti i partecipanti maggiorenni e tutti i genitori/tutori legali dei soggetti minorenni hanno fornito consenso informato scritto alla partecipazione allo studio.

2.2.2 Misure

Structured Interview for prodromal Syndromes (McGlashan et al., 2001; Miller et al., 2002)

Lo stato CHR-P e l'eventuale transizione psicotica sono stati valutati con la SIPS, un'intervista strutturata sviluppata a partire dalla *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e che ne approfondisce il livello più basso della sintomatologia considerata. Quest'intervista permette di determinare la presenza di una delle tre sindromi prodromiche (GRD, BLIPS, APS) e include quattro misure differenti:

- a) La *Scale of Psychosis-Risk Symptoms* (SOPS).
- b) Una checklist per il disturbo schizotipico di personalità basata sui criteri DSM-5.
- c) Un questionario relativo la storia familiare di malattia mentale.
- d) Una versione della Global Assessment of Functioning scale (GAF; Hall, 1995) per la valutazione del funzionamento generale.

La SOPS è formata da 19 item, che valutano la gravità dei sintomi su una scala a sette punti da 0 (assente) a 6 (estremo o psicotico); punteggi tra il 3 e il 5 negli item positivi sono considerati indicativi di una condizione di rischio. I 19 item vanno ad esaminare 4 cluster di sintomi. La tabella 3 descrive la suddivisione degli item

SCALE	ITEM
Sintomi positivi	1. Contenuti di pensiero insoliti 2. Sospettosità 3. Grandiosità 4. Anomalie Percettive 5. Disorganizzazione concettuale
Sintomi negativi	6. Anedonia sociale 7. Apatia/perdita di volontà 8. Espressione delle emozioni 9. Esperienza delle emozioni 10. Ricchezza ideativa 11. Funzionamento occupazionale
Disorganizzazione	12. Comportamenti o aspetto bizzarri 13. Pensiero bizzarro 14. Disturbi dell'attenzione 15. Riduzione dell'igiene personale
Sintomi generali	16. Disturbi del sonno 17. Umore disforico 18. Disturbi motori 19. Riduzione della tolleranza allo stress

Tabella 3: 19 item della SOPS raggruppati nei 4 cluster sintomatologici.

La SIPS, come precedentemente spiegato, include anche le definizioni operazionali dei tre criteri UHR (Criteria of Prodromal Syndromes; COPS) e dell'esordio psicotico (Presence of Psychotic Syndrome; POPS):

1) APS

- Punteggio da 3 a 5 (range di valori prodromici: da moderato a grave ma non psicotico) per uno o più dei sintomi positivi.
- Esordio dei sintomi o loro peggioramento di uno o più punti nell'ultimo anno.
- Presenza dei sintomi almeno una volta a settimana nell'ultimo mese.

2) BLIPS

- Uno o più dei sintomi positivi con punteggio nel range psicotico (6).
- Esordio dei sintomi negli ultimi tre mesi.

- Sintomi presenti per diversi minuti al giorno almeno una volta al mese.

3) GRD

- Parente di primo grado con storia di disturbo psicotico
Oppure
sono soddisfatti i criteri DSM-5 del Disturbo schizotipico di personalità
- Deterioramento funzionale: calo del 30% nel funzionamento generale (punteggio GAF) nell'ultimo anno rispetto.

Per riassumere, considerando APS e BLIPS, si può affermare che se almeno uno dei sintomi positivi ha un valore di 3,4 o 5 il paziente si trova in una condizione CHR-P

L'esordio psicotico secondo la SIPS invece implica:

- Almeno un sintomo positivo pienamente psicotico (con punteggio 6) presente diverse volte a settimana per almeno un mese

Oppure

- Almeno un sintomo positivo pienamente psicotico per almeno un giorno se seriamente disorganizzante o pericoloso.

Children's Depression Inventory (CDI) (Kovacs, 1992)

Il CDI è un questionario composto da 27 item utilizzabile per valutare il livello dei sintomi depressivi in bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni. I sintomi indagati sono vari (funzioni vegetative, comportamento sociale, capacità di provare piacere, umore...) e vanno a comporre 5 sottoscale: umore negativo, problemi interpersonali, senso di efficacia, anedonia, autostima negativa.

Ad ogni domanda, facendo riferimento alle ultime due settimane, si assegna un punteggio tra 0 e 2, perciò il punteggio totale che si ricava varia tra 0 e 54: un punteggio più alto indica una maggiore gravità della sintomatologia, in particolare risulta clinicamente significativo a partire da 13.

Multidimensional Assessment Scale for Children (MASC) (March et al., 1997)

La MASC è una scala self-report per la valutazione dei sintomi ansiosi in bambini e adolescenti tra gli 8 e i 19 anni. È composta da 39 item raggruppabili in 4 domini, alcuni

dei quali composti a loro volta da due sottoscale: sintomi fisici (tensione/agitazione, sintomi somatici/autonomici), ansia sociale (paura delle prestazioni in pubblico, paura del rifiuto/umiliazione), evitamento del danno (perfezionismo, fronteggiamento ansioso) e ansia di separazione. Il punteggio totale ricavato, che indica il grado complessivo dei sintomi ansiosi, una volta trasformato in punti T assume significatività clinica a partire da 65.

Children's - Global Assessment Scale (C-GAS) (Shaffer et al., 1983)

Per valutare le difficoltà nel funzionamento generale è stata usata la C-GAS.

Si tratta di una scala che permette, attraverso un questionario, di valutare il livello di funzionamento psicologico generale in bambini e ragazzi tra i 4 e i 16 anni. Grazie alla sua somministrazione si può ottenere una valutazione del funzionamento psichiatrico-psicologico, scolastico e sociale nell'ultimo mese trascorso. Non presenta sottoscale, il risultato è dato da un unico punteggio che rappresenta il funzionamento quotidiano e che si può collocare lungo un continuum da 0 a 100: più basso è il punteggio maggiori sono le difficoltà nel funzionamento, nello specifico un punteggio tra 61 e 71 è considerato "probabilmente clinico", mentre un punteggio inferiore a 61 risulta "certamente clinico"

Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) (Baron, 2005)

Somministrabile tra i 4 e i 16 anni, la WISC-IV è uno degli strumenti più utilizzati per valutare l'intelligenza generale in bambini e adolescenti. Consente di valutare quattro macro-domini cognitivi: comprensione verbale, memoria di lavoro, ragionamento visuo-spaziale e velocità di elaborazione. Lo strumento permette anche di ricavare tre indici composti, tra i quali il più rilevante per questo lavoro è il QI totale, calcolabile sulla base delle prove appartenenti a tutti i domini.

2.2.5 Il campione

In base alla valutazione effettuata con la SIPS l'intero campione è stato diviso in due gruppi:

- 1) 157 bambini e adolescenti CHR-P
- 2) 106 bambini e adolescenti non CHR-P

È stata valutata la distribuzione statistica delle variabili di interesse: il test di Shapiro-Wilk non ha mostrato una distribuzione normale, perciò è stato applicato il test di Kruskal-Wallis per comparare le medie dei due gruppi e non sono emerse differenze significative rispetto l'età, il sesso, il funzionamento generale e il QI. Le statistiche descrittive sono mostrate nella tabella 4. Le Figure 11 e 12 invece rappresentano funzionamento generale QI, ansia e depressione.

	Campione intero (n=263)	UHR+ (n=157)	UHR- (n=106)
età	13.65 (2.38)	14.36 (2.07)	12.59 (2.45)
Femmine	38.40%	49.04%	22.64%
Funzionamento [0-100]	52.62 (8.38)	50.5 (8.76)	55.76 (6.59)
QI	95.61 (14.50)	96.59 (15.60)	94.16 (12.63)

Tabella 4: età, genere, livello di funzionamento e QI del campione (N=263)

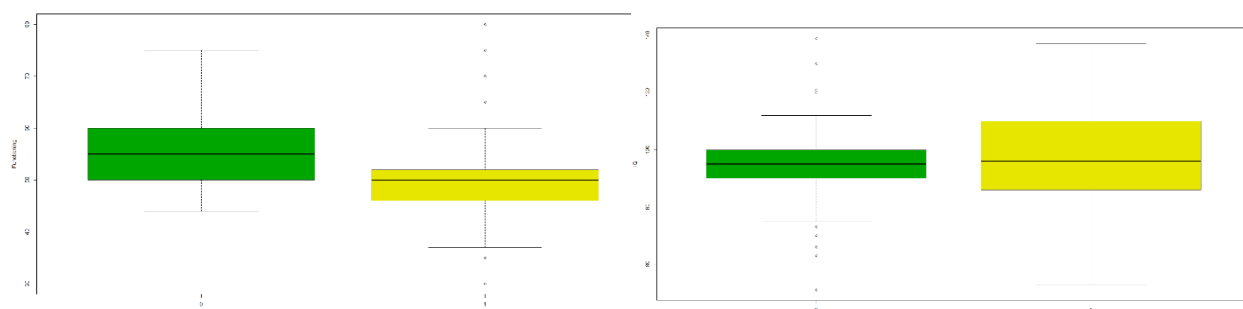


Figura 11: Funzionamento (dx) e QI (sx) in giovani CHR-P (giallo) e non CHR-P (verde)

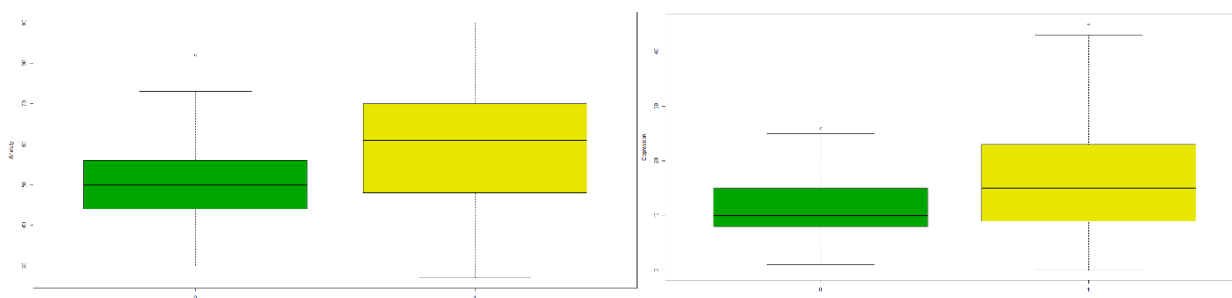


Figura 12: Ansia (sx) e depressione (dx) in giovani CHR-P (giallo) e non CHR-P (verde)

2.2.5 Analisi

Come spiegato, per le analisi statistiche è stato applicato un modello network. Per riassumere: all'interno della struttura dei network i nodi rappresentano le variabili (sintomi, QI, funzionamento generale etc.), mentre gli edge rappresentano le relazioni bidirezionali reciproche tra i nodi. Se nel network è presente una connessione (edge) tra due nodi, allora questi sono statisticamente in relazione tra loro (anche controllando per le altre variabili), mentre se tra i nodi non compare nessun edge allora le variabili sono condizionatamente indipendenti (Borsboom, 2017a).

L'analisi network è stata condotta secondo le informazioni riportate in letteratura (Borsboom, 2017b; Costantini et al., 2015; Epskamp et al., 2018). È necessario tenere a mente che nella struttura network vengono rappresentate le correlazioni tra nodi, ciò vuol dire che le relazioni reciproche non hanno direzioni predefinite, pertanto non si può parlare di causalità diretta, ma di causalità reciproca. Inoltre, questo approccio non applica alcun tipo di *causal modeling*, aspetto che permette di stimare la circolarità delle correlazioni.

Per quanto riguarda nello specifico questo studio, i domini utilizzati, poi rappresentati dai nodi, sono stati definiti raggruppando gli item per dominio e standardizzando le variabili risultanti, infine è stato applicato un modello grafico gaussiano (Epskamp et al., 2018). Questa tipologia di analisi ha permesso l'emergere di relazioni di dipendenza condizionale, simili a correlazioni parziali.

Per determinare il ruolo di ogni singolo nodo, si è scelto di usare, tra i vari indici di centralità, la *forza del nodo* (*node strength*), ovvero la somma del peso di tutte le connessioni di ciascun nodo (Costantini et al., 2015)..

È stato poi calcolato il coefficiente di stabilità (CS), ossia un valore che permette di valutare il grado di stabilità degli indici di centralità dei network; nello specifico il CS rappresenta la proporzione massima della popolazione (numero massimo di soggetti) che può essere scartata mantenendo una correlazione di almeno 0.7 tra gli indici del campione originale (intero) e quelli ricalcolati. Valori accettabili del CS vanno da 0.25 a 0.50.

La prima analisi network è stata condotta sull'intero campione di soggetti help-seeking. Per valutare il rischio psicosi sono state incluse nel network le variabili “presenza di una condizione UHR-P” e “positività alla SIPS”.

La seconda analisi network ha riguardato solo il sottogruppo CHR-P. In questo caso sono stati valutati altri sottodomini relativi alla condizione di rischio, nello specifico i cluster inclusi nel network sono: sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione, sintomi generali.

Per le analisi è stato usato il software R_Studio insieme al pacchetto qgraph (R_Core_Team, 2013).

2.3 RISULTATI

2.3.1 Network 1: campione con individui sia CHR che non CHR-P

La Figura 13 rappresenta il network costruito sulla base del campione intero (comprendente anche i soggetti non-CHR-P). La forza del nodo maggiore ($M > 1$) è relativa ai nodi “presenza della condizione CHR-P” e “item SIPS positivi”.

Si osservano edge rilevanti tra i seguenti nodi:

- “presenza della condizione CHR-P” e “item SIPS positivi” ($r = .762$) (edge più forte del network).
- “depressione” e, rispettivamente, “presenza della condizione CHR-P” ($r = .216$), “ansia” ($r = .328$), “funzionamento” ($r = .265$).
- “ansia” e “funzionamento” ($r = .123$).

Il QI, come si può osservare, non risulta interconnesso con altri nodi ($r=.0$).

Il coefficiente di stabilità (CS) è 0.593 per gli edge (eccellente) e 0.473 per i nodi (accettabile).

Di seguito sono rappresentate la matrice di correlazione (tabella 5) e i grafici relativi a forza dei nodi (Fig. 14), edge (Fig.15) e stabilità del network (Fig.16).

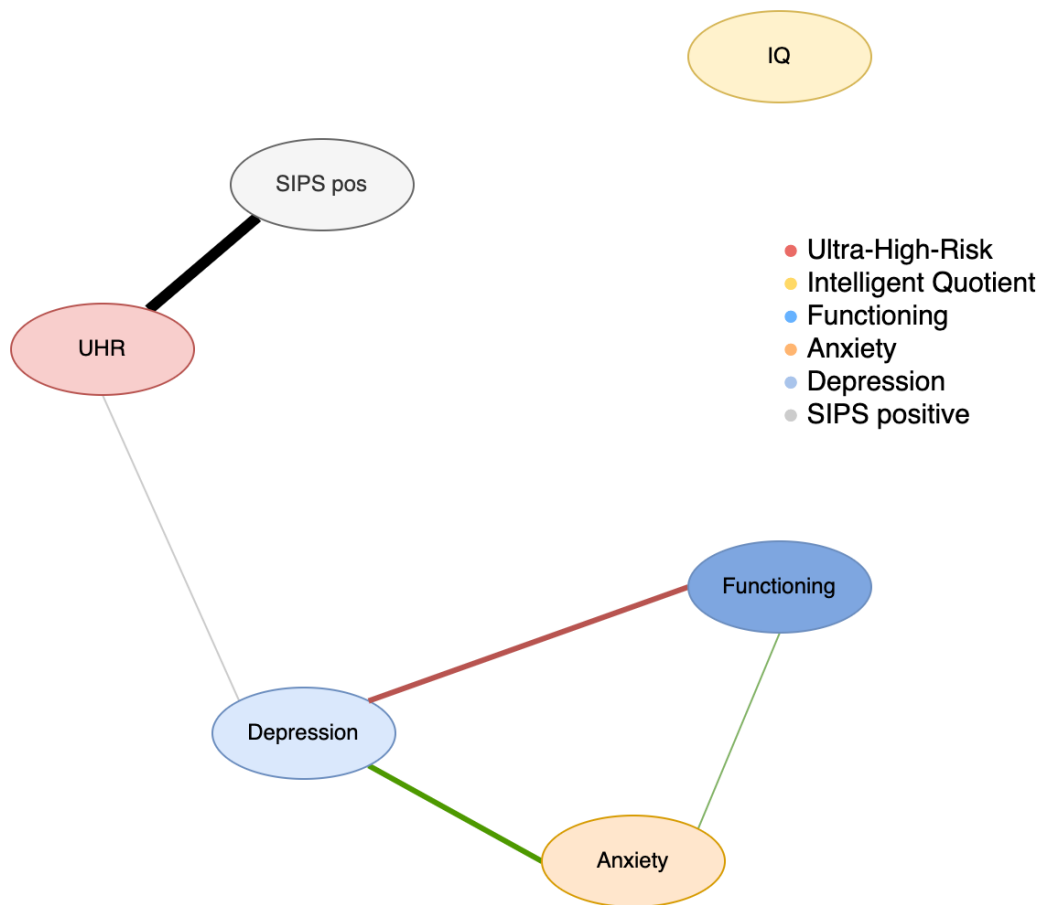


Figura 13: Network del primo campione (pazienti CHR-P e non). In verde le correlazioni dirette, in rosso quelle indirette. È evidenziata la forte correlazione tra “SIPS positivi” e “UHR”.

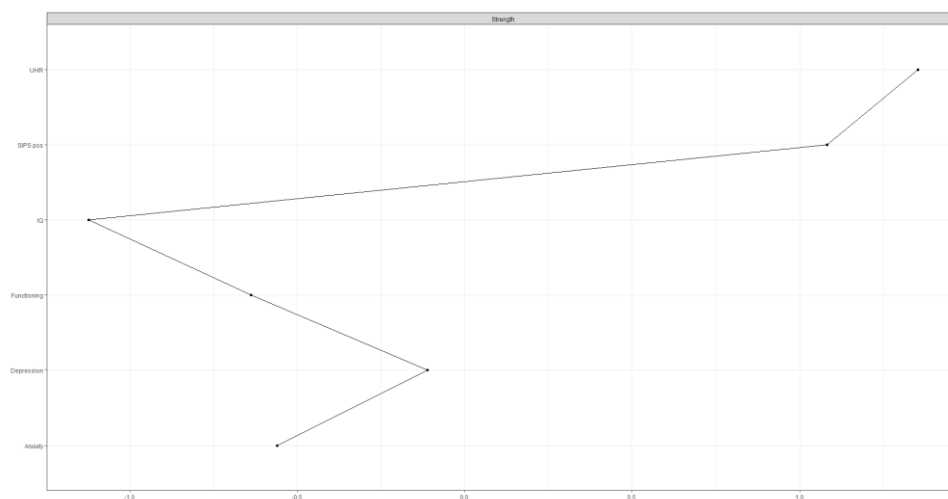


Figura 14: Forza dei nodi nel primo network (pazienti CHR-P e non).

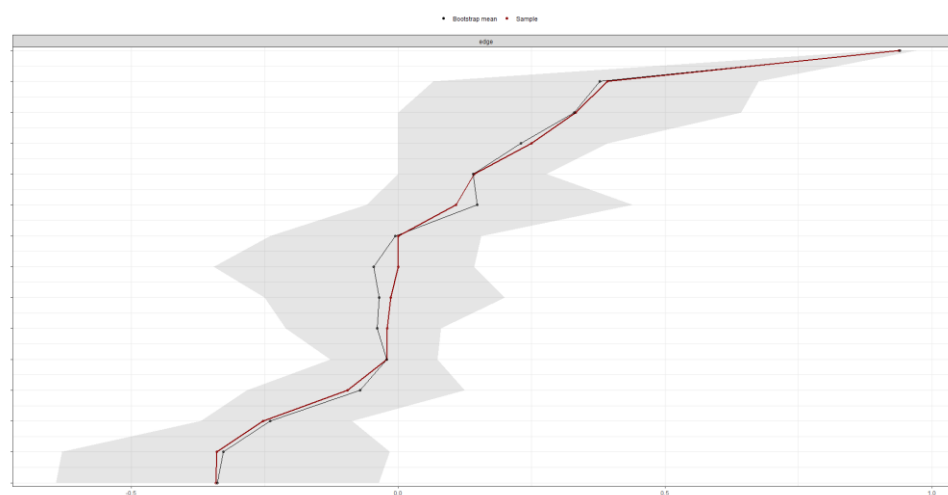


Figura 15: edge del primo network (pazienti CHR-P e non).

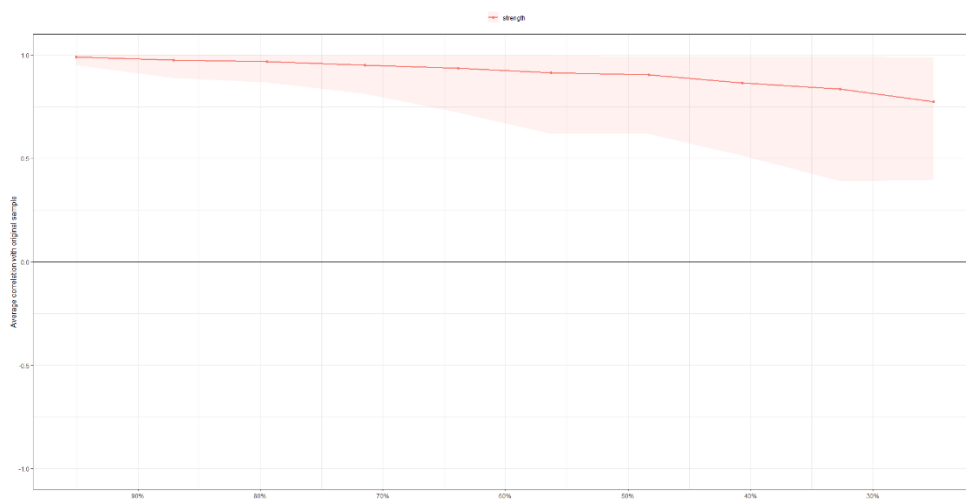


Figura 16: stabilità del primo network (pazienti CHR-P e non)

	UHR	QI	funzionamento	ansia	Depressione	SIPS positivi
UHR	0	0	0	0	0,216551	1,762812
QI	0	0	0	0	0	0
Funzionamento	0	0	0	0,122931	0,264816	0
Ansia	0	0	0,122931	0	0,327655	0
Depressione	0,216551	0	0,264816	0,327655	0	0
SIPS positivi	1,762812	0	0	0	0	0

Tabella 5: matrice di correlazione del primo network (campione intero, comprendente soggetti CHR-P e non)

2.3.2 Network 2: campione di soli individui CHR-P

Il secondo network, basato esclusivamente sul campione CHR-P è rappresentato in Figura 17.

I nodi con la forza maggiore ($M > 1$) sono “sintomi negativi” e “depressione”.

Gli edge più rilevanti si notano tra i seguenti cluster:

- “sintomi negativi” e, rispettivamente, “disorganizzazione” ($r = .554$) (edge più forte del network) e “sintomi generali” ($r = .203$)
- “disorganizzazione” e “sintomi generali” ($r = .198$)

È interessante notare che il “funzionamento” (nello specifico un alto funzionamento) è connesso con i nodi “sintomi negativi” ($r = .145$) e “depressione” ($r = .127$), nodo che a sua volta è connesso con sintomi di “ansia” ($r = .140$). Nel network non si osservano invece connessioni né per i “sintomi positivi” ($r = .0$) né per il “QI” ($r = .0$).

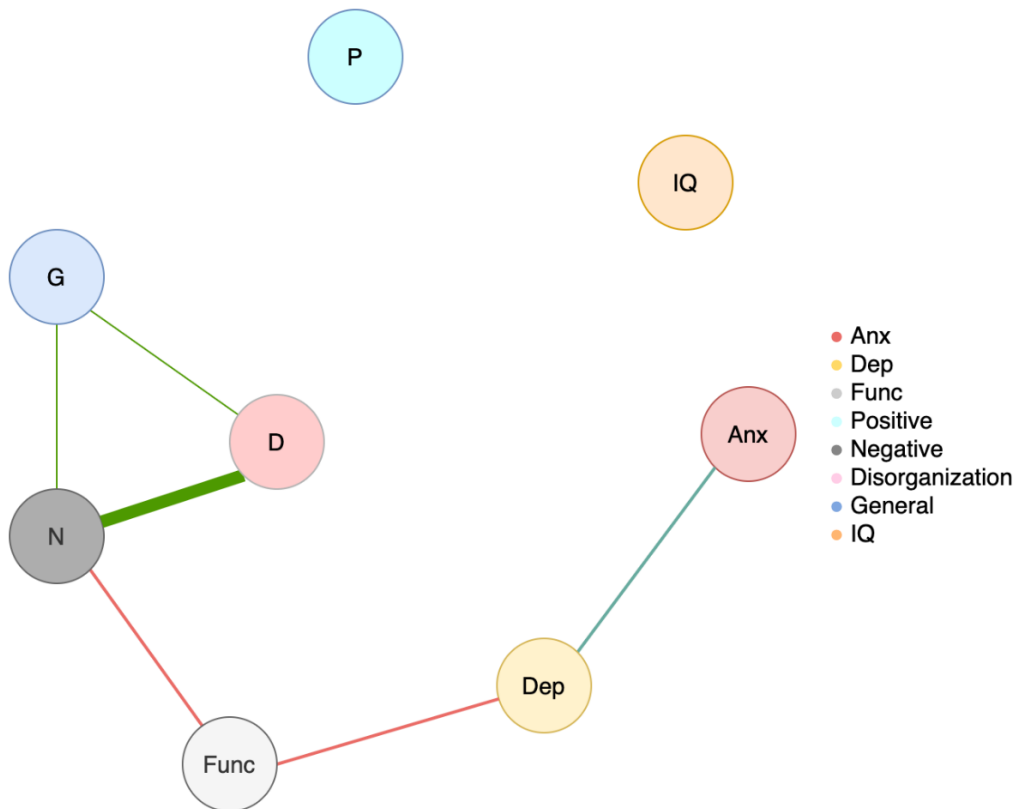


Figura 17: Network del secondo campione (solo pazienti CHR-P). In verde le correlazioni dirette, in rosso quelle inverse

Il coefficiente di stabilità (CS) è pari a 0.516 per sia per gli edge che per la forza dei nodi, la stabilità del network ha quindi valori eccellenti. Di seguito sono rappresentate la matrice di correlazione (Tab. 6) e i grafici relativi a forza dei nodi (Fig.18), edge (Fig. 19) e stabilità del network (Fig. 20).

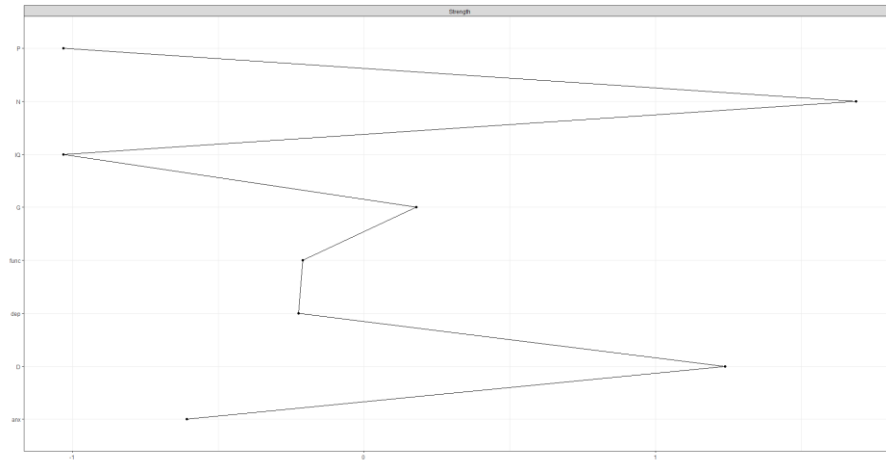


Figura 18: forza dei nodi del secondo network (pazienti CHR-P).

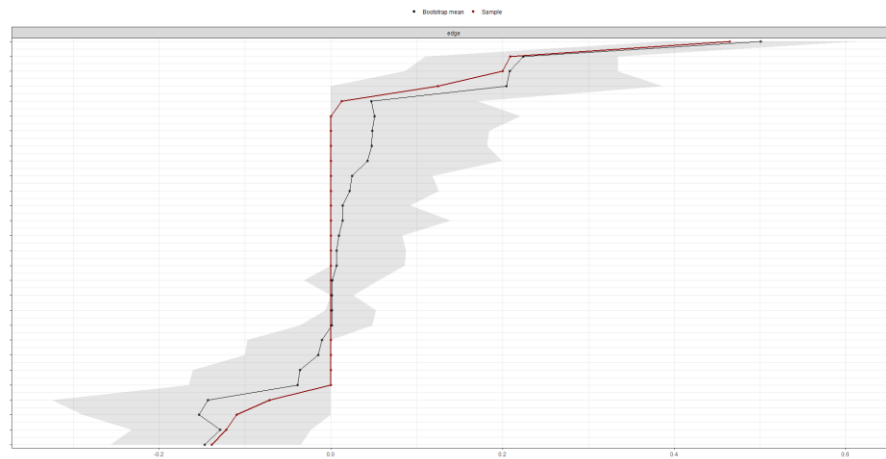


Figura 19: edge del secondo network (pazienti CHR-P)

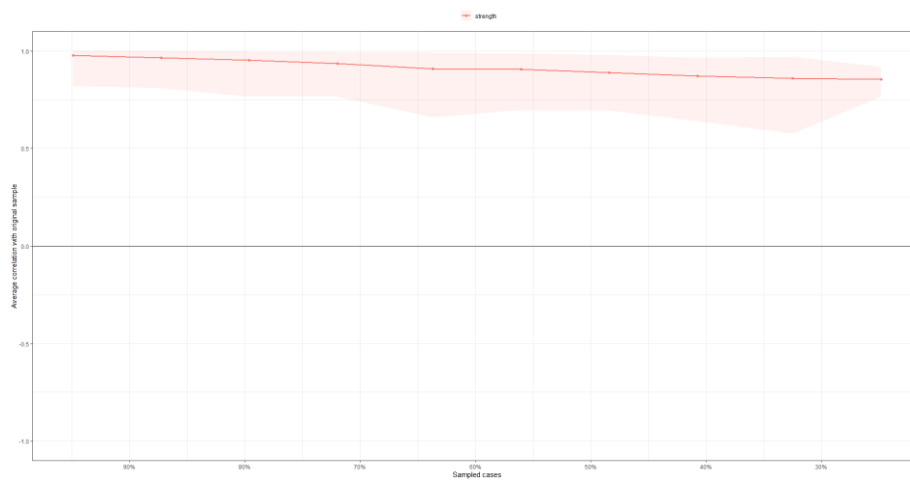


Figura 20: Stabilità del secondo network (pazienti CHR-P).

	Ansia	Depressione	Funzionamento	SIPS positivi	SIPS negativi	SIPS disorganizzazione	SIPS generali	QI
Ansia	0	0,140046	0	0	0	0	0	0
Depressione	0,140046	0	0,127315	0	0	0	0	0
Funzionamento	0	0,127315	0	0	0,144782	0	0	0
SIPS Positivi	0	0	0	0	0	0	0	0
SIPS Negativi	0	0	0,144782	0	0	0,554469	0,20301	0
SIPS Disorganizzazione	0	0	0	0	0,554469	0	0,198567	0
SIPS Generali	0	0	0	0	0,20301	0,198567	0	0
QI	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabella 6: matrice di correlazione del secondo network (pazienti CHR-P)

3. DISCUSSIONE

3.1 PRIMO NETWORK

Per quanto riguarda il primo network, ad una prima analisi visiva due sono gli aspetti che appaiono evidenti:

- 1) Le associazioni tra sintomi depressivi, condizione CHR-P e funzionamento.
- 2) L'assenza di edge che partono dal QI.

3.1.1 I sintomi depressivi

I sintomi depressivi risultano in relazione reciproca con: condizione CHR-P, ansia e funzionamento. Questo risultato non sorprende, anzi, è in linea con altri studi che hanno rilevato, oltre alla significativa comorbidità, come spesso siano proprio i sintomi non psicotici, ansiosi e depressivi, a portare i pazienti a chiedere aiuto. In altre parole: spesso l'accesso ai servizi non avviene a causa dei sintomi prodromici ma a causa dei sintomi non-psicotici presenti in contemporanea (Albert et al., 2018; Fusar-Poli, Nelson, et al., 2014), perciò sembra proprio che il network ottenuto rifletta questa tendenza.

3.1.2 Il ruolo del QI

Il QI appare isolato, non presenta edge con altri nodi. Si sa che i pazienti con psicosi presentano difficoltà in diversi domini cognitivi e che in generale un basso QI rappresenta un fattore di rischio per la malattia (Fonseca-Pedrero et al., 2020). Si è capito anche che il dominio linguistico e quello attentivo/esecutivo seguono traiettorie di sviluppo diverse nei soggetti a rischio: i deficit linguistici tendono ad essere più precoci e a rimanere stabili,

mentre le difficoltà esecutive peggiorano in modo più progressivo, con una differenza rispetto ai soggetti sani che diventa sempre più ampia nel tempo (Poletti, 2021, pp. 95). I risultati dell'indagine qui descritta sembrano, quindi, essere in contrasto con i dati appena riportati. Allo stesso tempo, però, le connessioni tra i vari domini cognitivi e gli altri cluster di sintomi trovate dai pochi autori che hanno cercato di costruire la struttura network dei disturbi psicotici, risultano in minor numero e più deboli di quanto ci si potrebbe aspettare. Chang (2020) scrive:

La maggior parte delle variabili cognitive non sono connesse direttamente con il funzionamento psicosociale e [...]. ad un'analisi più approfondita della struttura del network la disorganizzazione sembra fare da ponte tra cognizione e altre variabili psicopatologiche (Chang et al., 2020).

Il ricercatore descrive poi associazioni dirette tra alcune variabili cognitive e la QoL, dimensione che però non è stata valutata nel nostro network.

Un altro network che ha considerato il QI è quello elaborato da Fonseca-Pedrero e coll. (2020), che hanno considerato le dimensioni schizotipiche in un campione di adolescenti rappresentativo della popolazione generale; in questo caso, dunque, si è analizzata solo la vulnerabilità per la schizofrenia, non il disturbo conclamato. Anche nel loro lavoro le associazioni tra QI ed altri nodi erano generalmente basse (Fonseca-Pedrero et al., 2020).

Alla luce di ciò, come si potrebbe interpretare l'assenza di connessione tra QI e altri nodi in questo lavoro? Una prima ipotetica e parziale spiegazione potrebbe essere legata all'età: non si sono rilevate interconnessioni perché, trattandosi di un campione con un'età media piuttosto bassa (rispetto la maggior parte degli altri lavori), le difficoltà in alcuni domini cognitivi si stanno ancora sviluppando, di conseguenza potrebbe risultare difficile rilevare interazioni significative tra esse ed altri domini. Questo ragionamento potrebbe essere applicato anche ai sintomi disorganizzati, che in soggetti CHR-P molto giovani non sono così gravi come nei pazienti che hanno già sviluppato un disturbo psicotico, di conseguenza eventuali loro edge con il QI potrebbero non essere ancora rilevabili. Una seconda ipotesi, invece, potrebbe riguardare le variabili prese in considerazione: sia Fonseca-Pedrero (2020) che Chang (2020) hanno scomposto il dominio cognitivo nelle sue diverse aree, mentre per costruire il network di questa tesi è stato valutato solamente il QI generale. Inoltre, i due autori hanno considerato separatamente le varie aree del

funzionamento, contrariamente a quanto fatto nel caso dello studio qui presentato. Tutto questo potrebbe aver reso più complicato rilevare connessioni significative tra QI e altri nodi.

3.2 SECONDO NETWORK

3.2.1 Sintomi positivi

Il network basato sul campione CHR-P è quello che fornisce i risultati più interessanti e più specifici rispetto l'argomento principale di questa tesi. Un primo risultato peculiare di questa analisi è l'assenza di connessioni mostrate dai sintomi positivi con gli altri nodi, unita alla loro minor centralità rispetto ai sintomi negativi. È un dato piuttosto interessante, forse il più interessante, soprattutto se si pensa che, ai fini della diagnosi CHR-P, l'unica sintomatologia necessaria è quella di tipo positivo e che gli studi che hanno esaminato il ruolo dei sintomi negativi sono in minoranza rispetto alle indagini che si sono concentrate su quelli positivi.

In letteratura si trovano poche altre analisi network relative ai disturbi psicotici, perciò non abbiamo a disposizione molte indagini di questo tipo che, tra i loro risultati, sottolineano il ruolo dei sintomi negativi rispetto a quelli positivi. Galderisi e collaboratori (2022) hanno reclutato un campione di pazienti con diagnosi di schizofrenia trattati con antipsicotici: nel network ottenuto i sintomi centrali e maggiormente interconnessi sono la capacità funzionale e le abilità di vita quotidiana, ma l'aspetto più interessante per noi è la posizione periferica dei sintomi positivi, che risultano essere quelli con meno connessioni. Chang e coll. (2019) invece hanno preso in considerazione pazienti al primo episodio psicotico: il dato principale del loro studio è il ruolo fondamentale della mancanza di motivazione, riconducibile al dominio dei sintomi negativi, tra l'altro significativamente associata con il funzionamento psicosociale. Un terzo studio in cui è stata applicata l'analisi network è quello di van Rooijen e coll. (2017), basato su uomini tra i 16 e i 50 anni con psicosi non-affettiva. La ricerca, utilizzando il Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH, Andreasen et al., 1992) ha riscontrato la

centralità dei seguenti sintomi: “perdita di interesse”, “eloquio caotico”, “incapacità di provare piacere e interesse nelle attività ricreative”, “incapacità di formare o mantenere legami d’amicizia”, “povertà di contenuto dell’eloquio”. Se si considerano le cinque dimensioni in cui possono essere suddivisi i sintomi negativi, ossia appiattimento degli affetti, alogia, anedonia, asocialità e abulia (Marder & Galderisi, 2017), e si analizzano i cluster del CASH, si nota che tutti i nodi centrali, ad eccezione dell’eloquio caotico, sono riconducibili proprio a questo dominio sintomatologico. Infine, possiamo considerare la ricerca di Wigman e coll. (2017), che applicando un approccio transdiagnostico ha provato a costruire un network comprensivo di diversi domini psicopatologici (“esperienze psicotiche positive”, “esperienze psicotiche negative”, “affetti depressivi”, “ansia”, “stress”). Secondo i loro risultati i sintomi psicotici positivi sono quelli con la minor forza complessiva dei nodi e con il minor numero di connessioni sia tra di loro che tra sintomi di altri domini; in ordine di forza dei nodi, infatti, si trovano: “stress”, “esperienze psicotiche negative”, “affetti depressivi”, “ansia”. Il cluster con più edge è invece quello dei sintomi negativi.

Questi lavori sono in linea con la struttura del network descritto in questo elaborato, ma lo sono solo parzialmente: in nessuno di loro il cluster “positivo” è risultato essere completamente isolato; nel lavoro di Chang e coll. (2020), per esempio, nonostante la centralità della mancanza di motivazione, i sintomi positivi mostrano forti correlazioni con la durata della psicosi non trattata, con il funzionamento di ruolo e anche con la depressione. Secondo i ricercatori, tali risultati potrebbero trovare una parziale spiegazione nelle caratteristiche del loro campione: tutti i loro soggetti sono adulti (età media di 38 anni, superiore a quella degli altri campioni) al loro primo episodio psicotico e nessuno era in trattamento farmacologico, questo potrebbe far sì che i sintomi positivi risultino più centrali e più interconnessi con gli altri (Chang et al., 2020). Uno studio che si discosta ancora di più dal nostro network è quello di Jimeno e coll. (2020) presentato alla fine del primo capitolo. Con la loro analisi network (su soggetti CHR-P, al primo episodio schizofrenico o con disturbo depressivo) hanno rilevato la centralità della comunicazione disorganizzata, seguita da deliri e allucinazioni. Considerando invece i sintomi raggruppati nei loro domini di appartenenza, al centro del loro network si trovano proprio i sintomi positivi, dato in contrasto con il network ottenuto dal lavoro qui descritto, i quali, secondo gli autori, si svilupperebbero a partire da quelli cognitivi e

percettivi inclusi nei criteri dei BS (Jimeno et al., 2020). Proprio quest'ultima ipotesi ci aiuta mettere a fuoco una questione cruciale per quanto riguarda tutte le analisi network descritte: l'unica, oltre la nostra, ad utilizzare strumenti specifici per la condizione CHR-P, è proprio l'analisi fatta da Jimeno e coll.. Nel loro lavoro, infatti, sono stati utilizzati in maniera combinata SIPS, PANSS e SPI-A. Dunque, se da un lato il loro campione era formato da soggetti adulti con diagnosi più eterogenee, dall'altro sono stati gli unici ad indagare le variabili strettamente collegate al costrutto CHR-P, somministrando anche l'unico strumento disponibile per la valutazione dei SB, che rappresentano le prime lievi e soggettive alterazioni cognitivo-percettive. Riflettendo su quanto appena scritto, e ricollegandosi alle ipotesi fatte nei paragrafi precedenti, appare plausibile ipotizzare che l'isolamento dei sintomi positivi nel nostro network sia legato, tra le altre cose, a tre aspetti cruciali: l'età media dei partecipanti, la loro diagnosi e la mancata indagine dei BS. Di seguito vengono approfonditi questi tre fattori:

- Nel nostro lavoro l'età media del campione era piuttosto bassa rispetto quella di tutti gli altri lavori considerati. In età evolutiva le connessioni e i sintomi ponte potrebbero non essersi ancora sviluppati, tuttavia, data la mancanza di studi che applicano l'analisi network a questa fascia d'età, questa rimane solamente un'ipotesi. In aggiunta, sembra che i falsi positivi in età evolutiva aumentino, alterando quindi i risultati e rendendo più difficile trovare correlazioni significative (Tor et al., 2018).
- Riguardo il ruolo della diagnosi si deve considerare il fatto che il nostro campione è l'unico con soggetti esclusivamente a rischio psicosi, ossia senza diagnosi di disturbo psicotico, perciò alcuni nodi potrebbero non avere la stessa centralità e la stessa forza che avrebbero in un network rappresentante il disturbo conclamato, così come alcune relazioni reciproche potrebbero non essere sufficientemente forti da essere rilevabili, in quanto non ancora sviluppate. Si deve tenere a mente che, proprio secondo la prospettiva network, a fronte di una cronicizzazione del disturbo, il pattern degli edge può cambiare nel tempo (Izquierdo et al., 2021): con lo stabilizzarsi e l'aggravarsi della psicopatologia può modificarsi la posizione di alcuni nodi e può aumentare il

loro grado di interconnessione, allo stesso tempo quest'ultimo può essere già più elevato negli individui con maggiore vulnerabilità di base.

- Infine, ovviamente, se un lavoro non considera delle variabili (i BS) è impossibile che queste vengano inserite nel network, perciò anche le relazioni che altri nodi (i sintomi positivi) hanno con loro non saranno rilevate; in sostanza, prendere in considerazione un range più ampio di sintomi potrebbe portare a risultati non rilevabili altrimenti (van Rooijen et al., 2017). L'isolamento dei sintomi positivi nel nostro network, quindi, potrebbe essere parzialmente dovuto alla mancata misurazione delle variabili con cui in realtà sono in relazione.

Mi preme sottolineare che queste sono solamente ipotesi e per poterle rifiutare o accettare si necessitano ulteriori indagini, dato che le analisi network in questo campo purtroppo sono ancora molto poche. Tuttavia, l'isolamento dei sintomi positivi e la centralità di quelli negativi, in un'analisi effettuata su bambini e adolescenti, sono elementi coerenti con i dati forniti da altre ricerche di stampo più "tradizionale". Sappiamo, infatti, che indagini precedenti hanno rilevato che le interazioni tra sintomi negativi e positivi giocano un ruolo cruciale nel percorso verso l'esordio psicotico (Werbeloff et al., 2015) e che la loro co-occorrenza è associata anche a declino del funzionamento e comportamenti help-seeking. In aggiunta, sembrerebbe che i sintomi negativi, insieme a quelli disorganizzati, predicano i sintomi positivi (Dominguez et al., 2010), e nel nostro network si vede una forte correlazione proprio tra i domini "disorganizzazione" e "sintomi negativi". Scrivo che questi dati sono coerenti con i risultati descritti nella tesi perché questi ultimi si basano proprio su soggetti in età evolutiva, la cui condizione spesso è in continua evoluzione, e che sono "solamente" a *rischio* di psicosi, dunque, secondo le statistiche, solo una parte di loro svilupperà pienamente il disturbo. Insomma, ritorna centrale il potenziale ruolo di età e diagnosi nel determinare gli edge rilevabili.

Ulteriori dati riguardanti i sintomi negativi verranno presi in considerazione nella discussione del secondo risultato.

Ultimo elemento in linea con la nostra analisi, è il concetto di *esperienze psicotiche come "indice di severità" indipendente* che può essere presente in tutte le altre categorie

psicopatologiche (Wigman et al., 2017). Wigman e coll. (2017) suggeriscono che i sintomi positivi siano più “indipendenti” rispetto ad altre esperienze psicopatologiche e che, perciò, la loro presenza non porti necessariamente all’attivazione di altri domini sintomatologici. Questa loro indipendenza spiegherebbe ulteriormente i risultati di tutti i network descritti finora, incluso il nostro.

3.2.2 Depressione e sintomi negativi

Nel network ottenuto si nota subito come i nodi centrali risultino essere i *sintomi negativi* e la *depressione*, e come quest’ultima sembri anche fungere da sintomo ponte tra il funzionamento e l’ansia. Come visto nel primo capitolo, i disturbi depressivi sono i disturbi più comuni nella popolazione CHR-P, con evidenze meta-analitiche che riportano una prevalenza di circa il 40%, simile nelle diverse fasce d’età (de Pablo et al., 2021; Fusar-Poli et al., 2014, 2020). Inoltre, Vargas e coll. (2019) hanno rilevato che i sintomi depressivi risultano associati ad un minor benessere psicologico e ad outcome funzionali inferiori. Non solo, altre ricerche hanno riscontrato che il grado di depressione è correlato con la probabilità di remissione dallo stato CHR-P (Yung et al., 2007), con la gravità della disabilità (Lyngstad et al., 2018) e con la compromissione del funzionamento interpersonale (Chudleigh et al., 2011; Izquierdo et al., 2021). Se si pensa a questi dati, quindi, la centralità dei sintomi depressivi non sorprende poi tanto; lo stesso si può dire per i sintomi negativi, visti i dati già riportati e quelli che fornirò nelle prossime righe

A sostegno dei nostri risultati si trovano anche alcune analisi network. Di seguito ne verranno riportati gli aspetti cruciali relativi alla depressione. Nel lavoro di Wigman (Wigman et al., 2017) i sintomi depressivi, rispetto quelli positivi, appaiono più interconnessi con gli altri domini, hanno una forza del nodo inferiore ai sintomi negativi ma superiore a quella dei sintomi positivi e i loro edge più significativi li mettono in relazione al dominio “negativo”. Nel network di Galderisi (2018) e coll. il nodo “depressione” è connesso, oltre che con “percezione di sé” e “self-stigma”, anche con l’“abulia” (sintomo negativo); in questo studio la depressione è risultata connessa al dominio del funzionamento proprio attraverso gli ultimi due nodi riportati, i quali

rappresentano variabili che nel lavoro descritto da questa tesi non sono state misurate. Izquierdo e coll. (2021), infine, tra i sintomi maggiormente correlati ad altri cluster, hanno trovato proprio quelli di tipo depressivo, che appaiono associati all'area del funzionamento interpersonale e, attraverso il "senso di colpa" che funge da ponte, all'ansia, coerentemente con il nostro network.

Il valore di questi dati, uniti alle evidenze riportate, riguarda in particolare la pratica clinica. Data la crucialità del ruolo di questi due cluster sintomatologici, le analisi dello studio sottolineano l'importanza di considerarli entrambi sia durante l'assessment che durante il trattamento. Non sono aspetti né scontati né, tantomeno, semplici. Per quanto riguarda l'assessment, purtroppo abbiamo visto che secondo la SIPS i sintomi centrali, determinanti la condizione di rischio, sono quelli positivi. Se il ruolo di queste categorie sintomatologiche dovesse essere confermato anche da altre analisi network, andrebbero rivisti gli strumenti e i criteri di valutazione, partendo da una riconcettualizzazione delle condizioni di rischio psicosi come condizioni in cui l'attenzione deve essere posta non più solo sui sintomi positivi, più eclatanti, ma anche sugli aspetti appartenenti al versante depressivo e negativo. Inoltre, i sintomi negativi costituiscono una categoria sintomatologica che si sovrappone parzialmente a quella dei sintomi depressivi, questo ovviamente rende ancora più complicata la valutazione e può portare a confondere i primi con i secondi (Rodríguez-Pascual et al., 2021). Errori di questo tipo, riconducibili all'interpretazione dei sintomi negativi come esclusivamente depressivi, si riflettono poi sulla stima delle probabilità di psicosi, sulla scelta degli interventi e sul loro sviluppo. Riguardo questo ultimo aspetto, ciò che è fondamentale considerare è che, nonostante esistano trattamenti specifici per la depressione, non abbiamo a disposizione, per il momento, trattamenti indirizzati ai sintomi negativi (Klaassen et al., 2011); sottolineare la loro centralità nel network, quindi, potrebbe aiutare nella strutturazione di nuove strategie terapeutiche e di intervento, che prendano più in considerazione la sintomatologia negativa.

Per quanto riguarda la stima del rischio psicosi e più in generale la formulazione della prognosi, alcuni studi hanno rilevato che i sintomi negativi giocano un ruolo determinante nell'emergere di outcome psicotici, come anedonia sociale o ritiro, (Rodríguez-Pascual et al., 2021 Klaassen et al., 2011). Rodriguez-Pascual e coll. (2021), hanno riscontrato una maggiore gravità dei sintomi negativi negli individui CHR-P con Disturbo

Depressivo Maggiore in comorbidità; in aggiunta, è stata trovata anche un'associazione a lungo termine tra sintomi negativi e funzionamento e QoL (Rodríguez-Pascual et al., 2021; Yung et al., 2007), di conseguenza il mancato riconoscimento dei sintomi negativi può portare ad errori nella formulazione della prognosi.

Ultimo dato significativo è quello riportato da Zahng e coll (2023): sembrerebbe che in adolescenza il predittore di esordio psicotico più robusto sia proprio la gravità dei sintomi negativi, mentre negli adulti questo ruolo sembrano assumerlo il livello della sintomatologia positiva. Questo dato potrebbe essere interpretato a sostegno della tesi secondo cui i sintomi psicotici attenuati sarebbero tipicamente preceduti dai sintomi negativi durante l'adolescenza (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; lo Cascio et al., 2016). Il risultato di Zhang e coll. sembrerebbe anche supportare l'ipotesi per la quale esisterebbe un sottogruppo, rappresentate circa il 18%, di pazienti CHR-P adolescenti che presenterebbe prevalentemente sintomi psicotici negativi (Catalan, Salazar de Pablo, et al., 2021; Meyer et al., 2005).

3.2.3 Sintomi disorganizzati

La correlazione tra sintomi negativi e disorganizzati risulta essere quella più significativa nel network. Tuttavia, a tal proposito non mi dilungherò molto poiché, purtroppo, in letteratura le informazioni rispetto questo dominio sintomatologico sono decisamente limitate. I risultati dei pochi paper disponibili hanno rilevato un'associazione tra livelli di disorganizzazione, sintomatologia negativa e successivo sviluppo di psicosi (Demjaha et al., 2012), inoltre, sembrerebbe che l'interazione tra sintomi negativi e disorganizzati associati a psicosi possa portare allo sviluppo di esperienze psicotiche positive in seguito all'esposizione a fattori ambientali di rischio (Dominguez et al., 2010). Si sono osservate anche correlazioni con il funzionamento: sintomi negativi e disorganizzati più severi sembrano associati ad un minor funzionamento sociale e di ruolo (Fulford et al., 2013). Il funzionamento di ruolo, insieme al funzionamento esecutivo, sarebbe predetto dai sintomi disorganizzati anche secondo il lavoro di Eslami e coll. (2011). Più in generale, Lyngberg coll. (2015) hanno riscontrato che nei pazienti che

vanno incontro a maggior deterioramento funzionale si osservano sintomi negativi e disorganizzati più gravi, insieme a un minor livello di funzionamento sociale.

Ancora meno informazioni ci vengono date dalle varie analisi network di cui abbiamo discusso fin qui. I lavori approfondiscono pochissimo la questione, il ruolo dei sintomi disorganizzati non viene discusso nemmeno quando mostrano edge con altri nodi. Galderisi (2018) si limita a dire che i sintomi disorganizzati, insieme a quelli positivi, sono quelli con il minor numero di connessioni e, osservando il network, si nota che hanno anche una forte associazione (correlazione inversa) con la capacità funzionale e le abilità di vita quotidiana, ovvero i nodi centrali, mentre sono direttamente correlate ai sintomi positivi. Chang e coll. (Chang et al., 2020) invece scrivono solamente che tra i forti link del loro network c'è anche quello tra sintomi positivi e disorganizzazione e che quest'ultima è connessa con alcune variabili cognitive ("*digit symbol*" e "*WCST perseverative error*").

Che conclusioni si possono trarre quindi? Sicuramente si deve sottolineare la specificità della forte correlazione tra sintomi negativi e disorganizzati trovata nello studio qui descritto, visto che per ora le altre analisi non hanno ottenuto risultati simili, in più sembrerebbe che i (pochi) dati trovati in letteratura sostengano questo legame, soprattutto se ancora una volta si pensa al fatto che stiamo parlando di soggetti molto giovani, le cui condizioni spesso non sono ancora stabilizzate. Dunque, considerando anche le correlazioni con il dominio positivo trovate da altri, si può ipotizzare che il nostro network fotografi una situazione in cui sintomi negativi e disorganizzati interagiscono senza aver ancora portato alla formazione di edge con quelli positivi.

3.2.4 Funzionamento

Lo studio oggetto di questa tesi ha riscontrato, consistentemente con le ricerche appena descritte, come il funzionamento sembri fungere da ponte nella relazione indiretta tra sintomi negativi e depressione. Lavori preesistenti coerenti con questo risultato non mancano.

La relazione tra sintomi depressivi e funzionamento, così come quella tra quest'ultimo e i sintomi negativi, è già stata trovata da altri studi riguardanti lo stato CHR-P (Chudleigh et al., 2011; Devoe et al., 2018; Rodríguez-Pascual et al., 2021), Chudleigh e coll. (2011) hanno riscontrato, nello specifico, una relazione significativa tra sintomi depressivi e funzionamento sociale. Una possibile spiegazione potrebbe essere legata al ruolo dei sintomi negativi, che portano una diminuzione delle possibilità di esperienza attiva in varie aree di vita (pari, scuola, famiglia ecc.) e, di conseguenza, potrebbero attivare i sintomi depressivi. In linea con tutto questo si è riscontrato che i sintomi negativi risultano correlati negativamente al livello di funzionamento (Rodríguez-Pascual et al., 2021). Ad ogni modo, al momento si necessitano ulteriori studi longitudinali per poter testare l'applicazione di questa ipotesi in campioni di bambini e adolescenti.

Come illustrato nel secondo capitolo, ricerche hanno evidenziato che gli individui CHR-P, rispetto ai controlli, non mostrano solamente maggiori livelli di comorbidità con disturbi depressivi, ma anche un livello inferiore di funzionamento (Andreou et al., 2019; Beck et al., 2019; Fusar-Poli, Nelson, et al., 2014). Inoltre, nei pazienti che successivamente sviluppano un disturbo psicotico, il funzionamento ha maggiori probabilità di rimanere stabile durante il trattamento, rimanendo quindi ad un livello più basso rispetto la popolazione sana (Addington et al., 2011; Andreou et al., 2019; Beck et al., 2019). Nei casi in cui i soggetti non sviluppano una psicosi, a fronte di un più probabile miglioramento nei livelli di funzionamento generale, si osservano traiettorie distinte per il funzionamento sociale e quello di ruolo: quello con più probabilità di miglioramento è il primo, mentre il secondo tende a rimanere scarso anche nei casi in cui si osserva un certo recupero (Addington et al., 2019). Insomma, per il momento sembra che la posizione del funzionamento nel network qui descritto sia supportata da evidenze empiriche. Sempre in relazione al dominio del funzionamento, altre ricerche, utilizzando un calcolatore di rischio, hanno mostrato che i sintomi prodromici (così come caratteristiche demografiche, di funzionamento, traumatiche e cognitive) riescono a predirne piuttosto bene gli outcome, e lo fanno addirittura con maggior precisione di quanto non facciano con la transizione a psicosi (Zhang et al., 2020). Zhang (2020) ipotizza che questo possa essere spiegato dal fatto che la conversione a psicosi considera esclusivamente l'evoluzione dei sintomi positivi, che tende ad essere parossistica e meno prevedibile rispetto al deterioramento funzionale. Un'altra possibile spiegazione secondo

il ricercatore è la seguente: è probabile i predittori utilizzati nello studio, e più in generale nel predire l'esordio psicotico (per esempio funzionamento generale e cognitivo), siano più in relazione con l'outcome funzionale e la risposta al trattamento che con l'esordio della malattia. Questi risultati sono preliminari, purtroppo per il momento le ricerche basate sui calcolatori di rischio non mostrano una replicabilità soddisfacente nei diversi contesti culturali (Worthington & Cannon, 2021), ma, se arriveranno ulteriori dati in loro supporto, il network ottenuto dal nostro studio non potrà che mettere in evidenza la necessità di porre maggiore attenzione sul funzionamento generale, sia rispetto il suo ruolo nella condizione CHR-P, che dovrà essere approfondito e chiarito, magari analizzando separatamente le sue diverse aree, sia rispetto la necessità di renderlo target cruciale degli interventi per poter davvero aiutare i pazienti.

3.2.5 Ansia

L'ultimo aspetto da considerare, relativamente al network presentato, è dato dal ruolo dell'ansia e della sua relazione con la depressione. La sua presenza, associata alla sua posizione periferica, è in linea con la prevalenza dei disturbi ansiosi in comorbidità con le condizioni CHR-P, comorbidità che nel primo capitolo abbiamo visto essere significativa ma inferiore a quella della depressione; nello specifico, la popolazione CHR-P presenta un rischio significativo per lo sviluppo di ansia sociale, rischio doppio rispetto quello di sviluppare un qualsiasi altro disturbo d'ansia (Kuhney et al., 2021b).

A livello teorico e clinico la presenza di sintomi d'ansia è significativa perché si riflette sia sui sintomi positivi, per esempio con paranoia o idee di persecuzione, sia sui sintomi negativi (anedonia, alogia, ridotta espressione delle emozioni, isolamento, etc.); si tratta di un dominio sintomatologico che contribuisce a ridurre la qualità delle relazioni sociali e il supporto sociale, aspetti che a loro volta si associano a un decorso negativo della condizione di rischio e, in caso di esordio psicotico, ad una maggiore probabilità di ricadute (Kuhney et al., 2021b).

A livello sperimentale, purtroppo, attualmente ancora pochi studi hanno esaminato la relazione tra sintomi CHR-P e ansia. Una meta-analisi del 2018 (Haidl et al., 2018),

tuttavia, è riuscita a ricavare le seguenti informazioni: i disturbi d'ansia, in base ai dati disponibili, sembrano non essere indicatori di un futuro esordio psicotico, il livello di ansia è associato ad una maggiore gravità dei sintomi psicotici attenuati e, infine, il calo nel funzionamento si associa sia a depressione che a forte ansia sociale. Gli studi che hanno esaminato la relazione tra ansia e sintomi psicotici attenuati, per il resto, hanno fornito risultati contrastanti, alcuni hanno rilevato una relazione tra ansia e sintomi positivi, altri tra ansia e sintomi sia positivi che negativi, perciò l'ansia sociale risulta in relazione con la gravità dei sintomi ma per ora la specificità di questa relazione rimane poco chiara (Kuhney et al., 2021a).

Nel campo delle analisi network, invece, se si prova a confrontare questo network con altri sviluppati su campioni di pazienti con disturbo psicotico, si può notare che l'ansia, quando misurata, è presente nei network, tende ad avere una posizione periferica, ad essere correlata alla depressione (o con i sintomi affettivi nei casi in cui questa non venga considerata) e, rispetto al nostro network, a formare edge con un maggior numero di altri nodi, anche appartenenti a domini sintomatologici diversi (Fonseca-Pedrero et al., 2020; Izquierdo et al., 2021; Nuijten et al., 2016; Wigman et al., 2017). Nell'analisi network di Izquierdo (2021), ad esempio, l'ansia è correlata sia a sintomi cognitivi ("difficoltà nel pensiero astratto", "difficoltà attentive"), sia a un nodo appartenente al fattore affettivo-depressivo ("senso di colpa"), sia al nodo "eccitazione". Se si considera che si tratta di lavori basati su soggetti che non sono più solamente "a rischio" ma hanno sviluppato una vera e propria psicosi, i loro risultati sembrano supportare il network qui presentato.

Ciò che si può affermare con più sicurezza in merito al nostro network è che quest'ultimo, a quanto pare, sembra riflettere proprio la relazione tra ansia, depressione e funzionamento, rendendo ancora più chiara la necessità di non focalizzarsi solamente sui sintomi specifici dei criteri CHR-P di fronte a pazienti a rischio psicosi. Se si considera poi che un disturbo psicotico può emergere non solo da stati CHR-P ma anche a partire da precedenti stati di rischio non-psicotici (Lee et al., 2018), proprio come può essere un disturbo d'ansia, questo network permette di visualizzare uno dei possibili percorsi di sviluppo del disturbo: secondo l'approccio network si potrebbe dire che in questi casi, l'attivazione, partendo dal nodo "ansia", riesce a diffondersi fino ad attivare i nodi di "depressione" e, successivamente "funzionamento", da questo punto in poi, se l'individuo è predisposto, cominceranno ad attivarsi anche tutti i nodi corrispondenti ai sintomi

specifici della condizione CHR-P. Lo stesso ragionamento può essere fatto al contrario, considerando lo stato CHR-P come condizione di partenza da cui possono svilupparsi disturbi d'ansia e di tipo depressivo. Alla luce di quanto appena riportato, si può concludere sottolineando come questo network sembri confermare le affermazioni fatte nel primo capitolo: i criteri CHR-P sono specifici per il rischio psicosi ma, allo stesso tempo, più i soggetti sono giovani, più i fenotipi clinici precoci dei vari disturbi tendono ad essere indifferenziati, con sintomi diversi interconnessi tra loro. In quest'ottica, sarebbe interessante provare a ricostruire il network relativo al rischio psicosi utilizzando campioni di soggetti giovani, con sintomi meno gravi e meno specifici; inoltre, potrebbe essere utile provare a comparare network di differenti popolazioni, in questo modo si potrebbero ottenere informazioni interessanti riguardo lo sviluppo dei diversi quadri psicopatologici.

4. CONCLUSIONI E LIMITI

4.1 IMPLICAZIONI E CONCLUSIONI

Relativamente alla pratica clinica, si è già accennato alla possibilità che, nel caso in cui vengano confermati i risultati di questo studio, si debbano rivedere gli strumenti di valutazione, i processi diagnostici e gli interventi.

Come evidenziato, i sistemi diagnostici attuali enfatizzano il ruolo dei sintomi positivi, spesso ignorando quelli negativi e di disorganizzazione (Fusar-Poli et al., 2013; van Os & Linscott, 2012), nonostante la loro importanza sia sempre più evidente. Perciò in futuro si potrebbe rendere fondamentale ridefinire i criteri per la diagnosi CHR-P, considerando anche i sintomi negativi come necessari e fondamentali. Questo network poi è in accordo con le ricerche che hanno rilevato che le interazioni tra sintomi negativi e positivi giocano un ruolo cruciale nel percorso verso l'esordio psicotico (Werbeloff et al., 2015) e che la loro co-occorrenza è associata con declino del funzionamento e comportamenti help-seeking (Dominguez et al., 2010); quindi sarebbe utile dedicare particolare attenzione anche alla co-occorrenza di tali sintomi oltre che all'eventuale formazione di sintomi ponte tra loro.

Durante gli interventi, inoltre, si dovrebbe monitorare l'eventuale formazione di edge e nodi ponte tra i sintomi positivi e gli altri sintomi prodromici, potenzialmente indicativi di un'evoluzione della condizione di rischio in senso più strettamente psicopatologico. Altri domini sintomatologici a cui probabilmente si dovrebbe dare più peso sono quelli di ansia e depressione: non si tratta di semplice comorbidità e compresenza, il network, analizzato in associazione con i dati già a disposizione, suggerisce che questi possono giocare un ruolo importante nell'evoluzione della situazione di rischio e di come quindi possano diventare target importanti dei trattamenti. In relazione alla depressione, si dovrebbe considerare maggiormente anche l'importanza del funzionamento sia per il suo ruolo ponte tra sintomi negativi e depressivi, sia per il peso che abbiamo visto avere all'interno della condizione CHR-P, ad esempio in termini di prognosi. Gli interventi, quindi, dovrebbero sia inserire il peggioramento del funzionamento generale tra gli

outcome da evitare (pensare solo alla psicosi è evidentemente riduttivo), sia renderlo uno dei target principali sui quali poter lavorare per ridurre la connettività del network.

Prendere in esame tutti questi elementi permetterebbe non solo di individuare le condizioni di maggior rischio ma anche di capire su quali aspetti intervenire per aumentare l'efficacia dei trattamenti. Si pensa infatti che, all'interno del paradigma di riconoscimento ed intervento precoce, gli interventi indirizzati a specifici sintomi causa di distress potrebbero ridurre il rischio di conversione psicotica (P. D. McGorry, 2010). Borsboom (2017) scrive:

Se la diagnosi implica l'identificazione di un network di sintomi, allora il trattamento implica il cambiamento o la modificazione di quel network [...]. Se riusciamo ad individuare la struttura del network che governa il pattern specifico di interazioni tra sintomi di un individuo [...] allora potremo provare a cercare la combinazione di strategie di trattamento che più possono portare alla transizione del network ad uno stato di salute (Borsboom, 2017a).

In quest'ottica, se ci si basa sulla struttura del nostro network, interventi mirati principalmente ai sintomi positivi avranno come risultato esclusivamente la riduzione di questi ultimi, lasciando inalterate le connessioni tra gli altri nodi e, di conseguenza, non avranno grandi conseguenze sullo stato CHR-P più in generale; al contrario, intervenire per ridurre la sintomatologia negativa dovrebbe avere ripercussioni positive anche sulle altre manifestazioni sintomatologiche, riducendo gravità generale e rischio di transizione psicotica.

L'importanza di tali risultati si può capire andando ad esaminare le evidenze meta-analitiche riguardanti la pratica clinica in questo campo della psicopatologia: attualmente non è stata individuata un'efficacia maggiore per nessun tipo di intervento, non ci sono dati a sostegno di un approccio piuttosto che un altro. Uno studio più recente supporta il ruolo della terapia cognitivo-comportamentale (Cognitive-Behavioral Therapy; CBT) nel ridurre i tassi di transizione in 12 e 18-48 mesi (Mei et al., 2021). Tuttavia, questi risultati potrebbero essere limitati da bias di pubblicazione (Salazar de Pablo et al., 2021), inoltre, considerando altri outcome, i dati sembrano meno incoraggianti: raggruppando insieme tutte le tipologie di interventi psicoterapici e psicofarmacologici non è stata trovata nessuna differenza tra il gruppo sperimentale e quello di controllo rispetto la capacità di

migliorare il funzionamento (Mei et al., 2021). Negli ultimi anni sono state concepite nuove interpretazioni, basate sulla mindfulness e su approcci compassion-based (come la Compassion Focused Therapy), aventi come target il distress indotto dai sintomi, caratteristica che potrebbe portare sviluppi promettenti (Hickey et al., 2017; Mei et al., 2021), ma è ancora troppo presto per trarre conclusioni sulla loro efficacia e applicabilità.

Questa assenza di evidenze ovviamente porta alla mancanza di trattamenti specifici per la popolazione CHR-P e all'impossibilità di stilare norme condivise. In sostanza: non si possono ancora fornire indicazioni cliniche sicure, ed ogni raccomandazione va effettuata con molta cautela (Fusar-Poli et al., 2019).

Riguardo gli interventi ci sarebbe un'ultima considerazione interessante: il ruolo centrale dei sintomi negativi nei network va a supportare ulteriormente le indicazioni relative al trattamento con antipsicotici date dalle linee guida, in cui viene suggerito di evitare interventi psicofarmacologici di questo tipo, soprattutto in bambini e adolescenti, in quanto non utili nel ridurre il rischio di psicosi (Raballo et al., 2021). Questo dato acquista ancora più senso alla luce dell'isolamento del dominio positivo nel network visto che gli antipsicotici agiscono esclusivamente su tali sintomi.

Per quanto riguarda le future ricerche, i nostri risultati evidenziano il bisogno di esaminare anche altri outcome oltre l'esordio psicotico, con attenzione specifica ai sintomi negativi, così come ai sintomi depressivi e al funzionamento dato che si potrebbero manifestare in modi piuttosto specifici in bambini e adolescenti CHR-P. C'è molto da indagare anche rispetto la disorganizzazione, su cui, come si è visto, si sa ancora poco. Chiaramente, vista la mancanza di un trattamento elettivo, sono necessarie ulteriori indagini e sviluppi anche nel campo degli interventi.

Una riflessione conclusiva riguarda il paradigma CHR-P in sé. I risultati ottenuti dal lavoro descritto in questa tesi, in generale, sono compatibili con il modello stadiale descritto nel primo capitolo, più nello specifico sostengono anche l'applicazione di un approccio multidimensionale e il bisogno di individuare la posizione dell'individuo lungo il continuum che va da stato di salute a psicopatologia. Possiamo affermare quanto scritto perché, se si considerano insieme tutti gli studi presentati, sembra proprio che questo continuum non sia caratterizzato solamente dall'aumento di gravità e frequenza dei sintomi, ma anche dal cambiamento della struttura del network psicopatologico, la quale determina lo stato mentale della persona nelle diverse fasi di vita. Non bisogna

dimenticare, tra l'altro, che l'obiettivo del modello stadiale è riuscire a identificare marker clinici, biologici e comportamentali senza aderire strettamente alle diagnosi tradizionali (P. McGorry & van Os, 2013), di conseguenza l'ottica multidimensionale diventa veramente imprescindibile dal momento che sembra sempre più chiaro il ruolo di domini sintomatologici e aree di funzionamento a cui, tendenzialmente, criteri e strumenti di valutazione danno meno peso, e che per i clinici sono anche più difficili da individuare.

Per quanto riguarda l'approccio network abbiamo visto che, oltre che una prospettiva teorica e un metodo statistico, esso costituisce uno strumento molto sofisticato, capace di fornire un nuovo punto di vista da cui fare indagini. Dando la possibilità di integrare e mettere in relazione molti domini di funzionamento differenti, si integra bene con la concettualizzazione del costrutto CHR-P come stato mentale a rischio che, soprattutto in età evolutiva, tende a mostrare caratteristiche aspecifiche e trans-diagnostiche (P. D. McGorry et al., 2018; Rutigliano et al., 2016); inoltre va a supportare l'ipotesi di continuità fenomenologica tra disturbi, permettendoci di visualizzare proprio le connessioni transfenotipiche tra varie aree psicopatologiche (Thompson & Broome, 2022, pp. 400-403).

4.2 LIMITI E POSSIBILI SVILUPPI FUTURI

I risultati di questo studio vanno valutati anche prendendo in considerazione i limiti associati agli strumenti e al disegno di ricerca impiegato.

Il limite principale di questo studio è dato dall'utilizzo della SIPS, strumento molto utilizzato per il riconoscimento dello stato CHR-P ma non validato per l'età evolutiva, perciò, future ricerche potrebbero incorporare i BS nelle analisi network, magari sfruttando la SPI-CY invece che le sottoscale della SIPS, questo perché la loro espressione sembra riflettere una fase più precoce dello sviluppo del rischio psicotico (Fusar-Poli et al., 2013; Keshavan et al., 2011; Klosterkotter et al., 2011). Inoltre, un'analisi network basata su queste misure complementari del rischio potrebbe fornire informazioni cliniche utili rispetto l'esperienza dei sintomi in popolazioni help-seeking molto giovani.

Altre considerazioni per il futuro sono le seguenti:

- Lo studio qui descritto ha fornito una fotografia del network psicopatologico in un preciso momento, ma servono ulteriori studi longitudinali per indagare le relazioni reciproche tra sintomi in bambini e adolescenti CHR-P nel tempo.
- Dato che in questo studio nessun sintomo è risultato associato con il cluster di sintomi positivi, sarebbe interessante approfondire nello specifico se e come variano nel tempo le loro interconnessioni con gli altri cluster. È quindi necessaria un'analisi più approfondita riguardante questo dominio sintomatologico, in particolar modo per quanto riguarda i giovani che sviluppano un disturbo pienamente psicotico.
- I dati disponibili si focalizzano su sintomi e QI, ma sappiamo che informazioni le riguardanti caratteristiche sociali e familiari sono altrettanto rilevanti (Armando et al., 2020) e che potrebbero fornire ulteriori indicazioni rispetto le relazioni nelle strutture network (Borsboom, 2017a), perciò è necessario che future indagini le includano nelle analisi.

BIBLIOGRAFIA

- Addington, J., Cornblatt, B. A., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., & Woods, S. W. (2011). At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *American Journal of Psychiatry*, 168(8), 800–805.
- Addington, J., Stowkowy, J., Liu, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., Santesteban-Echarri, O., & Woods, S. W. (2019). Clinical and functional characteristics of youth at clinical high-risk for psychosis who do not transition to psychosis. *Psychological Medicine*, 49(10), 1670–1677. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002258>
- Albert, U., Tomassi, S., Maina, G., & Tosato, S. (2018). Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: a systematic review. *Psychiatry Research*, 270, 1–12.
- American Psychiatric Association. (2014). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. In *Quinta edizione*. Raffaello Cortina Editore.
- Andreasen, N. C., Flaum, M., & Arndt, S. (1992). The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 615–623.
- Andreou, C., Bailey, B., & Borgwardt, S. (2019). Assessment and treatment of individuals at high risk for psychosis. *BJPsych Advances*, 25(3), 177–184.
- Armando, M., Klauser, P., Anagnostopoulos, D., Hebebrand, J., Moreno, C., Revet, A., & Raynaud, J.-P. (2020). Clinical high risk for psychosis model in children and adolescents: a joint position statement of ESCAP Clinical Division and Research Academy. In *European child & adolescent psychiatry* (Vol. 29, Issue 4, pp. 413–416). Springer.
- Baron, I. S. (2005). Test review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). In *Child Neuropsychology* (Vol. 11, Issue 5). <https://doi.org/10.1080/09297040590951587>
- Beck, K., Andreou, C., Studerus, E., Heitz, U., Ittig, S., Leanza, L., & Riecher-Roessler, A. (2019). Clinical and functional long-term outcome of patients at clinical high risk

- (CHR) for psychosis without transition to psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 210, 39–47.
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *Journal of Clinical Psychology*, 64(9), 1089–1108.
- Borsboom, D. (2017a). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5–13.
- Borsboom, D. (2017b). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D., Cramer, A. O. J., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The small world of psychopathology. *PloS One*, 6(11), e27407.
- Catalan, A., de Pablo, G. S., Aymerich, C., Damiani, S., Sordi, V., Radua, J., Oliver, D., McGuire, P., Giuliano, A. J., & Stone, W. S. (2021). Neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 859–867.
- Catalan, A., Salazar de Pablo, G., Vaquerizo Serrano, J., Mosillo, P., Baldwin, H., Fernández-Rivas, A., Moreno, C., Arango, C., Correll, C. U., & Bonoldi, I. (2021). Annual research review: Prevention of psychosis in adolescents—systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(5), 657–673.
- Chang, W. C., Wong, C. S. M., Or, P. C. F., Chu, A. O. K., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. M. H., Suen, Y. N., & Chen, E. Y. H. (2020). Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. *Psychological Medicine*, 50(12), 2019–2027.
- Chudleigh, C., Naismith, S. L., Blaszczyński, A., Hermens, D. F., Hodge, M. A. R., & Hickie, I. B. (2011). How does social functioning in the early stages of psychosis relate to depression and social anxiety? *Early Intervention in Psychiatry*, 5(3), 224–232.
- Correll, C. U., Hauser, M., Auther, A. M., & Cornblatt, B. A. (2010). Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4), 390–431.

- Costantini, G., Epskamp, S., Borsboom, D., Perugini, M., Mttus, R., Waldorp, L. J., & Cramer, A. O. J. (2015). State of the aRt personality research: A tutorial on network analysis of personality data in R. *Journal of Research in Personality*, 54, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2014.07.003>
- Cramer, A. O. J. (2013). The glue of (ab) normal mental life: Networks of interacting thoughts, feelings and behaviors [dissertation]. *Amsterdam, The Netherlands: University of Amsterdam*.
- Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L. J., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: A network perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 33(2–3), 137–150.
- de Berardis, D., de Filippis, S., Masi, G., Vicari, S., & Zuddas, A. (2021a). A neurodevelopment approach for a transitional model of early onset schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(2), 275.
- de Berardis, D., de Filippis, S., Masi, G., Vicari, S., & Zuddas, A. (2021b). A neurodevelopment approach for a transitional model of early onset schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(2), 275.
- de Pablo, G. S., Radua, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., & Catalan, A. (2021). Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: an updated meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 970–978.
- Demjaha, A., Valmaggia, L., Stahl, D., Byrne, M., & McGuire, P. (2012). Disorganization/Cognitive and Negative Symptom Dimensions in the At-Risk Mental State Predict Subsequent Transition to Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 351–359. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq088>
- Devoe, D. J., Peterson, A., & Addington, J. (2018). Negative symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 807–823.
- di Cesare, G. (2018). Esordio psicotico o blocco evolutivo: un dilemma difficile. *Esordio Psicotico o Blocco Evolutivo: Un Dilemma Difficile*, 32–48.
- Dominguez, M.-G., Saka, M. C., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & van Os, J. (2010). Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and

- subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1075–1082.
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195–212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Inchausti, F., Rodríguez-Testal, J. F., & Debbané, M. (2020). Beyond Clinical High-Risk State for Psychosis: The Network Structure of Multidimensional Psychosis Liability in Adolescents. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 967. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00967>
- Fulford, D., Niendam, T. A., Floyd, E. G., Carter, C. S., Mathalon, D. H., Vinogradov, S., Stuart, B. K., & Loewy, R. L. (2013). Symptom dimensions and functional impairment in early psychosis: More to the story than just negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 147(1), 125–131. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.024>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., & Seidman, L. J. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120.
- Fusar-Poli, P., Carpenter, W. T., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2014). Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 155–192.
- Fusar-Poli, P., Davies, C., Solmi, M., Brondino, N., de Micheli, A., Kotlicka-Antczak, M., Shin, J. il, & Radua, J. (2019). Preventive treatments for psychosis: umbrella review (just the evidence). *Frontiers in Psychiatry*, 764.
- Fusar-Poli, P., de Pablo, G. S., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., Galderisi, S., Bechdolf, A., Pfennig, A., & Kessing, L. V. (2020). Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 755–765.
- Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A. R., & McGuire, P. K. (2014). Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 120–131.

- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P., & van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*, 44(1), 17–24.
- Galderisi, S., Rucci, P., Kirkpatrick, B., Mucci, A., Gibertoni, D., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Strauss, G. P., & Aguglia, E. (2018). Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia: a network analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 396–404.
- Guloksuz, S., van Nierop, M., Lieb, R., van Winkel, R., Wittchen, H.-U., & van Os, J. (2015). Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychological Medicine*, 45(11), 2389–2401.
- Haidl, T. K., Rosen, M., Ruhrmann, S., & Klosterkoetter, J. (2018). Social Anxiety in individuals with clinical high-risk state for psychosis. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 87(5), 284–297.
- Hall, R. C. W. (1995). Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267–275.
- Hartmann, J. A., Nelson, B., Spooner, R., Paul Amminger, G., Chanen, A., Davey, C. G., McHugh, M., Ratheesh, A., Treen, D., & Yuen, H. P. (2019). Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(3), 379–386.
- Healy, C., Brannigan, R., Dooley, N., Coughlan, H., Clarke, M., Kelleher, I., & Cannon, M. (2019). Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49(10), 1589–1599.
- Hickey, T., Nelson, B., & Meadows, G. (2017). Application of a mindfulness and compassion-based approach to the at-risk mental state. *Clinical Psychologist*, 21(2). <https://doi.org/10.1111/cp.12132>
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193.
- Izquierdo, A., Cabello, M., Leal, I., Mellor-Marsá, B., Ayora, M., Bravo-Ortiz, M.-F., Rodríguez-Jiménez, R., Ibáñez, Á., MacDowell, K. S., & Malpica, N. (2021). The

- interplay between functioning problems and symptoms in first episode of psychosis: an approach from network analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 265–273.
- Jimeno, N., Gomez-Pilar, J., Poza, J., Hornero, R., Vogeley, K., Meisenzahl, E., Haidl, T., Rosen, M., Klosterkötter, J., & Schultze-Lutter, F. (2020). Main symptomatic treatment targets in suspected and early psychosis: new insights from network analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 884–895.
- Kelleher, I., Devlin, N., Wigman, J. T. W., Kehoe, A., Murtagh, A., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2014). Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychological Medicine*, 44(8), 1615–1624.
- Kendler, K. S., Zachar, P., & Craver, C. (2011). What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychological Medicine*, 41(6), 1143–1150.
- Keshavan, M. S., DeLisi, L. E., & Seidman, L. J. (2011). Early and broadly defined psychosis risk mental states. *Schizophrenia Research*, 126(1–3), 1–10.
- Klaassen, R. M. C., Velthorst, E., Nieman, D. H., de Haan, L., Becker, H. E., Dingemans, P. M., van de Fliert, J. R., van der Gaag, M., & Linszen, D. H. (2011). Factor analysis of the scale of prodromal symptoms: differentiating between negative and depression symptoms. *Psychopathology*, 44(6), 379–385.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., & Ruhrmann, S. (2011). Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*, 10(3), 165.
- Koren, D., Scheyer, R., Stern, Y., Adres, M., Reznik, N., Apter, A., & Seidman, L. J. (2019). Metacognition strengthens the association between neurocognition and attenuated psychosis syndrome: Preliminary evidence from a pilot study among treatment-seeking versus healthy adolescents. *Schizophrenia Research*, 210, 207–214.
- Kovacs, M. (1992). Children's depression inventory. *Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child & Adolescent Psychiatry*.
- Kuhney, F. S., Damme, K. S. F., Pelletier-Baldelli, A., Chun, C., Ellman, L. M., Schiffman, J., & Mittal, V. A. (2021a). *Prevalence and Functional Consequences of Social Anxiety in Individuals at Clinical High-Risk for*.

- Kuhney, F. S., Damme, K. S. F., Pelletier-Baldelli, A., Chun, C., Ellman, L. M., Schiffman, J., & Mittal, V. A. (2021b). Prevalence and Functional Consequences of Social Anxiety in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Perspective From a Community Sample Comparison. *Schizophrenia Bulletin Open*, 2(1), sgab025.
- Lång, U., Yates, K., Leacy, F. P., Clarke, M. C., McNicholas, F., Cannon, M., & Kelleher, I. (2021). Systematic review and meta-analysis: psychosis risk in children and adolescents with an at-risk mental state. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
- Lee, T. Y., Lee, J., Kim, M., Choe, E., & Kwon, J. S. (2018). Can we predict psychosis outside the clinical high-risk state? A systematic review of non-psychotic risk syndromes for mental disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 44(2), 276–285.
- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic disorders. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 270–280.
- Lieberman, J. A., Small, S. A., & Girgis, R. R. (2019). Early detection and preventive intervention in schizophrenia: from fantasy to reality. *American Journal of Psychiatry*, 176(10), 794–810.
- lo Cascio, N., Saba, R., Hauser, M., Vernal, D. L., Al-Jadiri, A., Borenstein, Y., Sheridan, E. M., Kishimoto, T., Armando, M., & Vicari, S. (2016). Attenuated psychotic and basic symptom characteristics in adolescents with ultra-high risk criteria for psychosis, other non-psychotic psychiatric disorders and early-onset psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(10), 1091–1102.
- Lyngberg, K., Buchy, L., Liu, L., Perkins, D., Woods, S., & Addington, J. (2015). Patterns of premorbid functioning in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 169(1), 209–213. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.004>
- Lyngstad, S. H., Gardsjord, E. S., Simonsen, C., Engen, M. J., Romm, K. L., Melle, I., & Færden, A. (2018). Consequences of persistent depression and apathy in first-episode psychosis—A one-year follow-up study. *Comprehensive Psychiatry*, 86, 60–66.
- March, J. S., Parker, J. D. A., Sullivan, K., Stallings, P., & Conners, C. K. (1997). The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Factor structure, reliability,

- and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 554–565. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00019>
- Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14–24.
- Markus, K. A., & Borsboom, D. (2013). *Frontiers of test validity theory: Measurement, causation, and meaning*. Routledge.
- McGorry, P. D. (2007). Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 164, Issue 6, pp. 859–860). Am Psychiatric Assoc.
- McGorry, P. D. (2010). Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophrenia Research*, 120(1–3), 49–53.
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*, 17(2), 133–142.
- McGorry, P. D., Purcell, R., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2007). Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Medical Journal of Australia*, 187(S7), S40–S42.
- McGorry, P., & van Os, J. (2013). Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *The Lancet*, 381(9863), 343–345.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., el Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2(1), 1–22.
- McHugh, M. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Hickie, I. B., Thompson, A., de Haan, L., Mossaheb, N., Smesny, S., Lin, A., & Markulev, C. (2018). The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*, 195, 543–548.
- Mei, C., van der Gaag, M., Nelson, B., Smit, F., Yuen, H. P., Berger, M., Krcmar, M., French, P., Amminger, G. P., & Bechdolf, A. (2021). Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 86, 102005.

- Mei, C., van der Gaag, M., Nelson, B., Smit, F., Yuen, H. P., Berger, M., Krcmar, M., French, P., Amminger, G. P., Bechdolf, A., Cuijpers, P., Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2021). Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 86). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
- Meyer, S. E., Bearden, C. E., Lux, S. R., Gordon, J. L., Johnson, J. K., O'Brien, M. P., Niendam, T. A., Loewy, R. L., Ventura, J., & Cannon, T. D. (2005). The psychosis prodrome in adolescent patients viewed through the lens of DSM-IV. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 15(3), 434–451.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D., & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715.
- Nuijten, M. B., Deserno, M. K., Cramer, A. O. J., Costantini, G., & Borsboom, D. (2016). Disturbi mentali come complex network. *Cognitivismo Clinico*, 13, 135–149.
- O'Connor, K. (2013). Research in young people at ultra-high risk for psychosis: a review of the current evidence. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 30(1), 77–89.
- Pelizza, L., Poletti, M., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Chiri, L. R., Pupo, S., & Raballo, A. (2019). Suicidal thinking and behavior in adolescents at ultra-high risk of psychosis: A two-year longitudinal study. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 49(6), 1637–1652.
- Polari, A., Lavoie, S., Yuen, H.-P., Amminger, P., Berger, G., Chen, E., deHaan, L., Hartmann, J., Markulev, C., & Melville, F. (2018). Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophrenia Research*, 197, 550–556.
- Poletti, M. (2021). *Prima della schizofrenia. La vulnerabilità schizofrenica in età evolutiva: esperienze, fenotipi, traiettorie*.
- Raballo, A., & Larøi, F. (2009). Clinical staging: a new scenario for the treatment of psychosis. *The Lancet*, 374(9687), 365–367.
- Raballo, A., Poletti, M., & Preti, A. (2021). Editorial Perspective: Psychosis risk in adolescence—outcomes, comorbidity, and antipsychotics. In *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. Wiley Online Library.

- Raballo, A., Poletti, M., Preti, A., & McGorry, P. (2020). Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: A meta-analysis of transition prevalences. *Schizophrenia Research*.
- Rodríguez-Pascual, M., Álvarez-Subiela, X., Tor, J., Pardo, M., de la Serna, E., Sugranyes, G., Puig, O., Baeza, I., & Dolz, M. (2021). Major depressive disorder and attenuated negative symptoms in a child and adolescent sample with psychosis risk syndrome: the CAPRIS study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1–10.
- Rutigliano, G., Manalo, M., & Fusar-Poli, P. (2016a). The psychosis high-risk state. In *Early Detection and Intervention in Psychosis* (Vol. 181, pp. 55–68). Karger Publishers.
- Rutigliano, G., Manalo, M., & Fusar-Poli, P. (2016b). The psychosis high-risk state. In *Early Detection and Intervention in Psychosis* (Vol. 181, pp. 55–68). Karger Publishers.
- Salazar de Pablo, G., Woods, S. W., Drymonitou, G., de Diego, H., & Fusar-Poli, P. (2021). Prevalence of Individuals at Clinical High-Risk of Psychosis in the General Population and Clinical Samples: Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 11(11), 1544.
- Schimmelmann, B. G., Michel, C., Martz-Irngartinger, A., Linder, C., & Schultze-Lutter, F. (2015). Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: Findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry*, 14(2), 189–197.
- Schimmelmann, B. G., Walger, P., & Schultze-Lutter, F. (2013a). The significance of at-risk symptoms for psychosis in children and adolescents. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(1), 32–40.
- Schimmelmann, B. G., Walger, P., & Schultze-Lutter, F. (2013b). The significance of at-risk symptoms for psychosis in children and adolescents. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(1), 32–40.
- Schultze-Lutter, F. (2016). First Signs of Emerging Psychosis. In *Key Issues in Mental Health* (Vol. 181, pp. 29–41). <https://doi.org/10.1159/000440912>
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Fisher, P., Aluwahlia, S., & Bird, H. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 40(11), 1228–1231. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>

- Simon, A. E. (2016). Psychosis high-risk states in adolescents. In *Early Detection and Intervention in Psychosis* (Vol. 181, pp. 42–54). Karger Publishers.
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 209(3), 266–272.
- Thompson, A. D., & Broome, M. R. (2022). *risk factor for psychosis. Paradigms, Mechanisms, and Pervention* (prima). Academic Press.
- Tor, J., Dolz, M., Sintes, A., Muñoz, D., Pardo, M., de la Serna, E., Puig, O., Sugranyes, G., & Baeza, I. (2018). Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(6), 683–700.
- van Os, J., Delespaul, P., Wigman, J., Myin-Germeys, I., & Wichers, M. (2013). Beyond DSM and ICD: introducing “precision diagnosis” for psychiatry using momentary assessment technology. *World Psychiatry*, 12(2), 113.
- van Os, J., & Linscott, R. J. (2012). Introduction: the extended psychosis phenotype—relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 227–230.
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195.
- van Rooijen, G., Isvoranu, A.-M., Meijer, C. J., van Borkulo, C. D., Ruhé, H. G., & de Haan, L. (2017). A symptom network structure of the psychosis spectrum. *Schizophrenia Research*, 189, 75–83.
- Vargas, T., Ahmed, A. O., Strauss, G. P., Brandes, C. M., Walker, E. F., Buchanan, R. W., Gold, J. M., & Mittal, V. A. (2019). The latent structure of depressive symptoms across clinical high risk and chronic phases of psychotic illness. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–12.
- Velthorst, E., Zinberg, J., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Carrión, R. E., Auther, A., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., & Mathalon, D. H. (2018). Potentially important periods of change in the development of social and role

- functioning in youth at clinical high risk for psychosis. *Development and Psychopathology*, 30(1), 39–47.
- Werbeloff, N., Dohrenwend, B. P., Yoffe, R., van Os, J., Davidson, M., & Weiser, M. (2015). The association between negative symptoms, psychotic experiences and later schizophrenia: a population-based longitudinal study. *PloS One*, 10(3), e0119852.
- Wigman, J. T. W., de Vos, S., Wichers, M., van Os, J., & Bartels-Velthuis, A. A. (2017). A transdiagnostic network approach to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 122–132.
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., & Walker, E. F. (2009). Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 894–908.
- Worthington, M. A., & Cannon, T. D. (2021). Prediction and Prevention in the Clinical High-Risk for Psychosis Paradigm: A Review of the Current Status and Recommendations for Future Directions of Inquiry. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.770774>
- Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., Francey, S., Hung, T.-C., Nelson, B., Phillips, L., & McGorry, P. (2007). Declining Transition Rate in Ultra High Risk (Prodromal) Services: Dilution or Reduction of Risk? *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 673–681. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm015>
- Zhang, T., Yang, S., Xu, L., Tang, X., Wei, Y., Cui, H., Li, H., Tang, Y., Hui, L., & Li, C. (2020). Poor functional recovery is better predicted than conversion in studies of outcomes of clinical high risk of psychosis: insight from SHARP. *Psychological Medicine*, 50(9), 1578–1584.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il mio relatore, il prof. Boldrini, per essersi reso disponibile a seguirmi nella stesura di questa tesi, per le indicazioni fornite, per la pazienza e per la comprensione. Un sincero ringraziamento va anche al dott. Gabriele Lo Buglio, che con i suoi consigli e il suo lavoro mi ha permesso di concludere il lavoro.

Ringrazio i miei genitori per avermi permesso di iniziare e portare a termine il percorso universitario senza preoccupazioni aggiuntive, senza di loro sarebbe stato tutto molto più complicato.

Ringrazio i miei nonni, Oscar e Laura, che hanno sempre dimostrato interesse per i miei traguardi, mostrandosi contenti ad ogni passo verso la laurea.

Un grazie speciale va ad Elena e Lucia, la loro presenza e il loro affetto sono stati e sono preziosissimi.

Ringrazio, ovviamente, tutte le mie compagne di corso, in particolare, Maria, Giulia, Alice e Melissa, che hanno aiutato ad alleggerire gli anni tra i banchi dell'Unipd. Con il cuore ringrazio Letizia, che dal secondo anno è rimasta al mio fianco.

Infine, come promesso, ringrazio l'intera equipe dello studio ComeTe per avermi accolta e supportata durante tutto il tirocinio.