



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile

Direttore: Prof.ssa Michela Gatta

TESI DI LAUREA

**“Il continuum delle manifestazioni psicotiche: fenomenologia delle
PLE nei ricoveri in neuropsichiatria infantile e screening di
sottopopolazioni cliniche a rischio ”**

Relatrice

Prof.ssa Michela Gatta

Correlatrice

Dott.ssa Alessia Raffagnato

Laureando

Giovanni Luca D'Amico

Anno Accademico: 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1 LA PSICOSI: EVOLUZIONE STORICA DEL TERMINE	4
1.2 DISTURBI PSICOTICI PRIMARI	7
1.2.1 Definizione e caratteristiche cliniche trasversali	7
1.2.2 Epidemiologia e fattori di rischio	10
1.2.3 Predisposizione genetica e gene-environment interplay	12
1.2.4 Teorie eziopatogenetiche	14
1.2.5 Correlati clinici	17
1.2.5.1 Compromissione cognitiva	17
1.2.5.2 Comorbidità	18
1.2.5.3 Suicidalità e mortalità precoce	19
1.3 ENTITÀ NOSOLOGICHE DI CONFINE	21
1.3.1 Sindrome psicotica attenuata e clinical high-risk for psychosis	21
1.3.2 Quadri clinici al confine tra disturbi psicotici e affettivi	26
1.4 LE ESPERIENZE PSICOTICHE	32
1.4.1 Definizioni e assessment	32
1.4.2 Epidemiologia e correlati clinico-prognostici	34
2. DESCRIZIONE DELLO STUDIO	38
2.1 Obiettivi dello studio	39
2.2 Partecipanti	40

2.3 Materiali e metodi	40
2.3.1 Variabili sociodemografiche e cliniche	40
2.3.2 Strumenti diagnostici	42
2.4 Analisi statistica	45
3. RISULTATI	49
3.1 Analisi descrittiva	49
3.1.1 Caratteristiche sociodemografiche	49
3.1.2 Caratteristiche cliniche	50
3.1.3 Gestione psicofarmacologica e presa in carico post- dimissione	54
3.1.4 Risultati ai test psicodiagnostici	55
3.2 Confronti tra gruppi	59
4. DISCUSSIONE	79
4.1 Discussione dei risultati	79
4.2 Limiti dello studio e direzioni future di ricerca	89
5. CONCLUSIONI	90
BIBLIOGRAFIA	93

ABSTRACT

Background: Le esperienze psicotiche (PLE) sono un fenomeno diffuso nella popolazione generale e psichiatrica e hanno un rilevante impatto clinico e prognostico a livello transdiagnostico. Gli studi su tale impatto nella popolazione clinica sono relativamente carenti rispetto a quello nella popolazione generale. Numerosi autori propongono l'implementazione di screening di routine per PLE nella popolazione psichiatrica ma è necessario identificare strumenti adatti.

Obiettivi e metodi: Abbiamo descritto le PLE rilevate retrospettivamente in un campione di 125 pazienti al primo ricovero nella UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale Università Padova nel 2022 e 2023. Tale rilevazione è stata effettuata tramite i risultati ai test Youth Self-Report (YSR) e Child Behavior Checklist (CBCL) somministrato alle madri dei pazienti, nell'ottica di valutare il loro utilizzo come test di screening. Abbiamo confrontato i correlati clinici della presenza di PLE individuata da diversi criteri di positività allo screening basati sugli item 34, 40 e 70 e la scala "problemi del pensiero".

Risultati: La prevalenza di PLE nel campione è risultata elevata secondo tutti i criteri usati. Alcuni dei criteri hanno individuato una prevalenza particolarmente elevata in pazienti con diagnosi di disturbo dell'umore rispetto a pazienti con altra diagnosi.

Tutti i criteri usati hanno riscontrato maggiore gravità clinica nei gruppi con PLE, espressa da punteggi più elevati a numerose sottoscale dei test psicodiagnostici somministrati, mostrando in particolare maggiore sintomatologia affettiva e ansiosa, associazione a comportamento autolesionistico suicidario e non suicidario e peggior funzionamento globale e sociale.

Lo screening tramite YSR ha individuato sottopopolazioni caratterizzate da indici di gravità maggiori rispetto a quello effettuato tramite CBCL.

Conclusioni: Lo YSR è risultato efficace nello stratificare sottopopolazioni a gravità maggiore nella popolazione ospedalizzata adolescenziale in base alla presenza di PLE.

Ulteriori studi sullo YSR sono necessari per definire la soglia ottimale per il suo utilizzo come test di screening.

L'uso dello YSR potrebbe rientrare in programmi di screening sequenziale per PLE che valutino anche stati di clinical high-risk for psychosis, in modo da permettere interventi precoci in grado di ridurre gli outcome negativi associati alla presenza di PLE e il rischio di transizione a disturbo psicotico.

1. INTRODUZIONE

Sintomi psicotici quali allucinazioni uditive o visive o idee deliranti in assenza di un disturbo psicotico diagnosticato sono spesso definiti esperienze psicotiche (PLE, psychotic like-experiences, talvolta solo PE).

Le PLE sono molto più comuni nella popolazione generale e clinica di quanto non lo siano i disturbi psicotici e rappresentano un tema di crescente interesse in letteratura per il loro impatto clinico e prognostico transdiagnostico, particolarmente rilevante nella fascia d'età pediatrica in cui risultano più frequenti.

Mentre riguardo ai disturbi psicotici conclamati esiste consenso sulla raccomandazione di programmi strutturati di intervento, per prevenzione e l'intervento precoce in fase subclinica esistono poche raccomandazioni condivise. A questa carenza contribuisce il mancato consenso sulle metodiche di assessment delle PLE, che oltre a rendere difficilmente comparabili i dati mina l'implementazione clinica delle conoscenze sul fenomeno.

È quindi urgente la necessità di studi che esplorino le possibilità di implementazione clinica della letteratura sulle manifestazioni psicotiche.

Dopo una presentazione della storia del concetto di psicosi, dei disturbi psicotici, del loro rapporto con quelli affettivi e della letteratura in merito alle PLE, il presente studio si propone di esaminare tramite gli item 34, 40 e 70 e la sottoscala "problemi del pensiero" dei test CBCL e YSR, comunemente usati in pratica clinica, la presenza, le caratteristiche e le correlazioni con indici di gravità clinico-prognostica delle PLE nei pazienti ricoverati nella UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale Università Padova (AO-UNI PD) negli anni 2022 e 2023. In questo modo, il nostro studio vuole valutare retrospettivamente la validità di CBCL e YSR come test di screening e gettare le basi per futuri studi longitudinali di

follow up e su interventi mirati per sottopopolazioni cliniche a rischio.

1.1 LA PSICOSI: EVOLUZIONE STORICA DEL TERMINE

Berrios e Beer (1), nella loro ricostruzione dell'evoluzione del pensiero sulla malattia mentale, sottolineano come prima del 1750 "la follia tendeva ad essere considerata uno stato metafisico del tipo tutto-nulla legato al corpo in un modo astratto. La mente era alienata nella sua interezza e il concetto di follia parziale non era contemplato".

Fu William Cullen alla fine del '700 uno dei primi a descrivere in maniera scientifica stati di follia transitori. A Cullen è attribuito il primo uso del termine nevrosi, a indicare disturbi del sistema nervoso centrale o periferico senza lesioni organiche identificabili.

Nonostante l'introduzione del termine psicosi risalga a Karl Friedrich Canstatt nel 1841, fu Ernst Feuchtersleben nel 1845 a utilizzarlo per primo in contrapposizione a quello di nevrosi, enfatizzando nella sua opera l'interazione tra processi mentali e fisici e come le psicosi caratterizzassero "disturbi mentali con effetto sull'intera personalità" (2).

Da questo momento la dicotomia nevrosi-psicosi assunse spesso nell'opera di successivi autori ruolo parallelo a quella tra la natura funzionale, in continuità con il normale funzionamento psicologico, e organica, da causa discreta esogena o endogena, dei disturbi mentali. Dall'introduzione del concetto di psicosi, inoltre, le patologie a origine psicogena iniziarono ad essere viste come entità a sé stanti e il termine venne adottato da vari autori come sinonimo di malattia mentale (3).

Lo psichiatra tedesco Zeller introdusse nel XIX secolo la teoria di una psicosi unitaria rivisitando l'opera del 1833 di Joseph Guislain "Traité Des Phrénopathies ou Doctrine Nouvelle des Maladies Mentales". Tale teoria, dibattuta ancora oggi nelle sue variazioni moderne, interpreta i vari quadri

di disturbo mentale come manifestazioni cliniche di un unico continuum patogenetico (4).

In contrapposizione alla visione di psicosi unitaria, numerosi autori si sforzarono per identificare entità nosologiche distinte. Di particolare importanza fu il lavoro di Emil Kraepelin, che descrisse i quadri di *dementia praecox* e psicosi maniaco-depressiva, distinguendoli per caratteristiche cliniche e decorso. La descrizione di Kraepelin della *dementia praecox* fu la prima riorganizzazione di quadri all'epoca distinti in un'unica entità, che ad oggi descriveremmo come schizofrenia. Kraepelin in particolare descrisse tre forme di *dementia praecox*: paranoide, catatonica ed ebefrenica, accomunate da esordio adolescenziale o in giovani adulti e decorso degenerativo esitante in demenza. La sua descrizione della psicosi maniaco-depressiva identificava invece un disturbo caratterizzato da una oscillazione tra fasi di mania e melanconia intervallate da periodi di assenza di sintomi, con una prognosi meno severa in particolare in termini di deterioramento cognitivo (3).

Nella prima metà del XX secolo, Karl Jaspers introdusse il metodo fenomenologico di approccio alla psicopatologia. Nel suo lavoro, Jaspers riteneva necessario riavvicinare la psichiatria alle materie umanistiche, evidenziando la necessità di un metodo che desse valore all'esperienza soggettiva dei pazienti. A partire dai concetti di segno e sintomo della sua formazione medica, Jaspers diede una definizione a fenomeni oggettivi, misurabili o accessibili tramite il pensiero razionale, e soggettivi, che includono contenuti emotivi e intrapsichici accessibili soltanto in maniera indiretta, primariamente tramite empatia e interpretazione dei loro effetti. Il suo pensiero sul metodo include considerazioni sui tipi di comprensione dei fenomeni psicopatologici, sul ruolo dell'empatia, della ricostruzione causale e del pregiudizio (5).

Con Jaspers la soggettività dell'esperienza diviene quindi centrale nel ridefinire la psicosi, la cui caratteristica principale viene identificata dall'autore nella alterazione del rapporto fondamentale con la realtà (6).

Il pensiero di Sigmund Freud fu fortemente influenzato dalla dicotomia nevrosi-psicosi ma l'avvento della psicoanalisi spostò la ricerca eziopatogenetica nella direzione delle dinamiche intrapsichiche del soggetto, distinguendo infine nevrosi e psicosi in base alle conseguenze dei conflitti interni sul rapporto del soggetto con la realtà, ponendo le basi della concezione moderna del costrutto di psicosi (7).

Gli esponenti successivi della psicoanalisi riprendendo Freud contribuirono a modificare il significato dei termini nevrosi e psicosi evidenziando come differenza principale tra i due quadri la scissione del rapporto con la realtà.

Melanie Klein rafforzò tale idea proponendo una teoria sull'origine in infanzia dei quadri nevrotici e psicotici, descrivendo le posizioni schizo-paranoide e depressiva nel bambino come fasi dello sviluppo in cui è centrale l'aspetto relazionale con la madre. Queste fasi secondo Klein sono determinate dalla relazione del bambino con il seno materno, inizialmente di tipo oggettuale parziale e successivamente, nella posizione depressiva, di tipo oggettuale totale, una volta sviluppata la capacità di riconoscere come integrati gli aspetti positivi e negativi del rapporto inizialmente scissi nella posizione schizo-paranoide. Proprio la mancanza di integrazione di elementi contrastanti della realtà caratteristica della posizione schizo-paranoide sarebbe per Klein, quando irrisolta, la base della scissione con la realtà dei quadri psicotici.

Il superamento della posizione depressiva invece, in cui il bambino integra nella sua relazione con la madre elementi frustranti e gratificanti e sperimenta l'impotenza derivante dalla sua dipendenza da essi, avverrebbe grazie allo sviluppo del Super Io a regolare gli stati emotivi

caratterizzanti un vissuto ormai integrato e quindi ambivalente. Le caratteristiche centrali del quadro psicotico, quindi, vengono interpretate sempre più come legate alle componenti pulsionali e affettive sottostanti (8).

A influenzare il pensiero contemporaneo sulla psicosi, tra i numerosi altri autori che hanno affrontato il tema, spicca Otto Kernberg, che nel suo lavoro sull'organizzazione di personalità descrive i funzionamenti nevrotico, borderline e psicotico, differenziati da grado di diffusione o integrazione dell'identità del sé e degli oggetti, prevalenza di meccanismi di difesa primitivi piuttosto che maturi e tenuta dell'esame di realtà. Il funzionamento psicotico viene descritto come significativamente alterato in tutti e tre questi ambiti e viene introdotto il concetto di funzionamento borderline come al confine tra nevrotico e psicotico (9).

1.2 DISTURBI PSICOTICI PRIMARI

1.2.1 Definizione e caratteristiche cliniche trasversali

La concezione moderna dei disturbi psicotici si riflette nei sistemi diagnostici ad oggi più utilizzati: il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), pubblicato nel 2013 dalla American Psychiatric Association, e l'International Classification of Diseases Version 10 (ICD-10), a cura della Organizzazione Mondiale della Sanità e approvato nel 1990. Entrambi i sistemi sono andati incontro a successive revisioni.

Il DSM-5-TR presenta una sezione dedicata allo spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, nella quale sono descritte le caratteristiche chiave di tali disturbi. In particolare, sono individuati come centrali ai disturbi psicotici: deliri, allucinazioni, disorganizzazione del pensiero,

disorganizzazione grossolana o anormalità del comportamento motorio, sintomi negativi.

I deliri sono definiti come «credenze fisse non soggette a cambiamento alla luce di evidenze contrastanti» e distinti in varie tipologie in base al contenuto. Sono inoltre specificati ulteriormente in base alla loro bizzarria, definita come «chiaramente implausibili e non comprensibili da pari appartenenti alla stessa cultura e non derivanti da esperienze di vita ordinarie».

Le allucinazioni vengono definite come «esperienze simil-percettive che avvengono in assenza di stimolo esterno. Sono vivide e chiare con la stessa forza e impatto delle percezioni normali e non sottoposte a controllo volontario». Viene evidenziato come queste possano manifestarsi con qualunque modalità sensoriale, per quanto la più comune sia la modalità uditiva. Inoltre, è specificato come allucinazioni ipnagogiche (nelle fasi precedenti l'addormentamento) e ipnopompiche (al risveglio) siano considerabili nell'ambito delle esperienze normali.

Nel descrivere il pensiero disorganizzato il manuale evidenzia come questo sia spesso inferibile dal linguaggio e descrive i diversi segni di disorganizzazione del pensiero ricavabili da esso (deragliamento, incoerenza, tangenzialità, lassità delle associazioni).

Nel definire le alterazioni del comportamento motorio pone l'attenzione sulla varietà di manifestazioni, dalla presenza di attività motoria afinalistica e mantenimento di una postura inappropriata o bizzarra alla catatonìa, caratterizzata da un marcato calo di reattività all'ambiente.

I sintomi negativi, infine, sono elencati con particolare attenzione alla diminuita espressione della emotività e alla avolizione nella schizofrenia. Altri sintomi negativi descritti sono alogia, anedonia e asocialità. Viene evidenziato come i sintomi negativi siano particolarmente rilevanti nella schizofrenia rispetto agli altri disturbi psicotici.

Le entità diagnostiche identificate tra i disturbi psicotici dal DSM-5-TR sono:

- disturbo schizotipico (di personalità), denominato dall'ICD-10 come disturbo schizotipico, indicato dal codice F21
- disturbo delirante, indicato nell'ICD-10 dal codice F22
- disturbo psicotico breve, indicato nell'ICD-10 dal codice F23
- disturbo schizofreniforme, indicato nell'ICD-10 dal codice F20.81
- schizofrenia, indicata nell'ICD-10 dal codice F20.9 quando non specificata
- disturbo schizoaffettivo, indicato nell'ICD-10 dal codice F25
- disturbo psicotico indotto da sostanze, indicato nell'ICD-10 da codici specifici del blocco F10-F19, distinguendo in base alla sostanza coinvolta
- disturbo psicotico secondario a un'altra condizione medica, codificato secondo l'ICD-10 in seguito alla codifica della condizione primaria, attraverso codici specifici appartenenti al blocco F00-F09 rappresentante disturbi mentali di natura organica
- altri disturbi psicotici o altri disturbi specifici dello spettro schizofrenico, indicato nell'ICD-10 dal codice F28
- disturbi psicotici o dello spettro schizofrenico non specificati, indicato nell'ICD-10 dal codice F29

Tra questi è di particolare rilievo per il presente studio la categoria diagnostica "altri disturbi psicotici o altri disturbi specifici dello spettro schizofrenico", in quanto in essa rientra la sindrome psicotica attenuata (APS), caratterizzata secondo il DSM-5-TR da «sintomi simil-psicotici sotto soglia tale da definire una psicosi conclamata (ad esempio meno severi o transienti, con insight relativamente mantenuto)» (10).

Per quanto riguarda i disturbi psicotici secondari a condizione medica, le cause includono:

- sostanze di abuso (metanfetamine, cannabinoidi, cocaina, allucinogeni, ketamina, fenciclidina, catinoni, entactogeni) (11)
- delirium (es. da anticolinergici, oppioidi, disidratazione, sepsi, alterazioni idro-elettrolitiche, ipossia, ipo/iperglicemia)
- cause iatrogene (es. glucocorticoidi, ormoni tiroidei, antiaritmici, anticolinergici, terapia dopamino-mimetica per il morbo di Parkinson, interazioni farmacologiche)
- cause neurologiche (es. neoplasie cerebrali, ictus corticale o subcorticale, malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, demenza a corpi di Lewy, epilessia, encefalite, trauma cranico)
- cause autoimmuni (es. sclerosi multipla, LES)
- cause endocrine (es. sindrome di Cushing, diabete mellito, distiroidismi)
- carenze nutrizionali (es. ipovitaminosi B)
- cause oncologiche (es. teratoma ovarico, SCLC)
- morbo di Wilson (12) (13)

1.2.2 Epidemiologia e fattori di rischio

Nella popolazione generale l'incidenza di disturbi psicotici risulta, secondo una estesa metanalisi, 18,7 per 100.000 persone/anno (95% CI 14,8 – 23,7) per disturbi psicotici non affettivi e 4,8 per 100.000 persone/anno (95% CI 3,3 - 6,9) per disturbi psicotici con componente affettiva. L'incidenza mediana di schizofrenia è risultata di 21,7 per 100.000 persone/anno (14) mentre la sua prevalenza globale standardizzata per età è stimata allo 0,28% (95% CI 0,24 – 0,31) (15).

L'incidenza globale di disturbi psicotici di qualunque tipo viene riportata 26,6 per 100.000 persone/anno (95% CI 22,0 – 31,7), con uomini con maggior rischio rispetto alle donne sia per disturbi psicotici di qualunque tipo (RR 1,44; 95% CI 1,27 – 1,62) che per disturbi psicotici non affettivi

(RR 1,60; 95% CI 1,44 – 1,77) ma non per quelli affettivi (RR 0,87; 95% CI 0,75 – 1,00). Minoranze etniche sono anch'esse risultate una sottopopolazione a rischio aumentato per disturbi psicotici di qualunque tipo (RR 1,75; 95% CI 1,52 – 2,00) (14).

È ben documentata la rilevanza di immigrazione e status di minoranza etnica, che include quindi la discendenza, quali fattori di rischio per disturbi psicotici non affettivi e affettivi (16).

L'età d'esordio mediana per disturbi psicotici primari risulta, da una estesa metanalisi che ha incluso 192 studi, di 25 anni (scarto interquartile 20-34), mentre il picco per età di esordio (definita per prima diagnosi) è risultato di 20,5 anni (17).

Nonostante il picco sia in tarda adolescenza, l'incidenza della schizofrenia sale intorno ai 14 anni e circa il 39% dei maschi e il 23% delle femmine ha esordio prima dei 19 anni. Studi epidemiologici, inoltre, dimostrano come la prevalenza di sintomi psicotici sia più alta in età adolescenziale e tarda infanzia che in età adulta.

Un'età d'esordio precoce correla con peggior funzionamento pre-morboso, maggior numero di ospedalizzazioni, peggiore funzione cognitiva e prognosi (18).

È importante notare come una età d'esordio relativamente avanzata indirizzi in diagnosi differenziale verso una psicosi secondaria ad altra condizione medica. Tra queste l'eziologia più frequente è l'abuso di sostanze (13).

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi psicotici vi sono numerosi determinanti sociali.

Riguardo ai disturbi dello spettro schizofrenico l'abuso infantile, psicopatologia dei genitori, difficoltà comunicative familiari, bullismo e

stato socioeconomico basso in contesto urbano sono stati identificati come i principali determinanti sociali tra i fattori di rischio (19).

La dimensione della rete sociale, inoltre, risulta inversamente associata a psicopatologia e presenza di sintomi negativi. Particolarmente forte è la correlazione con l'assenza di fissa dimora, in quanto in tale sottopopolazione alcune evidenze mostrano una prevalenza di schizofrenia 30 volte maggiore di quella della popolazione generale (19).

1.2.3 Predisposizione genetica e gene-environment interplay

La letteratura negli anni ha evidenziato un forte ruolo della predisposizione genetica nell'eziologia della schizofrenia, destando elevato interesse per le interazioni tra fattori genetici e ambientali nella patogenesi del disturbo.

Un rivoluzionario genome-wide association study (GWAS) nel 2014 (20) ha identificato 108 loci associati con la schizofrenia ed è stato seguito da numerosi studi dello stesso tipo che hanno accumulato evidenza di oltre 300 varianti comuni e dimostrato la natura poligenica della componente genetica del disturbo (21). Evidenze successive hanno dimostrato inoltre sovrapposizione del rischio poligenico di schizofrenia e altri disturbi psicotici e non psicotici (22) (23).

I geni coinvolti più rilevanti hanno ruolo nel signaling dopaminergico, glutammatergico, nel funzionamento di canali ionici e nella risposta immunitaria. Nonostante tali associazioni siano comuni e con effetto lieve o moderato, la loro quantità inizia a fornire indicazioni per le opportunità di prevenzione e trattamento, oltre che di stima del rischio individuale tramite polygenic risk score (PRS) in base al peso e numero di varianti alleliche coinvolte (24).

Quanto alla ereditarietà della schizofrenia questa è stimata in un range tra il 41% e l'87% (25), configurando quest'ultima come uno dei disturbi mentali più ereditabili insieme al disturbo bipolare.

Altri fattori di rischio individuati includono complicanze ostetriche, età genitoriale avanzata, uso di sostanze (cannabis in particolare) e QI ridotto in infanzia (26).

Grazie ai progressi ottenuti sulla comprensione dei fattori di rischio genetici e ambientali, si sta delineando sempre di più l'importanza delle loro interazioni, in quanto nessuno di questi da solo è necessario o sufficiente allo sviluppo della schizofrenia (26).

Il concetto di gene-environment interplay comprende correlazioni e interazioni tra genotipo e ambiente. Correlazioni tra genotipo e ambiente (rGE) possono essere descritte come di tipo passivo, reattivo e attivo.

rGE passive descrivono l'associazione tra genotipo e contesto di crescita, entrambi influenzati dalla genetica familiare. Figli di genitori con disturbo psicotico, ad esempio, avranno maggior rischio di eventi traumatici in infanzia (spesso inclusi nel significato del termine childhood adversity in letteratura) e predisposizione genetica a contribuire contemporaneamente al rischio di sviluppare disturbo psicotico.

rGE reattive descrivono l'associazione tra genotipo e interazione sociale, in particolare riguardo alla risposta evocata nei pari dal fenotipo. Un esempio potrebbe essere un atteggiamento maggiormente ansioso di individui con rischio genetico di disturbi psicotici, aumentando l'esposizione a esperienze negative o traumatiche in contesti sociali, le quali rappresentano rischio ambientale di progressione della patologia.

rGE attive descrivono l'associazione tra genotipo, preferenze e comportamenti dell'individuo quindi le esperienze a cui questo tenderà a esporsi.

Le interazioni tra genotipo e ambiente (GxE) descrivono invece come fattori genetici siano in grado di rendere certi individui più sensibili agli effetti negativi di alcuni fattori di rischio ambientali. Questo genere di gene-environment interplay sembra avere un ruolo sostanziale nello sviluppo di disturbi psicotici (27). Tra le GxE più studiate vi sono childhood adversity (concetto che in letteratura indica numerose tipologie di eventi a valenza traumatica in infanzia tra cui abuso, psicopatologia nei genitori, scarsa cura parentale, lutto (28)), infezioni materne prenatali (da *Toxoplasma gondii*, HSV, CMV e rubella in particolare), uso di cannabis in adolescenza e stress psicosociale (24).

1.2.4 Teorie eziopatogenetiche

La complessa multifattorialità dell'eziopatogenesi dei disturbi psicotici ha portato allo sviluppo di modelli interpretativi in continua evoluzione.

La teoria biologica più accreditata per la schizofrenia individua nell'eccesso di sintesi presinaptica di dopamina nello striato la causa dei sintomi positivi (26). L'ipotesi dopaminergica fu formulata sulla base dell'effetto inibitorio degli antipsicotici sui recettori D2 e D3 e sulle osservazioni riguardo alla capacità di sostanze di abuso quali le amfetamine di indurre sintomi psicotici agendo su di essi. Metanalisi successive hanno dimostrato che le alterazioni principali nel signaling dopaminergico riguardano la sintesi, il rilascio e i livelli basali di dopamina (29).

Il ruolo del cortisolo nella psicosi è stato studiato convergendo nel modello diatesi-stress che tenta di integrare i numerosi fattori di rischio genetici, sociali e ambientali riconosciuti con eventi stressanti in grado di promuovere la progressione di malattia (30) (31).

Nello specifico, il ruolo del cortisolo nell'eziologia dei disturbi psicotici è ipotizzato essere quello di scatenare, tramite l'asse ipotalamo-ipofisi-

surrene, una cascata di eventi risultante in disfunzioni neurologiche che includono alterazioni del signaling dopaminergico, coerentemente con l'ipotesi dopaminergica (26,30,31). Particolarmente interessanti sono i risultati in letteratura che dimostrano l'associazione tra livelli di cortisolo, aumentati in pazienti con disturbo psicotico rispetto ai controlli o a pazienti in trattamento con antipsicotici (32), e l'aumentato rilascio di dopamina nello striato associativo e senso-motorio ma non nello striato limbico (33).

A corroborare il modello diatesi-stress e l'ipotesi dopaminergica vi sono studi che dimostrano l'associazione tra determinanti sociali della schizofrenia e l'aumento di sintesi di dopamina nello striato. In particolare lo status di migrante risulta significativamente associato sia ad aumentata sintesi di dopamina nello striato sia a maggior rilascio di dopamina indotto da stress (34) e la storia di childhood adversity risulta quantitativamente associata a sensitizzazione della risposta dopaminergica alle amfetamine, in parte mediata dai livelli aumentati di cortisolo e dalla percezione dello stress conseguente (35). Inoltre, la scarsa qualità percepita della cura parentale in infanzia è risultata associata a maggiore signaling dopaminergico striatale indotto dallo stress (36).

A supporto del ruolo del cortisolo, è da notare come tra le cause di psicosi secondaria in bambini e adolescenti vi sia quella iatrogena da somministrazione di elevate dosi di glucocorticoidi (37).

Osservazioni sull'induzione o peggioramento di sintomi positivi e negativi in volontari sani e pazienti psicotici in seguito a somministrazione di ketamina hanno fatto luce sul ruolo del glutammato e dei recettori NMDA nella schizofrenia (38), supportato successivamente da robuste evidenze che hanno portato alla formulazione dell'ipotesi secondo cui le alterazioni delle pathway dopaminergiche siano secondarie a quelle del signaling glutammatergico. Il ruolo della glutamina, inoltre, è stato visto mediare parzialmente gli effetti di stress acuto e cronico, dimostrando un legame

anche all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e alla mediazione del cortisolo sopra discussa (39) (40).

L'identificazione dell'uso di cannabis quale fattore di rischio ha sollevato interesse verso il ruolo del sistema endocannabinoide (ECS) nella fisiopatologia della schizofrenia. Alcuni studi sembrano suggerire che tra le funzioni dell'ECS vi sia quella di regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Vi sono inoltre evidenze di alterata densità del recettore CB1 e dei livelli di anandamide nella schizofrenia (26).

La neuroinfiammazione è oggetto di importante attenzione in letteratura psichiatrica. Il suo coinvolgimento nella schizofrenia è stato studiato in una metanalisi che ha trovato livelli significativamente elevati di IFN- γ , IL-1RA, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, sIL-2R, TGF- β e TNF- α e significativamente diminuiti di IL-4 in pazienti al primo episodio di psicosi rispetto ai controlli. In pazienti con schizofrenia cronica in fase di acutizzazione i risultati differiscono solo per una diminuzione di IL-10 piuttosto che un suo aumento e l'aumento oltre ai marker sopracitati di IL-12. In seguito a trattamento dell'acuzie inoltre, IL-1 β , IL-4 e IL-6 hanno mostrato calo significativo e IL-12 e sIL-2R aumento significativo.

In pazienti con schizofrenia in fase cronica stabile sono stati invece rilevati livelli significativamente elevati di IL-1 β , IL-6, sIL-2R e TNF- α e significativamente diminuiti di IFN- γ rispetto ai controlli (41).

A integrare il ruolo di determinanti sociali e neuroinfiammazione si noti come individui esposti a childhood adversity abbiano livelli basali di marker infiammatori significativamente aumentati in età adulta.

Il ruolo della neuroinfiammazione è suggerito anche dalla frequenza aumentata di malattie autoimmuni in pazienti con schizofrenia e dagli effetti dell'infiammazione sulla funzione cerebrale, in particolare sul neurosviluppo e la sensitizzazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (26).

1.2.5 Correlati clinici

1.2.5.1 Compromissione cognitiva

Nonostante non rientri nei criteri diagnostici di DSM-5 o della classificazione ICD, la compromissione cognitiva è una caratteristica fortemente presente nella schizofrenia, tanto che alcuni autori arrivano ad accostarla ai disturbi del neurosviluppo sulla base del declino cognitivo che precede l'esordio (42) (43) (44).

Una review a ombrello del 2022 che ha incluso 63 review sistematiche riporta come il 98% dei pazienti con schizofrenia presenti declino cognitivo rispetto allo stato pre-morboso, con differenze significative in termini di QI tra soggetti con schizofrenia e controlli.

Per quanto riguarda i disturbi psicotici primari nel complesso, si stima che la prevalenza di compromissione cognitiva sia dell'80%, ridotta per psicosi affettive rispetto alla schizofrenia (42).

Sono riconosciute da un ampio bacino di letteratura alterazioni cognitive nei domini di memoria (memoria di lavoro, a breve e lungo termine, semantica, episodica), funzioni esecutive, velocità di elaborazione, fluenza verbale, cognizione sociale rispetto a controlli sani e a soggetti con disturbi affettivi, che contribuiscono alla natura invalidante della schizofrenia.

Maggiore compromissione cognitiva correla con peggiore funzionamento e insight, maggiore aggressività e storia di trauma infantile (45).

Il decorso della compromissione cognitiva a livello temporale sembra essere progressivo negli anni precedenti l'esordio ma non successivamente ad esso (42).

1.2.5.2 Comorbidità

Insonnia e disturbi del sonno sono comuni in pazienti con disturbi psicotici (prevalenza 36-80%). Questa relazione è spesso vista come bidirezionale: l'insonnia severa, infatti, è parte dei prodromi di disturbi psicotici, costituisce importante fattore di rischio di recidiva. Risulta inoltre associata a maggiore gravità dei sintomi, ideazione anticonservativa e tentativi di suicidio (46).

I disturbi da uso di sostanze hanno elevata comorbidità con i disturbi psicotici, stimata per la schizofrenia al 47% nell'arco della vita contro il 16% per la popolazione generale. In particolare, il tabagismo si presenta tra il 60% e 90% dei casi nell'arco della vita, l'alcolismo tra il 21% e 86%, il disturbo da uso di cannabis tra 17% e 83%, quello da uso di cocaina tra 15% e 50%. La comorbidità con disturbi da uso di sostanze risulta associata a peggioramento della clinica, scarsa compliance al trattamento, scarso funzionamento globale, violenza, suicidio e maggior numero di ricadute e ospedalizzazioni (47).

La comorbidità con disturbi affettivi è anch'essa molto rilevante, arrivando a coinvolgere secondo alcuni studi fino all'80% dei pazienti nel corso della vita, con presenza contemporanea di depressione e ideazione anticonservativa che raggiunge il 63% dei casi (48).

Altre comorbidità rilevanti includono ADHD (49), sindrome metabolica, la quale non è associata soltanto a effetti collaterali della terapia psicofarmacologica ma rappresenta un rischio indipendente (50) e disturbi d'ansia, la cui prevalenza in pazienti con schizofrenia raggiunge il 38,3%, da due a tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Il disturbo d'ansia più comune tra questi pazienti risulta essere in particolare il disturbo d'ansia sociale seguito da PTSD, OCD, GAD e disturbo da attacchi di panico. Oltre ai disturbi d'ansia rientranti nei criteri diagnostici, sintomi d'ansia sono molto prevalenti nella schizofrenia, con

presenza di attacchi di panico fino al 45% dei casi e stime di sintomi di OCD che variano tra 10% e 65%. È importante notare l'impatto clinico e prognostico della comorbidità con disturbi d'ansia in quanto alcuni studi riportano qualità della vita percepita significativamente ridotta (51).

1.2.5.3 Suicidalità e mortalità precoce

I disturbi psicotici insieme ai disturbi dell'umore rappresentano le condizioni psichiatriche maggiormente associate a rischio di mortalità per suicidio, che nell'arco della vita per soggetti con schizofrenia raggiunge il 10% ed è particolarmente elevato nella prima decade dall'esordio. Le stime per tentato suicidio variano invece tra 18% e 55% (52).

L'aspettativa di vita in pazienti schizofrenici è ridotta di circa 15-20 anni rispetto alla popolazione generale, con il suicidio come prima causa di mortalità precoce (RR 9,76 – 8,42) ma rischi elevati rispetto alla popolazione generale anche per altre cause di morte quali polmonite (RR 7,00), infezioni di altra natura, cause endocrine, respiratorie, urogenitali o diabete (RR 3 - 4).

È rilevante come la mortalità per suicidio e per qualunque causa sia maggiore in soggetti schizofrenici < 40 anni rispetto a > 40 anni.

Il trattamento con antipsicotici risulta protettivo verso la mortalità da qualunque causa (RR 0,71) rispetto al mancato trattamento, con effetto più accentuato per antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione di seconda generazione (RR 0,39) e clozapina (RR 0,43) (53).

È interessante notare come la presenza di comorbidità con disturbi depressivi al momento dell'esordio di disturbo psicotico comporti rischio a lungo termine aumentato per comportamento suicidario rispetto allo sviluppo di disturbo depressivo in un momento successivo (54).

Una metanalisi del 2022 confrontando la prevalenza di tentativi di suicidio tra diversi sottotipi di disturbo psicotico ha riportato come questa sia maggiore nel disturbo schizoaffettivo (46,75%; 95% CI 25,15 - 69,0%) confrontato alla schizofrenia (20,32%; 95% CI 15,34 - 25,81%), al disturbo delirante (11,12%; 95% CI 5,50 - 18,43) e a primi episodi psicotici (12,47%; 95% CI 8,44 - 17,16%).

L'incidenza cumulativa di suicidio portato a termine è risultata 2,39% (95% CI 1,16 - 4,05%) per il disturbo schizoaffettivo, 2,03% (95% CI 1,40 - 2,78%) per la schizofrenia, 2,17% (95% CI 0,48 - 12,72) per il disturbo delirante e 1,89% (95% CI 0,98 - 3,09%) per primi episodi psicotici (55).

Una review sistematica sui comportamenti suicidari specifica per la popolazione adolescente con disturbo psicotico ha riscontrato un rischio di tentativi di suicidio che varia tra 12,4% e 72%, suicidio portato a termine tra 2,73% e 4,5% e ideazione suicidaria in circa il 48% dei casi, principalmente in setting ambulatoriale (85,3%) e durante il primo mese di ospedalizzazione (37%) (56).

Fattori prognostici negativi per suicidio nella schizofrenia includono età minore, sesso maschile, celibato/nubilato, vivere da soli, disoccupazione, educazione e QI elevati, buon funzionamento pre-morboso, elevate aspettative e speranze personali e convinzione che queste non saranno raggiunte, scarso funzionamento lavorativo, accesso a mezzi letali, insight dei sintomi positivi e negativi, scarsa aderenza o sentimenti negativi riguardo al trattamento, comorbidità con depressione e storia di comportamenti suicidari (52).

Unico fattore protettivo riconosciuto risulta essere invece un trattamento comprensivo in grado di riconoscere pazienti a rischio e fornire un management ottimale di sintomi psicotici, comorbidità affettive e con abuso di sostanze (52).

1.3 ENTITÀ NOSOLOGICHE DI CONFINE

1.3.1 Sindrome psicotica attenuata e clinical high-risk for psychosis

Dalla pubblicazione del DSM-5 è stata introdotta la diagnosi di sindrome psicotica attenuata (APS), definita per la presenza di «sintomi simil-psicotici sotto soglia tale da definire una psicosi conclamata (ad esempio meno severi o transienti, con insight relativamente mantenuto)».

I criteri diagnostici proposti dal DSM-5-TR per la APS sono:

- A. Almeno uno dei seguenti sintomi è presente e di sufficiente severità o frequenza da destare attenzione clinica:
 - a. deliri attenuati
 - b. allucinazioni attenuate
 - c. disorganizzazione del linguaggio attenuata
- B. presenza del sintomo (o sintomi) per almeno una volta per settimana nell'ultimo mese
- C. inizio o esacerbazione del sintomo (o sintomi) nell'ultimo anno
- D. Il sintomo (o sintomi) è sufficientemente causa di distress e invalidante in maniera tale da destare attenzione clinica
- E. Il sintomo (o sintomi) non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale, inclusi disturbi depressivo o bipolare con caratteristiche psicotiche, e non è attribuibile agli effetti di una sostanza o altra condizione medica
- F. I criteri per altro disturbo psicotico non sono soddisfatti

Il DSM-5-TR riguardo a tali criteri riporta inoltre: «Per definire attenuati i sintomi psicotici di cui al criterio A questi devono risultare sottosoglia per essere considerati sintomi psicotici validi per diagnosi di disturbo psicotico. Confrontati ai disturbi psicotici, i sintomi sono meno severi e transitori. Inoltre, l'individuo mantiene ragionevole insight riguardo alle esperienze psicotiche. È possibili suscitare dubbi riguardo al contenuto dei deliri attenuati e scetticismo riguardo alle percezioni alterate» (10).

La diagnosi di APS, negli anni recenti, ha ricevuto validazione dalla ricerca sul rischio clinico di progressione a psicosi, che risulta, secondo una metanalisi del 2020, a 6 mesi dell'11%, a 12 mesi del 15%, a 24 mesi del 20% e a 36 mesi del 23% (57).

Il clinical high-risk for psychosis (CHR-P, talvolta indicato come ultra-high-risk psychosis, UHR) è un concetto precedente alla pubblicazione del DSM-5 e in parte sovrapponibile a quello di APS.

I criteri per CHR-P sono basati su interviste cliniche strutturate, di cui le più comunemente usate la Scale of Psychosis-Risk Syndromes (SIPS) e la Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) (58) (59).

Individui CHR-P presentano numerose comorbidità psichiatriche e rappresentano una sottopopolazione a rischio non esclusivamente per progressione a disturbo psicotico. Da una estesa review di letteratura in questi pazienti l'ideazione anticonservativa risulta del 63%, la comorbidità con disturbi depressivi del 43% e con disturbi d'ansia del 15% (60).

Il North American Prodrome Longitudinal Study 2 (NAPLS 2), il cui campione consiste di 744 pazienti CHR-P e 276 controlli sani, ha riscontrato assenza di diagnosi in comorbidità soltanto nel 21% del gruppo CHR-P, con diagnosi più comuni disturbi d'ansia e depressivi (61).

Utilizzando i criteri per CHR-P, il rischio di psicosi, secondo una metanalisi del 2021 su 130 studi longitudinali, è di 25% in 3 anni e continua a salire fino a raggiungere il 35% a 10 anni, indicando il potenziale beneficio di un follow up clinico e di interventi preventivi (62).

È interessante notare come l'incidenza stimata di progressione a psicosi fosse maggiore in passato rispetto ai dati più recenti, fenomeno ancora non adeguatamente spiegato (63).

Nonostante la maggioranza di pazienti con APS non finisca per sviluppare un disturbo psicotico conclamato, spesso continua a presentare un più scarso funzionamento e numerose comorbidità (58).

Fattori di rischio clinici individuati per la progressione da CHR-P a psicosi includono scarso funzionamento cognitivo, scarso funzionamento sociale e declino del funzionamento sociale. Alcuni studi di risonanza magnetica strutturale e funzionale hanno individuato come fattori di rischio perdita di materia grigia nei lobi frontali, iperconnettività cerebello-talamo-corticale e altre modifiche bidirezionali nella connettività talamica. Altri promettenti dati sono stati ottenuti da studi di elettroencefalografia, che hanno individuato tra i parametri in grado di predire progressione a psicosi in individui CHR-P la riduzione della mismatch negativity e la risposta P300 evento-correlata.

A livello neurormonale, i dati sui livelli di cortisolo, per quanto elevati in soggetti CHR-P, non sembrano suggerire una correlazione con la transizione a psicosi, mentre esistono evidenze preliminari sul ruolo di marker infiammatori, stress ossidativo e della prolattina e l'asse ipotalamo-pituitario-gonadico (58).

Quanto alle possibilità di intervento su individui CHR-P, in letteratura tra gli interventi psicosociali la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) è la più studiata.

La sua ipotizzata superiorità rispetto ad altri interventi psicosociali non è stata estesamente studiata per la scarsità di studi specifici per singolo trattamento, nonostante l'efficacia CBT risulti avere più robustezza statistica (63) (64) (65).

Una metanalisi del 2021 basata su 39 studi ha riscontrato un RR di 0,52 (95% CI 0,33 – 0,82) riguardo all'outcome transizione a psicosi a 12 mesi in pazienti CHR-P trattati con CBT rispetto ai controlli (63).

La CBT è inoltre risultata associata a rischio di transizione a psicosi significativamente ridotto al termine del trattamento (RR 0,55 95% CI 0,31 – 0,99) e a 18 e 48 mesi dopo il termine (RR 0,60 95% CI 0,42 - 0.84) (63).

L'associazione di risperidone con CBT è risultata significativamente associata a riduzione di incidenza a 6 mesi (RR 0,35 95% CI 0,13 – 0,95), time-point in cui la sola CBT non mostra efficacia significativa. Nonostante questo, tutti gli interventi esclusivamente farmacologici inclusi nell'analisi (es. acidi grassi omega-3, antipsicotici, modulatori dei recettori del NMDA) non sono risultati avere un effetto significativo sulla transizione a disturbo psicotico a lungo termine (a 12 mesi né a successivi follow up) (63).

Il dato sembra quindi suggerire la facilitazione degli effetti preventivi degli interventi psicosociali da parte della terapia farmacologica, la quale da sola ha effetto più sintomatico che preventivo fuori dal contesto di un disturbo psicotico conclamato.

Alcune evidenze mostrano aumentata incidenza di conversione a psicosi in soggetti CHR-P con prescrizione di antipsicotici, nonostante questo dato non dimostri un ruolo causale in quanto tale prescrizione correla con la gravità della psicopatologia sottostante. Non è però possibile escludere la possibilità di meccanismi causali di tale associazione in alcuni pazienti, mediati ad esempio da sensitizzazione allo stimolo dopaminergico (66) (67). L'esposizione ad antipsicotici andrebbe quindi interpretata quantomeno come un fattore di rischio per conversione a psicosi, in assenza di spiegazioni ulteriori di tale associazione (68).

Una metanalisi del 2022 confrontante la CBT con need-based interventions (NBI) ha mostrato risultati in linea con quella sopracitata, con RR a diversi intervalli temporali dalla fine del trattamento di 0,44 (CI 95% 0,26 – 0,73) a 6 mesi, di 0,46 (CI 95% 0,30 – 0,69) a 12 mesi e di 0,58 (CI 95% 0,35 – 0,95) a oltre 24 mesi (69).

McGorry et al. in una review di letteratura (64) sulle recenti metanalisi che hanno affrontato il tema delle strategie di intervento in CHR-P concludono come sia ormai chiara l'efficacia sul rischio di transizione a psicosi degli interventi psicosociali disponibili, seppur con differenza nella robustezza statistica, e come sia necessario mettere al corrente pazienti, famiglie e professionisti di tali possibilità di intervento.

È importante notare come la letteratura si sia concentrata maggiormente sul rischio di transizione a psicosi come outcome primario nel confrontare i protocolli di trattamento per CHR-P. Sono infatti rari studi che includano indicatori quali il funzionamento generale, sociale, la riduzione di sintomi psicotici come misure di outcome primarie, nonostante sia documentata la permanenza di scarso funzionamento e le numerose comorbidità in pazienti con APS o CHR-P che non sviluppano psicosi (58) (64).

Suggeriscono inoltre tra le future direzioni di ricerca la stratificazione clinica dei pazienti rientranti nei criteri CHR-P atta a individuare interventi mirati vista la numerosità di interventi psicosociali disponibili efficaci, seppur singolarmente alcuni necessitino anche di ulteriori conferme (64).

Sia le linee guida European Psychiatric Association (EPA) del 2015 che le più recenti linee guida della Canadian Psychiatric Association (CPA) del 2017 sugli interventi negli stati di CHR-P indicano come prima linea di trattamento interventi psicologici, in particolare la CBT. Danno inoltre come indicazione in seconda linea per gli adulti l'associazione con terapia farmacologica in caso di inefficacia del solo intervento psicologico e sintomatologia severa e progressiva. Riguardo a questa suggeriscono di prediligere antipsicotici di seconda generazione a basso dosaggio, con obiettivo primario il controllo sintomatico necessario a rendere efficace l'intervento psicologico. Non viene raccomandato l'utilizzo a lungo termine di antipsicotici a scopo preventivo. Raccomandano inoltre la presa in carico di bisogni individuali e comorbidità, in particolare disturbi d'ansia e depressivi (70) (59).

In bambini e adolescenti, le linee guida EPA del 2015 sottolineano come al momento della pubblicazione le evidenze per interventi psicologici o farmacologici non fossero sufficienti a giustificare la loro raccomandazione a scopo primariamente preventivo ma raccomandano l'implementazione di interventi psicologici atti a migliorare il funzionamento e il monitoraggio dei sintomi CHR nel tempo, adattando il piano di trattamento in base al loro corso (70).

1.3.2 Quadri clinici al confine tra disturbi psicotici e affettivi

Alcune diagnosi del DSM-5-TR si pongono al confine tra disturbi psicotici e affettivi, prima fra tutte il disturbo schizoaffettivo (SAD).

I criteri diagnostici del DSM-5-TR per il SAD sono:

- A. Un periodo ininterrotto di malattia durante il quale si presenta un episodio depressivo o manico maggiore contemporaneo alla presenza dei criteri A della schizofrenia.
Nota: l'episodio depressivo maggiore deve includere il criterio A1: umore depresso
- B. Deliri o allucinazioni per 2 o più settimane in assenza di un episodio affettivo maggiore (depressivo o manico) nell'arco della durata di malattia
- C. Sintomi che soddisfino i criteri per episodio affettivo maggiore sono presenti per la maggior parte della durata totale delle porzioni attive e residue di malattia
- D. Il disturbo non è attribuibile agli effetti di una sostanza (es. sostanza di abuso, farmaco) o altra condizione medica

Tra gli specificatori indica inoltre di distinguere il tipo bipolare dal depressivo.

Il DSM-5-TR include tra gli specificatori dei disturbi bipolare (BD) e depressivo maggiore (MDD) la presenza di caratteristiche psicotiche sulla base della frequenza della loro associazione.

I criteri diagnostici del DSM-5-TR per il BD tipo I indicano come necessaria la presenza di un episodio maniacale, che può essere preceduto o seguito da episodi ipomaniacali o episodi depressivi maggiori.

I criteri diagnostici del DSM-5-TR per il BD tipo II per essere soddisfatti necessitano il verificarsi di un episodio ipomaniacale corrente o passato e di un episodio depressivo maggiore corrente o passato.

Tra gli specificatori per entrambe le tipologie di BD è inclusa la presenza di caratteristiche psicotiche, distinguendo se queste sono congrue allo stato affettivo o meno in base al contenuto di allucinazioni o deliri rapportato alla fase manica o depressiva.

In modo simile al BD, nella sezione sugli specificatori per il disturbo depressivo maggiore il DSM-5-TR include la presenza di caratteristiche psicotiche e le distingue in base alla loro congruenza o incongruenza con l'umore (10).

Numerose caratteristiche di sovrapposizione tra MDD, BD, SAD e schizofrenia accostano le categorie dei disturbi psicotici e affettivi, la cui continuità è stata suggerita dall'ipotesi eziopatogenetica di una pathway affettiva nello sviluppo di disturbi psicotici (71) (72).

L'era dei GWAS, oltre a far luce sulla natura poligenica della componente genetica nell'eziologia della schizofrenia, ha dimostrato la presenza di significativa sovrapposizione con la genetica del BD e SAD (73–75).

Il BD ha una ereditarietà stimata tra 70% e 90%, risultando insieme alla schizofrenia uno dei disturbi psichiatrici con la maggiore ereditarietà. Nonostante le forti evidenze di eziologia genetica, come per la schizofrenia anche per il BD non è stato possibile ricostruire pattern di

ereditarietà mendeliana, portando a supporre modelli di ereditarietà più complessi (75).

Estesi dataset GWAS mostrano l'associazione tra il rischio poligenico di schizofrenia, quello di BD e l'intelligenza; lo studio dei loci identificati è alla base degli sforzi sullo sviluppo di nuovi trattamenti cognitivi (73). I marker GWAS del BD sono stati associati oltre che alla schizofrenia anche al disturbo depressivo maggiore (75).

Tra le caratteristiche in comune a tali entità diagnostiche oltre alla sovrapposizione genetica vi è la compromissione cognitiva. Nei disturbi affettivi con caratteristiche psicotiche la prevalenza di tale compromissione è stimata raggiungere il 60%, contribuendo alla natura invalidante di BD e MDD con caratteristiche psicotiche (42). Il grado di alterazione della performance cognitiva è un predittore chiave di outcome funzionali e del trattamento sia di BD che della schizofrenia (73).

La prevalenza di sintomatologia psicotica nel BD è molto elevata, specie nel BD di tipo I. In uno studio del 2018 su 1342 pazienti con BD tipo I una storia di sintomi psicotici è risultata presente nel 73,8% dei pazienti. Pazienti con sintomi psicotici hanno mostrato una età di esordio significativamente minore e un maggior numero di ospedalizzazioni per episodi maniacali. Per pazienti con allucinazioni inoltre, è stata riscontrata una associazione significativa con l'abuso in infanzia (76).

Numerosi altri studi confermano l'elevata prevalenza di sintomi psicotici in particolare nel BD tipo I, con prevalenza stimata del 54% e presenza di tali sintomi nell'arco della vita del 63%(76). Distinguendo per episodi maniacali e depressivi tale prevalenza risulta rispettivamente 57% e 13%. La prevalenza di sintomi psicotici nel BD tipo II risulta minore ma comunque elevata, stimata al 22% (77).

Anche nel MDD la presenza di sintomatologia psicotica è rilevante. M. Dold et al. hanno riscontrato una prevalenza di caratteristiche psicotiche in

pazienti con MDD del 10,92%, associata a maggiore gravità clinica rispetto ai casi con solo MDD in termini di caratteristiche melancoliche (rispettivamente 73,38% e 59,16%), rischio attuale di suicidio (60,39% e 44,27%), necessità di ospedalizzazione (55,84% e 32,01%), severità dei sintomi depressivi, trattamento farmacologico combinato o a posologia maggiore (81,17% e 58,12%) e somministrazione di antipsicotici (50,00% e 22,69%) e benzodiazepine (47,40% e 31,29%). Per di più, è rilevante come la presenza di caratteristiche psicotiche sia risultata fortemente predittiva di resistenza al trattamento, con un rischio aumentato di 2,2 volte rispetto a pazienti con disturbo depressivo maggiore senza caratteristiche psicotiche (79,87% e 35,75%). Gli autori concludono suggerendo i potenziali benefici di una valutazione di routine per caratteristiche psicotiche per il MDD (78).

Sin dalla sua introduzione, la diagnosi di SAD è stata discussa in termini di affidabilità e validità (79) (80).

È documentata la possibilità di conversione della diagnosi tra disordini puramente affettivi quali la depressione unipolare a BD, SAD o schizofrenia (81) (80) (82) (83).

Uno studio su 91 587 pazienti con depressione unipolare ha indagato la conversione di questa a BD, riscontrando una incidenza cumulativa di 8,7% (95% CI 8,2-9,3) in pazienti di sesso femminile e di 7,7% (95% CI 7,0-8,4) in pazienti di sesso maschile.

È interessante notare come lo studio abbia individuato tra i fattori di rischio per conversione a BD la presenza di sintomi psicotici, oltre alla severità dei sintomi depressivi e la storia familiare di BD, la quale è risultata essere il predittore più forte (83).

Secondo una review sistematica e metanalisi di studi documentanti rivalutazione diagnostica, il 36% dei pazienti con diagnosi di SAD alla prima valutazione diagnostica viene rivalutato con differente diagnosi,

spesso di schizofrenia o disturbi affettivi. Inoltre, tra i pazienti con diagnosi di SAD alla seconda valutazione diagnostica, il 55% ha ricevuto una diversa diagnosi iniziale. È interessante come tale metanalisi non abbia riscontrato differenze significative nella conversione diagnostica nonostante il periodo analizzato (1963-2013) abbia visto numerosi cambiamenti nei criteri diagnostici (80).

In uno studio israeliano sui registri nazionali dal 1963 al 2017 che ha incluso 16341 pazienti con diagnosi di schizofrenia o SAD è stata riscontrata corrispondenza tra prima e ultima diagnosi ottenuta del 94% per la schizofrenia e del 60% per il SAD (79).

Alcuni autori ipotizzano che il SAD possa rappresentare una versione a evoluzione più lenta di schizofrenia, con progressivamente minore componente affettiva, maggiori sintomi negativi e peggioramento del funzionamento (79).

La ricerca sulle componenti affettive della schizofrenia è stata per lungo tempo carente, probabilmente in parte a causa dalla storica distinzione riguardo all'eziologia psicologica e organica di nevrosi e psicosi e quella moderna tra le categorie diagnostiche dei disturbi psicotici e affettivi (84).

Secondo una estesa metanalisi che ha indagato, tramite numerosi questionari psicodiagnostici (CERQ, CISS, CRI, CSI, CSQ, ECQ2, ERQ, ERSQ-ES, MAX, MSCEIT, RRS, RSQ, STAXI, TMMS), la presenza di strategie maladattive di regolazione emotiva, le strategie di regolazione emotiva sono significativamente alterate in pazienti con disturbo psicotico, con significativamente maggiori livelli di soppressione, ruminazione, self-blaming rispetto alla popolazione sana e livelli significativamente minori di distrazione e cognitive reappraisal. Pazienti con disturbo psicotico descrivono inoltre livelli significativamente più elevati di difficoltà nel gestire le proprie emozioni rispetto ai controlli sani (85).

La rilevanza clinica della regolazione emotiva nei disturbi psicotici è supportata dall'efficacia di interventi psicoterapeutici che si concentrano su di essa quali la Acceptance and Commitment Therapy (ACT) e la CBT (86) (87) e sulla riduzione della sintomatologia affettiva negativa e ansiosa, che si associa a riduzione di sintomatologia psicotica (88).

Altro dato a supporto dell'ipotesi di una pathway affettiva nello sviluppo di psicosi e della necessità di interventi mirati precoci è la presenza di disregolazione emotiva già nelle fasi iniziali di malattia in disturbi dello spettro schizofrenico (89).

Un fattore di rischio largamente accettato per lo sviluppo di disturbi psicotici è la storia di childhood adversity (90) (91) (92), la quale è stata legata alle componenti neurobiologiche della schizofrenia da studi mostranti il suo effetto sulla sensitizzazione della risposta dopaminergica allo stress, mediato da persistente elevazione dei livelli di cortisolo in età adulta (35) (36).

Il legame tra childhood adversity e disregolazione emotiva è ben documentato ed entrambi risultano fattori di rischio trasversali a numerose forme di psicopatologia (93) (94) inclusi disturbi psicotici (94) (95) (96). Tale correlazione inoltre sembra essere parzialmente spiegata dalla mediazione del rischio poligenico di schizofrenia (97).

Le numerose evidenze che accostano disturbi affettivi e psicotici sono centrali allo sviluppo di modelli eziologici integrati che includano componenti affettive nelle pathway di progressione a psicosi (98) (99) (84) (100), aggiungendo rilievo allo studio transdiagnostico della sintomatologia psicotica.

1.4 LE ESPERIENZE PSICOTICHE

Negli anni si sono accumulate evidenze sulla prevalenza di sintomi psicotici anche al di fuori della popolazione clinica, portando a coniare il termine *psychotic-like experiences* (PLE, talvolta semplicemente *psychotic experiences* o PE) e allo studio del fenomeno nell'ottica di un continuum transdiagnostico ed esteso alla popolazione generale (101) (102), sottolineando la sua rilevanza al di fuori del solo contesto del CHR-P.

1.4.1 Definizioni e assessment

Una delle difficoltà nella ricerca sul tema delle PLE è rappresentata dalla mancanza di consenso sulla loro definizione, che può aumentare l'eterogeneità dei risultati e renderne difficile l'interpretazione. Originariamente il termine venne utilizzato per indicare sintomi di natura psicotica al confine tra il normale e patologico, per poi evolversi in uno dei suoi utilizzi attualmente più diffusi, ovvero la presenza di sintomi psicotici in assenza di disturbo psicotico.

Altri autori hanno utilizzato il termine con variazioni di significato quali la presenza di sintomi psicotici in popolazione non clinica o per indicare sintomatologia la cui natura realmente psicotica rimanga dubbia alla valutazione clinica (103).

Lee et al. in una review sistematica hanno descritto tre principali approcci nella definizione di PLE: l'utilizzo di criteri determinati, l'utilizzo di strumenti di assessment con una soglia determinata e l'utilizzo di strumenti di assessment quantitativi, concludendo come la maggior parte degli studi favorisca quest'ultimo metodo ma con significativa eterogeneità negli strumenti di assessment impiegati (104).

Altri termini sono stati proposti per distinguere fenomeni associati. Un esempio è *anomalous self-experiences* (ASE), a indicare alterazioni

dell'esperienza soggettiva del sé risultanti nella perdita di identità, distanziamento tra il sé e il vissuto e alienazione rispetto al contesto sociale (103).

L'eterogeneità nella definizione di PLE si riflette in quella dei metodi di assessment.

Uno dei questionari più diffusi è il Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), sviluppato per individuare la prevalenza di PLE nell'arco della vita nella popolazione generale sulla base di sintomi subclinici positivi, negativi e depressivi. Diversi questionari includono o escludono diversi fenomeni e fattori psicologici associati sono esaminati soltanto da alcuni di questi.

Ad oggi non c'è consenso riguardo agli strumenti di assessment, che risultano numerosi ed eterogenei (103).

Nella popolazione non clinica è discussa la sovrastima del fenomeno quando rilevato tramite questionari self-report. Uno studio sulla validità di Peters et al. Delusion Inventory (PDI) e revised Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS-R) ha mostrato come la maggioranza delle positività non è confermata da successiva valutazione clinica. Nonostante ciò, anche casi considerati falsi positivi al self-report dopo valutazione clinica sono risultati significativamente associati a rischio di sviluppo di disturbi psicotici, affettivi e d'ansia e a ridotto funzionamento (103) e al riscontro in follow up di PLE validabili clinicamente (OR 6,26; 95% CI 3,91 – 10,02), mostrando la significatività clinica anche di casi self-report inizialmente non validati (105).

È importante notare come alcuni dati in letteratura mostrino bassa concordanza tra questionari self-report e somministrati ai caregiver, con migliore sensibilità, specificità e valori predittivi per le versioni self-report (106). Inoltre, V. Gundersen et al., confrontando la validità dell'assessment tramite questionari self-report all'intervista clinica, concludono a favore

dell'utilizzo dei self-report come screening nonostante la sovrastima della prevalenza di PLE (107).

Clauss et al., nella più estesa e recente metanalisi sul tema dello screening per PLE nella popolazione clinica concludono suggerendo l'implementazione di uno screening sequenziale, costituito da un primo step che utilizzi questionari self-report sulla presenza di PLE e un secondo step con assessment clinico per CHR-P (108).

Con questa strategia di screening, adottata da circa il 20% degli studi inclusi nella metanalisi, circa 1 paziente su 10 risulta identificato come CHR-P e 1 paziente su 25 diagnosticato con disturbo psicotico. Riguardo al primo step gli autori concludono a favore dell'utilizzo di questionari self-report per le PLE (108).

1.4.2 Epidemiologia e correlati clinico-prognostici

La prevalenza stimata di PLE nella popolazione generale, secondo la più recente review sistematica e metanalisi di Staines et al. (109) è di 5-7% in età adulta, intorno al 17% in infanzia e di 7-8% in adolescenza, mostrando un trend decrescente con l'età. Il tasso di incidenza stimato risulta di 0,023 per persona-anno (95% CI 0,0129 - 0.0322).

Quanto alla tipologia, nella popolazione generale le allucinazioni risultano molto più comuni rispetto alle idee deliranti e paranoide, in particolare di quelle di tipo uditivo (110).

Nella popolazione clinica, in uno studio inglese su 2042 pazienti con diagnosi di disturbo mentale che ha utilizzato il Community Assessment of Psychic Experiences - Positive 15-item Scale (CAPE-P15), il tasso di remissione è risultato essere significativamente diverso tra i gruppi con e senza PLE, rispettivamente del 27,43% e 62,08%, spiegato principalmente dalla severità iniziale maggiore (111).

La metanalisi di Clauss et al. ha riscontrato nella popolazione psichiatrica una prevalenza di PLE self-reported del 44,3% (95% CI: 35,8–52,8%) nella fascia d'età adulta e 44,8% (95% CI: 29,5–60,0%) in infanzia e adolescenza, con risultati sovrapponibili in setting ambulatoriale e di ricovero. Inoltre, la prevalenza di CHR-P riscontrata tramite interviste cliniche strutturate (SIPS e CAARMS) è stata 26,4% (95% CI: 20,0–32,7%) mentre quella di disturbi psicotici 6,6% (95% CI: 3,3–9,8%) (108).

Numerosissimi fattori di rischio per la presenza di PLE sono stati identificati, tra cui: predisposizione genetica (la quale ha parziale sovrapposizione a quella per schizofrenia e disturbo depressivo maggiore (112) (113)), infezioni materne, fumo di sigaretta o uso di cannabis in gravidanza, maggiore età paterna, disregolazione immunitaria in infanzia, specifiche disfunzioni cognitive quali salienza aberrante, bias di attribuzione esterna e attenzione alle minacce (114), disconnettività funzionale diffusa (in particolare del default mode network), status di minoranza etnica, residenza in aree urbane, status socio-economico basso, childhood adversity, elevato comportamento internalizzante o esternalizzante in infanzia o adolescenza (115), insonnia o eccessiva sonnolenza diurna, fumo di tabacco o cannabis (113) (46).

Nella popolazione generale, la presenza di PLE in infanzia o adolescenza è associata con un rischio 3 volte aumentato di qualunque disturbo mentale (OR 3,08; 95% CI 2,26 – 4,21) e 4 volte aumentato di disturbo psicotico (OR 3,96; 95% CI 2,03 - 7,73). Tra i disturbi non psicotici associati alla presenza di PLE vi sono in particolare disturbi affettivi (OR 3,83; 95% CI 2,26-6,49), disturbi da abuso di sostanze (OR 3,41; 95%CI 2,03-5,74), disturbi d'ansia e comportamentali (116).

Sintomi affettivi correlano in maniera significativa con la presenza di PLE anche fuori dal contesto di diagnosi di disturbo affettivo. X.Yang et al., in uno studio su 4761 soggetti, hanno riscontrato in presenza di PLE un rischio significativamente elevato di sintomi maniacali (adjusted OR 11,50,

95% CI 4,59–28,81), di sintomatologia depressiva (adjusted OR 7,28; 95% CI 4,98–10,66) e ansiosa (adjusted OR 4,47; 95% CI 3,10 –6,43). In particolare, sintomi depressivi e d'ansia sono risultati più fortemente associati con idee di persecuzione mentre sintomatologia maniacale è risultata più fortemente correlata a bizzarria delle esperienze (117).

La presenza di PLE è associata a significativo rischio di ideazione anticonservativa futura (OR 2,39; 95% CI 1,62-3,51), tentativi di suicidio (OR 3,15; 95% CI 2,23-4,45) e suicidio portato a termine (OR 4,39; 95% CI 1,63-11,78). Il rischio è risultato aumentato in maniera superiore a quanto spiegabile dalla psicopatologia compresente, con adjusted OR per ideazione anticonservativa di 1,59 (95% CI 1,09-2,32) e di 2,68 (95% CI; 1,71-4,21) per tentativo di suicidio (118). È nota l'associazione con autolesionismo anche di tipo non suicidario in particolare in adolescenza (OR 2,60 – 5,21), che risulta significativamente mediata da sintomatologia depressiva e distress psicologico secondo uno studio di E. Hielscher et al. È interessante notare come gli autori abbiano riscontrato come non significativa la mediazione da parte di disturbo alimentare rispetto alla correlazione di PLE e comportamento autolesionistico e suicidario (119).

Altri outcome associati a PLE includono maggiore incidenza di patologia fisica (es. asma, artrite, disturbi oculari e uditivi), costi per i servizi sanitari e più scarsa percezione della qualità di vita relativa alla salute fisica (113). Ansia di malattia e prevalenza di sintomi somatici funzionali sono anch'esse associate alla presenza di PLE (120).

Outcome psicosociali associati a PLE includono peggiore funzionamento globale, occupazionale e sociale, maggiore incidenza di arresti, violenza interpersonale, disoccupazione, divorzio, percezione di stigma sociale (113).

In infanzia e adolescenza correlano inoltre con coping evitante, cattiva condotta scolastica, minore ottimismo e autostima (121) e peggiore performance scolastica (122).

La persistenza di PLE nel tempo correla con peggiori outcome rispetto alla presenza di PLE transitorie: peggior funzionamento globale, maggior rischio di conversione a disturbo psicotico, comorbidità con abuso di sostanze, disturbi d'ansia, affettivi e ADHD, maggior rischio suicidario, storia familiare di disturbi psicotici, accesso a servizi di salute mentale e prescrizione di terapia psicofarmacologica (109,123).

Alcuni studi hanno riportato risultati contrastanti riguardo alla significatività dell'associazione di persistenza e il sesso femminile, con la maggioranza di questi riscontrante non significatività.

Età maggiore è risultata associata a minore persistenza di PLE nella maggioranza degli studi e differenti gruppi per stato socioeconomico non hanno mostrato differenze significative.

L'uso di cannabis per quanto associato all'incidenza di PLE non è risultato associato alla persistenza.

È interessante notare come gli autori non abbiano riscontrato differenze significative in base a diverse definizioni di PLE, utilizzo di self-report o intervista clinica e tipo di studio (caso-controllo o di coorte) (109).

Altri fattori associati a persistenza di PLE sono fumo materno, infezioni e complicazioni in gravidanza, status di minoranza etnica, childhood adversity e maggior numero di fattori di rischio cumulativi (113).

La persistenza di PLE nel campione di Staines et al. è risultata del 31% (95% CI 26,65 - 35,35) (maggiore rispetto al 20% riscontrato dagli stessi autori in precedenza (113)), caratterizzando il fenomeno come transitorio nella maggior parte dei casi. La persistenza inoltre è più elevata in adolescenza (35,8%) rispetto all'età adulta (28,2%) (109).

Una stratificazione ulteriore in letteratura, per identificare tipologie di PLE maggiormente a rischio, è quella del distress psicologico associato all'esperienza psicotica. Soggetti con PLE causanti distress risultano infatti a maggior rischio per la maggior parte degli outcome negativi associati alle PLE rispetto a soggetti con PLE non causanti distress (124) (125). Questa differenza è rilevante in particolare per accesso a servizi di salute mentale, solitudine, probabilità di disturbo mentale, autolesionismo non suicidario (125), ideazione anticonservativa e tentativi di suicidio, anche aggiustando per genere, etnia e livello di educazione (124).

Un fattore potenzialmente in grado di influenzare il grado di distress psicologico causato dalle PLE è la capacità di regolazione emotiva.

K. Osborne et al. hanno riscontrato associazione significativa di disregolazione emotiva e presenza di PLE causanti distress, in particolare a minore accettazione e cognitive reappraisal (126).

Gli autori concludono sottolineando come la capacità di regolazione emotiva sia un potenziale fattore protettivo verso i numerosi outcome negativi associati alle PLE (126).

Un recente studio italiano ha riscontrato in pazienti con PLE ridotta flessibilità nelle strategie di regolazione emotiva (127), definita secondo il modello di Bonanno e Burton che ne individua come componenti la sensibilità al contesto, il repertorio di strategie di regolazione emotiva e la responsività ai feedback (128).

2. DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Lo screening per PLE ai fini dell'individuazione di sottopopolazioni a rischio è argomento di forte rilevanza clinica ma rispetto agli strumenti di screening esistono poche raccomandazioni condivise.

Il nostro studio mira alla descrizione delle PLE nella popolazione clinica ospedalizzata e ad esplorare possibilità di implementazione clinica in setting ospedaliero di programmi di screening tramite la valutazione di diverse soglie dei test CBCL e YSR.

In questo modo, si vogliono ottenere dati preliminari in grado di gettare le basi per futuri studi longitudinali di follow up in ottica di prevenzione e intervento precoce.

Nel presente capitolo verranno esposti gli obiettivi di ricerca dello studio, i criteri di inclusione ed esclusione, le variabili e gli strumenti diagnostici utilizzati. Verranno inoltre presentate le scelte effettuate per rispondere agli obiettivi di ricerca e le tipologie di analisi statistica effettuata.

2.1 Obiettivi dello studio

Il presente studio ha un disegno retrospettivo osservazionale e si pone come obiettivi di ricerca:

- descrivere presenza e caratteristiche delle PLE a livello transdiagnostico in pazienti al primo ricovero presso la UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale Università Padova, unitamente alle caratteristiche sociodemografiche, psicopatologiche e cliniche del campione
- ricercare eventuali correlazioni tra PLE e indici di severità clinici nell'ottica di individuare una stratificazione dei pazienti con PLE in modo da identificare precocemente i soggetti a maggior rischio evolutivo e orientare le decisioni terapeutiche
- testare l'utilizzo di CBCL e YSR come strumenti di screening per PLE nella pratica clinica e gettare le basi per futuri studi longitudinali di follow up, in ottica anche di prevenzione, sull'individuazione di interventi mirati per sottopopolazioni cliniche a

rischio

2.2 Partecipanti

Sono stati inclusi nello studio 125 pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni alla prima ospedalizzazione presso i letti della UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale Università Padova (AO-UNI PD) tra gennaio 2022 e dicembre 2023, a prescindere dalla tipologia di diagnosi.

Sono stati esclusi pazienti aventi effettuato accesso al reparto per recidiva di quadro già noto in modo da ottenere maggiore uniformità della popolazione in studio e nell'ottica di studiare la popolazione target di un eventuale programma di screening per PLE.

2.3 Materiali e metodi

La raccolta dati è stata effettuata tramite revisione di cartelle cliniche e lettere di dimissione cartacee e del sistema operativo informatico di archiviazione e consultazione dati utilizzato dall'Azienda Ospedaliera di Padova.

Nello specifico sono stati raccolti dati sociodemografici, clinici e i risultati dei test psicodiagnostici somministrati ai pazienti e ai genitori e dati sulla gestione farmacologica e presa in carico successiva alla dimissione.

A causa della natura retrospettiva dello studio, non tutte le variabili sono risultate disponibili per ogni paziente.

2.3.1 Variabili sociodemografiche e cliniche:

Dall'analisi delle cartelle sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici: sesso, età al momento del ricovero, etnia (caucasica, non caucasica), immigrazione
- Dati significativi dell'anamnesi familiare: stato civile dei genitori (coniugati, separati, vedovo/a, non noto), occupazione dei genitori (non nota, occupato, non occupato, pensionato), problematiche intrafamiliari, numero di fratelli e sorelle, familiarità psichiatrica, problemi di salute nei familiari
- Scolarità: livello di scuola frequentata (scuola materna, primaria, secondaria di primo e secondo grado)
- Relazioni interpersonali: bullismo/cyberbullismo, socializzazione con i pari prima della diagnosi
- Abuso devices
- Uso/abuso di alcol e/o sostanze
- Storia di eventi traumatici
- Autolesionismo non suicidario
- Suicidalità: ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, metodo utilizzato nel tentativo di suicidio (farmaci o sostanze, tagli, altro)
- Età d'esordio riferita (relativamente alla sintomatologia afferente alla diagnosi primaria)
- Età al momento della diagnosi primaria
- Precedenti accessi ai servizi
- Caratteristiche del primo ricovero: anno di ricovero, modalità di ricovero (da pronto soccorso, da consulenza, da ambulatorio, programmato, trasferimento), motivo di accesso (ideazione suicidaria o tentativo di suicidio, sintomatologia ansiosa, disturbi dell'alimentazione, agitazione psicomotoria o aggressività, sintomatologia psicotica, sintomatologia funzionale, autolesionismo, altro), durata del ricovero
- Diagnosi primaria

- Area ICD-10 della diagnosi primaria (disturbi psicotici F20-29, disturbi affettivi F30-39, disturbi nevrotici, legati a stress e somatoformi F40-48, sindromi comportamentali associate a disfunzioni fisiologiche e a fattori fisici F50-59, Disturbi comportamentali e della sfera emozionale con esordio abituale nell'infanzia e nell'adolescenza F90-98, altra diagnosi), comorbidità psichiatrica, funzionamento secondo Kernberg
- Terapia alla dimissione: psicoterapia, terapia farmacologica e classe di psicofarmaci (antipsicotici, SSRI, antidepressivi non SSRI, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore), polifarmacoterapia
- Indicazione di presa in carico post-dimissione (presa in carico neuropsichiatrica ambulatoriale, servizio semiresidenziale o diurno, comunità educativa residenziale o terapeutico-riabilitativa protetta, centro per disturbi alimentari)

2.3.2 Strumenti diagnostici:

I test psicodiagnostici standardizzati utilizzati sono:

- Child Behavior Checklist 6-18 (CBCL), somministrato alla madre del paziente
- Youth Self-Report 11-18 (YSR)
- Multidimensional Anxiety Scale for Children 2nd Edition Self-Report (MASC 2-SR)
- Children's Depression Inventory 2nd Edition Self-Report (CDI 2-SR)
- Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)
- Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)
- Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents (HoNOSCA), somministrato al ricovero e alla dimissione
- Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth edition (WISC-IV), limitatamente al parametro QI

I test CBCL somministrati al padre non sono stati inclusi nello studio per la loro minore numerosità.

Lo YSR è un questionario autosomministrato composto da due sezioni. La prima sezione valuta competenze sociali e funzionamento adattivo risultando nei punteggi delle scale: attività, competenze sociali, competenze scolastiche e competenze totali. I punteggi alle scale attività, competenze sociali e scolastiche sono considerati: normali >35, borderline 31-35, clinici <31. Il punteggio alla scala competenze totali è considerato: normale >40, borderline 37-40, clinico <37

La seconda sezione del test valuta il profilo emotivo e comportamentale ed è composta da 118 item valutati su una scala Likert a 3 punti (risposte possibili: 0 “non vero”, 1 “In parte o qualche volta vero”, 2 “Molto vero o spesso vero”). Tale sezione restituisce 8 scale sindromiche: ansia/depressione, ritiro/depressione, lamentele somatiche, problemi sociali, problemi del pensiero, problemi di attenzione, comportamento di trasgressione delle regole e comportamento aggressivo; 3 aree generali: problemi internalizzanti, problemi esternalizzanti e problemi totali; 6 scale DSM-oriented: problemi affettivi, problemi d’ansia, problemi somatici, problemi di attenzione/iperattività, problemi oppositivi-provocatori, problemi della condotta.

Ulteriori scale aggiunte in successive revisioni includono: sluggish cognitive tempo, problemi da stress post-traumatico, problemi ossessivo-compulsivi e qualità positive.

La somma dei punteggi delle scale “problemi attentivi”, “comportamento aggressivo” e “ansia/depressione” restituisce un punteggio relativo alla disregolazione emotiva (DERS).

Per le scale sindromiche e DSM-oriented i punteggi t si considerano: normali <65, borderline 65-69, clinici >69.

Per le scale globali i punteggi t si considerano: normali <60, borderline 60-63, clinici >63.

La CBCL costituisce la versione somministrata ai genitori dello stesso test (129).

L'HoNOSCA costituisce una misura del funzionamento globale specifica per l'età dello sviluppo. Tra le sue applicazioni è inclusa la sua somministrazione all'ammissione e alla dimissione in setting ospedaliero, per valutare la differenza tra i punteggi come misura di outcome globale, in maniera indipendente dalla diagnosi (130).

Il CDI 2-SR è un questionario self-report con risposte su scala ordinale (0 - 2) per l'assessment di sintomatologia depressiva per l'età evolutiva (7 - 17 anni) che restituisce un valore totale e le scale problemi emotivi totali (che include le sottoscale umore negativo/sintomi fisici e autostima negativa) e problemi funzionali totali (che include le sottoscale inefficacia e problemi interpersonali). I punteggi t sono divisi in 5 gruppi: <40 basso, 40-59 medio, 60-64 medio alto, 65-69 elevato, ≥70 molto elevato (131).

Il MASC 2-SR è un questionario self-report per la valutazione delle principali dimensioni dell'ansia in bambini e adolescenti (8 - 19 anni) e restituisce un valore totale e le scale: ansia da separazione/fobia (SP), ansia generalizzata (GAD), ansia sociale totale (SA:T), umiliazione/rifiuto (HR), ansia da prestazione (PF), ossessioni e compulsioni (OC), sintomi fisici totali (PS:T), panico (P), tensione/irrequietezza (TR) ed evitamento del pericolo (HA). I punteggi t sono divisi in 5 gruppi: <40 basso, 40-59 medio, 60-64 medio alto, 65-69 elevato, ≥70 molto elevato (132).

La TAS-20 è un test self-report atto a valutare l'alessitimia, definita come deficit cognitivo e affettivo nel riconoscimento ed espressione delle proprie emozioni e considerata fattore di rischio trasversale. Il test è costituito da 20 item con risposta su scala ordinale a 5 punti e valuta tre dimensioni: difficoltà a identificare i sentimenti, difficoltà nel comunicare i propri

sentimenti e pensiero orientato all'esterno. I punteggi individuano: <51 profilo non alessitimico, 51-60 borderline, >60 profilo alessitimico (133).

La BIS-11 è un questionario self-report usato per la valutazione dell'impulsività. È composto da 30 item con risposta su scala Likert a 4 punti e restituisce le scale: impulsività attentiva (che include attenzione ed instabilità cognitiva), impulsività motoria (che include impulsività motoria e perseveranza) e impulsività da non pianificazione (che include autocontrollo e complessità cognitiva). Alcuni item hanno punteggi invertiti in modo da ridurre il response bias. Il punteggio totale è considerato normale tra 52 e 71, indicativo di impulsività >71 e suggestivo di ipercontrollo <52 (134).

Ai fini delle analisi, dai test CBCL e YSR sono stati presi in considerazione gli item 34, 40 e 70, rispettivamente "si sente perseguitato dagli altri", "sente suoni o voci che non ci sono", "vede cose che non ci sono" per il CBCL e analoghi formulati in prima persona per lo YSR e la scala problemi del pensiero.

Per valutare la presenza di sintomatologia relativa al sonno sono stati presi in considerazione gli item 47 "ho incubi", 76 "dormo meno della maggior parte dei ragazzi", 77 "dormo di più della maggior parte dei ragazzi durante il giorno e/o la notte" e 100 "ho disturbi del sonno" per lo YSR e analoghi per la CBCL.

2.4 Analisi statistica

È stata innanzitutto effettuata l'analisi descrittiva del campione al fine di rappresentarne e sintetizzarne le caratteristiche come indicato nel primo obiettivo di ricerca. Le variabili categoriali (sociodemografiche, cliniche, diagnostiche, dati del ricovero e post-dimissione) sono state descritte con i punteggi e la distribuzione delle frequenze; le variabili continue (età,

durata ricovero, punteggi dei test psicodiagnostici) tramite il calcolo di media, mediana e deviazione standard.

Secondo e terzo obiettivo di ricerca sono stati affrontati tramite test-t a campioni indipendenti (test-t di Welch) per le variabili quantitative e analisi ANOVA a una via non parametrica (test di Kruskal-Wallis) per le variabili qualitative.

Per alcune variabili sono state inoltre prodotte tabelle di contingenza, valutando la significatività delle differenze riscontrate tramite test χ^2 ed è stato effettuato il calcolo dell'Odds Ratio (OR).

Per l'analisi dei dati si è usufruito della versione 2.3.28 del software statistico JAMOVl.

Ai fini delle analisi sono state definite tre diverse soglie per la positività allo screening, ricavate sia dal CBCL materno che dallo YSR.

Tali soglie sono state definite come:

1. positività ad almeno uno tra gli item 34, 40 e 70 (identificata come Criterio 1 quando presente allo YSR e Criterio 4 alla CBCL);
2. positività con risposta 2 "molto vero o spesso vero" sulla scala ordinale ad almeno uno tra gli item 34, 40 e 70 (identificata come Criterio 2 quando presente allo YSR e Criterio 5 alla CBCL);
3. valori > 68.5 sulla scala "Problemi del pensiero", derivata dagli item 9 ("non riesce a evitare certi pensieri"), 18 ("si fa del male"), 40 ("sente suoni o voci che non ci sono"), 46 ("movimenti nervosi, tics"), 58 ("si stuzzica la pelle"), 59 ("si tocca i genitali in pubblico"), 60 ("gioca troppo con i suoi genitali"), 66 ("ripete certe azioni"), 70 ("vede cose che non ci sono"), 76 ("dorme meno"), 83 ("accumula cose"), 84 ("strani comportamenti"), 85 ("strane idee"), 92 ("parla/cammina durante il sonno") e 100 ("disturbi del sonno") nella CBCL. Nello YSR gli item 59 e 60 non sono inclusi a causa dell'effetto della desiderabilità sociale e il 92 non è presente in

quanto non valido in versione self-report (valori oltre tale soglia definiscono il Criterio 3 per lo YSR e il Criterio 6 per la CBCL).

L'utilizzo di item formulati in maniera analoga agli item 34, 40 e 70 di CBCL e YSR come strumento di screening è stato studiato in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo da Kelleher et al. (135). Gli item inclusi nello studio prevedevano, come CBCL e YSR, risposte su una scala ordinale a 3 punti: "no, never", "maybe" e "yes, definitely".

Gli autori, per la risposta "yes, definitely", hanno riscontrato valori particolarmente elevati per specificità e valore predittivo negativo (VPN) sia per la tipologia specifica di PLE indagata (specificità 91,1% per item su persecuzione, 92,2% per allucinazioni uditive e 86,7% per allucinazioni visive; VPN 91,1% per item su persecuzione, 90,4% per allucinazioni uditive e 94,6% per allucinazioni visive), che per presenza di qualunque tipo di PLE (specificità 95,7% per item su persecuzione, 100% per allucinazioni uditive e 95,7% per allucinazioni visive; VPN 78,6% per item su persecuzione, 88,4% per allucinazioni uditive e 80% per allucinazioni visive). Nel caso di presenza di PLE di qualunque tipo i tre item hanno mostrato anche elevato valore predittivo positivo (VPP), rispettivamente 80%, 100% e 81,8% (135).

La scelta di utilizzare la sottoscala "problemi del pensiero" della CBCL con cutoff >68.5 si basa su uno studio di S. Salcedo et al. (136) su popolazione pediatrica clinica che ha individuato tramite l'analisi di curve Receiver Operating Characteristic (curve ROC) tale soglia come il miglior compromesso tra sensibilità e specificità.

Gli autori hanno preso in considerazione questa scala, nonostante includa item non specificamente diretti allo screening di PLE, allo scopo di identificare sintomatologia psicotica di rilevanza clinica nel tentativo di scremare già in fase di screening le PLE considerabili più verso l'estremo parafisiologico dello spettro delle esperienze psicotiche. La scala problemi

del pensiero è stata confrontata con la sottoscala DSM-oriented psychotic symptoms scale (DOPSS) validata da Lengua et al. come scoring alternativo della CBCL, costituita dagli item 40, 70, 84 (“fa cose strane”) e 85 (“ha pensieri strani”). La rilevanza clinica della sintomatologia psicotica è stata valutata nello studio sulla base della Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Life-time version (K-SADS-PL).

Da tale confronto è emersa una performance migliore della DOPSS ma con differenze tali da non portare a preferire questa rispetto allo scoring standard della CBCL con la scala problemi del pensiero (136).

Un successivo studio di Y. De Jong et al. ha esteso le analisi alla scala “problemi del pensiero” dello YSR, concludendo a favore della validità della sottoscala dello YSR come primo step in protocolli di screening sequenziale che includano in seconda battuta la somministrazione dell’intervista semi-strutturata Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) per la definizione dello stato di CHR-P (137).

Le stesse conclusioni sulla validità dell’uso della scala “problemi del pensiero” dello YSR come strumento di screening sono state raggiunte da E. Thompson et al. in uno studio specificamente condotto su adolescenti ospedalizzati in condizione di acuzie. In tale studio gli autori hanno identificato il cutoff di 68,5 (riportato come ≥ 69) tramite l’analisi di curve ROC come miglior compromesso tra sensibilità e specificità anche per lo YSR. Con tale cutoff la sensibilità calcolata è risultata di 67,9% e la specificità di 82,8%.

Per i cutoff standard definenti le fasce borderline (≥ 65) e clinica (≥ 70) la sensibilità è risultata rispettivamente 82,1% e 60,7% e la specificità rispettivamente 65,5% e 86,2% (138).

3. RISULTATI

3.1 Analisi descrittiva

3.1.1 Caratteristiche sociodemografiche

Lo studio ha incluso 125 pazienti alla prima ospedalizzazione presso la UOC di Neuropsichiatria Infantile, in particolare 99 di sesso femminile (79,2%) e 26 di sesso maschile (20,8%). Di questi pazienti 64 sono stati ricoverati nel 2022 (51,2%) e 61 nel 2023 (48,8%).

L'età media al ricovero è risultata di 14 anni e 4 mesi (deviazione standard 27,3 mesi), più bassa per i maschi (13 anni e 1 mese) rispetto alle femmine (14 anni e 9 mesi).

Nonostante l'intervallo di età incluse sia stato tra i 6 e i 18 anni, la maggior parte del campione è risultato appartenere alla fascia d'età adolescenziale (Figura 1).

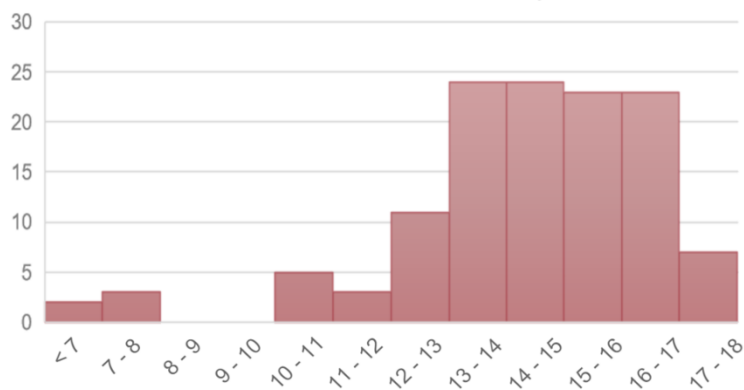


Figura 1: Distribuzione dell'età al ricovero

La maggior parte del campione è risultato di etnia caucasica (81,3% contro 18,7% di non caucasici). 18 pazienti sono nati al di fuori dell'Italia, immigrando con la famiglia successivamente (14,4% del campione).

Il 61,3% del campione frequentava la scuola superiore al momento del ricovero, il 28,2% la scuola media, l'8,1% quella elementare e il 2,4% la scuola materna.

Quanto al contesto familiare, il 72,4% dei pazienti presentava genitori coniugati, il 22% separati, lo 0,8% presentava un solo genitore vedovo e per la restante quota i dati non erano disponibili (Figura 2).

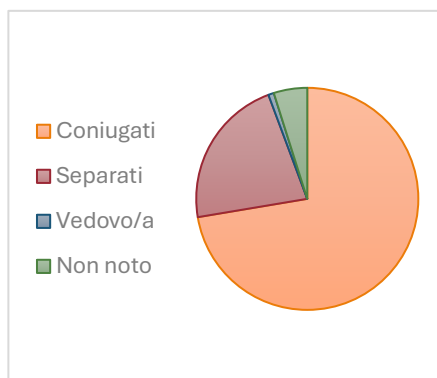


Figura 2: Stato civile dei genitori

La maggior parte dei genitori, inoltre, è risultata avere una occupazione (padre occupato 72%, non occupato 3,2%, pensionato 0,8%, non noto 24%; madre occupata 68%, non occupata 8,8%, non noto 23,2%). L'età media materna è risultata di 47,1 anni mentre quella paterna è risultata 50,5 anni.

L'81,6% dei pazienti è risultato avere almeno un fratello o una sorella.

3.1.2 Caratteristiche cliniche

La maggioranza dei pazienti è stata ricoverata in seguito ad accesso al pronto soccorso (78,2%). Altre modalità di ricovero sono state trasferimento da altri reparti (8,9%), da servizio ambulatoriale (6,5%), ricovero programmato (4%) e da consulenza (2,4%) (Figura 3).

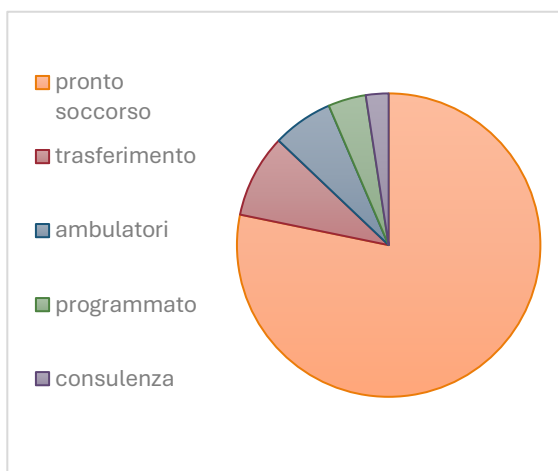


Figura 3: Modalità di ricovero

Quanto ai motivi di accesso, il principale è risultato essere l'ideazione anticonservativa o il tentato suicidio (IAC/TS) (42,4%), seguito da problematiche alimentari (20,8%), agitazione psicomotoria o aggressività (12,8%) e sintomatologia psicotica (9,6%). Autolesionismo, sintomatologia ansiosa, sintomatologia funzionale e altri motivi hanno costituito la restante parte minoritaria (Figura 4).

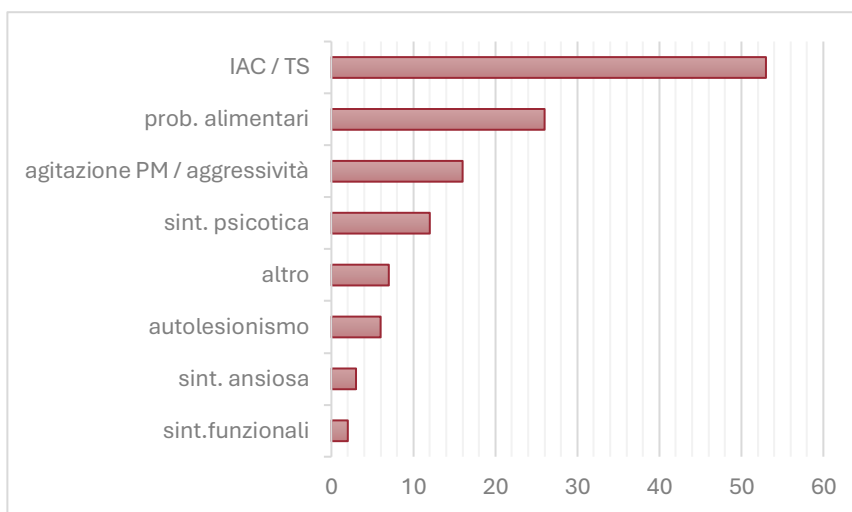


Figura 4: Motivo di accesso

Dai dati anamnestici rispetto alla situazione familiare è emersa la presenza di conflittualità intrafamiliare nel 40,8% dei casi e di familiarità per patologia psichiatrica nel 62,6%.

Problemi nel rendimento scolastico sono stati segnalati per il 50,4% del campione e dai colloqui sono emersi episodi di bullismo o cyberbullismo nel 25,6% dei casi.

Riguardo alla socializzazione con i pari prima della diagnosi, il 44,8% dei pazienti è risultato avere buona socializzazione mentre il 31,2% ha riportato una condotta di ritiro sociale

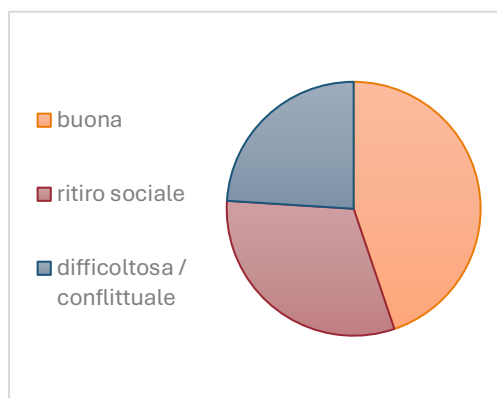


Figura 5: Socializzazione con i pari pre-diagnosi

e il 24% socializzazione difficoltosa o conflittuale (Figura 5).

Nella durata del ricovero è emersa storia di eventi a valenza traumatica nel 52% dei casi.

Il 78,4% dei pazienti ha avuto accessi ai servizi di salute mentale precedentemente al ricovero ma questo dato è significativamente diverso ($p=0,019$) tra il sesso femminile (82,8%) e quello maschile (61,5%). L'età d'esordio media di sintomatologia riferita riconducibile alla diagnosi primaria è risultata di 12,6 anni (mediana 13 anni, deviazione standard 2,43 anni) (Figura 6), in particolare 12,8 anni per le femmine (mediana 13 anni) e 11,8 per i maschi (mediana 13 anni).

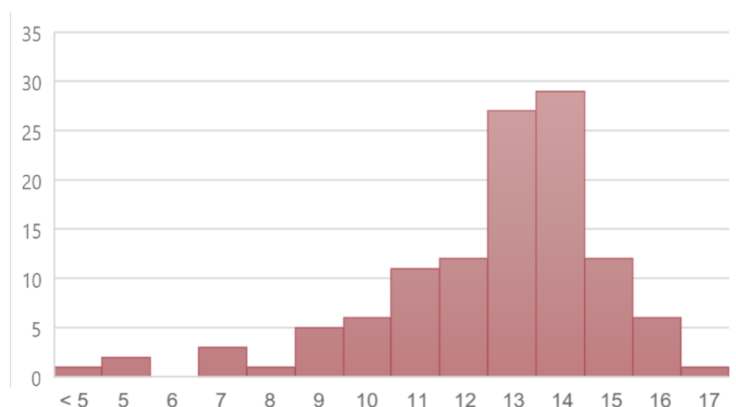


Figura 6: Distribuzione dell'età riferita di esordio

La differenza media tra esordio riferito e prima ospedalizzazione è risultata di 20,3 mesi (mediana 16 mesi, deviazione standard 18,1 mesi). Distinguendo per sesso tale media è risultata 21,7 mesi (mediana 18 mesi) per le femmine e 14,9 mesi (mediana 12,5) per i maschi.

Abuso di dispositivi elettronici (inteso come uso medio > 3 ore al giorno), uso/abuso di alcol, uso/abuso di sostanze sono stati riportati in cartella clinica rispettivamente nel 27,2%, 9,6% e 11,2% dei casi.

Per quanto riguarda la diagnosi primaria, l'età media alla diagnosi è risultata di 13,5 anni (mediana 14 anni, deviazione standard 2,33 anni). Quanto alla distribuzione delle diagnosi primarie, il 36% dei pazienti presentava un disturbo affettivo (blocco F30-39 dell'ICD-10), il 20% una diagnosi afferente al blocco F50-59 dell'ICD-10 (Sindromi comportamentali associate a disfunzioni fisiologiche e a fattori fisici), di cui la grande maggioranza disturbi dell'alimentazione, il 19,2% un disturbo del blocco F40-48 (Disturbi nevrotici, legati a stress e somatoformi), il 9,6% un disturbo del blocco F90-98 (Disturbi comportamentali e della sfera emozionale con esordio abituale nell'infanzia e nell'adolescenza), il 5,6% un disturbo del blocco F20-29 (Schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti) e il 6,4% altra diagnosi. Per 4 pazienti non è stata effettuata una diagnosi definitiva (3,2%) (Figura 7).

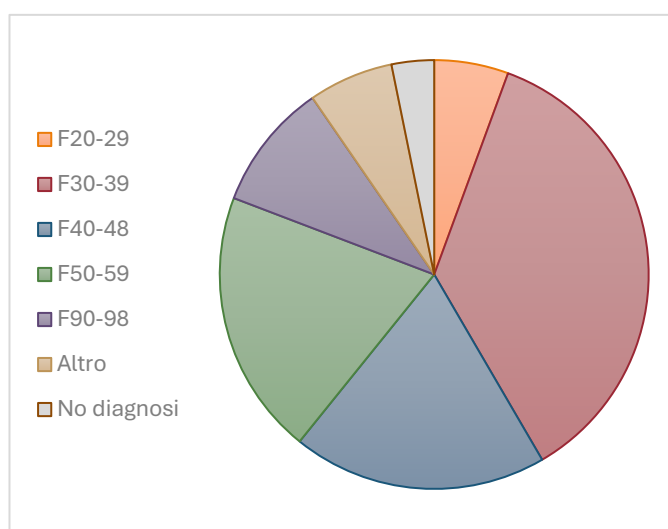


Figura 7: Blocco ICD-10 di appartenenza della diagnosi primaria

Il 64,5% del campione è risultato avere almeno una diagnosi di disturbo mentale in comorbidità alla sua diagnosi primaria, con una distribuzione differente rispetto alle diagnosi primarie. La maggioranza delle diagnosi secondarie tra i pazienti presentanti comorbidità risulta appartenere al blocco F40-48 dell'ICD-10 (58,8%). A questo seguono i blocchi F30-39

(17,5%), F90-98 (8,8%) e F50-59 (6,3%). Il restante 8,8% aveva diagnosi secondaria di altro tipo.

76 pazienti sono stati classificati per quanto riguarda l'organizzazione di personalità secondo Kernberg, con il 30,3% di questi classificato come avente organizzazione di personalità nevrotica, il 44,7% borderline e il 25% psicotica.

Riguardo a comportamenti autolesivi e suicidari, sono stati riscontrati autolesionismo non suicidario nel 44% del campione e ideazione anticonservativa nel 56,8%. I pazienti che hanno effettuato almeno un tentativo di suicidio sono risultati il 32% del totale; tra questi il metodo più frequente è risultato essere l'assunzione incongrua di farmaci o sostanze (70%), seguito dall'infliggersi tagli (7,5%) mentre la restante quota di tentativi di suicidio è stata condotta con altri metodi.

La durata mediana di ricovero è stata di 13 giorni (media 18,7 giorni, durata minima 2 giorni, durata massima 94 giorni, deviazione standard 16,4 giorni). Distinguendo per sesso, la durata mediana di ricovero è stata 14 giorni per le femmine (media 19,7 giorni) e 11 giorni per i maschi (media 14,6 giorni).

3.1.3 Gestione psicofarmacologica e presa in carico post-dimissione

L'87% dei pazienti è stato dimesso con prescrizione di terapia psicofarmacologica, di cui l'82,2% con prescrizione di almeno due diverse classi di farmaci.

In particolare, il 79,8% del campione alla dimissione aveva prescrizione di antipsicotici (NL), il 41,6% di antidepressivi SSRI, il 2,3% di antidepressivi non-SSRI, il 54,3% di stabilizzanti dell'umore, il 53,5% di benzodiazepine (BDZ).

Le combinazioni di farmaci prescritte sono riassunte di fianco (1 = NL; 2 = NL + antidepressivi + BDZ + stabilizzanti; 3 = stabilizzanti; 4 = antidepressivi; 5 = BDZ; 6 = BDZ + NL; 7 = NL + stabilizzanti; 8 = NL + BDZ + stabilizzanti; 9 = NL + antidepressivi; 10 = NL + BDZ + antidepressivi; 11 = BDZ + antidepressivi; 12 = NL + antidepressivi + stabilizzanti; 13 = BDZ + stabilizzanti; 14 =

combinazioni terapia_DIM	Frequenze	% del Totale
1	12	11.3 %
2	7	6.6 %
3	6	5.7 %
4	3	2.8 %
5	1	0.9 %
6	12	11.3 %
7	10	9.4 %
8	17	16.0 %
9	12	11.3 %
10	6	5.7 %
11	2	1.9 %
12	6	5.7 %
13	5	4.7 %
14	7	6.6 %

antidepressivi + stabilizzanti) (Tabella 1).

Tabella 1: combinazioni di farmacoterapia alla dimissione

Quanto alla presa in carico post-dimissione, nell'85,2% i pazienti hanno intrapreso o continuato un percorso di psicoterapia individuale, inoltre, l'80,3% del campione è stato indirizzato alla neuropsichiatria infantile a livello territoriale o a privato, il 7,4% a un centro specializzato per disturbi del comportamento alimentare, il 4,1% a una comunità educativa residenziale o comunità terapeutico-riabilitativa protetta e lo 0,8% a servizi semiresidenziali o diurni. La restante quota è stata indirizzata ad altra tipologia di servizi.

3.1.4 Risultati ai test psicodiagnostici

Alle madri di 82 pazienti è stato somministrato il CBCL e di queste il 57,8% ha risposto positivamente (risposta 1 "in parte o qualche volta vero" o 2 "molto vero o spesso vero") ad almeno uno tra gli item 34 "si sente perseguitato dagli altri", 40 "sente suoni o voci che non ci sono" e 70 "vede cose che non ci sono".

Il 22,9% dei test CBCL materni inoltre presentava la risposta 2 “molto vero o spesso vero” ad almeno uno dei tre item.

Valori > 68,5 della scala “problemi del pensiero” sono stati riscontrati nel 58,5% dei test.

La frequenza delle diverse risposte ai tre item considerati e il loro punteggio sulla scala ordinale sono presentate a fianco (Tabella 2).

Il singolo item con risposta positiva (1 o 2) maggiormente rappresentata è risultato il 34 “si sente perseguitato dagli altri” (34,9%), seguito dal 40 “sente suoni o voci che non ci sono” (31,7%) e infine dal 70 “vede cose che non ci sono” (23,2%).

Il 22,9% dei test, inoltre, ha riportato contemporaneamente positività a due o tre degli item.

A 85 pazienti è stato somministrato lo YSR e di questi il 58,1% ha risposto positivamente (risposta 1 “in parte o qualche volta vero” o 2 “molto vero o spesso vero”) ad almeno uno tra gli item 34 “mi sento perseguitato dagli altri”, 40 “sento suoni o voci che le altre persone pensano non ci siano” e 70 “vedo cose che le altre persone pensano non ci siano”.

Il 31,4% dei test YSR inoltre presentava la risposta 2 “molto vero o spesso vero” ad almeno uno dei tre item.

Frequenze di Item 34_MD

Item 34_MD	Frequenze	% del Totale
0	54	65.1 %
1	22	26.5 %
2	7	8.4 %

Frequenze di Item 40_MD

Item 40_MD	Frequenze	% del Totale
0	56	68.3 %
1	17	20.7 %
2	9	11.0 %

Frequenze di Item 70_MD

Item 70_MD	Frequenze	% del Totale
0	63	76.8 %
1	11	13.4 %
2	8	9.8 %

Tabella 2: Risposte agli item 34, 40 e 70 nel CBCL materno

Valori > 68,5 della scala “problemi del pensiero” sono stati riscontrati nel 44,7% dei test.

La frequenza delle diverse risposte ai tre item considerati e il loro punteggio sulla scala ordinale sono presentate a fianco (Tabella 3).

Item 34_YSR	Frequenze	% del Totale
0	53	61.6 %
1	17	19.8 %
2	16	18.6 %

Diversamente dal CBCL materno, nello YSR il singolo item con risposta positiva (1 o 2) maggiormente rappresentata è risultato il 40 “sento suoni o voci che le altre persone pensano non ci siano” (40,7%), seguito dal 34 “mi sento perseguitato dagli altri” (38,4%) e infine dal 70 “vedo cose che le altre persone pensano non ci siano” (22,6%).

Item 40_YSR	Frequenze	% del Totale
0	51	59.3 %
1	21	24.4 %
2	14	16.3 %

Il 31,4% dei test, inoltre, ha riportato contemporaneamente positività a due o tre degli item.

Item 70_YSR	Frequenze	% del Totale
0	65	77.4 %
1	7	8.3 %
2	12	14.3 %

Tabella 3: Risposte agli item 34, 40 e 70 nello YSR

È stato somministrato il test HoNOSCA all’ammissione e alla dimissione a 95 pazienti, con punteggio medio all’ammissione di 20,4 (mediana 20,5) e differenza media tra i punteggi a inizio e fine ricovero di 7,92 (mediana 7, differenza minima -2 e massima 25).

Il MASC 2-SR è stato somministrato a 80 pazienti. La distribuzione dei punteggi alle sue sottoscale è descritta in basso (SP = ansia da separazione/fobia; GAD = ansia generalizzata; SA:T = ansia sociale totale; HR = umiliazione/rifiuto; PF = ansia da prestazione; OC = ossessioni e compulsioni; PS:T = sintomi fisici totali; P = panico; TR = tensione/irrequietezza; HA = evitamento del pericolo (Tabella 4).

	CDI 2 - TOT	CDI 2 - Prob_emot	CDI 2 - Umore neg/ Sintomi fisici	CDI 2 - Autostima neg	CDI 2 - Prob funzionali	CDI 2 - Inefficacia	CDI 2 - Problemi interpersonali
Media	69.6	71.0	66.5	69.5	71.0	65.5	64.3
Mediana	69.5	72.0	68.0	72	72.5	65	64
Minimo	40	40	40	40	42	40	41
Massimo	90	90	90	90	90	90	90

Tabella 4: Punteggi MASC 2-SR

Il CDI 2-SR è stato somministrato a 82 pazienti. La distribuzione dei punteggi alle sue sottoscale è descritta in basso (Tabella 5).

	MASC 2 - TOT	MASC 2 - SP	MASC 2 - GAD	MASC 2 - SA:T	MASC 2 - HR	MASC 2 - PF	MASC 2 - OC	MASC 2 - PS:T	MASC 2 - P	MASC 2 - TR	MASC 2 - HA
Media	67.2	57.4	65.8	65.8	64.0	63.6	61.2	68.3	67.3	67.1	52.2
Mediana	67.0	57.0	69.0	68.5	66.0	67	64	71	67	70	52
Minimo	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Massimo	90	89	87	87	83	82	89	90	90	88	83

Tabella 5: Punteggi CDI 2-SR

3.2 Confronti tra gruppi

Sono stati testati 6 diversi criteri per definire la positività allo screening:

1. positività ad almeno uno degli item 34, 40 e 70 allo YSR (Criterio 1)
2. positività ad almeno uno degli item 34, 40 e 70 allo YSR con valore 2 sulla scala di Likert (Criterio 2)
3. valore >68,5 della scala problemi del pensiero allo YSR (Criterio 3)
4. positività ad almeno uno degli item 34, 40 e 70 al CBCL materno (Criterio 4)
5. positività ad almeno uno degli item 34, 40 e 70 al CBCL materno con valore 2 sulla scala di Likert (Criterio 5)
6. valore >68,5 della scala problemi del pensiero al CBCL materno (Criterio 6)

In ognuna delle analisi effettuate il gruppo dei positivi (PLE+) secondo ogni criterio è stato confrontato con il gruppo dei negativi (PLE-) secondo lo stesso criterio.

Utilizzando i criteri 1, 3 e 6 ma non gli altri, le sottopopolazioni individuate come positive allo screening per PLE risultano avere età al momento del ricovero significativamente maggiore rispetto alle controparti (CI 95%; rispettivamente età media 14 anni e 8 mesi vs 15 anni e 5 mesi, $p=0,031$; 14 anni e 8 mesi vs 15 anni e 7 mesi, $p=0,004$; 13 anni e 8 mesi vs 15 anni e 4 mesi, $p=0,008$) (Tabella 6).

I criteri 1, 2, 3 e 5 hanno mostrato tempo trascorso significativamente maggiore nei positivi allo screening tra l'esordio della sintomatologia riferibile alla diagnosi primaria e il momento del ricovero (CI 95%; rispettivamente differenza di 15,7 mesi vs 24,3 mesi, $p=0,007$; 17,6 mesi vs 27,4 mesi, $p=0,031$; 17,2 mesi vs 25,4 mesi, $p=0,024$; 17,9 mesi vs 35,3 mesi, $p=0,005$). Il criterio 6 è risultato vicino alla significatività statistica ($p=0,070$) (Tabella 6).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Età ricovero	0,031	0,302	0,004	0,729	0,431	0,008
Differenza in mesi tra età esordio riferita e età ricovero	0,007	0,031	0,024	0,225	0,005	0,070

Tabella 6: Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-

Nessuno dei criteri ha individuato differenze statisticamente significative per quanto riguarda stato civile dei genitori e immigrazione.

Quanto a problemi nel rendimento scolastico, episodi di bullismo o cyberbullismo e abuso di dispositivi elettronici non ci sono state associazioni significative se non tramite il criterio 2 per problemi nel rendimento scolastico e bullismo/cyberbullismo. Il criterio 1 è risultato vicino alla significatività statistica per bullismo/cyberbullismo ($p=0,055$) e il criterio 6 per problemi nel rendimento scolastico ($p=0,094$) (Tabella 7).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Problemi rendimento scolastico	0,232	0,040	0,627	0,455	0,142	0,094
Bullismo/cyberbullismo	0,055	0,004	0,418	0,882	0,670	0,573
Abuso dispositivi elettronici	0,982	0,204	0,896	0,276	0,630	0,879

Tabella 7: one-way ANOVA non parametrica (Kruskal-Wallis)

Familiarità psichiatrica secondo i criteri 2, 4 e 6, storia di eventi a valenza traumatica secondo il criterio 3 e conflittualità intrafamiliare secondo i criteri 2, 3 e 6 sono risultate significativamente associate a PLE (Tabella 8).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Familiarità psichiatrica	0,671	0,035	0,899	0,043	0,258	<0,001
Storia di eventi traumatici	0,288	0,140	0,001	0,249	0,889	0,960
Conflittualità intrafamiliare	0,321	<0,001	0,034	0,093	0,249	0,040

Tabella 8: one-way ANOVA non parametrica (Kruskal-Wallis)

La socializzazione con i pari pre-diagnosi (buona, difficile/conflittuale, ritiro sociale) risulta diversamente distribuita tra i gruppi individuati dal criterio 1 in maniera statisticamente significativa ($p < 0,001$). Con tale criterio risulta particolarmente prevalente il ritiro sociale nel campione positivo allo screening (Figura 8). Il criterio 6 si è avvicinato alla significatività statistica ($p = 0,073$) (Tabella 9).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Socializzazione con i pari pre-diagnosi	<0,001	0,113	0,145	0,428	0,769	0,073

Tabella 9: Socializzazione con i pari pre-diagnosi (p value del test χ^2)

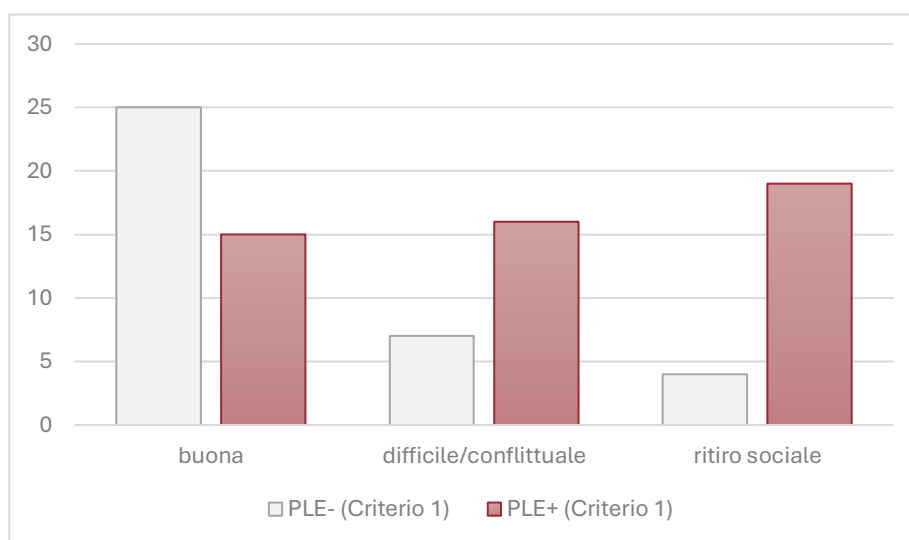


Figura 8: Distribuzione della socializzazione con i pari pre-diagnosi (Criterio 1)

Le aree ICD-10 di diagnosi primaria sono risultate distribuite in maniera significativamente diversa tra i gruppi individuati dai criteri 3 ($p = 0,034$) e 6 ($p = 0,033$). La distinzione tramite il criterio 1 ha mostrato risultati molto vicini alla significatività statistica ($p = 0,056$) (Tabella 10).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Aree ICD-10 diagnosi primaria	0,056	0,315	0,034	0,345	0,172	0,033

Tabella 10: Aree ICD-10 diagnosi primaria (p value del test χ^2)

Tutte e tre le distribuzioni individuate dai criteri 1, 3 e 6 mostrano positività allo screening aumentata nei soggetti con disturbi affettivi (F30-39) piuttosto che per altre diagnosi (Figure 9 – 11).

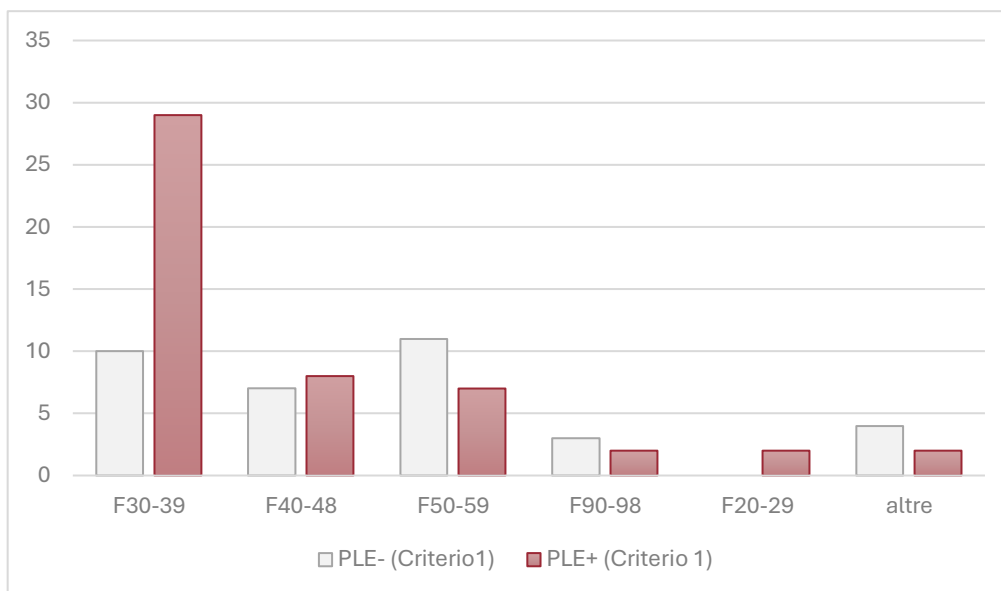


Figura 9: Distribuzione delle diagnosi primarie (Criterio 1)

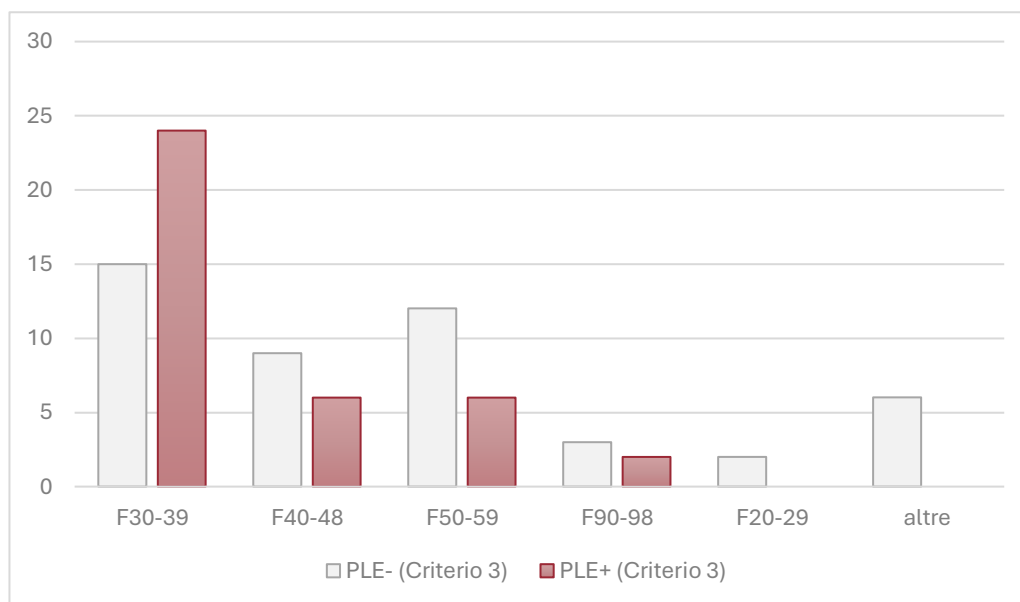


Figura 10: Distribuzione delle diagnosi primarie (Criterio 3)

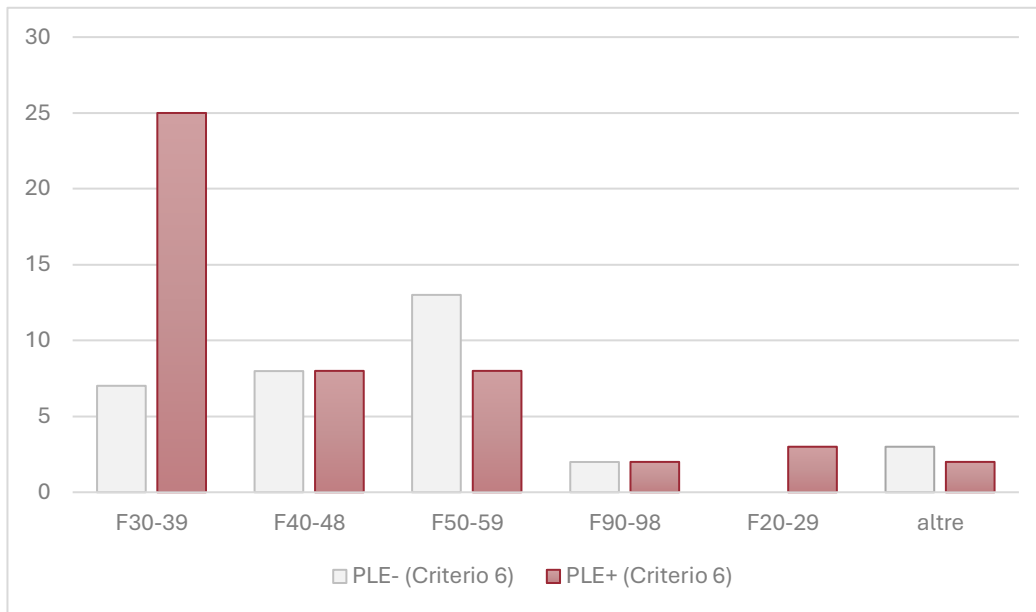


Figura 11: Distribuzione delle diagnosi primarie (Criterio 6)

La presenza di comorbidità psichiatrica è risultata significativamente maggiore nei gruppi individuati dai criteri 4 (OR 2,76; 95%CI 1,07 – 7,11) e 6 (OR 6,17; 95%CI 2,23 – 17,1) ma non dagli altri, nonostante il criterio 2 abbia dato risultati vicini alla significatività statistica ($p=0,075$) (Tabella 11).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Comorbidità psichiatrica	0,230	0,075	0,123	0,033	0,097	<0,001

Tabella 11: Comorbidità psichiatrica (p value del test χ^2)

Né funzionamento né durata del ricovero sono risultati differenti tra i gruppi positivi e negativi allo screening individuati dai criteri usati.

La presenza di autolesionismo non suicidario è risultata significativamente maggiore nei gruppi positivi allo screening secondo i criteri 1 (OR 4,41; 95%CI 1,76 – 11,1), 2 (OR 4,17; 95%CI 1,52 – 11,4), 3 (OR 3,49; 95%CI 1,42 – 8,60) e 6 (OR 5,93; 95%CI 2,20 – 15,9) rispetto alle loro controparti negative (Tabella 12).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Autolesionismo non suicidario	0,001	0,004	0,006	0,520	0,575	<0,001

Tabella 12: Autolesionismo non suicidario (p value del test χ^2)

È emersa ideazione anticonservativa significativamente maggiore nei gruppi PLE+ individuati dai criteri 1 (OR 4,47; 95%CI 1,72 – 11,6), 2 (OR 4,23; 95%CI 1,30 – 13,8), 3 (OR 6,32; 95%CI 2,10 – 19,0) e 6 (OR 3,08; 95%CI 1,23 – 7,72).

I tentativi di suicidio sono risultati significativamente maggiori soltanto nel gruppo di positivi allo screening individuato dal criterio 3 (OR 2,39; 95%CI 0,994 – 5,77) (Tabella 13).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Ideazione anticonservativa	0,002	0,012	<0,001	0,344	0,407	0,015
Tentativi di suicidio	0,272	0,263	0,050	0,872	0,943	0,110

Tabella 13: comportamento suicidario (p value del test χ^2)

Nessuno dei criteri usati ha evidenziato maggiore prescrizione di terapia farmacologica, maggiore uso di associazione di farmaci né prescrizione di antipsicotici, stabilizzanti dell'umore, antidepressivi SSRI, stabilizzanti dell'umore o psicoterapia nella sottopopolazione individuata, con unica eccezione il criterio 6 (p=0,001). Il gruppo dei positivi individuato dal criterio 3, inoltre, è risultato avere prescrizione di benzodiazepine significativamente maggiore rispetto alla sua controparte (p=0,018) (Tabella 14).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Prescrizione di terapia psicofarmacologica	0,373	0,851	0,373	0,103	0,134	0,001
Associazione di due o più classi farmacologiche	0,076	0,931	0,400	0,652	0,992	0,438
Antipsicotici	0,502	0,333	0,288	0,372	1,000	0,162
SSRI	0,139	0,381	0,707	0,130	0,530	0,947
Stabilizzanti dell'umore	0,062	0,676	0,226	0,538	0,116	0,096
Benzodiazepine	0,178	0,924	0,018	0,326	0,169	0,172
Psicoterapia	0,978	0,465	0,947	0,910	0,943	0,340

Tabella 14: Prescrizioni alla dimissione (p value del test χ^2)

Quanto ai risultati dei test psicodiagnostici, i criteri 1 e 2 hanno individuato nella sottopopolazione positiva allo screening valori significativamente minori nella prima sezione del CBCL, al contrario del criterio 3 che non ha mostrato associazioni significative (Tabella 15).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)
Attività totali	0,117	0,040	0,387
Competenze sociali	0,017	0,008	0,131
Competenze scolastiche	0,193	0,063	0,467
Competenze totali	0,023	0,008	0,219

Tabella 15: prima sezione CBCL materno (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi gruppo PLE+ < PLE-)

I criteri 1 e 2 hanno individuato valori significativamente maggiori in numerose sottoscale del CBCL materno nella popolazione positiva allo screening, al contrario del criterio 3.

In particolare, quanto alle scale sindromiche del CBCL, i criteri 1 e 2 hanno individuato sottopopolazioni PLE+ con valori significativamente maggiori alle scale ansia/depressione, problemi sociali e del pensiero. Il criterio 1 ha mostrato valori significativi anche per le scale lamentele somatiche e problemi di attenzione.

Sono risultati vicini a significatività statistica i valori p per le scale ritiro/depressione, comportamento di trasgressione delle regole e comportamento aggressivo per il criterio 1 e lamentele somatiche, problemi di attenzione e comportamento aggressivo per il criterio 2.

Nelle scale globali sono risultati punteggi significativamente maggiori per problemi internalizzanti e totali secondo i criteri 1 e 2. Per entrambi questi criteri, inoltre, il valore p per la scala problemi esternalizzanti è risultato vicino a significatività statistica.

Quanto alle scale DSM-oriented e successive, si sono riscontrati punteggi significativamente maggiori nelle popolazioni PLE+ individuate dai criteri 1 e 2 per le scale problemi affettivi, problemi ossessivo-compulsivi, problemi da stress post-traumatico e disregolazione emotiva (DESR). Il criterio 1 ha individuato inoltre punteggi significativamente maggiori per le scale problemi d'ansia e sluggish cognitive tempo nel gruppo PLE+.

Sono emersi valori p vicini a significatività statistica per le scale problemi somatici per il criterio 1; problemi d'ansia, problemi oppositivo-provocatori e sluggish cognitive tempo per il criterio 2 e problemi affettivi e problemi ossessivo-compulsivi per il criterio 3 (Tabella 16).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)
Ansia/depressione	0,026	0,035	0,210
Ritiro/depressione	0,084	0,224	0,423
Lamentele somatiche	0,013	0,059	0,385
Problemi sociali	<0,001	<0,001	0,248
Problemi del pensiero	0,019	0,044	0,154
Problemi di attenzione	0,041	0,090	0,660
Comportamento di trasgressione delle regole	0,084	0,111	0,556
Comportamento aggressivo	0,077	0,073	0,522
Problemi internalizzanti	0,026	0,017	0,435
Problemi esternalizzanti	0,098	0,069	0,461
Problemi totali	0,021	0,013	0,463
Problemi affettivi	0,010	0,026	0,087
Problemi d'ansia	0,042	0,096	0,434
Problemi somatici	0,083	0,206	0,472
Problemi di attenzione/iperattività	0,104	0,062	0,724
Problemi oppositivi- provocatori	0,115	0,062	0,698
Problemi della condotta	0,273	0,230	0,649
Sluggish cognitive tempo	0,006	0,065	0,358
Problemi ossessivo- compulsivi	0,040	0,033	0,069
Problemi da stress post-traumatico	0,006	0,025	0,301
Disregolazione emotiva (DESR)	0,018	0,034	0,400

Tabella 16: seconda sezione CBCL materno (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi gruppo PLE+ > PLE-)

Il criterio 1 ha individuato differenze significative nelle risposte positive all'item 47 "ha incubi" al CBCL nel gruppo PLE+ ($p=0,045$) e il criterio 2 ha individuato differenze significative nelle risposte positive all'item 76 "dorme di meno della maggior parte dei ragazzi" ($p=0,028$). Il criterio 1 ha restituito valori p vicini alla significatività statistica per l'item 100 "ho disturbi del sonno" ($p=0,078$) e il criterio 2 per l'item 47 ($p=0,079$). Il criterio 3 non ha individuato associazioni significative con gli item relativi a problemi del sonno (Tabella 17).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)
Item 47	0,045	0,079	0,123
Item 76	0,225	0,028	0,180
Item 77	0,941	0,780	0,726
Item 100	0,078	0,121	0,224

Tabella 17: Item su alterazioni del sonno nel CBCL materno (p value del test χ^2)

Nella prima sezione dello YSR il criterio 4 ha evidenziato valori significativamente minori nelle scale competenze sociali ($p=0,016$) e qualità positive ($p=0,047$). I criteri 5 e 6 hanno restituito valori p vicini alla significatività per la scala qualità positive ($p=0,055$; $p=0,057$) (Tabella 18).

	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Attività totali	0,536	0,572	0,325
Competenze sociali	0,016	0,162	0,430
Competenze totali	0,128	0,418	0,226
Qualità positive	0,047	0,055	0,057

Tabella 18: prima sezione e scala qualità positive YSR (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi gruppo PLE+ < PLE-)

Quanto alle scale sindromiche dello YSR, i criteri 4, 5 e 6 hanno individuato nei positivi allo screening valori significativamente superiori nelle scale problemi sociali, del pensiero e di attenzione (criteri 4 e 6), ansia/depressione e lamentele somatiche (criterio 5).

Valori p vicini alla significatività statistica sono stati riscontrati per le scale ansia/depressione con il criterio 6 e ritiro/depressione e problemi sociali con il criterio 4.

Nelle scale globali sono stati riscontrati valori significativamente superiori per problemi internalizzanti (criterio 5) e problemi totali (criteri 4 e 6). Il criterio 4 ha mostrato p value vicino alla significatività statistica per la scala problemi internalizzanti.

Per le scale DSM-oriented e successive, la popolazione PLE+ ha mostrato valori significativamente maggiori in problemi affettivi (criteri 5 e 6), problemi d'ansia (criterio 5) e disregolazione emotiva (DESR) (criteri 4 e 6).

I criteri 4 e 6 hanno mostrato p value vicini a significatività statistica rispettivamente per le scale problemi affettivi e problemi d'ansia.

Le scale problemi ossessivo-compulsivi (criterio 6) e problemi da stress post-traumatico (criteri 4 e 6) hanno mostrato p value vicini alla significatività (Tabella 19).

	Critério 4 (p value)	Critério 5 (p value)	Critério 6 (p value)
Ansia/depressione	0,121	0,043	0,093
Ritiro/depressione	0,074	0,134	0,173
Lamentele somatiche	0,118	0,005	0,402
Problemi sociali	0,013	0,060	0,046
Problemi del pensiero	0,021	0,110	0,015
Problemi di attenzione	0,030	0,300	0,007
Comportamento di trasgressione delle regole	0,217	0,437	0,198
Comportamento aggressivo	0,098	0,348	0,065
Problemi internalizzanti	0,075	0,039	0,102
Problemi esternalizzanti	0,139	0,520	0,194
Problemi totali	0,037	0,102	0,037
Problemi affettivi	0,080	0,045	0,016
Problemi d'ansia	0,207	0,040	0,079
Problemi somatici	0,239	0,105	0,720
Problemi di attenzione/iperattività	0,199	0,577	0,154
Problemi oppositivi- provocatori	0,153	0,515	0,134
Problemi della condotta	0,224	0,518	0,300
Problemi ossessivo- compulsivi	0,146	0,219	0,062
Problemi da stress post-traumatico	0,063	0,120	0,089
Disregolazione emotiva (DESR)	0,037	0,113	0,016

Tabella 19: seconda sezione YSR (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-)

Quanto alla sintomatologia relativa al sonno, i criteri 4 e 5 hanno individuato differenze significative per le risposte all'item 47 nello YSR (Tabella 20).

	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
Item 47	0,045	<0,001	0,332
Item 76	0,877	0,814	1,000
Item 77	0,703	0,582	0,105
Item 100	0,766	0,786	0,723

Tabella 20: Item su problemi del sonno nello YSR (p value del test χ^2)

Rispetto ai punteggi di CDI 2-SR e MASC 2-SR, i criteri per presenza di PLE basati sullo YSR hanno trovato valori significativamente maggiori nella popolazione positiva allo screening per quasi tutte le sottoscale di entrambi i test mentre i criteri basati sulla CBCL materna solo per alcune (Scale MASC 2-SR: ansia da separazione/fobia = SP; ansia generalizzata = GAD; ansia sociale totale = SA:T; umiliazione/rifiuto = HR; ansia da prestazione = PF; ossessioni e compulsioni = OC; sintomi fisici totali = PS:T; panico = P; tensione/irrequietezza = TR; evitamento del pericolo = HA) (Tabella 21).

	 Criterio 1 (p value)	 Criterio 2 (p value)	 Criterio 3 (p value)	 Criterio 4 (p value)	 Criterio 5 (p value)	 Criterio 6 (p value)
MASC 2 – TOT	<0,001	<0,001	0,009	0,024	0,013	0,017
MASC 2 – SP	0,026	0,119	0,591	0,047	0,021	0,042
MASC 2 – GAD	<0,001	<0,001	<0,001	0,094	0,094	0,177
MASC 2 – SA:T	0,015	0,002	0,035	0,032	0,099	0,006
MASC 2 – HR	0,020	0,001	0,016	0,028	0,156	0,004
MASC 2 – PF	0,012	0,019	0,097	0,025	0,062	0,011
MASC 2 – OC	<0,001	<0,001	0,006	0,006	0,021	0,020
MASC 2 – PS:T	<0,001	<0,001	<0,001	0,059	0,072	0,033
MASC 2 – P	<0,001	<0,001	0,001	0,064	0,027	0,063
MASC 2 – TR	<0,001	<0,001	<0,001	0,132	0,401	0,039
MASC 2 – HA	0,100	0,008	0,104	0,215	0,013	0,396
CDI 2 – TOT	<0,001	<0,001	<0,001	0,191	0,108	0,022
CDI 2 – problemi emotivi	<0,001	<0,001	<0,001	0,423	0,107	0,200
CDI 2 – umore negativo/sintomi fisici	0,002	0,033	<0,001	0,274	0,060	0,100
CDI 2 - autostima negativa	<0,001	<0,001	<0,001	0,236	0,087	0,113
CDI 2 – problemi funzionali	<0,001	<0,001	<0,001	0,087	0,115	0,002
CDI 2 – inefficacia	0,002	0,002	<0,001	0,034	0,093	<0,001
CDI 2 – problemi interpersonali	0,001	0,001	<0,001	0,142	0,095	0,037

Tabella 21: MASC 2-SR e CDI 2-SR (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-)

Rispetto alla TAS 20, i criteri 1 e 3 hanno individuato sottopopolazioni PLE+ caratterizzate da valori significativamente maggiori nella scala relativa alla difficoltà di identificazione dei sentimenti (Tabella 22).

	 Criterio 1 (p value)	 Criterio 2 (p value)	 Criterio 3 (p value)	 Criterio 4 (p value)	 Criterio 5 (p value)	 Criterio 6 (p value)
TAS 20 – TOT	0,132	0,178	0,109	0,559	0,344	0,260
TAS 20 – difficoltà identificare sentimenti	0,012	0,137	0,017	0,736	0,673	0,470
TAS 20 – difficoltà comunicare sentimenti	0,116	0,633	0,102	0,910	0,566	0,621
TAS 20 – pensiero orientato all'esterno	0,740	0,897	0,602	0,646	0,517	0,779

Tabella 22: TAS 20 (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-)

Il BIS 11 ha mostrato risultati significativamente maggiori alla scala instabilità cognitiva nelle sottopopolazioni positive allo screening secondo tutti i criteri eccetto il criterio 4, che comunque ha dato p value vicini alla significatività.

Punteggi alle scale perseveranza sono risultati significativamente maggiori secondo i criteri 2 e 4 mentre il criterio 6 ha individuato punteggi significativamente maggiori nella scala impulsività attentiva totale e al punteggio totale del test (Tabella 23).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
BIS 11 – Attenzione	0,062	0,101	0,094	0,150	0,208	0,746
BIS 11 – impulsività motoria	0,228	0,320	0,497	0,285	0,550	0,323
BIS 11 – autocontrollo	0,839	0,927	0,936	0,833	0,955	0,799
BIS 11 – complessità cognitiva	0,378	0,688	0,813	0,844	0,796	0,889
BIS 11 – perseveranza	0,314	0,041	0,274	0,045	0,289	0,122
BIS 11 – instabilità cognitiva	0,016	0,003	0,026	0,058	0,044	0,001
BIS 11 – impulsività attentiva totale	0,196	0,312	0,348	0,127	0,586	0,001
BIS 11 – impulsività motoria totale	0,325	0,144	0,362	0,115	0,522	0,100
BIS 11 – impulsività da non pianificazione totale	0,359	0,533	0,686	0,647	0,453	0,518
BIS 11 – TOT	0,268	0,390	0,548	0,597	0,824	0,035

Tabella 23: BIS 11 (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-)

I valori HoNOSCA all'ammissione sono risultati significativamente maggiori nei gruppi PLE+ individuati dai criteri 1, 2, 3 e 4 ma non 5. Il criterio 6 ha mostrato valori p vicini alla significatività statistica.

Punteggi HoNOSCA alla dimissione sono risultati significativamente aumentati secondo i criteri 2 e 6, con valori p secondo i criteri 3 e 4 vicini a significatività.

La differenza tra i valori HoNOSCA all'ammissione e alla dimissione è risultata significativamente maggiore nei gruppi PLE+ secondo i criteri 1, 3 e 4 (Tabella 24).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
HoNOSCA ammissione	0,002	0,038	0,016	0,005	0,456	0,069
HoNOSCA dimissione	0,142	0,033	0,095	0,053	0,358	0,038
Differenza HoNOSCA	<0,001	0,203	0,030	0,026	0,650	0,428

Tabella 24: HoNOSCA (Welch's t-test, ipotesi test: valori medi del gruppo PLE+ > PLE-)

I punteggi QI calcolati secondo il WISC-IV non sono risultati significativamente differenti tra i gruppi PLE+ e PLE- in base a nessuno dei criteri utilizzati (Tabella 25).

	Criterio 1 (p value)	Criterio 2 (p value)	Criterio 3 (p value)	Criterio 4 (p value)	Criterio 5 (p value)	Criterio 6 (p value)
QI (WISC IV)	0,648	0,559	0,742	0,647	0,519	0,534

Tabella 25: punteggi QI al WISC-IV (Welch's t-test, ipotesi test: differenza tra medie dei gruppi PLE+ e PLE-)

Le differenze statisticamente significative tra i gruppi positivi e negativi allo screening secondo ogni criterio sono riassunte in basso (Tabelle 26 – 31) .

Criterio 1: Differenze significative (95%CI) tra gruppo PLE+ e PLE-
Età ricovero
Tempo trascorso tra esordio riferito e ricovero
Socializzazione con i pari pre-diagnosi
Autolesionismo non suicidario
Ideazione suicidaria
CBCL materno – competenze sociali
CBCL materno – competenze totali
CBCL materno – ansia/depressione
CBCL materno – lamentele somatiche
CBCL materno – problemi sociali
CBCL materno – problemi del pensiero
CBCL materno – problemi di attenzione
CBCL materno – problemi internalizzanti
CBCL materno – problemi totali
CBCL materno – problemi affettivi
CBCL materno – problemi d’ansia
CBCL materno – sluggish cognitive tempo
CBCL materno – problemi ossessivo-compulsivi
CBCL materno – problemi da stress post-traumatico
CBCL materno – disregolazione emotiva (DESR)
CBCL materno – item 47 “ha incubi”
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia da separazione/fobia
MASC 2-SR – ansia generalizzata
MASC 2-SR – ansia sociale totale
MASC 2-SR – umiliazione/rifiuto
MASC 2-SR – ansia da prestazione
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
MASC 2-SR – sintomi fisici totali
MASC 2-SR – panico
MASC 2-SR – tensione/irrequietezza
CDI 2-SR – TOT
CDI 2-SR – problemi emotivi
CDI 2-SR – umore negativo/sintomi fisici
CDI 2-SR – autostima negativa
CDI 2-SR – problemi funzionali
CDI 2-SR – inefficacia
CDI 2-SR – problemi interpersonali
TAS 20 – difficoltà identificare sentimenti
BIS 11 – instabilità cognitiva
HoNOSCA ammissione
Differenza HoNOSCA ammissione – dimissione

Tabella 26: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 1

Criterio 2: Differenze significative (95%CI) tra gruppo PLE+ e PLE-
Tempo trascorso tra esordio riferito e ricovero
Problemi nel rendimento scolastico
Bullismo/cyberbullismo
Familiarità psichiatrica
Conflittualità intrafamiliare
Autolesionismo non suicidario
Ideazione suicidaria
CBCL materno – attività totali
CBCL materno – competenze sociali
CBCL materno – competenze totali
CBCL materno – ansia/depressione
CBCL materno – problemi sociali
CBCL materno – problemi del pensiero
CBCL materno – problemi internalizzanti
CBCL materno – problemi totali
CBCL materno – problemi affettivi
CBCL materno – problemi ossessivo-compulsivi
CBCL materno – problemi da stress post-traumatico
CBCL materno – disregolazione emotiva (DESR)
CBCL materno – item 76 “dorme meno della maggior parte dei ragazzi”
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia generalizzata
MASC 2-SR – ansia sociale totale
MASC 2-SR – umiliazione/rifiuto
MASC 2-SR – ansia da prestazione
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
MASC 2-SR – sintomi fisici totali
MASC 2-SR – panico
MASC 2-SR – tensione/irrequietezza
MASC 2-SR – evitamento del pericolo
CDI 2-SR – TOT
CDI 2-SR – problemi emotivi
CDI 2-SR – umore negativo/sintomi fisici
CDI 2-SR – autostima negativa
CDI 2-SR – problemi funzionali
CDI 2-SR – inefficacia
CDI 2-SR – problemi interpersonali
BIS 11 – perseveranza
BIS 11 – instabilità cognitiva
HoNOSCA ammissione
HoNOSCA dimissione

Tabella 27: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 2

Criterion 3: Differences significant (95%CI) between PLE+ and PLE-
Età ricovero
Tempo trascorso tra esordio riferito e ricovero
Storia di eventi traumatici
Conflittualità intrafamiliare
Area ICD-10 diagnosi primaria
Autolesionismo non suicidario
Ideazione suicidaria
Tentativi di suicidio
Prescrizione di benzodiazepine alla dimissione
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia generalizzata
MASC 2-SR – ansia sociale totale
MASC 2-SR – umiliazione/rifiuto
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
MASC 2-SR – sintomi fisici totali
MASC 2-SR – panico
MASC 2-SR – tensione/irrequietezza
CDI 2-SR – TOT
CDI 2-SR – problemi emotivi
CDI 2-SR – umore negativo/sintomi fisici
CDI 2-SR – autostima negativa
CDI 2-SR – problemi funzionali
CDI 2-SR – inefficacia
CDI 2-SR – problemi interpersonali
TAS 20 – difficoltà identificare sentimenti
BIS 11 – instabilità cognitiva
HoNOSCA ammissione
Differenza HoNOSCA ammissione – dimissione

Tabella 28: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 3

Criterio 4: Differenze significative (95%CI) tra gruppo PLE+ e PLE-
Familiarità psichiatrica
Comorbidità psichiatrica
YSR – competenze sociali
YSR – qualità positive
YSR – problemi sociali
YSR – problemi del pensiero
YSR – problemi di attenzione
YSR – problemi totali
YSR – disregolazione emotiva (DESR)
YSR – item 47 “ho incubi”
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia da separazione/fobia
MASC 2-SR – ansia sociale totale
MASC 2-SR – umiliazione/rifiuto
MASC 2-SR – ansia da prestazione
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
CDI 2-SR - inefficacia
BIS 11 – perseveranza
HoNOSCA ammissione
Differenza HoNOSCA ammissione – dimissione

Tabella 29: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 4

Criterio 5: Differenze significative (95%CI) tra gruppo PLE+ e PLE-
Tempo trascorso tra esordio riferito e ricovero
YSR – ansia/depressione
YSR – lamentele somatiche
YSR – problemi internalizzanti
YSR – problemi affettivi
YSR – problemi d’ansia
YSR – item 47 “ho incubi”
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia da separazione/fobia
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
MASC 2-SR – panico
MASC 2-SR – evitamento del pericolo
BIS 11 – instabilità cognitiva

Tabella 29: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 5

Criterio 6: Differenze significative (95%CI) tra gruppo PLE+ e PLE-
Età ricovero
Familiarità psichiatrica
Conflittualità intrafamiliare
Area ICD-10 diagnosi primaria
Comorbidità psichiatrica
Autolesionismo non suicidario
Ideazione suicidaria
Prescrizione di terapia psicofarmacologica alla dimissione
YSR – problemi sociali
YSR – problemi del pensiero
YSR – problemi di attenzione
YSR – problemi totali
YSR – problemi affettivi
YSR – disregolazione emotiva (DESR)
MASC 2-SR – TOT
MASC 2-SR – ansia da separazione/fobia
MASC 2-SR – ansia sociale totale
MASC 2-SR – umiliazione/rifiuto
MASC 2-SR – ansia da prestazione
MASC 2-SR – ossessioni e compulsioni
MASC 2-SR – sintomi fisici totali
MASC 2-SR – tensione/irrequietezza
CDI 2-SR – TOT
CDI 2-SR – problemi funzionali
CDI 2-SR – inefficacia
CDI 2-SR – problemi interpersonali
BIS 11 – instabilità cognitiva
BIS 11 – impulsività attentiva totale
BIS 11 - TOT
HoNOSCA dimissione

Tabella 30: differenze significative tra gruppi PLE+ e PLE- individuati dal Criterio 6

4. DISCUSSIONE

4.1 Discussione dei risultati

Rispondendo al primo obiettivo di ricerca, il nostro studio ha riscontrato risposte positive agli item individuati per lo screening (criteri 1 e 4) nel

58,1% dei casi secondo lo YSR e nel 57,8% dei casi secondo il CBCL somministrato alla madre dei pazienti.

Utilizzando come soglia la risposta 2 "molto vero o spesso vero" (criteri 2 e 5) la proporzione di positivi è risultata del 31,4% secondo lo YSR e del 22,9% secondo la CBCL.

Il criterio 1, ovvero la positività ad almeno uno dei tre item 34, 40 e 70 allo YSR, ha individuato una prevalenza maggiore di PLE rispetto alla prevalenza di PLE self-report riscontrata nella metanalisi di Clauss et al. in infanzia e adolescenza nella popolazione clinica (44,8%) (108). Due elementi che possono aver contribuito a tale differenza sono il fatto che in tale metanalisi il 90% del campione era costituito da popolazione trattata in setting ambulatoriale e non di ricovero, setting caratterizzato da severità clinica minore rispetto al nostro campione, e che la gran parte dei criteri usati negli studi inclusi presentava soglie quantitative più stringenti per la definizione di positività allo screening, spesso costituite da punteggi ricavati da più item.

Il criterio 2, che rispetto al criterio 1 per definire la positività allo screening necessita intensità o frequenza maggiore delle PLE riportate, ha individuato invece una prevalenza minore rispetto alla metanalisi di Clauss et al. Una possibile spiegazione del dato è in questo caso la ridotta numerosità di item considerati rispetto alla maggioranza dei criteri di assessment usati dagli studi inclusi nella metanalisi, che potrebbe avere ridotto la sensibilità del criterio.

Per quanto ci risulta, non sono presenti studi che riportino la prevalenza di PLE individuate da questionari somministrati ai genitori specifici per la popolazione clinica. In questo caso quindi, i dati di prevalenza individuati dai criteri 4, 5 e 6 sono risultati nuovi rispetto alla letteratura esistente.

Nella popolazione generale invece, la prevalenza di PLE self-report in confronto a quella individuata da interviste cliniche e da questionari somministrati ai caregiver risulta maggiore (107).

Una minore prevalenza di PLE in base al CBCL somministrato alla madre rispetto allo YSR è stata riscontrata nel nostro studio solo nel confronto tra i criteri 5 e 2, che richiedevano una risposta più netta agli item considerati.

La prevalenza di PLE secondo i criteri 1 e 4 è risultata molto simile.

È possibile che il contesto di severità maggiore del nostro campione abbia portato a una più alta attenzione ai sintomi da parte delle madri dei pazienti ospedalizzati rispetto a quella di caregiver di bambini e adolescenti sani.

Secondo questa ipotesi tale attenzione potrebbe aver portato a una maggiore identificazione di sintomatologia psicotica, mantenendo però nella loro interpretazione da osservatore esterno un grado di incertezza tale da portare a meno risposte nette su di essi. Ciò spiegherebbe la minore differenza tra la prevalenza di PLE self-report e riportata dai caregiver rispetto alla popolazione generale secondo i criteri 1 e 4 ma la persistenza di tale differenza nel confronto tra i criteri 2 e 5.

La proporzione di pazienti risultata positiva allo screening effettuato tramite la scala problemi del pensiero con soglia >68,5 punti (criteri 3 e 6) è stata del 44,7% secondo lo YSR e del 58,5% secondo la CBCL.

Lo studio di Thompson et al. sullo screening di sintomatologia psicotica tramite la scala problemi del pensiero dello YSR in pazienti adolescenti ospedalizzati ha riportato punteggi ≥ 70 in 21/57 dei pazienti inclusi (36,84%) ma nonostante abbia individuato come ottimale il cutoff ≥ 69 non ha presentato la proporzione di pazienti positivi a tale soglia (138).

Il nostro risultato secondo il criterio 3 (44,7%) è comparabile a quello di Thompson et al. e risulta più alto probabilmente anche per via della soglia

inferiore (≥ 69). Il nostro studio inoltre ha il pregio rispetto a quello appena citato di avere un campione di numerosità maggiore.

La differenza tra la proporzione di pazienti con punteggi $>68,5$ alla scala problemi del pensiero secondo la CBCL rispetto allo YSR è in parte spiegabile dall'effetto di una possibile carenza di insight per alcuni pazienti nella risposta ad item quali l'84 "ho strane idee" o l'85 "ho strani comportamenti" e al fatto che le scale nei due test non siano perfettamente sovrapponibili. Nello YSR in particolare non sono presenti gli item 59 e 60 a causa dell'effetto della desiderabilità sociale e il 92 in quanto non valido in versione self-report.

L'item più frequentemente positivo è stato il 40 "sento suoni o voci che le altre persone pensano non ci siano" per lo YSR e il 34 "si sente perseguitato dagli altri" secondo la CBCL.

Quanto alla tipologia di PLE, i dati sulla popolazione generale sono coerenti con i risultati dello YSR del nostro studio nell'individuare le allucinazioni uditive come esperienza più frequente (110).

I risultati della CBCL rispetto alla frequenza di risposte positive all'item 34 possono essere in parte spiegabili tramite l'ipotesi di una più frequente verbalizzazione di idee persecutorie da parte dei pazienti rispetto alla rilevazione da parte dell'osservatore esterno di esperienze allucinatorie soggettive.

Secondo e terzo obiettivo di ricerca sono stati affrontati contemporaneamente effettuando analisi parallele sulla base di sei diversi criteri per la definizione della positività allo screening:

1. positività ad almeno un item tra 34, 40 e 70 allo YSR (Criterio 1)
2. positività ad almeno un item tra 34, 40 e 70 con risposta 2 "molto vero o spesso vero" allo YSR (Criterio 2)
3. valore $> 68,5$ alla scala problemi del pensiero allo YSR (Criterio 3)
4. positività ad almeno un item tra 34, 40 e 70 alla CBCL (Criterio 4)

5. positività ad almeno un item tra 34, 40 e 70 con risposta 2 “molto vero o spesso vero” alla CBCL (Criterio 5)
6. valore > 68,5 alla scala problemi del pensiero alla CBCL (Criterio 6)

Ognuno di questi criteri ha individuato nei gruppi positivi allo screening (PLE+) numerose associazioni statisticamente significative con indicatori clinici di gravità.

Il tempo trascorso tra esordio di malattia e momento del ricovero è risultato significativamente maggiore nei gruppi PLE+ secondo molti criteri (criteri 1, 2, 3 e 5), in particolare secondo tutti quelli derivati dallo YSR. Questo dato potrebbe suggerire un aumento del rischio di sviluppare PLE in caso di ritardo nell'accesso a cure di intensità maggiore quali il ricovero in pazienti con psicopatologia in peggioramento.

I criteri 1, 3 e 6 hanno inoltre individuato età maggiore al ricovero nei gruppi PLE+, supportando questa ipotesi.

Lo screening con YSR ha individuato inoltre secondo tutti i criteri usati (criteri 1, 2 e 3) associazione tra PLE+ e autolesionismo non suicidario (OR 3,49 – 4,41) e ideazione suicidaria (OR 4,23 – 6,32), al contrario dello screening tramite CBCL che ha mostrato tale associazione soltanto tramite lo screening effettuato con la scala problemi del pensiero (criterio 6, OR 3,08).

L'associazione tra PLE e autolesionismo è ben documentata in letteratura nella popolazione generale (118) (119) e il nostro studio mostra che tale associazione si mantiene vera anche nella popolazione clinica ospedalizzata in cui autolesionismo e ideazione suicidaria sono di per sé più prevalenti.

L'associazione con tentativi di suicidio invece è risultata statisticamente significativa a 95%CI soltanto per lo screening effettuato con la scala problemi del pensiero dello YSR (criterio 3: OR 2,39). Possibile interpretazione della mancata significatività per gli altri criteri è la generale

gravità dei pazienti inclusi nel campione, considerando che il 42,4% ha effettuato accesso per ideazione anticonservativa o tentativo di suicidio e il 32% dei pazienti ha effettuato almeno un tentativo di suicidio.

È possibile che la scala problemi del pensiero, che include item che possono indicare comportamenti autolesivi, ossessioni e comportamenti autistici, sia in grado di discriminare maggiormente rispetto ai singoli item 34, 40 e 70 fattori di rischio ulteriori associati a comportamento suicidario ma slegati dal contesto delle manifestazioni psicotiche.

È comunque noto che vi siano fattori ulteriori a mediare l'aumentato rischio di comportamento suicidario rispetto alla sola presenza di PLE, quali il distress psicologico associato all'esperienza (124) (125) e la ricorrenza delle PLE (109,123). Non è quindi da escludere che la scala problemi del pensiero possa essere in grado di rilevare alcuni elementi in grado di mediare l'associazione tra PLE e tentativi di suicidio.

Risulta molto interessante l'associazione tra PLE e diagnosi di disturbo affettivo riscontrata dai criteri 3 e 6, la cui significatività a 95%CI è stata sfiorata anche dal criterio 1 ($p=0,056$). Nei pazienti con disturbo affettivo, infatti, la presenza di PLE è risultata particolarmente elevata rispetto alle altre diagnosi (Figure 9 – 11).

Questo dato sembra supportare l'ipotesi di una pathway affettiva nello sviluppo di sintomatologia psicotica (71) (72) e costituisce ulteriore evidenza dello stretto rapporto bidirezionale tra le due categorie di disturbi, affrontato nel capitolo 1.3.2.

I criteri 4 e 6 hanno individuato maggiore presenza di comorbidità psichiatrica nei gruppi individuati come PLE+. Una possibile interpretazione del risultato per il criterio 6 è che questo sia dovuto all'inclusione nella scala problemi del pensiero di item che indicano sintomatologia riferibile a diversi disturbi contemporaneamente e che

valori elevati in questa scala possano più facilmente indicare la compresenza di più disturbi.

Le diagnosi in comorbidità più rappresentate nel nostro campione sono risultate appartenere al blocco F40-48 dell'ICD-10 (disturbi nevrotici, legati a stress e somatoformi, 58,8%) ed è nota in letteratura l'associazione tra PLE e sintomatologia ansiosa (116).

L'associazione tra PLE e comorbidità psichiatrica andrebbe probabilmente approfondita in base alle specifiche combinazioni di disturbi compresenti per una migliore interpretazione del dato.

Tutti i criteri ad eccezione del criterio 6 hanno individuato nella sottopopolazione positiva a screening maggiore gravità clinica espressa da numerose scale sindromiche al CBCL materno o allo YSR.

Tra queste, punteggi maggiori alle scale ansia/depressione, problemi sociali, problemi del pensiero e problemi di attenzione sono risultati correlati alla presenza di PLE in maniera trasversale ai criteri usati, sia nell'incrocio tra criteri derivati dallo YSR con i risultati della CBCL materna, sia nell'incrocio tra criteri derivati dalla CBCL con i risultati allo YSR.

Quanto alla prima sezione dei due test, sono risultati punteggi significativamente minori nelle sezioni competenze sociali e totali secondo i criteri 1 e 2, indicando probabilmente un peggior funzionamento dei gruppi PLE+. La presenza di punteggi maggiori alla scala problemi sociali risulta coerente con questa ipotesi.

Tali punteggi sono inoltre in linea con il dato riguardante i valori HoNOSCA all'ammissione, risultato significativamente maggiore in maniera trasversale a tutti i criteri derivati dallo YSR e al criterio 4 derivato dalla CBCL.

I nostri risultati si allineano quindi alla letteratura rispetto alla correlazione tra PLE e peggior funzionamento globale e sociale (113).

Quanto alle scale globali, l'associazione più trasversalmente riscontrata è stata quella con problemi internalizzanti, aventi punteggi significativamente maggiori nei gruppi PLE+ individuati dai criteri 1, 2 (ai punteggi della CBCL) e 5 (ai punteggi dello YSR).

L'associazione tra PLE e comportamenti internalizzanti in infanzia o adolescenza è già nota in letteratura (115).

Nelle scale DSM-oriented i criteri 1 e 2 hanno entrambi individuato punteggi significativamente maggiori alle scale problemi affettivi, problemi ossessivo-compulsivi e problemi da stress post-traumatico.

Questi risultati sono stati confermati dai criteri derivati dalla CBCL 5 e 6 solo per la scala problemi affettivi, risultante avere punteggi significativamente maggiori per 4 criteri in totale (1, 2, 5 e 6).

L'associazione con sintomatologia ansiosa e depressiva è stata riscontrata anche tramite tutti i criteri derivati dallo YSR (criteri 1, 2 e 3) ai punteggi ai test MASC 2-SR e CDI 2-SR, risultati significativamente aumentati in tutte le sottoscale. I criteri derivati dalla CBCL (criteri 4, 5 e 6) hanno anch'essi riscontrato punteggi significativamente maggiori in molte sottoscale dei due test nelle sottopopolazioni positive a screening.

I nostri dati confermano la ben documentata correlazione tra PLE e sintomatologia ansiosa e depressiva (117).

I punteggi di disregolazione emotiva (DESR) sono risultati significativamente aumentati trasversalmente a tutti i criteri eccetto il 3 e il 5.

Minori capacità di regolazione emotiva correlano con il distress associato al vissuto delle PLE e le competenze di regolazione emotiva sono state individuate come target terapeutico in quanto verosimilmente protettive nei confronti di numerosi outcome negativi associati alle PLE (126) (127). Il distress psicologico associato alle PLE infatti sembra essere un

importante mediatore degli outcome negativi di quest'ultime, in quanto la maggior parte di essi, tra cui ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, sono significativamente meno associati a PLE non causanti distress (124) (125).

Il ruolo preventivo delle capacità di regolazione emotiva è indicato anche dall'efficacia di interventi psicosociali atti a potenziarle quali la CBT sul rischio di sviluppo di disturbo psicotico di pazienti clinical high-risk for psychosis (CHR-P) (63) (69).

I criteri 1, 4 e 5 hanno mostrato risposte positive significativamente maggiori all'item 47 relativo alla presenza di incubi (rispettivamente alla CBCL e allo YSR). Questo risultato è in linea con la nota associazione tra disturbi del sonno ed esperienze psicotiche (113) (46) ma sembra identificare in particolare la presenza di incubi come uno dei potenziali mediatori di tale associazione. Soltanto il criterio 2 ha mostrato associazione con maggiore risposta positiva all'item 76 "dorme meno della maggior parte dei ragazzi" alla CBCL.

Una spiegazione della mancata associazione riscontrata tra item che indagano disturbi del sonno e PLE potrebbe essere rappresentata dall'incrocio effettuato tra test self-report e somministrati a un osservatore esterno e dalla discordanza tra essi nel riportare la sintomatologia indagata.

Un altro risultato trasversale a molti dei criteri usati è la presenza di punteggi maggiori alla scala instabilità cognitiva del BIS 11, riscontrata da tutti i criteri ad eccezione del criterio 4. È possibile che questo fattore medi in parte i comportamenti autolesivi suicidari e non, specialmente in pazienti con disturbo dell'umore i quali sono risultati particolarmente a rischio di PLE (139).

Alla TAS 20 i criteri 1 e 3 hanno identificato punteggi maggiori nella scala relativa alla difficoltà di identificazione dei sentimenti. Anche questo

risultato potrebbe essere interpretato come mediatore di comportamenti autolesionistici aumentati in pazienti riportanti PLE (140).

Infine, rispetto all'outcome del ricovero misurato dalla differenza tra punteggi HoNOSCA all'ammissione e alla dimissione, i criteri 1, 3 e 4 hanno mostrato gruppi PLE+ con differenze maggiori, indicando come questi possano aver ricevuto maggior beneficio da cure di alto livello come quelle offerte in regime di ospedalizzazione.

Lo studio di Knight et al. su pazienti con PLE ha mostrato in questi dei tassi di remissione significativamente minori rispetto al gruppo senza PLE, concludendo come il dato sia spiegabile principalmente dalla maggiore severità iniziale. I pazienti inclusi in tale studio sono stati trattati in regime ambulatoriale (111).

Il nostro studio ha riscontrato peggior funzionamento globale all'ammissione ma al contempo un relativo miglioramento maggiore attraverso l'ospedalizzazione di pazienti con PLE rispetto ai controlli.

Per quanto non possa essere fatto un confronto diretto con lo studio di Knight in quanto le misure di outcome differiscono, il particolare beneficio ottenuto dai pazienti PLE+ dal trattamento ospedaliero nel nostro studio, considerato il minor tasso di remissione in caso di trattamento ambulatoriale, può suggerire l'efficacia del ricorso a ospedalizzazione per questa sottopopolazione.

Quanto alla terapia farmacologica alla dimissione, nessuno dei criteri ha individuato una maggiore prescrizione di antipsicotici nei gruppi PLE+ rispetto ai gruppi PLE-. È possibile che questo risultato sia dovuto all'alta prescrizione di antipsicotici alla dimissione in generale nei pazienti del nostro campione, che è risultata presente nel 79,8% dei casi.

I criteri che hanno individuato sottopopolazioni PLE+ associate a gravità maggiore sono quelli derivati dallo YSR (criteri 1, 2 e 3), sia in termini di

psicopatologia che di comportamento autolesionistico, ideazione suicidaria e nel caso del criterio 3 anche di tentativi di suicidio.

Questi risultati sono coerenti con quanto riscontrato in letteratura rispetto alla migliore performance dei questionari self-report come test di screening per PLE rispetto a quelli somministrati ai caregiver (106). La metanalisi e review di Clauss et al. sul tema inoltre conclude raccomandando proprio l'utilizzo dei questionari self-report nel contesto di uno screening sequenziale per PLE e CHR-P (108).

4.2 Limiti dello studio e direzioni future di ricerca

Il nostro studio, a causa del disegno retrospettivo, non ha potuto valutare la persistenza o transitorietà delle PLE rilevate né valutare il rischio evolutivo in termini di progressione psicopatologica e comportamento suicidario dei gruppi che le presentavano. I dati ottenuti però gettano le basi per l'esecuzione di studi di follow up di pazienti ospedalizzati con PLE in quanto confermano la presenza di un rischio aumentato per tali pazienti anche in una popolazione di per sé già di gravità tale da richiedere ospedalizzazione. Tale disegno di studio potrebbe valutare la ricorrenza delle PLE rilevate, in grado di mediare molti outcome negativi associati alla presenza di PLE.

L'utilizzo della scala problemi del pensiero di CBCL e YSR per lo screening di PLE, per quanto questa sia risultata avere buone caratteristiche di specificità quando confrontata con test standardizzati più specifici in altri studi, potrebbe aver mostrato associazioni con indicatori clinici di gravità influenzate dalla presenza degli altri quadri sindromici che indaga tramite i suoi item. Allo stesso tempo però, potrebbe essere in grado di differenziare maggiormente in base alla rilevanza clinica le PLE individuate, tramite la rilevazione ad esempio di comportamenti autolesionistici, di caratteristiche ossessive e di persistenza della

eventuale sintomatologia psicotica espresse tramite l'item 9 o la compresenza di disturbi del sonno indagata tramite gli item 76 e 100. Tale scala include inoltre gli item 84 e 85 che indagano "strani comportamenti" e "strane idee" che possono essere indice di PLE e sono stati utilizzati nella DSM-oriented psychotic scale validata da Lengua et al. come scoring alternativo della CBCL (136).

Il nostro studio, non avendo a disposizione un confronto con altri test o una validazione clinica delle PLE individuate dai questionari self-report e somministrati alla madre dei pazienti, non ha potuto calcolare sensibilità, specificità e valori predittivi positivi e negativi dei criteri utilizzati, limitandosi ad analizzare i correlati clinici che essi hanno individuato nel campione. L'utilizzo degli item 34, 40 e 70 di CBCL e YSR nello screening di PLE potrebbe essere validato da studi futuri calcolando tali proprietà tramite il confronto con la validazione clinica o da test sufficientemente accurati delle PLE.

5. CONCLUSIONI

Le esperienze psicotiche (PLE) sono un fenomeno diffuso nella popolazione generale, in particolare in infanzia e adolescenza, e ancora di più nella popolazione psichiatrica. La loro presenza ha impatto clinico e prognostico trasversale, particolarmente per quanto riguarda comportamenti autolesionistici suicidari e non e per rischio di progressione a disturbo psicotico quando si configurano nel cosiddetto clinical high-risk for psychosis (CHR-P).

È necessaria la definizione di strategie di implementazione nella pratica clinica delle conoscenze sul fenomeno delle PLE. A questo scopo è stata proposta da numerosi autori la realizzazione di programmi di screening per PLE, in particolare di tipo sequenziale in cui lo screening per PLE sia seguito dalla valutazione di CHR-P.

Tali programmi di screening sarebbero in grado di orientare le decisioni terapeutiche consentendo interventi precoci in ottica di prevenzione secondaria, quali ad esempio interventi psicosociali su pazienti CHR-P come la CBT la cui efficacia nella riduzione del rischio di progressione a psicosi è ben documentata.

Oltre all'implementazione di uno screening sequenziale che valuti CHR-P per pazienti presentanti PLE, tali pazienti andrebbero seguiti con particolare attenzione indipendentemente dal solo rischio di progressione a psicosi, in quanto rappresentano una sottopopolazione a rischio aumentato non solo per essa.

Il nostro studio ha riscontrato in una popolazione clinica di età prevalentemente adolescenziale in regime di ricovero elevata prevalenza di PLE e la correlazione anche in tale popolazione di quest'ultime con maggiore gravità clinica, in particolare in termini di sintomatologia affettiva, ansiosa, funzionamento globale e sociale e comportamento autolesionistico di tipo suicidario e non.

Il questionario Youth Self-Report (YSR) come strumento di screening tramite gli item 34, 40 e 70 in base diverse soglie di risposta e la sottoscala problemi del pensiero ha restituito maggiori correlazioni significative con indicatori di gravità clinica rispetto alla Child Behavior Checklist (CBCL) somministrata alla madre dei pazienti, portando a concludere a favore del suo utilizzo.

Lo YSR è un questionario di largo utilizzo nella pratica clinica e il suo utilizzo come strumento di screening si prospetta avere un rapporto costo/beneficio particolarmente favorevole.

Ulteriori studi sullo YSR sono necessari per definire la soglia ottimale al suo utilizzo come test di screening per PLE, calcolandone sensibilità, specificità e valori predittivi su campioni di numerosità elevata.

Nel nostro campione, inoltre, la presenza di PLE è risultata significativamente maggiore in pazienti ospedalizzati con diagnosi primaria di disturbo affettivo rispetto a diagnosi di altro tipo e associata a maggiore sintomatologia affettiva trasversalmente alla diagnosi, fornendo evidenze a supporto dell'ipotesi di una pathway affettiva nello sviluppo di disturbi psicotici.

Un particolare target di intervento è risultato essere la capacità di regolazione emotiva, significativamente ridotta in pazienti con PLE.

I risultati del nostro studio contribuiscono alla necessità di ricerca sul fenomeno delle PLE nella popolazione clinica e in particolare adolescenziale, relativamente meno studiata rispetto alla popolazione generale e adulta.

BIBLIOGRAFIA

1. Berrios GE, Beer D. The notion of unitary psychosis: a conceptual history. *Hist Psychiatry*. 1 marzo 1994;5(17):013–36.
2. Bulletin 28: Ernst Feuchtersleben's separation of psychosis from neurosis [Internet]. [citato 8 giugno 2024]. Disponibile su: <https://inhn.org/about/central-office-cordoba-unit/education/thomas-a-ban-neuropsychopharmacology-in-historical-perspective-education-in-the-field-in-the-post-neuropsychopharmacology-era/bulletin-28-ernst-feuchterslebens-separation-of-psychosis-from-neurosis>
3. Bürgy M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects. *Schizophr Bull*. 1 novembre 2008;34(6):1200–10.
4. Aragona M. Unitary psychosis (*Einheitspsychose*): A conceptual history. *J Affect Disord*. 15 agosto 2024; 359:86–91.
5. telles correia D, Gama Marques J, Saraiva S. Jaspers' Phenomenology. *Folia Med (Plovdiv)*. 1 settembre 2018; 60:95–102.
6. Stanghellini G, Fuchs T. One Century of Karl Jaspers' General Psychopathology. OUP Oxford; 2013. 345 p.
7. Freud S. The loss of reality in neurosis and psychosis (1924): (417472005-483) [Internet]. 1971 [citato 8 giugno 2024]. Disponibile su: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/e417472005-483>
8. Segal H. Introduction to the Work of Melanie Klein. London: Routledge; 2019. 168 p.
9. Ph.D FEYMD, Ph. D JFC, M.D OFK. Transference-Focused Psychotherapy for Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide. American Psychiatric Pub; 2015. 430 p.
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™. 5th ed., text rev. Washington: American psychiatric association; 2022.
11. Fiorentini A, Cantù F, Crisanti C, Cereda G, Oldani L, Brambilla P. Substance-Induced Psychoses: An Updated Literature Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 23 dicembre 2021 [citato 12 giugno 2024];12. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.694863/full>
12. Arciniegas DB. Psychosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. giugno 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715–36.

13. Griswold KS, Regno P a. D, Berger RC. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *Am Fam Physician*. 15 giugno 2015;91(12):856–63.
14. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 1 maggio 2019;4(5): e229–44.
15. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 17 ottobre 2018;44(6):1195–203.
16. Selten JP, van der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies. *Psychol Med*. 50(2):303–13.
17. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–95.
18. Patel PK, Leathem LD, Currin DL, Karlsgodt KH. Adolescent Neurodevelopment and Vulnerability to Psychosis. *Biol Psychiatry*. 15 gennaio 2021;89(2):184–93.
19. Jester DJ, Thomas ML, Sturm ET, Harvey PD, Keshavan M, Davis BJ, et al. Review of Major Social Determinants of Health in Schizophrenia-Spectrum Psychotic Disorders: I. Clinical Outcomes. *Schizophr Bull*. 4 luglio 2023;49(4):837–50.
20. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 24 luglio 2014;511(7510):421–7.
21. Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, Okewole A, Arsalan A, Kowalec K. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med*. ottobre 2021;51(13):2168–77.
22. Pepper E, G. Cardno A. Genetics of Schizophrenia and other Psychotic Disorders. *Curr Psychiatry Rev*. 1 maggio 2014;10(2):133–42.
23. Wirgenes KV, Smeland OB, Andreassen OA. Chapter 3 - Genetics of psychotic disorders with focus on early-onset psychosis. In: Agartz I, Smelror RE, curatori. *Adolescent Psychosis [Internet]*. Academic Press; 2023 [citato 15 giugno 2024]. p. 51–80. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323898324000056>
24. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes*. 23 novembre 2021;12(12):1850.

25. Chou IJ, Kuo CF, Huang YS, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophr Bull.* settembre 2017;43(5):1070–8.
26. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(10):100.
27. Zwicker A, Denovan-Wright EM, Uher R. Gene–environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol Med.* settembre 2018;48(12):1925–36.
28. Bartlett JD. Screening for Childhood Adversity: Contemporary Challenges and Recommendations. *Advers Resil Sci.* 1 marzo 2020;1(1):65–79.
29. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet.* maggio 2014;383(9929):1677–87.
30. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychol Rev.* 1997;104(4):667–85.
31. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci Biobehav Rev.* febbraio 2017;73:191–218.
32. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D’Albenzio A, et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* febbraio 2010;116(2–3):234–42.
33. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, et al. Increased Stress-Induced Dopamine Release in Psychosis. *Biol Psychiatry.* 15 marzo 2012;71(6):561–7.
34. Egerton A, Howes OD, Houle S, McKenzie K, Valmaggia LR, Bagby MR, et al. Elevated Striatal Dopamine Function in Immigrants and Their Children: A Risk Mechanism for Psychosis. *Schizophr Bull.* 1 marzo 2017;43(2):293–301.
35. Oswald LM, Wand GS, Kuwabara H, Wong DF, Zhu S, Brasic JR. History of Childhood Adversity is Positively Associated with Ventral Striatal Dopamine Responses to Amphetamine. *Psychopharmacology (Berl).* giugno 2014;231(12):2417–33.
36. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography

- Study Using [11C] Raclopride. *J Neurosci*. 17 marzo 2004;24(11):2825–31.
37. Fani-Molky P, Bradley J, Cooper MS. Glucocorticoid-Induced Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. aprile 2023;33(3):78–90.
38. Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginestet C, McCutcheon R, Brugger S, et al. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 21 maggio 2020;3(5): e204693.
39. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4–6):365–84.
40. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. febbraio 2015;29(2):97–115.
41. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. dicembre 2016;21(12):1696–709.
42. McCleery A, Nuechterlein KH. Cognitive impairment in psychotic illness: prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 30 settembre 2019;21(3):239–48.
43. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. ottobre 2013;70(10):1107–12.
44. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*. dicembre 2018;28(4):509–33.
45. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 ottobre 2022;272(7):1139–55.
46. Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, Nissen C. Sleep, insomnia and mental health. *J Sleep Res*. 2022;31(4): e13628.
47. Khokhar JY, Dwiel L, Henricks A, Doucette WT, Green AI. The Link Between Schizophrenia and Substance Use Disorder: A Unifying Hypothesis. *Schizophr Res*. aprile 2018; 194:78–85.
48. Uptegrove R, Birchwood M, Ross K, Brunett K, McCollum R, Jones L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. settembre 2010;122(3):211–8.

49. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Zandio M, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophr Res.* marzo 2011;126(1–3):28–35.
50. Aj M, D V, K S, R van W, W Y, M DH. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. marzo 2013 [citato 13 giugno 2024];39(2). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207632/>
51. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs.* 1 ottobre 2015;29(10):819–32.
52. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Mex).* 10 luglio 2019;55(7):361.
53. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry.* giugno 2022;21(2):248–71.
54. McGinty J, Sayeed Haque M, Upthegrove R. Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* maggio 2018; 195:58–66.
55. Álvarez A, Guàrdia A, González-Rodríguez A, Betriu M, Palao D, Monreal JA, et al. A systematic review and meta-analysis of suicidality in psychotic disorders: Stratified analyses by psychotic subtypes, clinical setting and geographical region. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 dicembre 2022; 143:104964.
56. Barbeito S, Vega P, Sánchez-Gutiérrez T, Becerra JA, González-Pinto A, Calvo A. A systematic review of suicide and suicide attempts in adolescents with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 1 settembre 2021; 235:80–90.
57. Salazar De Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical Validity of *DSM-5* Attenuated Psychosis Syndrome: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *JAMA Psychiatry.* 1 marzo 2020;77(3):311.
58. Addington J, Farris M, Devoe D, Metzack P. Progression from being at-risk to psychosis: next steps. *NPJ Schizophr.* 5 ottobre 2020; 6:27.
59. Addington J, Addington D, Abidi S, Raedler T, Remington G. Canadian Treatment Guidelines for Individuals at Clinical High Risk of Psychosis. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* settembre 2017;62(9):656–61.

60. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, et al. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*. 1 luglio 2020;77(7):755–65.
61. Addington J, Liu L, Buchy L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. *J Nerv Ment Dis*. maggio 2015;203(5):328–35.
62. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J, Bonoldi I, Arienti V, Besana F, et al. Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 settembre 2021;78(9):970–8.
63. Mei C, Van Der Gaag M, Nelson B, Smit F, Yuen HP, Berger M, et al. Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. giugno 2021; 86:102005.
64. McGorry PD, Mei C, Hartmann J, Yung AR, Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 1 febbraio 2021;228:344–56.
65. Davies C, Radua J, Cipriani A, Stahl D, Provenzani U, McGuire P, et al. Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 12 giugno 2018; 9:187.
66. Antipsychotics are related to psychometric conversion to psychosis in ultra-high-risk youth - Preti - 2022 - Early Intervention in Psychiatry - Wiley Online Library [Internet]. [citato 15 giugno 2024]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eip.13158>
67. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom*. 2017;86(4):189–219.
68. Raballo A, Poletti M, Preti A. Meta-analyzing the prevalence and prognostic effect of antipsychotic exposure in clinical high-risk (CHR): when things are not what they seem. *Psychol Med*. dicembre 2020;50(16):2673–81.
69. Zheng Y, Xu T, Zhu Y, Li C, Wang J, Livingstone S, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Prodromal Stage of Psychosis—Outcomes for Transition, Functioning, Distress, and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1 gennaio 2022;48(1):8–19.

70. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. marzo 2015;30(3):388–404.
71. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev*. maggio 2007;27(4):409–24.
72. Kramer I, Simons CJP, Wigman JTW, Collip D, Jacobs N, Derom C, et al. Time-lagged moment-to-moment interplay between negative affect and paranoia: new insights in the affective pathway to psychosis. *Schizophr Bull*. marzo 2014;40(2):278–86.
73. Smeland OB, Bahrami S, Frei O, Shadrin A, O'Connell K, Savage J, et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry*. aprile 2020;25(4):844–53.
74. Cardno AG, Owen MJ. Genetic Relationships Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *Schizophr Bull*. 1 maggio 2014;40(3):504–15.
75. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. marzo 2020;25(3):544–59.
76. Bergen AH van, Verkooijen S, Vreeker A, Abramovic L, Hillegers MH, Spijker AT, et al. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychol Med*. settembre 2019;49(12):2036–48.
77. Aminoff SR, Onyeka IN, Ødegaard M, Simonsen C, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. ottobre 2022;52(13):2413–25.
78. Dold M, Bartova L, Kautzky A, Porcelli S, Montgomery S, Zohar J, et al. Psychotic Features in Patients With Major Depressive Disorder: A Report From the European Group for the Study of Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 15 gennaio 2019;80(1):16309.
79. Florentin S, Reuveni I, Rosca P, Zwi-Ran SR, Neumark Y. Schizophrenia or schizoaffective disorder? A 50-year assessment of diagnostic stability based on a national case registry. *Schizophr Res*. 1 febbraio 2023; 252:110–7.
80. Santelmann H, Franklin J, Bußhoff J, Baethge C. Diagnostic shift in patients diagnosed with schizoaffective disorder: a systematic review and meta-analysis of rediagnosis studies. *Bipolar Disord*. maggio 2016;18(3):233–46.

81. Baryshnikov I, Sund R, Marttunen M, Svirskis T, Partonen T, Pirkola S, et al. Diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder, schizophrenia, or schizoaffective disorder: A nationwide prospective 15-year register study on 43 495 inpatients. *Bipolar Disord*. 2020;22(6):582–92.
82. Case series of diagnostic shift from bipolar disorder to schizoaffective disorder: *Nordic Journal of Psychiatry*: Vol 72, No 3 [Internet]. [citato 16 giugno 2024]. Disponibile su: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039488.2017.1411524>
83. Musliner KL, Østergaard SD. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):422–32.
84. Livingstone K, Harper S, Gillanders D. An exploration of emotion regulation in psychosis. *Clin Psychol Psychother*. settembre 2009;16(5):418–30.
85. Ludwig L, Werner D, Lincoln TM. The relevance of cognitive emotion regulation to psychotic symptoms – A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 1 agosto 2019; 72:101746.
86. Spidel A, Lecomte T, Kealy D, Daigneault I. Acceptance and commitment therapy for psychosis and trauma: Improvement in psychiatric symptoms, emotion regulation, and treatment compliance following a brief group intervention. *Psychol Psychother Theory Res Pract*. 2018;91(2):248–61.
87. Louise S, Fitzpatrick M, Strauss C, Rossell SL, Thomas N. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: Our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr Res*. 1 febbraio 2018; 192:57–63.
88. Opoka SM, Ludwig L, Lincoln TM. A Systematic Review of Trials Targeting Depression and Anxiety in Patients With Delusions. *Z Für Psychol*. luglio 2018;226(3):142–51.
89. Liu J, Chan TCT, Chong SA, Subramaniam M, Mahendran R. Impact of emotion dysregulation and cognitive insight on psychotic and depressive symptoms during the early course of schizophrenia spectrum disorders. *Early Interv Psychiatry*. dicembre 2020;14(6):691–7.
90. Turner S, Harvey C, Hayes L, Castle D, Galletly C, Sweeney S, et al. Childhood adversity and clinical and psychosocial outcomes in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. gennaio 2020;29: e78.
91. Sideli L, Murray RM, Schimmenti A, Corso M, Barbera DL, Trotta A, et al. Childhood adversity and psychosis: a systematic review of bio-

psycho-social mediators and moderators. *Psychol Med.* agosto 2020;50(11):1761–82.

92. Pastore A, de Girolamo G, Tafuri S, Tomasicchio A, Margari F. Traumatic experiences in childhood and adolescence: a meta-analysis of prospective studies assessing risk for psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1 febbraio 2022;31(2):215–28.

93. Miu AC, Szentágotai-Táatar A, Balázsi R, Nechita D, Bunea I, Pollak SD. Emotion regulation as mediator between childhood adversity and psychopathology: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 1 aprile 2022; 93:102141.

94. Paulus FW, Ohmann S, Möhler E, Plener P, Popow C. Emotional Dysregulation in Children and Adolescents With Psychiatric Disorders. A Narrative Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 25 ottobre 2021 [citato 18 giugno 2024];12. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.628252/full>

95. Rosenfield PJ, Jiang D, Pauselli L. Childhood adversity and psychotic disorders: Epidemiological evidence, theoretical models and clinical considerations. *Schizophr Res.* 1 settembre 2022; 247:55–66.

96. Lincoln TM, Marin N, Jaya ES. Childhood trauma and psychotic experiences in a general population sample: A prospective study on the mediating role of emotion regulation. *Eur Psychiatry.* maggio 2017; 42:111–9.

97. Pries LK, Klingenberg B, Menne-Lothmann C, Decoster J, van Winkel R, Collip D, et al. Polygenic liability for schizophrenia and childhood adversity influences daily-life emotion dysregulation and psychosis proneness. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(5):465–75.

98. Klippel A, Schick A, Myin-Germeys I, Rauschenberg C, Vaessen T, Reininghaus U. Modelling the temporal interplay between stress and affective disturbances in pathways to psychosis: an experience sampling study. *Psychol Med.* ottobre 2022;52(13):2776–85.

99. Nowak U, Krkovic K, Kammerer MK, Lincoln TM. Pinpointing affective disturbances in psychosis: A comparison of temporal affect dynamics in individuals with psychotic disorders, individuals with attenuated psychotic symptoms, and clinical and healthy controls. *J Psychiatr Res.* settembre 2022; 153:260–8.

100. Kramer IMA, Simons CJP, Myin-Germeys I, Jacobs N, Derom C, Thiery E, et al. Evidence that genes for depression impact on the pathway from trauma to psychotic-like symptoms by occasioning emotional dysregulation. *Psychol Med.* febbraio 2012;42(2):283–94.

101. Os J van, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* febbraio 2009;39(2):179–95.
102. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry.* 2016;15(2):118–24.
103. Hinterbuchinger B, Mossaheb N. Psychotic-Like Experiences: A Challenge in Definition and Assessment. *Front Psychiatry.* 29 marzo 2021; 12:582392.
104. Lee KW, Chan KW, Chang WC, Lee EHM, Hui CLM, Chen EYH. A systematic review on definitions and assessments of psychotic-like experiences. *Early Interv Psychiatry.* 2016;10(1):3–16.
105. Van Der Steen Y, Myin-Germeys I, Van Nierop M, Ten Have M, De Graaf R, Van Dorsselaer S, et al. ‘False-positive’ self-reported psychotic experiences in the general population: an investigation of outcome, predictive factors and clinical relevance. *Epidemiol Psychiatr Sci.* ottobre 2019;28(5):532–43.
106. Gutteridge TP, Lang CP, Turner AM, Jacobs BW, Laurens KR. Criterion validity of the Psychotic-Like Experiences Questionnaire for Children (PLEQ-C). *Schizophr Res.* 1 giugno 2020; 220:78–84.
107. Gundersen SV, Goodman R, Clemmensen L, Rimvall MK, Munkholm A, Rask CU, et al. Concordance of child self-reported psychotic experiences with interview- and observer-based psychotic experiences. *Early Interv Psychiatry.* giugno 2019;13(3):619–26.
108. Clauss JA, Foo CYS, Leonard CJ, Dokholyan KN, Cather C, Holt DJ. Screening for psychotic experiences and psychotic disorders in general psychiatric settings: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 15 aprile 2024;2024.04.14.24305796.
109. Staines L, Healy C, Murphy F, Byrne J, Murphy J, Kelleher I, et al. Incidence and Persistence of Psychotic Experiences in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 4 luglio 2023;49(4):1007–21.
110. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31 261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry.* 1 luglio 2015;72(7):697–705.
111. Knight C, Russo D, Stochl J, Croudace T, Fowler D, Grey N, et al. Prevalence of and recovery from common mental disorder including psychotic experiences in the UK Primary Care Improving Access to

Psychological Therapies (IAPT) Programme. *J Affect Disord.* 1 luglio 2020; 272:84–90.

112. Barkhuizen W, Pain O, Dudbridge F, Ronald A. Genetic overlap between psychotic experiences in the community across age and with psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 9 marzo 2020;10(1):1–12.

113. Staines L, Healy C, Coughlan H, Clarke M, Kelleher I, Cotter D, et al. Psychotic experiences in the general population, a review; definition, risk factors, outcomes and interventions. *Psychol Med.* novembre 2022;52(15):3297–308.

114. Livet A, Navarri X, Potvin S, Conrod P. Cognitive biases in individuals with psychotic-like experiences: A systematic review and a meta-analysis. *Schizophr Res.* 1 agosto 2020; 222:10–22.

115. Gin K, Stewart C, Jolley S. A systematic literature review of childhood externalizing psychopathology and later psychotic symptoms. *Clin Psychol Psychother.* gennaio 2021;28(1):56–78.

116. Healy C, Brannigan R, Dooley N, Coughlan H, Clarke M, Kelleher I, et al. Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* luglio 2019;49(10):1589–99.

117. Yang XH, Zhang J wen, Li Y, Zhou L, Sun M. Psychotic-like experiences as a co-occurring psychopathological indicator of multi-dimensional affective symptoms: Findings from a cross-sectional survey among college students. *J Affect Disord.* febbraio 2023; 323:33–9.

118. Yates K, Lång U, Cederlöf M, Boland F, Taylor P, Cannon M, et al. Association of Psychotic Experiences With Subsequent Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicide Deaths: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Population Studies. *JAMA Psychiatry.* 1 febbraio 2019;76(2):180.

119. Hielscher E, Connell M, Lawrence D, Zubrick SR, Hafekost J, Scott JG. Association between psychotic experiences and non-accidental self-injury: results from a nationally representative survey of adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* marzo 2019;54(3):321–30.

120. Rimvall MK, Jespersen CP, Clemmensen L, Munkholm A, Skovgaard AM, Verhulst F, et al. Psychotic experiences are associated with health anxiety and functional somatic symptoms in preadolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* maggio 2019;60(5):524–32.

121. Dolphin L, Dooley B, Fitzgerald A. Prevalence and correlates of psychotic like experiences in a nationally representative community sample of adolescents in Ireland. *Schizophr Res.* dicembre 2015;169(1–3):241–7.

122. Steenkamp LR, Bolhuis K, Blanken LME, Luijk MPCM, Hillegers MHJ, Kushner SA, et al. Psychotic experiences and future school performance in childhood: a population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. marzo 2021;62(3):357–65.
123. Calkins ME, Moore TM, Satterthwaite TD, Wolf DH, Turetsky BI, Roalf DR, et al. Persistence of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: a prospective two-year follow-up. *World Psychiatry*. febbraio 2017;16(1):62–76.
124. Oh H, Karcher NR, Soffer-Dudek N, Koyanagi A, Besecker M, DeVlyder JE. Distress related to psychotic experiences: Enhancing the world health organization composite international diagnostic interview psychosis screen. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2024;33(1): e1977.
125. Psychotic experiences and psychological distress predict contemporaneous and future non-suicidal self-injury and suicide attempts in a sample of Australian school-based adolescents | *Psychological Medicine* | Cambridge Core [Internet]. [citato 18 giugno 2024]. Disponibile su: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/psychotic-experiences-and-psychological-distress-predict-contemporaneous-and-future-nonsuicidal-selfinjury-and-suicide-attempts-in-a-sample-of-australian-schoolbased-adolescents/5ABAF9DA29C6E04967624B45A3976F44>
126. Osborne KJ, Willroth EC, DeVlyder JE, Mittal VA, Hilimire MR. Investigating the association between emotion regulation and distress in adults with psychotic-like experiences. *Psychiatry Res*. 2017; 256:66–70.
127. Nardelli C, Bonanno GA, Chen S, Bortolon C. Emotion regulation flexibility and psychosis: A longitudinal study disentangling components of flexibility in psychosis-proneness. *Br J Clin Psychol*. 2024;63(1):54–72.
128. Bonanno GA, Burton CL. Regulatory Flexibility: An Individual Differences Perspective on Coping and Emotion Regulation. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. novembre 2013;8(6):591–612.
129. Bordin IA, Rocha MM, Paula CS, Teixeira MCTV, Achenbach TM, Rescorla LA, et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. *Cad Saude Publica*. gennaio 2013;29(1):13–28.
130. Garralda ME, Yates P, Higginson I. Child and adolescent mental health service use: HoNOSCA as an outcome measure. *Br J Psychiatry*. luglio 2000;177(1):52–8.
131. Bae Y. Test Review: Children's Depression Inventory 2 (CDI 2). *J Psychoeduc Assess*. 1 giugno 2012;30(3):304–8.

132. MASC 2 - Multidimensional Anxiety Scale for Children [Internet]. [citato 27 giugno 2024]. Disponibile su: <https://www.hogrefe.it/catalogo/test/bambini-e-adolescenti/esordi-psicopatologici/masc-2-multidimensional-anxiety-scale-children-second-edition/>
133. Parker J, Bagby R, Taylor G, Endler N, Schmitz P. Factorial validity of the Twenty-item Toronto Alexithymia Scale. *Eur J Personal.* 1 ottobre 1993; 7:221–32.
134. Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personal Individ Differ.* 1 ottobre 2009;47(5):385–95.
135. Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Cannon M. Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. *Schizophr Bull.* marzo 2011;37(2):362–9.
136. Salcedo S, Rizvi SH, Freeman LK, Youngstrom JK, Findling RL, Youngstrom EA. Diagnostic efficiency of the CBCL thought problems and DSM-oriented psychotic symptoms scales for pediatric psychotic symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1 novembre 2018;27(11):1491–8.
137. de Jong Y, Boon AE, Gouw D, van der Gaag M, Mulder CL. Improving screening methods for psychosis in an adolescent help-seeking population using the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Youth Self Report (YSR) versus the Prodromal Questionnaire -16 items version (PQ-16). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 31 marzo 2022;16(1):25.
138. Thompson EC, Visser KF, Schiffman J, Spirito A, Hunt J, Wolff JC. Preliminary evidence supporting the practice of psychosis-risk screening within an inpatient psychiatric setting serving adolescents. *Psychiatry Res.* 1 gennaio 2022;307:114322.
139. Genova AD, Rinaldi O, Tomassini A, Stratta P, Marinelli M, Aniello M, et al. Studio dell'impulsività in una popolazione affetta da disturbo dell'umore. *Off J Ital Soc Psychopathol* [Internet]. 1 settembre 2004 [citato 2 luglio 2024]; Disponibile su: <https://old.jpsychopathol.it/article/studio-dellimpulsivita-in-una-popolazione-affetta-da-disturbo-dellumore/>
140. Iskric A, Ceniti AK, Bergmans Y, McInerney S, Rizvi SJ. Alexithymia and self-harm: A review of nonsuicidal self-injury, suicidal ideation, and suicide attempts. *Psychiatry Res.* 1 giugno 2020;288:112920.