



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile

Direttrice: Prof.ssa Michela Gatta

TESI DI LAUREA

Esperienze psicotiche e disturbi del sonno in età evolutiva: studio clinico retrospettivo in pazienti neuropsichiatrici ricoverati dal 2020 al 2025

Relatrice: Prof.ssa Michela Gatta

Correlatrice: Dott.ssa Alessia Raffagnato

Laureanda: Veronica Orsili

Matricola: 2020145

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
1.1 Le esperienze psicotiche subcliniche (PLE)	5
1.1.1 L'evoluzione storica della psicosi	5
1.1.2 Inquadramento nosografico dei disturbi psicotici e degli stati ad alto rischio clinico: dalla classificazione alla valutazione	11
1.1.3 Definizione, inquadramento concettuale ed epidemiologia	18
1.1.4 Strumenti di assessment e screening	21
1.1.5 Determinanti genetici, neurobiologici e ambientali nel continuum delle esperienze psicotiche.....	24
1.2 Disturbi del sonno	39
1.2.1 Funzioni fisiologiche del sonno	39
1.2.2 Inquadramento nosografico dei disturbi del sonno nei sistemi classificatori DSM-5-TR e ICD-11	42
1.3 Disturbi del sonno e PLEs: correlati clinici e dimensionali.....	43
SCOPO DELLO STUDIO	49
MATERIALI E METODI	51
3.1 Disegno dello studio	51
3.2 Partecipanti	51
3.3 Modalità di estrazione dei dati.....	51
3.4 Variabili selezionate	52
3.5 Strumenti diagnostici	54
3.6 Analisi statistica dei dati	58
RISULTATI	61
4.1 Analisi descrittive del campione.....	61
4.1.1 Caratteristiche anagrafiche e socio-demografiche	61

4.1.2 Caratteristiche clinico-diagnostiche.....	65
4.1.3 Caratteristiche terapeutiche e indicazioni post-dimissione.....	69
4.2 Rilevazione e caratteristiche delle esperienze psicotiche	70
4.3 Confronti tra gruppi clinici (PLE–, PLE+, Psicosi) su variabili sociodemografiche, cliniche e comportamentali	72
4.4 Disturbi del sonno: analisi descrittive e associazioni con variabili cliniche e comportamentali	78
4.5 Rilevazione e caratteristiche dei disturbi del sonno nel gruppo con esperienze psicotiche subcliniche (PLE+).....	82
DISCUSSIONE.....	97
5.1 LIMITI.....	108
5.2 IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE	110
CONCLUSIONI.....	113
BIBLIOGRAFIA.....	115

ABSTRACT

Introduzione. Le esperienze psicotiche (Psychotic-Like Experiences, PLEs) sono manifestazioni subcliniche che si verificano in assenza di malattia conclamata e risultano particolarmente frequenti nella popolazione generale, soprattutto durante l'età evolutiva. Queste possono essere collocate al confine inferiore del continuum psicotico, tra esperienza ordinaria e psicosi conclamata, con una prevalenza significativamente ancor più elevata nei campioni clinici. Tra i fattori ambientali modificabili associati alle PLE, i disturbi del sonno hanno acquisito crescente rilievo in letteratura, in ragione della loro possibile relazione bidirezionale con le esperienze psicotiche e del loro impatto sulla regolazione emotiva. La frammentazione cronica del sonno sembrerebbe compromettere l'integrità dei circuiti talamo-corticali, alterando i meccanismi di filtraggio sensoriale, e ridurre il controllo top-down prefrontale sull'amigdala, favorendo processi di attribuzione aberrante della salienza. A livello neurobiologico, tali alterazioni sono state associate a molteplici meccanismi patofisiologici, tra cui la disregolazione del sistema dopaminergico striatale e i processi di neuroinfiammazione cronica.

Obiettivi. Il presente studio si propone di descrivere la prevalenza e le caratteristiche delle PLE in un campione di pazienti neuropsichiatrici alla prima ospedalizzazione, di esplorare l'associazione tra disturbi del sonno ed esperienze psicotiche subcliniche, e di valutare il ruolo predittivo dei disturbi del sonno sulla disregolazione emotiva e sui comportamenti autolesivi e suicidari.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio monocentrico osservazionale retrospettivo su 487 soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni, ricoverati per la prima volta presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra gennaio 2020 e dicembre 2025. Le PLE sono state identificate attraverso tre item dello YSR e della CBCL: item 34 ("sentirsi perseguitati"), item 40 ("dispercezioni uditive") e item 70 ("dispercezioni visive"). Le alterazioni del sonno sono state indagate attraverso gli item 47 ("ha incubi"), 76 ("dorme meno della maggior parte dei bambini"), 77 ("dorme di più della maggior

parte dei bambini durante il giorno e/o la notte”) e 100 (“ha disturbi del sonno”) dei medesimi strumenti.

I partecipanti sono stati classificati in tre gruppi: PLE- (n = 141), PLE+ (n = 303) e disturbo psicotico diagnosticato (n = 27); i soggetti che non soddisfacevano i criteri per l'inclusione in uno di questi tre gruppi sono stati esclusi dall'analisi. Le analisi statistiche hanno incluso test χ^2 , Kruskal-Wallis con confronti post-hoc DSCF, correlazioni di Spearman, t-test di Welch e modelli di regressione lineare multipla.

Risultati. Le PLE sono risultate presenti nel 64,3% del campione alla valutazione combinata YSR/CBCL. Il gruppo PLE+ ha mostrato una maggiore frequenza di ideazione suicidaria (59,9%), tentativo di suicidio (28,3%) e autolesionismo non suicidario (48,6%) rispetto al gruppo PLE-. I disturbi del sonno sono risultati significativamente associati all'appartenenza al gruppo clinico in tutti gli item della YSR e della CBCL materna. Nel gruppo PLE+, l'intensità media dei disturbi del sonno ha mostrato una correlazione positiva e significativa con le PLE alla YSR ($\rho = 0,364$; $p < .001$) e alla CBCL materna ($\rho = 0,168$; $p = .011$). L'ipersonnia (item 77) è risultata il disturbo del sonno più coerentemente associato all'intero spettro dei comportamenti autolesivi e suicidari, mentre gli incubi (item 47) hanno mostrato un'associazione selettiva con la sola ideazione suicidaria. I modelli di regressione hanno confermato il contributo predittivo indipendente dei disturbi del sonno sulla disregolazione emotiva ($\beta = 0,229$ nel modello 1; $\beta = 0,243$ nel modello 2), al di sopra di variabili sociodemografiche e anamnestiche.

Conclusioni. I risultati confermano la rilevanza clinica delle PLE come fenomeno transdiagnostico ad elevata compromissione psicopatologica in età evolutiva. I disturbi del sonno si configurano come predittori indipendenti della disregolazione emotiva e marcatori di rischio per i comportamenti autolesivi e suicidari nei soggetti con PLE, sottolineando la necessità di una loro valutazione sistematica nella pratica clinica neuropsichiatrica infantile. Studi longitudinali futuri potranno chiarire la direzionalità delle associazioni osservate e supportare lo sviluppo di strategie di intervento preventivo mirate.

INTRODUZIONE

Nel corso della nosografia psichiatrica, il concetto di psicosi ha subito una profonda metamorfosi. Originariamente riferito in senso ampio alle manifestazioni mentali delle malattie nervose, è poi divenuto oggetto di un acceso dibattito tra modelli biologici, fenomenologici e dimensionali, che ne hanno progressivamente ridefinito i confini concettuali e diagnostici. Negli ultimi decenni, in particolare, ha assunto crescente rilievo la lettura dimensionale del fenomeno psicotico: identificare, diagnosticare e trattare precocemente queste manifestazioni consente di modificarne la traiettoria prognostica. Pertanto, sono state progressivamente individuate condizioni nosografiche di confine, volte a riconoscere i soggetti ad elevato rischio clinico di evolvere verso quadri psicotici conclamati.

Lungo questo continuum, la fenomenologia psicotica non riguarda esclusivamente i soggetti già afferenti ai servizi di salute mentale (help-seeking), ma si estende dalla popolazione generale fino alla malattia conclamata, configurando uno spettro di gravità clinica estremamente ampio. Perciò, assume rilevanza il concetto di Psychotic-Like Experiences (PLE), ovvero condizioni subcliniche che condividono la fenomenologia dei sintomi psicotici positivi — allucinazioni, idee deliranti, disturbi soggettivi del pensiero — pur presentandosi, nella maggior parte dei casi, in assenza di un disturbo psicotico diagnosticabile.

L'eziologia delle PLE è multifattoriale e riconosce una predisposizione genetica che, modulata dall'influsso di fattori ambientali, si declina in molteplici manifestazioni cliniche. Tra questi fattori, gli eventi traumatici, le condizioni socio-abitative, la storia migratoria e l'uso di sostanze ed alcol risultano in grado di condizionare in maniera significativa la traiettoria evolutiva del fenomeno. Il substrato genetico e il quadro neuroinfiammatorio ad esso correlato si riflettono, a livello neurobiologico, in modificazioni della sostanza grigia, della sostanza bianca e, soprattutto, delle reti neurali associative. Il periodo adolescenziale si configura, in questo senso, come una finestra di particolare vulnerabilità, in ragione dell'intenso pruning sinaptico e delle profonde modificazioni neurobiologiche in corso, rappresentando non a caso la fase della vita in cui si osserva il tasso più elevato di insorgenza di esperienze psicotiche.

Alla luce della crescente attenzione rivolta ai fattori ambientali modificabili coinvolti nello sviluppo delle esperienze psicotiche, il ritmo sonno-veglia ha

progressivamente acquisito un ruolo di particolare interesse nella letteratura scientifica. Alterazioni della quantità, della qualità e della continuità del sonno si associano, infatti, a compromissioni del funzionamento cognitivo, emotivo e sociale, con ripercussioni sulla regolazione affettiva, sulla salute fisica generale e sulle capacità attentive e mnestiche. Data l'elevata prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione generale, la letteratura ha progressivamente riconosciuto l'esistenza di una relazione complessa e potenzialmente bidirezionale tra le due dimensioni. In particolare, l'insonnia, gli incubi e la frammentazione del sonno sembrano aumentare il rischio e la gravità delle esperienze psicotiche subcliniche. Specularmente, la presenza di pensieri persecutori, anomalie percettive e una maggiore reattività emotiva potrebbero contribuire al mantenimento delle difficoltà del sonno, in un circolo potenzialmente autoalimentantesi.

Tra i meccanismi mediatori proposti, un ruolo centrale sembra essere svolto dalla disregolazione del sistema dopaminergico, significativamente alterata dalla privazione del sonno, dalla riduzione della capacità di reality-testing associata alla carenza di sonno REM, e da stati persistenti di iperarousal legati all'iperattivazione del sistema di minaccia. Questi meccanismi, comuni a entrambi i fenomeni, potrebbero contribuire a mantenere e amplificare sia le difficoltà del sonno che le esperienze psicotiche subcliniche.

Alla luce di queste premesse, il presente lavoro si propone di approfondire il fenomeno delle esperienze psicotiche lungo il suo continuum fenomenologico. È stato indagato il ruolo dei disturbi del sonno quale fattore ambientale modificabile, potenzialmente connesso in maniera bidirezionale al continuum psicotico. L'indagine si è focalizzata sull'associazione tra la presenza di disturbi del sonno e il rischio clinico nei soggetti con esperienze psicotiche subcliniche (PLE+), sia in termini di compromissione psicopatologica generale sia di comportamenti autolesivi e suicidari, oltre che sulla determinazione del valore predittivo rispetto alla disregolazione emotiva, al netto di altre variabili sociodemografiche e cliniche considerate. La disregolazione emotiva, in linea con quanto riportato in letteratura, sembra infatti rappresentare un costrutto trasversale in grado di fungere da elemento di collegamento tra le diverse dimensioni psicopatologiche indagate.

1.1 Le esperienze psicotiche subcliniche (PLE)

1.1.1 L'evoluzione storica della psicosi

Nel 1769 il medico scozzese Cullen introdusse il termine *neurosis* ("nevrosi") per designare una vasta categoria di malattie attribuite a un'alterazione del sistema nervoso, caratterizzate dall'assenza di lesioni organiche evidenti e di febbre. Le nevrosi comprendevano condizioni che successivamente sarebbero state distinte come neurologiche e psichiatriche [1].

Nel 1841, Carl Friedrich Canstatt coniò il termine *Psychosen* ("psicosi"), utilizzandolo come sinonimo di "nevrosi psichica", per indicare le manifestazioni prevalentemente mentali e distinguerle da quelle con espressione principalmente neurologica. Tuttavia, fu Ernst von Feuchtersleben, nel 1845, a emancipare il termine psicosi dalla sua subordinazione alla cornice nosografica delle nevrosi, conferendogli autonomia concettuale. Adottando una prospettiva olistica e antropofilosofica, Feuchtersleben interpretò la psicosi come una malattia della personalità nel suo insieme e non, come nel caso delle nevrosi, il coinvolgimento circoscritto di una sola facoltà psichica. Rifiutando la netta dicotomia tra cause somatiche e mentali, egli propose un'unità inscindibile dell'individuo e del suo rapporto con la realtà, riconoscendo nelle psicosi una disgregazione che investe trasversalmente le dimensioni dell'intelletto, dell'affettività e della volontà [2].

Sulla linea delle intuizioni di Joseph Guislain, il quale aveva ricondotto tutte le forme di alienazione mentale a un nucleo affettivo primario, la *phrénalgie*, lo psichiatra tedesco Ernst Albrecht von Zeller formalizzò il concetto di *Einheitspsychose*, psicosi unitaria. Secondo questa prospettiva, le diverse manifestazioni cliniche rappresentano stadi successivi di uno stesso processo patologico che, originando dagli stati affettivi della melanconia, progredisce verso forme più gravi di allucinazione e confusione, fino a culminare nel decadimento finale della demenza [3].

All'interno di questo paradigma, Flemming adottò una prospettiva clinica-descrittiva mentre Griesinger elevò tale principio a fondamento del determinismo biologico della psiche, riconducendo ogni manifestazione psichiatrica a un'alterazione dello stato organico cerebrale. Egli identificò nella psicosi unitaria l'espressione clinica di un unico processo patologico che evolve necessariamente da stadi irritativi, caratterizzate da eccitamento affettivo (mania, melanconia), a fasi

degenerative, con perdita delle funzioni psichiche superiori (confusione, demenza), pur ammettendo l'impossibilità tecnica dell'epoca di individuare lesioni anatomiche specifiche per ogni vissuto soggettivo. Nondimeno, riconobbe un'importante eccezione nel *Verrücktheit*, pensiero paranoide, in cui il delirio non emerge come stadio terminale di un decadimento affettivo, ma si configura come una forma di psicosi primaria e intellettivamente strutturata, capace di mantenere una propria stabilità cronica al di fuori della tipica sequenza evolutiva verso la demenza.

Nel 1893 Paul Julius Möbius, introdusse la distinzione tra psicosi endogene, causate da predisposizioni innate o ereditarie, ed esogene, scatenate da agenti esterni come tossine o traumi. Le prime rimandavano a una vulnerabilità costituzionale ipotetica, mentre per le psicosi esogene l'agente causale era facilmente identificabile.

Karl Bonhoeffer riprese la distinzione di Möbius, teorizzando i "tipi di reazione esogena", dimostrando come il cervello risponda a insulti organici diversi con una gamma limitata e aspecifica di manifestazioni psicotiche (come il delirium). In questo caso, la somatogenesi si manifesta come una risposta uniforme del cervello a insulti eterogenei, mentre nelle psicosi endogene riflette un legame intrinseco e specifico tra un processo morboso interno e il suo decorso clinico [2]. Nelle psicosi esogene la somatogenesi appare come un'evidenza clinica diretta, mentre nelle psicosi endogene assume lo statuto di un'ipotesi metodologica, in assenza di una verifica biologica definitiva.

Contemporaneamente Kraepelin introdusse un sistema dicotomico che emerse pragmaticamente dalla pratica clinica, dividendo la psicosi maniaco-depressiva dalle forme di dementia praecox. Secondo lo psichiatra tedesco, la psicosi maniaco-depressiva raggruppava i disturbi dell'affettività caratterizzati da un andamento ciclico e una completa reversibilità dei sintomi fino alla remissione, preservando l'integrità psichica del soggetto tra un episodio e l'altro. Fu proprio la natura ciclica di alcuni stati apparentemente opposti, come la mania o la melanconia, a divenire un criterio discriminante per una prognosi favorevole, contrapposta alla staticità distruttiva del decadimento intellettuale della dementia praecox. Quest'ultima, collocata all'estremo opposto, colpisce le funzioni intellettive e volitive in maniera lineare, conducendo a un deterioramento irreversibile della personalità e della struttura mentale. Accentuando l'importanza dell'esito terminale, Kraepelin catalogò sotto questo unico quadro clinico

l'ebefrenia di Hecker, la catatonica di Kahlbaum e la Dementia Paranoides, tanto che nel DSM-I (1952) le forme cliniche della schizofrenia vennero riprese come "reazioni schizofreniche", semplice, ebefrenica, catatonica e paranoide [4].

Similmente a quanto accadde nel pensiero di Griesinger, anche nella dicotomia kraepeliniana il fenomeno paranoide si rivelò irriducibile a un'unica categoria. Kraepelin operò una scissione del suo ampio concetto di *Verrücktheit*, distinguendo la *dementia paranoides* — caratterizzata da deliri bizzarri e disorganizzati, allucinazioni e rapida progressione verso il deterioramento cognitivo, inclusa pertanto nella *dementia praecox* — dalla paranoia, isolata come entità autonoma. Quest'ultima si sviluppa in modo cronico e insidioso attraverso un sistema delirante lucido e permanente, ma — ed è questo il punto cruciale — non evolve verso la demenza né mostra la disgregazione psichica tipica delle forme schizofreniche. Nonostante questa classificazione abbia posto le basi per lo sviluppo dei moderni criteri diagnostici, la rigidità della dicotomia kraepeliniana si scontrò ben presto con la pratica clinica. Lo stesso Kraepelin, nei suoi scritti tardi del 1920, riconobbe che una porzione considerevole dei pazienti psicotici non rientrava agevolmente in nessuna delle due categorie [5].

Nel 1933 Jacob Kasanin formalizzò questa difficoltà introducendo il concetto di psicosi schizoaffettiva acuta, descrivendo pazienti con un buon funzionamento premorbo che avrebbero sviluppato un quadro ad esordio acuto, caratterizzato da un'intensa turbolenza emotiva e dalla compresenza di sintomi schizofrenici e affettivi, con risoluzione completa entro poche settimane o mesi [6]. L'elemento dirompente risiedeva nel fatto che la presenza di deliri e allucinazioni, sintomi che nella logica kraepeliniana avrebbero dovuto predire un decorso deteriorante, non precludevano una guarigione completa, contraddicendo il criterio prognostico su cui si fondava l'intera dicotomia [2].

A partire da Kasanin, il disturbo schizoaffettivo è stato variamente interpretato nel corso del tempo: come una forma particolare di schizofrenia, come una variante grave dei disturbi dell'umore, come un'entità nosografica autonoma oppure come una condizione intermedia collocata lungo un continuum psicopatologico, richiamando in quest'ultima prospettiva il concetto ottocentesco di *Einheitspsychose* [7].

Da Kraepelin alla Scuola di Heidelberg, con Jaspers e Schneider, la biologia non rappresenta un dato accertato, ma la condizione necessaria per giustificare la

rottura del continuum psichico e l'insorgenza dell'incomprensibilità della follia, divenendo il fulcro dell'indagine scientifica. La psichiatria di Kraepelin ridusse la sintomatologia psichica a epifenomeno di un'eziologia somatica, a differenza della prospettiva di Canstatt, Feuchtersleben e Flemming, in cui la psiche mantenne una propria autonomia reattiva pur operando nel contesto di una 'nevrosi' su base organica. Fu proprio la reazione a questa semplificazione della psichiatria descrittiva a spingere, già nei primi anni del Novecento, verso una rivalutazione della soggettività del paziente e del contenuto del vissuto psicotico.

Un primo punto di svolta fu rappresentato da Eugen Bleuler che, nel 1908, introdusse il termine schizofrenia, dal greco σχίζω ('io divido') e φρήν ('mente'), riconcettualizzando il gruppo dei disturbi schizofrenici non come un'unica entità morbosa, ma come un insieme di manifestazioni diverse. Egli condivise con Kraepelin l'esistenza di un processo fisico alla base, ma respinse il criterio prognostico come discriminante classificativo. Per tale ragione, integrando alla psicopatologia l'approccio atomistico appreso da Herbart — secondo cui la vita psichica risulta dalla combinazione dinamica di rappresentazioni mentali elementari — Bleuler individuò alla base della schizofrenia un'alterazione nell'associazione degli atti mentali di base in unità complesse, ovvero una scissione, (*Spaltung*) tra le diverse funzioni psichiche (pensiero, affettività, volontà). All'interno della patologia si distinsero i sintomi primari e quelli secondari: i primi, espressione diretta del processo patologico neurobiologico sottostante, si contrapponevano ai sintomi secondari, intesi come reazioni potenzialmente comprensibili della psiche ai sintomi primari disturbanti [8].

Questa distinzione anticipò, sul piano clinico, la dialettica tra spiegazione causale e comprensione empatica che Jaspers avrebbe successivamente formalizzato. Il nucleo psicopatologico della schizofrenia può essere sintetizzato attraverso quattro alterazioni fondamentali, note come le 'quattro A'. In primis, e con un ruolo gerarchicamente preminente, il disturbo dell'Associazione evidenzia la frammentazione dei nessi logici che rende il pensiero slegato e privo di coerenza. A questa si affianca un'Affettività compromessa, che si manifesta con indifferenza emotiva o risposte affettive incongruenti rispetto al contesto. Il quadro è ulteriormente definito dall'Ambivalenza, ovvero la coesistenza di impulsi e sentimenti opposti verso il medesimo oggetto, e infine dall'Autismo, inteso come un progressivo distacco dalla realtà esterna a favore di un ripiegamento in un mondo

interiore dominato dalla fantasia [9]. Riconoscendo alla base della schizofrenia oltre che un fondamento organico, anche l'influenza di fattori psichici e sociali, Bleuler divenne uno dei primi sostenitori di una visione biopsicosociale. Pur restando ancorato alla psicopatologia descrittiva, egli spostò l'attenzione dai soli processi degenerativi al contenuto del vissuto del paziente ed aprì la strada alla fenomenologia di Karl Jaspers.

Nella sua opera fondamentale del 1913, *Psicopatologia Generale*, Jaspers stabilì la netta distinzione tra lo 'spiegare' (*Erklären*), tipico delle scienze naturali, e il 'comprendere' (*Verstehen*). In questo quadro, la fenomenologia rifiutò la riduzione della psicosi a epifenomeno organico, rivendicando la necessità di descrivere il vissuto soggettivo psicotico. Per Jaspers, la psicosi si articola su diversi livelli dell'esperienza: le manifestazioni più superficiali, riconducibili a connessioni psicologiche dotate di senso, possono essere comprese come tentativi del soggetto di riorganizzare un universo di significato alterato. Mentre, i fenomeni più profondi, in particolare quelli propri delle schizofrenie, testimoniano una trasformazione strutturale dell'esperienza del Sé, un nucleo inderivabile e inaccessibile all'empatia ordinaria che Jaspers definì *Prozess*. Tale rottura si manifesta nella *Wahnstimmung*, un'atmosfera delirante in cui il mondo, pur restando identico nei suoi tratti formali, perde la sua ovvietà per caricarsi di significati autoreferenziali e perturbanti [10]. Il delirio primario non emerge, dunque, come un errore del giudizio logico, bensì come la risposta necessaria a una trasformazione radicale del modo di abitare la realtà [2,11].

Alla luce di questa distinzione emerge la critica jaspersiana nei confronti della teoria psicoanalitica. Freud riconduce le nevrosi a conflitti intrapsichici tra le istanze psichiche e interpreta le psicosi come una compromissione del rapporto tra Io e realtà, in cui il delirio assume la funzione di tentativo di ricostruzione dell'esperienza. Per Jaspers, tuttavia, la psicoanalisi commette l'errore di estendere il *Verstehen* a fenomeni che per loro natura si sottraggono alla comprensione empatica: laddove Freud pretende di rintracciare un significato psicologico anche nel delirio psicotico, Jaspers vi riconosce l'espressione di un processo strutturalmente incomprensibile, confondendo connessioni dotate di senso con relazioni di natura causale [12].

Nel porre l'accento sulla discontinuità tra esperienza normale e psicotica, Jaspers contribuì a delineare una distinzione tra salute e malattia che sarà successivamente

ripresa e rielaborata in ambito clinico, in particolare nei criteri diagnostici proposti da Kurt Schneider. Quest'ultimo propose una sistematizzazione descrittiva della schizofrenia fondata sull'identificazione dei sintomi di primo rango. Tra questi rientrano le allucinazioni uditive commentanti o dialoganti, la diffusione e l'inserzione del pensiero, oltre alle esperienze di passività, caratterizzate dalla percezione di un'influenza esterna sui propri atti mentali o corporei. Tali sintomi, espressione di un'alterazione strutturale dei confini del Sé, si contrapponevano ai sintomi delle psicosi affettive, legati prevalentemente alle alterazioni dell'umore. In assenza dei sintomi di primo rango, la valutazione diagnostica poteva fondarsi sui sintomi di secondo rango, tra cui altre forme di allucinazione, intuizioni deliranti, perplessità e appiattimento affettivo [13, 14].

A partire dal DSM-III, i sintomi di primo rango assunsero un ruolo centrale nella definizione operativa della schizofrenia, contribuendo alla standardizzazione dei criteri diagnostici su scala internazionale [15]. Tuttavia, le evidenze empiriche successive hanno progressivamente messo in discussione la specificità e il valore discriminativo di tali sintomi, evidenziandone la presenza anche al di fuori della schizofrenia e, in forma attenuata, nella popolazione generale.

A tal proposito, Jim van Os ha proposto un modello dimensionale dei fenomeni psicotici, distribuiti lungo un continuum che si estende dalla normalità alle forme cliniche più gravi [16]. In questo spettro si collocano le psychotic-like experiences (PLE), manifestazioni subcliniche collocabili in una zona intermedia tra esperienza ordinaria e psicosi conclamata. In questa zona di confine diventa fondamentale il ruolo di fattori modulatori, come le alterazioni del sonno [17].

1.1.2 Inquadramento nosografico dei disturbi psicotici e degli stati ad alto rischio clinico: dalla classificazione alla valutazione

Il DSM-5, pubblicato dall'American Psychiatric Association nel 2013 e successivamente aggiornato nella versione DSM-5-TR nel 2022, così come l'ICD-11, introdotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2018, hanno tentato di tradurre la complessa evoluzione storica e teorica del concetto di psicosi in criteri diagnostici operativi, condivisibili e applicabili nella pratica clinica. Sebbene i sistemi diagnostici mantengano una struttura prevalentemente categoriale, questi mostrano una crescente apertura verso modelli dimensionali, riflettendo una maggior consapevolezza della complessità e della continuità dei fenomeni psicopatologici.

La sezione II del DSM-5 dedica un capitolo ai "Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici", definiti dalla presenza di anomalie psicopatologiche in uno o più di cinque domini fondamentali: deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato (eloquio), comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anomalo (inclusa la catatonia) e sintomi negativi [18]. Il capitolo comprende le seguenti categorie diagnostiche, disposte secondo un gradiente di psicopatologia:

- Disturbo schizotipico (di personalità)
- Disturbo delirante
- Disturbo psicotico breve
- Disturbo schizofreniforme
- Schizofrenia
- Disturbo schizoaffettivo
- Disturbo psicotico indotto da sostanze/farmaci
- Disturbo psicotico dovuto a un'altra condizione medica
- Catatonia (distinta in: associata a un altro disturbo mentale, dovuta a un'altra condizione medica, senza specificazione)
- Disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione

L'iter diagnostico presuppone che il clinico proceda per esclusione progressiva, considerando in prima istanza condizioni che non configurano pienamente un disturbo psicotico o che risultano circoscritte a specifiche dimensioni psicopatologiche (ad esempio, il disturbo schizotipico di personalità o il disturbo

delirante). In secondo luogo, è necessario escludere le forme psicotiche secondarie, ovvero quelle attribuibili a condizioni mediche generali, all'uso di sostanze o farmaci, oppure inquadrabili nell'ambito di disturbi dell'umore con caratteristiche psicotiche. Infine, tra i quadri psicotici primari, il criterio temporale rappresenta l'elemento discriminante fondamentale: la durata e il decorso della sintomatologia consentono di differenziare condizioni altrimenti sovrapponibili sul piano fenomenologico, distinguendo il disturbo psicotico breve (durata inferiore a un mese), il disturbo schizofreniforme (da uno a sei mesi) e la schizofrenia (oltre sei mesi).

Nell'ICD-11, i disturbi psicotici sono collocati all'interno del capitolo dedicato ai disturbi mentali, comportamentali e del neurosviluppo, nella sezione "Schizofrenia e altri disturbi psicotici primari". Questa comprende, tra gli altri, la schizofrenia, il disturbo schizoaffettivo, il disturbo schizotipico, il disturbo delirante e il disturbo psicotico acuto e transitorio [19]. A differenza dell'edizione precedente, l'ICD-11 opera una separazione nosografica esplicita tra le forme psicotiche primarie e quelle secondarie, attribuibili a condizioni mediche generali o all'uso di sostanze, che vengono classificate in sezioni distinte. Inoltre, abbandona la suddivisione della schizofrenia nei sottotipi classici (paranoide, ebefrenico, catatonico, indifferenziato, residuo) e introduce un sistema di specificatori dimensionali applicabili trasversalmente alle diverse diagnosi dello spettro: sintomi positivi, sintomi negativi, sintomi depressivi dell'umore, sintomi maniacali dell'umore, sintomi psicomotori e sintomi cognitivi. Questo approccio consente di caratterizzare il profilo sintomatologico individuale del paziente in modo più accurato rispetto a una classificazione per sottotipi, riconoscendo l'eterogeneità clinica intra-diagnostica e favorendo un orientamento dimensionale coerente con le evidenze empiriche sulla struttura della psicopatologia psicotica [19, 20].

In maniera simile nella sezione III del DSM-5-TR, intitolata "Emerging Measures and Models", vengono introdotti strumenti, modelli e condizioni diagnostiche per i quali l'APA ha ritenuto necessaria ulteriore evidenza scientifica prima di un'adozione generalizzata nella pratica clinica. La sezione si articola in quattro macro-aree che comprendono strumenti di valutazione dimensionale, un'intervista semistrutturata per la valutazione sistematica dei fattori culturali nella diagnosi psichiatrica, oltre al Modello Alternativo per i Disturbi di Personalità (AMPD). Quest'ultimo è basato sulla relazione di un Criterio A, che valuta la

gravità di compromissione del funzionamento di personalità (LPF), e un Criterio B, che identifica attraverso cinque domini lo stile tramite cui si manifesta la patologia. Nella quarta macro-area, Conditions for Further Study, tra gli altri è stata introdotta la Sindrome Psicotica Attenuata (APS). Per definizione, questo quadro clinico è caratterizzato da «sintomi simil-psicotici sotto soglia tale da definire una psicosi conclamata (meno severi o transienti, con insight relativamente mantenuto)». Per cui per potersi definire tale, l'APS esige un grado di consapevolezza da parte del soggetto dell'irrealtà circa le esperienze vissute [18]. I criteri di diagnosi dell'APS prevedono:

- A. Almeno uno dei seguenti sintomi è presente e di sufficiente severità o frequenza da destare attenzione clinica:
 - 1. Deliri attenuati
 - 2. Allucinazioni attenuate
 - 3. Eloquio disorganizzato attenuato
- B. Il/i sintomo/i deve/devono essere stato/i presente/i almeno una volta alla settimana nell'ultimo mese.
- C. Il/i sintomo/i deve/devono aver avuto inizio o essersi aggravato/i nell'ultimo anno.
- D. Il/i sintomo/i è/sono sufficientemente causa di distress e invalidante/i per l'individuo da destare attenzione clinica.
- E. Il/i sintomo/i non è/sono meglio spiegato/i da un altro disturbo mentale, inclusi disturbi depressivo o bipolare con caratteristiche psicotiche, e non è/sono attribuibile/i agli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica.
- F. I criteri per qualsiasi disturbo psicotico non sono mai stati soddisfatti

A questi si aggiungono, inoltre, criteri che potrebbero supportare la diagnosi, quali le manifestazioni di pensiero magico e aberrazioni percettive, le difficoltà di concentrazione, gli aspetti di disorganizzazione del comportamento oltre che del pensiero, i sintomi negativi e compromissione delle funzioni cognitive, gli aspetti di sospettosità, l'ansia, il ritiro sociale e/o le alterazioni del ritmo sonno-veglia [21].

La fase prepsicotica della malattia è definita come il periodo caratterizzato da cambiamenti dello stato mentale e del livello di funzionamento premorbo di una persona fino alla comparsa di caratteristiche psicotiche, durante la quale

l'individuazione e il conseguente intervento precoce hanno dimostrato miglioramenti sia in termini prognostici che come possibilità di trattamento [22].

Per poter identificare i soggetti a rischio, il gruppo di studio di McGorry e Yung iniziò a elaborare un approccio sistematico all'identificazione dei giovani a rischio di sviluppare un primo episodio psicotico. Essi partirono dalla necessità di cura che emerge ben prima che possano essere applicati i criteri diagnostici tradizionali per la schizofrenia o il disturbo bipolare, in una fase in cui i fenotipi clinici precoci si presentano come forme sottosoglia, mescolate a sintomi aspecifici di distress, tra cui ansia, depressione, uso di sostanze e compromissione funzionale. Per questo, introdussero il concetto di At-Risk Mental State (ARMS), successivamente denominato come stato CHR-P, Clinical High Risk of Psychosis, o anche UHR, Ultra-high Risk, definendo un insieme di criteri operazionalizzati che combinano fattori di rischio (età, familiarità) e sintomi clinici, applicabili a giovani help-seeking di età compresa tra i 14 e i 29 anni [23, 24].

I criteri UHR richiedono la presenza di almeno una delle seguenti condizioni: sintomi positivi attenuati (APS), rischio genetico associato a deterioramento funzionale (GRD) e/o sintomi psicotici brevi, limitati e intermittenti (BLIPS) [25].

L'APS è definita dalla presenza di almeno un sintomo psicotico positivo tra: contenuto del pensiero insolito, sospettosità, idee grandiose, anomalie percettive o comunicazione disorganizzata. Il sintomo deve essere sottosoglia, ovvero con un punteggio da 3 a 5 nella scala SIPS, insorto o peggiorato nell'ultimo anno e di gravità insufficiente a soddisfare i criteri diagnostici per un disturbo psicotico.

Invece, il GRD richiede la combinazione di un fattore di rischio genetico — definito come la presenza di un disturbo di personalità schizotipico nel soggetto o di un disturbo dello spettro schizofrenico in un parente di primo grado — con un declino funzionale significativo verificatosi nell'ultimo anno.

I BLIPS, in ultimo, sono caratterizzati dalla presenza di almeno un sintomo psicotico positivo di intensità franca (punteggio 6 alla SIPS) e che va incontro a risoluzione spontanea entro una settimana, risultando troppo breve per soddisfare i criteri diagnostici di un disturbo psicotico breve.

L'indagine psicometrica per l'identificazione di soggetti UHR, come menzionato, avviene mediante questionari SIPS (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes), con la relativa Scale Of Prodromal Symptoms (SOPS),

e la Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS, versione 12/2006) [26]. La SOPS analizza 19 items organizzati in 4 scale. Il cluster dei sintomi positivi (P) comprende 5 items, ovvero contenuto del pensiero insolito/idee deliranti (P1), sospettosità/idee persecutorie (P2), grandiosità (P3), anomalie percettive/allucinazioni (P4) e comunicazione disorganizzata (P5). I sintomi negativi, descritti nel cluster N, indagano anedonia sociale (N1), abulia/avolizione (N2), espressione delle emozioni (N3), esperienza delle emozioni e del sé (N4), ricchezza ideativa (N5) e funzionamento occupazionale (N6). I sintomi relativi alla disorganizzazione (CLUSTER D), sono comportamento e aspetto bizzarro (D1), pensiero bizzarro (D2), difficoltà di attenzione e concentrazione (D3) e compromissione dell'igiene personale (D4). Tra i sintomi generali (CLUSTER G) sono compresi i disturbi del sonno (G1), umore disforico (G2), disturbi motori (G3) e intolleranza allo stress normale (G4). Ogni item viene valutato su una scala a 7 punti da 0 (assente) a 6 (severo/psicotico): i punteggi 0-2 sono considerati nel range di normalità, il range 3-5 identifica i sintomi attenuati caratteristici della fase prodromica, mentre il punteggio 6 indica un livello psicotico franco.

In Italia è stato utilizzato in un campione di 15 pazienti il Mini-SISP, versione abbreviata del questionario esteso, che ha permesso di identificare pazienti CHR e di individuare il Primo Episodio Psicotico (FEP), nonché di svolgere un'adeguata diagnosi differenziale in corso di anamnesi psichiatrica [27].

Invece, la CAARMS si compone di 27 items e valuta tramite una suddivisione in 7 domini sintomi positivi, negativi, alterazioni cognitive, disturbi emotivi, modificazioni comportamentali e psicomotorie, e psicopatologia generale, definendo soglie precise di intensità, frequenza e durata per ciascun sottogruppo di rischio [24].

La SIPS e la CAARMS sono strumenti sviluppati con una finalità comune, ossia l'identificazione precoce degli individui a elevato rischio di sviluppare una psicosi, al fine di consentire interventi preventivi mirati e promuovere la ricerca nell'ambito degli stati mentali a rischio [28]. Le due scale possiedono una concordanza diagnostica nell'identificazione dei soggetti UHR, riconoscendo la manifestazione di almeno 1 dei 3 sottogruppi (APS, GRD e/o BIPS), nonostante le definizioni psicopatologiche dei sintomi attenuati (APS), i criteri di durata e frequenza e le modalità di valutazione del declino funzionale e dei sintomi psicotici brevi (BLIPS) siano differenti. I due strumenti differiscono anche nel peso attribuito

alle comorbidità psichiatriche e all'abuso di sostanze durante il processo diagnostico. Gli studi di ricerca hanno raccomandato un approccio terapeutico graduale nei pazienti CHR-P con interventi psicologici e farmacologici sulla base dei risultati empirici ottenuti. Secondo le linee guida dell'Associazione Psichiatrica Europea (EPA) la prima linea di trattamento prevede una terapia cognitivo-comportamentale volta al miglioramento delle funzioni psicosociali dei pazienti a rischio [29,30]. A questo si aggiunge l'uso di antipsicotici di seconda generazione (SGA) a dosaggi ridotti limitato a situazioni di persistente e grave instabilità sintomatologica, nonostante la CBT. In caso di necessità di trattamento per patologie concomitanti è raccomandato l'utilizzo di antidepressivi, stabilizzatori dell'umore e benzodiazepine.

Va considerato, inoltre, che la traiettoria di evoluzione da quadri CHR-P verso la psicosi conclamata risulta piuttosto eterogenea. Anzitutto, tra i pazienti CHR-P, l'85% presenta sintomi psicotici attenuati (APS), il 10% sintomi psicotici intermittenti limitati brevi (BLIPS) e solo il 5% dal rischio genetico e declino funzionale (GRD) [31]. Il sottogruppo BLIPS è quello a rischio di evoluzione a psicosi più elevato, a seguire il sottogruppo APS e, infine, il gruppo GRD, che risulta essere il più raro e non associato a un aumento del rischio di psicosi.

Da una meta-analisi, condotta su 130 studi longitudinali, comprendenti 9.222 individui ad alto rischio clinico di psicosi, è emerso che il rischio di transizione è del 25% a 3 anni e del 35% a 10 anni. Si evince come il rischio di transizione continui ad aumentare nel tempo [32].

A conferma di ciò, sono stati presi in considerazione anche i risultati dello studio pubblicato da Poli et al. nel 2012, che ha stimato un rischio di evoluzione a 6 mesi del 18%, a 1 anno del 22% e 2 anni del 29% [33]. La probabilità di evoluzione verso un quadro psicotico conclamato è influenzata sia dal fattore temporale ma anche, e soprattutto, in presenza di fattori predittivi, quali la gravità dei sintomi positivi attenuati (in particolare il contenuto del pensiero e l'eloquio disorganizzato), la presenza di marcati sintomi negativi e un declino precoce del funzionamento globale.

Un fattore critico è rappresentato dall'età d'esordio: l'adolescenza costituisce una "finestra di vulnerabilità" neurobiologica, come si spiegherà in seguito, a causa dei processi di rimodellamento sinaptico, dove l'esposizione a fattori ambientali — quali il consumo di cannabis o traumi infantili — può accelerare la conversione

clinica, rendendo l'intervento preventivo tempestivo il principale determinante della prognosi a lungo termine [34].

Considerando l'intero spettro del continuum psicotico, anche l'esordio di sindrome psicotica attenuata avviene tra i 15 e i 25 anni. Salazar de Pablo et al. (2020), hanno evidenziato una prevalenza di APS pari al 26,2% tra gli adolescenti ospedalizzati per disturbi psichiatrici, che manifestano un funzionamento globale inferiore e una maggiore gravità dei sintomi psichiatrici generali rispetto ai coetanei ricoverati senza APS [35]. In questi pazienti, l'evoluzione avviene con una maggior velocità, rendendo ancor più necessario un monitoraggio intensivo. Negli adolescenti, inoltre, l'APS si manifesta il più delle volte con comorbidità, in particolare disturbi depressivi, disturbi d'ansia e disturbi del comportamento dirompente.

1.1.3 Definizione, inquadramento concettuale ed epidemiologia

L'approccio dimensionale dei criteri diagnostici riflette la distribuzione dei fenomeni psicotici lungo un continuum, secondo un gradiente di severità e frequenza. Evidenze empiriche hanno dimostrato che esperienze simil-psicotiche sono presenti non soltanto nella popolazione help-seeking — caratterizzata da livelli di distress e compromissione funzionale tali da giustificare l'accesso ai servizi — ma anche nella popolazione generale non clinica. Questi dati hanno costituito il presupposto per l'estensione del continuum psicotico e per l'introduzione del concetto di *psychotic-like experiences* (PLE), intese come manifestazioni subcliniche collocate tra esperienza ordinaria e psicosi clinicamente significativa. Le PLE sono esperienze psicotiche subcliniche — quali allucinazioni isolate, ideazione persecutoria transitoria, pensiero magico o anomalie percettive — che condividono la fenomenologia dei sintomi psicotici ma si presentano nella popolazione generale in assenza di un disturbo psicotico diagnosticabile, con insight conservato o parzialmente preservato e senza compromissione funzionale clinicamente significativa [36]. Nel modello dimensionale esse si collocano all'estremità inferiore del continuum, rappresentandone la forma più lieve e più frequente (*Figura 1*).

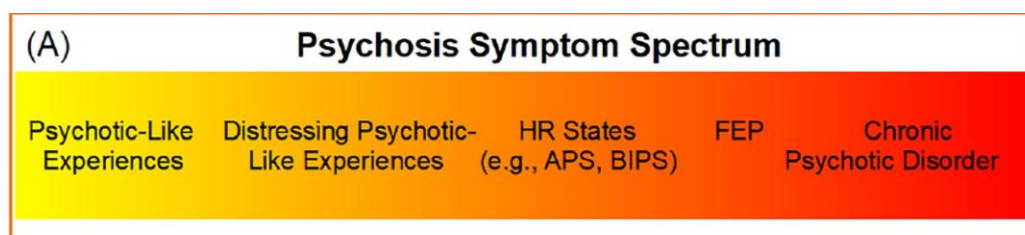


Figura 1: Spettro dei sintomi della psicosi, con le esperienze simil-psicotiche collocate all'estremità inferiore della dimensione.

Adattata da Karcher NR. *Psychotic-like experiences in childhood and early adolescence: clarifying the construct and future directions*. *Schizophrenia Research*. 2022 [37].

Il riconoscimento di tali esperienze nella popolazione non clinica affonda le radici nelle osservazioni di Strauss (1969), che per primo descrisse sintomi "sub-schizofrenici" collocati in posizione intermedia tra esperienze ordinarie e manifestazioni psicotiche conclamate [38].

Questa intuizione ha successivamente stimolato studi epidemiologici sistematici volti a stimarne la prevalenza nella popolazione generale. Tra questi, lo studio

NEMESIS, condotto su 7.076 individui della popolazione generale intervistati tramite la CIDI, ha rivelato che il 17,5% del campione ha riportato almeno un'esperienza psicotica o simil-psicotica, ma solo il 2,1% ha soddisfatto i criteri diagnostici del DSM-III-R per un disturbo psicotico non affettivo, evidenziando come la maggior parte di tali esperienze non si configuri in un quadro clinico strutturato [39].

Le esperienze psicotiche sono state perlopiù valutate considerando i sintomi positivi attenuati, quali anomalie percettive e allucinatorie (soprattutto uditive e visive), ideazione paranoide, idee di riferimento, credenze insolite e forme attenuate di pensiero delirante [40].

Tuttavia, approcci dimensionali più recenti hanno ampliato l'attenzione alla dimensione dei sintomi negativi subclinici. Perciò si è iniziato a discutere di Psychotic Experiences and Negative Symptoms (PENS), che descrivono congiuntamente sia le esperienze psicotiche attenuate che sintomi quali anedonia, ritiro sociale, ridotta motivazione e appiattimento affettivo [41]. Le due componenti delle PENS, pur essendo fenotipicamente distinte, condividono influenze genetiche con la schizofrenia, mentre i sintomi negativi mostrano un'ulteriore sovrapposizione genetica con la depressione maggiore.

In questo quadro, le esperienze psicotiche possono essere considerate a tutti gli effetti un fenomeno transdiagnostico. Sebbene la maggior parte degli individui con PLE non evolva verso un disturbo psicotico, tali esperienze risultano associate a un aumentato rischio di disturbi d'ansia, dell'umore e da uso di sostanze, oltre che di ideazione suicidaria [36, 42].

La meta-analisi basata su 61 coorti ha stimato una prevalenza lifetime mediana delle PLE pari al 7,2% e un'incidenza annuale mediana del 2,5%, mentre l'analisi internazionale dei World Mental Health Surveys dell'OMS, condotta su 31.261 soggetti adulti provenienti da 18 paesi, ha riportato una prevalenza lifetime media del 5,8%, con tassi più elevati nei paesi a medio-alto reddito [17]. Le esperienze allucinatorie (5,2%) risultano nettamente più frequenti di quelle di tipo delirante (1,3%) [40]. Entrambe le stime risultano sostanzialmente superiori al rischio morboso lifetime per la schizofrenia (circa 0,7%), dato che ha imposto un ripensamento del significato clinico di tali esperienze [43].

Dati più recenti confermano e precisano questo modello, come conferma una meta-analisi di Staines et al. (2023), basata su 91 campioni da 71 studi, che ha stimato

un'incidenza annuale di PLE di 2 casi ogni 100 persone e un tasso di persistenza annuale del 31%, con il picco più elevato in adolescenza (35,8%) [44].

La prevalenza risulta particolarmente elevata in età scolare (con stime che vanno dal 17 al 60%) [37]. Inoltre, per una quota non trascurabile, circa il 43-46%, le esperienze psicotiche si associano a una forma di disagio clinicamente significativo e per la maggior parte evolve verso problemi di salute mentale nella successiva adolescenza o in età adulta.

Coerentemente, è stato dimostrato che circa il 20% dei soggetti va incontro a forme persistenti e circa il 7% sviluppa un disturbo psicotico, supportando la continuità fenomenologica e temporale tra PLE e psicosi conclamata [42]. La traiettoria evolutiva verso forme persistenti e, nei casi più severi, quadri clinici strutturati riflette l'eterogeneità delle combinazioni tra fattori genetici e ambientali tipici dello spettro psicotico, come riassunto dal modello propensione-persistenza-compromissione della psicosi [45].

1.1.4 Strumenti di assessment e screening

Attualmente non esiste un protocollo di screening sistematico per le esperienze simil-psicotiche e la varietà degli strumenti disponibili riflette l'eterogeneità stessa delle PLE. Ciononostante, sono stati sviluppati questionari autovalutativi a bassa soglia di accesso, somministrabili anche in contesti non specialistici, che consentono lo screening di ampie popolazioni, il monitoraggio longitudinale, la valutazione della vulnerabilità alla psicosi in diversi setting clinici e che per tali caratteristiche differiscono dalle interviste strutturate di secondo livello (SIPS, CAARMS), concepite per la conferma diagnostica di stati clinici a rischio CHR-P. I tre strumenti self-report più utilizzati nella letteratura sono il CAPE, il PQ-B e la LSHS-R, ciascuno con caratteristiche strutturali e finalità distinte.

Il Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE-42) è un questionario multidimensionale composto da 42 item suddivisi in tre scale: sintomi positivi (20 item), sintomi negativi (14 item) e sintomi depressivi (8 item) [46]. Ogni item viene valutato su due scale Likert a 4 punti, una per la frequenza e una per il disagio associato. Nonostante il CAPE abbia dimostrato una struttura adeguata grazie alla valutazione delle tre dimensioni (sintomi positivi, negativi e depressivi), dal punto di vista clinico si è visto come la correlazione tra PLE e disturbi psicotici si riduca in maniera significativa quando si tiene conto della sintomatologia ansioso-depressiva. Dunque, il rischio di evoluzione psicotica inizialmente coincidente con le sole PLE, è in realtà in molti casi spiegato dalla comorbidità che frequentemente le accompagna [45].

L'efficacia diagnostica del CAPE è stata valutata applicando l'indice di severità ponderata alla scala dei sintomi positivi, espresso come media dei prodotti tra frequenza e distress. Il valore di *cut-off*, fissato $>1,75$, permette di raggiungere una sensibilità del 75% e una specificità dell'88% nella discriminazione tra soggetti con disturbo psicotico e controlli sani [47]. Per questo, il CAPE risulta particolarmente idoneo per mappare il continuum psicotico nella popolazione generale, captando esperienze simil-psicotiche anche di lieve entità.

Il Prodromal Questionnaire-Brief (PQ-B) è composto da 21 item che indagano esclusivamente i sintomi positivi attenuati, includendo anomalie percettive, ideazione paranoide e disturbi del contenuto del pensiero [48]. A

differenza del CAPE, la frequenza sintomatologica viene misurata mediante risposta dicotomica (sì/no); in caso di risposta positiva, il disagio associato è valutato su una scala Likert da 1 a 5. Il PQ-B ha una sensibilità dell'89% e una specificità del 58%, quest'ultima migliorabile mediante l'integrazione del distress score, che riduce l'incidenza di falsi positivi legati a quadri ansioso-depressivi [49]. Tuttavia, studi più recenti in contesti di cure primarie hanno riportato performance leggermente inferiori (sensibilità 71,2%, specificità 57% con distress score ≥ 27). Pertanto, il PQ-B si configura come lo strumento più efficace per l'identificazione di soggetti con un profilo di rischio clinico imminente.

In ultimo, la Launay-Slade Hallucination Scale-Revised (LSHS-R) si focalizza specificamente sulla predisposizione alle esperienze allucinatorie in partecipanti sani. La versione estesa (LSHS-E) presenta una struttura a quattro fattori: pensieri intrusivi, sogni ad occhi aperti vividi, esperienze allucinatorie multisensoriali, esperienze allucinatorie uditive e visive [50]. Lo strumento possiede un'elevata specificità discriminante e risulta meno influenzato dai bias affettivi rispetto alle misure multi-sintomo; tuttavia, focalizzandosi esclusivamente sul dominio allucinatorio, risulta intrinsecamente limitato come predittore globale di psicosi, poiché esclude domini critici come l'ideazione paranoide.

Un confronto diretto tra i tre strumenti, condotto su 71 soggetti CHR-P e 71 controlli, ha evidenziato che il PQ-B possiede la più forte validità convergente con i sintomi totali valutati clinicamente ($r = 0,48$) e correla significativamente con sintomi internalizzanti ed esternalizzanti [51]. Il CAPE-P possiede una certa specificità discriminante tra sintomi positivi diversi; la LSHS-R presenta la più alta specificità discriminante ma è limitata al dominio allucinatorio.

Una recente meta-analisi ha proposto l'adozione di una procedura di screening in due fasi. Il primo livello prevede un questionario self-report (CAPE, PQ-B o PQ-16) per la ricerca di PLE, poi seguito da un'intervista clinica strutturata di secondo livello (SIPS o CAARMS) per confermare l'eventuale presenza di stati mentali ad alto rischio (UHR) in contesti comunitari, ambulatoriali, ospedalieri o di emergenza che forniscono assistenza psichiatrica, psicologica e/o psicosociale non specialistica [52]. Questo modello è stato applicato nello studio STEP, in cui il PQ-16 (cut-off ≥ 6) è stato utilizzato come primo stadio di screening, seguito dal CAARMS, in un trial randomizzato su giovani UHR.

L'adozione di questa procedura a due fasi permette di superare un limite critico dei questionari self-report: l'elevata incidenza di falsi positivi, che rende tali strumenti imprecisi nell'identificare l'APS isolatamente, poiché la prevalenza delle PLE nella popolazione generale è molto più ampia rispetto alla reale estensione della patologia attenuata [53].

La complessità e i limiti degli strumenti autovalutativi risultano particolarmente evidenti quando si considera il ruolo della consapevolezza soggettiva delle PLE nella predizione del rischio psicotico [54].

Da qui nasce la definizione di Anomalous Self-Experiences (ASE), ovvero alterazioni qualitative dell'esperienza del Sé, caratterizzate da una compromissione del senso di identità, sensazione di estraneità rispetto ai propri processi mentali, e di distacco dal contesto sociale e relazionale [36]. Il gold standard per la rilevazione delle ASE è rappresentato dall'Examination of Anomalous Self-Experience (EASE), un'intervista clinica semi-strutturata che consente un'analisi dettagliata in cinque domini: cognizione e flusso di coscienza, senso di presenza, esperienza corporea, identità e confini del Sé, e dimensione temporale/memoria [55].

L'introduzione del termine ASE risponde all'esigenza di affinare la valutazione delle esperienze psicotiche subcliniche, considerando principalmente la gravità percepita dell'esperienza soggettiva anomala, piuttosto che la frequenza (*Figura 2*) [54]. Inoltre, questa definizione permette di ridurre la stigmatizzazione associata alla categorizzazione tradizionale dei sintomi psicotici, enfatizzando l'esperienza soggettiva e il disagio vissuto.

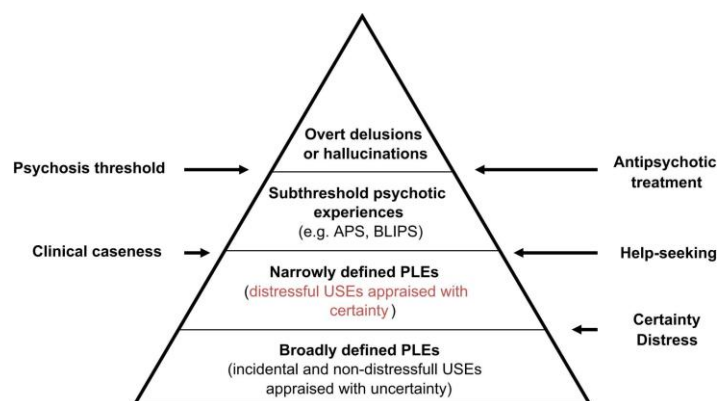


Figura 2: modello piramidale del rischio psicotico secondo il grado di consapevolezza e distress.

Riprodotta da Preti A. et al., *Psychotic-like or unusual subjective experiences? The role of certainty in the appraisal of the subclinical psychotic phenotype. Psychiatry Research. 2012* [54].

1.1.5 Determinanti genetici, neurobiologici e ambientali nel continuum delle esperienze psicotiche

Le PLEs sono l'espressione fenotipica di una vulnerabilità multifattoriale, in cui fattori genetici, processi di maturazione sinaptica e organizzazione dei circuiti cerebrali risentono dei fattori ambientali, determinando diverse probabilità di sviluppo di esperienze psicotiche persistenti o clinicamente rilevanti.

La maggior parte dei sintomi psicotici può essere interpretata secondo un modello di disconnessione anatomo-funzionale tra sistemi psichici, come originariamente formulato da Carl Wernicke nell'ambito della teoria delle "Systemerkrankungen" (malattie dei sistemi cerebrali) [56]. Egli introdusse il termine *Sejunktion* (disgiunzione) per descrivere l'interruzione della continuità funzionale tra sistemi associativi cerebrali, con conseguente autonomia di specifici complessi psichici sottratti all'integrazione delle funzioni superiori, potenzialmente implicati nella genesi di fenomeni allucinatori e interpretativi deliranti. Ad oggi, nei pazienti con esperienze psicotiche sono state dimostrate alterazioni della sostanza bianca e grigia, nonché disfunzioni della connettività funzionale in reti come la Default Mode Network e nei circuiti cortico-striatali. Dunque, lo spettro psicotico può essere interpretato come esito di una vulnerabilità neuroevolutiva complessa, determinata dall'interazione tra fattori genetici, processi di maturazione sinaptica e organizzazione dei circuiti cerebrali.

Per quanto riguarda la predisposizione genetico-molecolare, il rischio di sviluppare manifestazioni dello spettro psicotico è correlato a un elevato carico poligenico. I Polygenic Risk Scores (PRS), calcolati come somma ponderata degli effetti delle varianti comuni associate al disturbo, consentono di quantificare la predisposizione individuale e di modellizzare il rischio lungo il continuum psicotico nella popolazione generale [57].

La vulnerabilità genetica alla base delle PLEs presenta una parziale sovrapposizione con i disturbi psicotici conclamati, oltre che con molte altre patologie psichiatriche, quali il disturbo depressivo maggiore, ADHD o il disturbo dello spettro autistico [41]. Dunque, le PLE si configurano come espressione fenotipica di una vulnerabilità genetica distribuita e transdiagnostica.

Lo studio di Legge et al. (2019), il più ampio GWAS sulle esperienze psicotiche condotto nella UK Biobank (N = 127.966), ha dimostrato tramite LDSR che le PLE condividono varianza genetica con il disturbo depressivo maggiore (rg

= 0,46), il disturbo dello spettro autistico ($rg = 0,39$), l'ADHD ($rg = 0,24$), la schizofrenia ($rg = 0,21$) e il disturbo bipolare ($rg = 0,18$) [58]. La correlazione genetica più forte emerge con la depressione maggiore ($rg = 0,46$), un legame che persiste anche escludendo i soggetti con storia di depressione e indica una base genetica comune indipendente dalla comorbidità clinica.

In linea con ciò, una revisione sistematica degli studi genome-wide sulle PENS conferma che la sovrapposizione genetica tra PLE e depressione maggiore coinvolge in modo specifico la dimensione dei sintomi negativi [41].

Sono stati identificati specifici loci genetici associati alle PLEs, tra cui la più rilevante è una variante intronica in ANK3 (Ankyrin-3), gene coinvolto nella funzione sinaptica e tra i più replicati nel disturbo bipolare [58]. Per le PLE disturbanti, il locus più significativo è una variante intronica in CNR2, il gene del recettore cannabinoide di tipo 2, coinvolto nella modulazione neuroinfiammatoria. Tuttavia, l'ereditabilità SNP-based complessiva delle PLE è risultata bassa ($h^2 = 1,71\%$), indicando che la componente genetica comune spiega solo una piccola frazione della varianza fenotipica e che il ruolo fondamentale nel determinare l'espressione delle PLE è attribuibile ai fattori ambientali.

Tra le varianti più studiate, il polimorfismo COMT Val158Met (rs4680) influisce sull'attività dell'enzima catecol-O-metiltransferasi, con conseguente modulazione dei livelli di dopamina nella corteccia prefrontale. L'allele Val, associato a maggiore attività enzimatica, favorisce una più rapida degradazione dopaminergica, mentre l'allele Met determina una minore attività e una maggiore disponibilità di dopamina sinaptica [59]. Dai dati di neuroimaging si evince che questo polimorfismo può modulare lo sviluppo corticale adolescenziale in modo differenziale tra soggetti sani e individui con vulnerabilità psicotica. In particolare, il genotipo Met/Met (AA) sembra amplificare l'associazione tra disfunzione esecutiva ed esperienze psicotiche (PLE). La disfunzione esecutiva predice le PLE positive indipendentemente dal sesso e dal genotipo ($\beta \approx 0,51$, $p < 0,001$) ma l'interazione con COMT rs4680 risulta significativa esclusivamente nel sesso femminile [60]. La specificità sessuale potrebbe derivare dall'interazione tra estrogeni e sistema dopaminergico prefrontale, poiché gli estrogeni modulano indirettamente l'attività di COMT e la disponibilità di dopamina [61]. L'effetto della dopamina prefrontale sulle funzioni cognitive può essere descritto da un modello a U rovesciata: nelle donne Val/Val (maggiore attività COMT e minor

dopamina basale), l'aumento estrogenico tende a migliorare l'efficienza dopaminergica prefrontale, mentre nelle Met/Met (minore attività COMT e maggiore dopamina basale) può determinare un eccesso relativo di dopamina, con conseguente peggioramento del controllo esecutivo e maggiore vulnerabilità a sintomi positivi e salienza aberrante. Ne risulta una possibile maggiore sensibilità delle donne Met/Met agli effetti dell'interazione tra COMT ed estrogeni sulle PLE, mentre negli uomini, in assenza di fluttuazioni estrogeniche cicliche rilevanti, il sistema dopaminergico prefrontale risulta più stabile e l'effetto moderatore del genotipo meno evidente.

Sieradzka et al. (2014) hanno esaminato, in aggiunta, l'associazione tra dimensioni delle PLEs e 28 SNP del gene TCF4, precedentemente implicati nella schizofrenia, in un campione di 2.152 adolescenti dalla popolazione generale valutati tramite lo Schizotypy Personality Questionnaire (SPEQ) [62]. È emersa un'associazione significativa tra la dimensione "Paranoia" e due varianti genetiche, ma questa associazione non è stata validata e replicata nel campione indipendente (n = 3,427).

Diverse manifestazioni del continuum psicotico sono state associate a due varianti del gene TCF4, rs12966547 e rs4309482 [63]. Queste risultano correlate a un peggioramento della fluenza verbale, tanto nei controlli sani quanto nei pazienti con psicosi, confermando un effetto cognitivo indipendente dalla diagnosi. Le stesse varianti sono legate a un aumento del volume ventricolare, alterazione comune ai disturbi dello spettro psicotico, tra cui la schizofrenia e il disturbo bipolare. Altre varianti di TCF4 sono inoltre associate a sintomi negativi e deficit neurocognitivi, in particolare nell'apprendimento verbale e nelle funzioni esecutive.

Ulteriori evidenze supportano il coinvolgimento del sistema del complemento nelle esperienze psicotiche subcliniche [64]. In uno studio prospettico di popolazione, sei proteine del complemento (VTN, C1RL, C8A, C8B, CFH e C5) sono risultate significativamente sovraesprese nel plasma di soggetti dodicenni che avrebbero successivamente riportato PLE a 18 anni, rispetto ai controlli. L'alterazione, osservata durante una fase critica dello sviluppo cerebrale caratterizzata da intenso pruning sinaptico prefrontale, indica un legame precoce tra attivazione del complemento e vulnerabilità psicotica.

Il complemento C4 svolge un ruolo cruciale nel legame tra attivazione immunitaria e perdita sinaptica, favorendo la riduzione delle spine dendritiche e la loro eliminazione, con una conseguente diminuzione della densità sinaptica, e modulando le interazioni microglia-sinapsi attraverso il recettore CR3, effetti assenti nei modelli murini CR3-deficienti [65, 66]. Nei pazienti al primo episodio di schizofrenia, i livelli liquorali di C4A sono significativamente aumentati, superiori a quanto previsto dalla sola variabilità genetica, per cui si può ipotizzare un contributo aggiuntivo di processi neuroinfiammatori mediati da citochine pro-infiammatorie come IL-1 β e IL-6 [67]. Nelle PLE, a fronte di un carico genetico inferiore rispetto alla schizofrenia conclamata, è ipotizzabile che i fattori ambientali pro-infiammatori — quali lo stress cronico, le infezioni e il trauma infantile — contribuiscano all'attivazione del sistema del complemento [66].

Il sistema del complemento, in quanto mediatore dell'immunità innata e della risposta agli stressor ambientali, rappresenta un possibile punto di convergenza delle interazioni gene-ambiente nella vulnerabilità allo spettro psicotico, secondo un modello multi-hit [68].

La confluenza di evidenze neurobiologiche e genetiche riscontrate sia in soggetti con esperienze psicotiche attenuate che nei loro genitori non affetti sostiene l'ipotesi di un endofenotipo strutturale associato alla vulnerabilità allo spettro psicotico. Yan et al. (2019) hanno riscontrato riduzioni dello spessore corticale e appiattimento sulcale in regioni prefrontali, insulari e occipitali sia in pazienti con schizofrenia che nei loro genitori biologici non affetti, a indicare una componente ereditaria indipendente dalla manifestazione clinica [69]. La riduzione della girificazione frontale risulta specifica dei pazienti, coerente con un correlato neurobiologico della condizione clinica, espressione dell'interazione predisposizione genetica-ambiente. Sul piano cognitivo, nei genitori emerge una riduzione selettiva della velocità di elaborazione, associata alle alterazioni morfometriche frontali e del giro paraippocampale.

Su scala genomica, un ampio studio GWAS documenta un'elevata sovrapposizione tra varianti associate allo spessore e alla superficie corticale e varianti implicate nel rischio di schizofrenia (97% per lo spessore, 93,6% per la superficie), con 23 loci condivisi ed enrichment genetico in varianti che influenzano il giro temporale superiore e del giro frontale superiore, coerenti con le alterazioni morfometriche descritte nel continuum psicotico [70].

Un eccesso del pruning sinaptico, mediato dal complemento, può compromettere la funzione dei neuroni piramidali corticali, contribuendo a sintomi negativi e cognitivi, e il controllo inibitorio sui circuiti meso-striato-limbici, favorendo l'iperattività dopaminergica, coinvolta nella salienza aberrante, nelle allucinazioni e nei sintomi positivi [68]. Tale alterazione si accompagna a livello istologico-funzionale a una riduzione del neuropilo, ossia l'insieme di spine dendritiche, dendriti e assoni non mielinizzati che costituisce la maggior parte del volume della sostanza grigia corticale.

Nella popolazione generale, i soggetti con esperienze psicotiche non cliniche — in particolare con allucinazioni uditive verbali — mostrano un assottigliamento corticale di entità intermedia: più marcato rispetto ai controlli sani, ma meno pronunciato rispetto ai pazienti con disturbi psicotici conclamati [71]. L'assottigliamento interessa circa l'88% delle aree cerebrali, specialmente il lobulo paracentrale sinistro, la pars orbitalis sinistra, il giro fusiforme destro e il giro temporale inferiore destro. A livello dell'insula, tanto i pazienti con allucinazioni uditive verbali quanto pazienti psicotici presentano simili riduzioni dello spessore, a differenza dei controlli. L'assottigliamento della pars opercularis dell'emisfero sinistro costituisce un marker neuroanatomico associato alle PLE concomitanti nella prima adolescenza (11–13 anni), con un'accuratezza predittiva pari ad $AROC = 0,62$ per le esperienze psicotiche attuali e $AROC = 0,59$ per gli esiti futuri. L'analisi longitudinale di Kenney et al. (2022) ha, inoltre, evidenziato che i marker neuroanatomici nella prima adolescenza associati allo sviluppo di successive PLE in età compresa a 18-20 anni includono l'assottigliamento delle regioni frontali dell'emisfero sinistro, una ridotta curvatura del precuneo destro e un'accelerazione delle alterazioni microstrutturali dei principali tratti di sostanza bianca [72].

Dunque, la portata dell'assottigliamento rispecchia l'evoluzione del continuum dalla popolazione generale agli stadi di malattia conclamata. Con certezza è stato provato che alcune delle alterazioni neuroanatomiche precedono l'esordio dei sintomi psicotici ed esse risultano identificabili già negli stati clinici a rischio [73]. I soggetti CHR che evolvono verso quadri di malattia conclamata subiscono un'accelerazione dell'assottigliamento corticale rispetto all'evoluzione vista nei soggetti non converter. L'accelerazione del thinning è risultata particolarmente evidente a livello della corteccia prefrontale e del giro temporale superiore, questo

permette di riconoscere tali alterazioni come anticipatorie rispetto all'esordio clinico della malattia [74].

Tuttavia, la traiettoria non è unidirezionale. Nelle fasi prodromiche e al primo episodio, gli studi documentano alterazioni regionali di entità variabile, talora compatibili con ritardi maturativi piuttosto che con un assottigliamento progressivo [75]. Correlati neuroanatomici divergenti si riscontrano tra la schizotipia positiva e quella negativa nella popolazione generale, in assenza di fattori confondenti, come l'uso di farmaci antipsicotici o la durata della malattia. Se la schizotipia positiva si associa ad un assottigliamento, la dimensione negativa a un ispessimento corticale delle regioni paralimbiche, in particolare della corteccia orbitofrontale mediale, prefrontale ventromediale e della corteccia cingolata anteriore rostrale (Figura 3) [76]. L'assottigliamento nelle regioni sensoriali primarie è coerente con le anomalie percettive che caratterizzano la dimensione positiva della schizotipia, mentre l'ispessimento delle aree paralimbiche è correlabile ai deficit di regolazione emotiva e motivazionale che caratterizzano la dimensione negativa, quali anedonia, apatia e ritiro sociale.

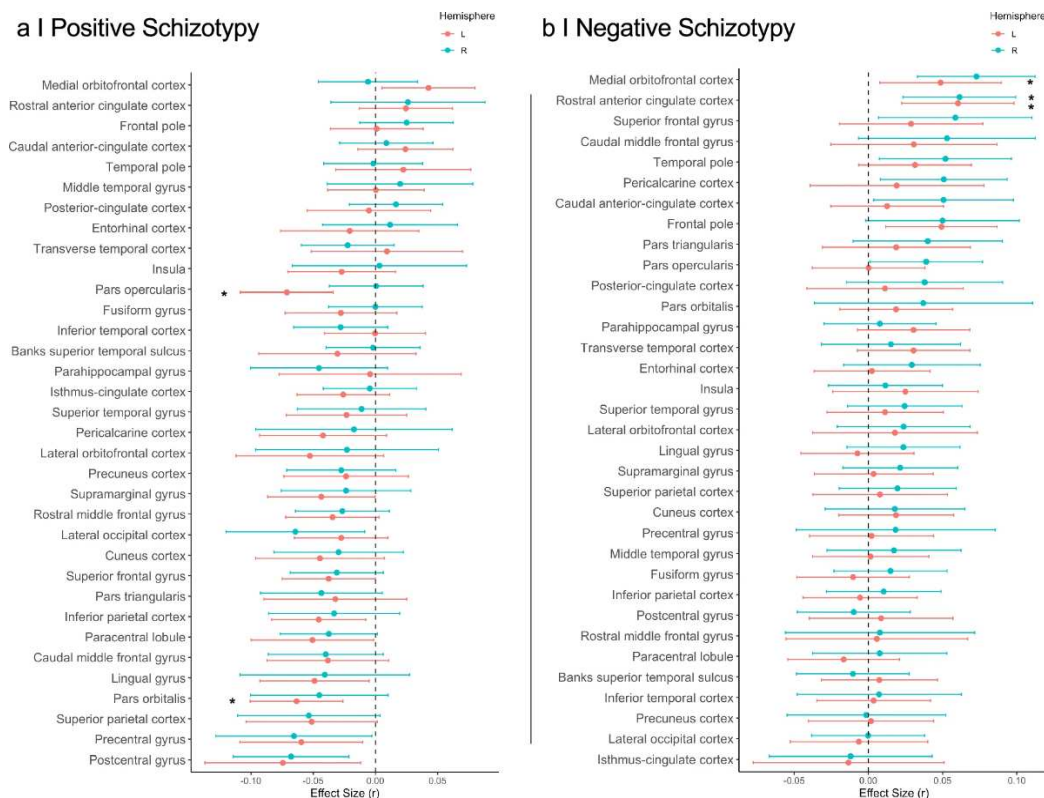


Figura 3: Correlazioni parziali (corrette per età e sesso) tra spessore corticale regionale e (a) schizotipia positiva e (b) schizotipia negativa. *Regioni con $p_{FDR} < 0,05$.
Riprodotta da Kirschner M. et al., Multiscale characterization of cortical signatures in positive and negative schizotypy: a worldwide ENIGMA study. Mol Psychiatry. 2026 [76].

Come suddetto, oltre alle alterazioni della sostanza grigia, il continuum psicotico si associa a modificazioni microstrutturali della sostanza bianca, quali il lemnisco mediale, il fascicolo del cingolo e il ginocchio del corpo calloso dell'emisfero destro – regioni coinvolte nei processi cognitivi, emotivi e motori – in grado di predire, se riscontrate nella prima adolescenza, future PLE a 18-20 anni [72].

Inoltre, l'aumento della diffusività media (MD) a livello del cingolo paraippocampale è un substrato comune tra le PLE e diverse patologie psichiatriche, quali depressione, schizofrenia, disturbo dello spettro autistico, DOC e ADHD, riconoscendo una debolezza neurobiologica condivisa e il valore transdiagnostico delle esperienze psicotiche subcliniche [72]. La maturazione del cingolo si estende fino alla giovane età adulta, come già detto fase di particolare vulnerabilità neuroevolutiva, sovrapponibile al periodo in cui si osserva la maggiore incidenza di esperienze psicotiche subcliniche e l'esordio dei principali disturbi psichiatrici [77]. Durante questa fase, un processo di mielinizzazione ancora incompleto può rendere il fascicolo più sensibile all'influenza di fattori ambientali come stress, privazione del sonno e consumo di sostanze, in linea con il modello multi-hit discusso in precedenza.

Si osserva anche il coinvolgimento non omogeneo del cingulum bundle, distribuito lungo specifici segmenti anatomici, distinguibili in sezione subgenuale, del corpo, retrospleniale e paraippocampale [78]. Nello specifico, i pattern sono risultati eterogenei tra emisferi e sottosezioni nelle metriche di diffusione, indicando alterazioni sia nella mielinizzazione (RD) che nell'integrità assonale (AD).

Le alterazioni strutturali si riflettono in un pattern distribuito di disconnessione della struttura del connettoma. I soggetti con esperienze psicotiche subcliniche hanno mostrato riduzioni significative dell'efficienza globale e della densità di rete, replicando in forma attenuata il pattern topologico della schizofrenia (*Figura 4*) [79]. A livello nodale, le alterazioni più rilevanti includono, invece, riduzioni dell'efficienza locale nelle regioni frontali inferiori e temporali anteriori sinistre — nodi chiave della rete perisilviana del linguaggio — nonché nel cingolato posteriore e nelle regioni occipitali. La compromissione dell'integrazione locale nelle aree del linguaggio fornisce un substrato strutturale plausibile delle allucinazioni uditive, coerentemente con l'ipotesi che alterazioni nel routing

attraverso i sistemi del linguaggio contribuiscano all'attribuzione errata del discorso interiore a una fonte esterna.

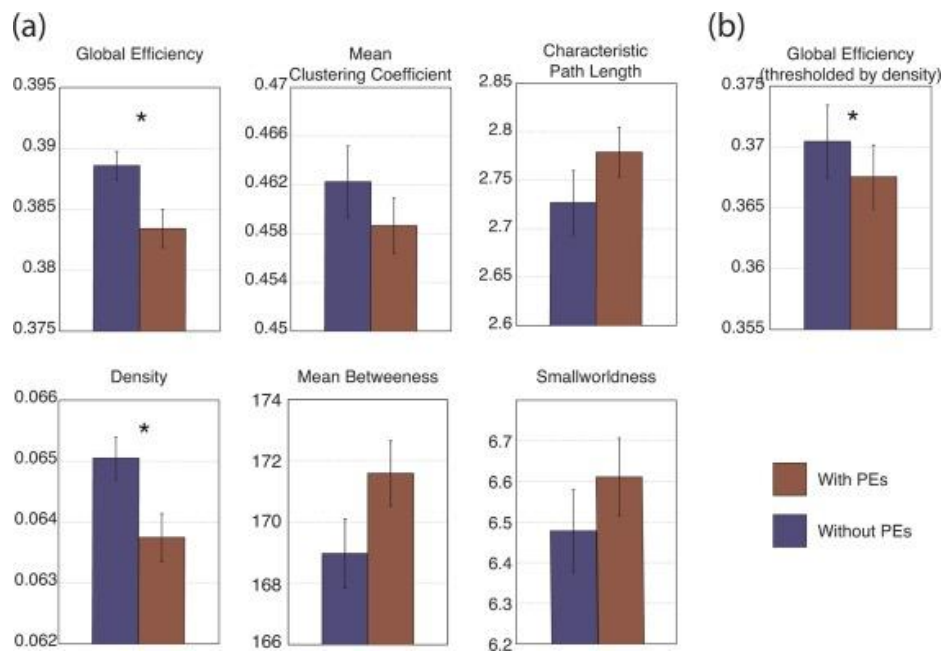


Figura 4: Analisi a livello di rete del connettoma strutturale in soggetti con e senza esperienze psicotiche (PEs), ottenuta mediante soglie standard di streamline e soglie basate sulla densità. $p_{corr} < 0,05$ indica significatività statistica. Il pannello (b) mostra i risultati relativi all'efficienza globale calcolata tramite soglie di densità.

Riprodotta da Drakesmith M. et al., *Schizophrenia-like topological changes in the structural connectome of individuals with subclinical psychotic experiences*. *Hum Brain Mapp.* 2015 [79].

Oltre alle alterazioni delle proprietà topologiche globali, il connettoma dei soggetti con PLE presenta disfunzioni specifiche a livello delle reti intrinseche. La default mode network (DMN), coinvolta in processi di autocoscienza, pensiero autoreferenziale e simulazione mentale di eventi passati e futuri, rappresenta una delle reti più studiate in relazione alle esperienze psicotiche attenuate [80]. Lo studio ABCD ($n = 3434$; età 9–11 anni) ha evidenziato che una ridotta connettività funzionale intra-DMN è significativamente associata alla presenza di PLE, con un coinvolgimento più evidente dell'ideazione delirante rispetto alle alterazioni di tipo percettivo.

La Salience Network (SN), centrato sull'insula anteriore e sulla corteccia cingolata anteriore, opera come modulatore dinamico deputato al reclutamento alternato tra la Default Mode Network (DMN) e il Central Executive Network

(CEN). Nei giovani con una traiettoria atipica crescente delle PLE, caratterizzata da livelli inizialmente moderato-elevati che aumentano progressivamente nel tempo e da una prevalenza di sintomi positivi, è stata osservata una ridotta connettività funzionale tra SN e DMN rispetto ai controlli [81]. A ciò si aggiungono alterazioni della connettività tra amigdala e corteccia prefrontale ventro-mediale e una ridotta attivazione della corteccia prefrontale dorso-mediale, configurando un quadro di compromissione dei processi di salienza emotiva e della percezione dei volti [82]. Invece, nei soggetti con una traiettoria atipica decrescente le PLE si presentano inizialmente con intensità moderato-severa per poi ridursi progressivamente nel tempo. In questo gruppo, caratterizzato prevalentemente da sintomi negativi, è stata riscontrata una ridotta connettività tra amigdala e regioni visive, quindi un'alterazione dei processi di integrazione delle informazioni visive.

Le evidenze fin qui esaminate si inseriscono all'interno di traiettorie di neurosviluppo atipiche. I meccanismi genetici e neuroanatomici – quali il pruning sinaptico, la mielinizzazione e la riorganizzazione delle reti funzionali – confermano la maggior vulnerabilità della fase adolescenziale nella quale gli stessi processi raggiungono il loro picco di attività e, di conseguenza, di vulnerabilità rispetto a fattori ambientali. L'indagine di Taylor et al. (2022), condotta su 4.855 coppie di gemelli britannici e replicata in 8.568 coppie svedesi, ha dimostrato che l'ereditabilità delle PLE si riduce progressivamente con l'aumentare dell'esposizione ambientale cumulativa, tramite esperienze di bullismo, eventi di vita avversi, uso di cannabis e tabacco, basso peso alla nascita [83]. Ciò concorda con un modello bioecologico, in cui l'espressione fenotipica della predisposizione genetica dipende dall'entità dell'esposizione ambientale, piuttosto che con un modello diatesi-stress classico, in cui la vulnerabilità genetica resterebbe costante indipendentemente dal contesto. Tra i principali fattori ambientali si annoverano il trauma, le condizioni socioeconomiche, l'appartenenza a minoranze etniche, l'uso di sostanze e i disturbi del sonno.

Le influenze ambientali risultano associate in modo selettivo a specifiche dimensioni delle PLE, delineando profili di rischio differenziati [84]. Infatti, esistono percorsi eziopatogenetici parzialmente differenziati, in cui ciascun fattore ambientale contribuisce al rischio di esperienze psicotiche attraverso meccanismi peculiari e interazioni specifiche con la predisposizione biologica.

Fin dal periodo prenatale e perinatale, fase di alta vulnerabilità agli insulti ambientali in ragione dei processi maturativi cerebrali in corso, sono stati identificati fattori che modulano il rischio di PLE, con un effetto cumulativo [85]. I fattori perinatali, quali le infezioni urinarie materne o l'anemia severa, predicono futuri episodi di PLE disturbanti nell'infanzia. Il numero cumulativo di complicanze gestazionali è predittivo sia della frequenza delle PLE ($\beta = 0,03$) sia del loro protrarsi nel tempo ($OR = 1,08$). Tale andamento si osserva anche per il fumo in gravidanza, associato a una maggiore frequenza ($\beta = 0,11$) e a un aumento del rischio di persistenza del 31% ($OR = 1,31$). Tale rischio sale al 48% ($OR = 1,48$) in caso di uso materno di sostanze. In generale, i comportamenti materni, in particolare il fumo e il consumo di sostanze, rappresentano i fattori di maggiore impatto, evidenziando la necessità di rafforzare le strategie preventive rivolte alla salute materna e di garantire un adeguato monitoraggio e trattamento delle complicanze ostetriche suscettibili di intervento, tra cui l'anemia grave [85].

La relazione tra fumo materno e rischio di esperienza psicotiche negli studi di confronto tra fratelli si attenua sostanzialmente e diventa non significativa ($HR 1,14$; $IC\ 95\% 0,96-1,35$), motivo per cui un eventuale effetto causale, qualora presente, è principalmente da attribuire a fattori familiari condivisi [86].

Altri fattori prenatali e perinatali associati ai disturbi psicotici includono malformazioni congenite, complicanze ostetriche con ipossia fetale, anomalie della crescita (basso peso alla nascita, in particolare $<2500\ g$ o $<2000\ g$, prematurità e SGA), oltre a stress materno, malnutrizione o carestie in gravidanza e infezioni materne (in particolare HSV-2) [87].

L'impatto del basso peso alla nascita è ulteriormente modulato dal sesso: nelle ragazze, si associa a una maggiore prevalenza di specifici bias cognitivi, intermediario che confluisce in tassi più elevati di PLE [88].

Le differenze di genere nelle esperienze psicotiche si inseriscono in un quadro di maggiore prevalenza nelle donne (6,6% vs 5,0%) e con esperienze allucinatorie più frequenti rispetto agli uomini [40]. Questo pattern è influenzato dall'interazione tra estrogeni e sistema dopaminergico prefrontale. Oltre all'interazione con COMT Val158Met, descritta in precedenza, l'estradiolo sembra modulare la vulnerabilità alle PLE anche indipendentemente dal genotipo [89]. Le fluttuazioni cicliche dei livelli estrogenici si associano a variazioni della soglia percettiva uditiva e del sensory gating: l'inclinazione allucinatoria è inversamente

correlata ai livelli di estradiolo nel corso del ciclo mestruale, con un incremento nella fase follicolare precoce rispetto a quella tardiva [90]. A livello della corteccia uditiva, l'estradiolo rafforza i meccanismi di filtraggio e discriminazione tra stimoli esterni e attività neurale endogena, più che i bias cognitivi alla base delle credenze deliranti, contribuendo a un profilo di rischio percettivo-allucinatorio più marcato nel sesso femminile.

L'estradiolo esercita un effetto neuroprotettivo sull'ippocampo, promuovendo la plasticità sinaptica (aumento di BDNF e densità delle spine in CA1) e mitigando l'impatto della disconnettività ippocampale sulla severità delle PLE [91]. La disponibilità ormonale post-menarcale attenua l'associazione tra disconnettività ippocampale e PLE. Tuttavia, quando l'esposizione alle fluttuazioni estrogeniche avviene precocemente su circuiti cortico-ippocampali ancora immaturi, può amplificare la vulnerabilità, sicché il menarca precoce si associa a PLE più severe [92]. Le fluttuazioni ormonali cicliche — più del livello medio di estrogeni — creano finestre ricorrenti di vulnerabilità percettivo-allucinatoria (perimestruale, post-partum, perimenopausa), con un profilo senza chiaro equivalente maschile. Oltre alla maggior prevalenza, nelle donne il distress associato alle esperienze psicotiche tende a essere più elevato, data la maggiore sensibilità alla qualità delle interazioni sociali quotidiane, in cui la valutazione soggettiva del contesto relazionale sembra amplificare l'impatto delle PLE [93].

Il sesso contribuisce in modo rilevante all'eterogeneità della struttura sintomatologica delle PLE. Nelle donne — soprattutto in presenza di traumi interpersonali precoci — l'espressione psicotica include più spesso una marcata componente affettiva; negli uomini, in particolare tra appartenenti a minoranze etniche esposte a stress sociali, è più frequente un legame diretto tra esperienze allucinatorie e ideazione persecutoria [94]. La divergenza rispecchia i profili di rischio differenziati dai pattern di esposizione ai traumi.

La diversa prevalenza dei tipi di trauma nei due sessi contribuisce infatti a delineare profili sintomatologici distinti: nelle donne il tasso di abuso sessuale è circa tre volte quello degli uomini (23,5% vs 7,8%), con un effetto significativamente più forte sul rischio di psicosi [95]. Di conseguenza, nelle donne prevalgono sintomi allucinatori e disturbi affettivi, con esordio psicotico più precoce e maggior rischio di tentativi di suicidio [96]. Negli uomini, invece, l'abuso emotivo si associa più spesso a sintomi depressivi e il neglect emotivo a sintomi negativi, con maggiore

comorbidità da uso di sostanze e performance cognitiva peggiore [96, 97]. Jannini et al. (2025) mostrano, in un campione di 1.010 tardo-adolescenti, una connettività di rete significativamente più elevata nelle femmine tra sintomi di PTSD complesso e PLE, con la disregolazione affettiva come principale via attraverso cui i vissuti traumatici si traducono in esperienze psicotiche [98].

Più in generale, il trauma emerge come il fattore ambientale di maggior peso nella genesi delle PLE [99]. Come detto per le differenze di genere, ciascun tipo di trauma mostra associazioni specifiche con dimensioni distinte delle esperienze psicotiche, ulteriormente modulate da fattori socio-demografici quali età ed etnia. L'esposizione tra 0 e 17 anni aumenta il rischio in modo dose-dipendente, con le associazioni più robuste per abuso emotivo, bullismo, abuso sessuale, abuso fisico, violenza domestica e neglect; il rischio cresce all'aumentare sia della frequenza sia della varietà delle esperienze traumatiche [99, 100].

Stando alla specificità sintomatologica, l'ideazione persecutoria è più frequente in chi è cresciuto in contesti istituzionali o di affidamento, il neglect favorisce, in età adulta, credenze persecutorie in relazione a pattern di attaccamento insicuro e l'abuso sessuale si associa in modo marcato alle allucinazioni uditive (OR = 8,9; IC 95% 1,86–42,44), plausibilmente attraverso alterazioni del source monitoring legate a ipervigilanza e a strategie di evitamento post-traumatico [101].

La correlazione con le esperienze simil-psicotiche risulta particolarmente marcata quando l'esposizione si colloca in adolescenza: in questa fase, accanto a maturazione corticale e pruning sinaptico, si osserva un'iperattivazione dell'asse HPA, con potenziamento della risposta infiammatoria e della trasmissione dopaminergica in presenza di circuiti prefrontali ancora in consolidamento [102, 103]. Il bullismo è associato alla persistenza delle PLE fino all'età adulta, mentre l'abuso fisico ed emotivo si correla a un peggioramento progressivo della sintomatologia con l'accrescimento [104].

L'appartenenza a minoranze etniche si associa a una maggior probabilità di esposizione a violenza da parte delle forze dell'ordine e discriminazione percepita [105]. A ciò si sommano rischi ambientali, come povertà, criminalità e condizioni abitative precarie, sostenendo come non sia tanto lo status di migrante in sé, quanto le condizioni ambientali concomitanti, ad aumentare il rischio. Ne risulta un carico di stress più elevato, che predice PLE più disturbanti, in linea con quadri di infiammazione cronica e con alterazioni della trasmissione dopaminergica e

glutammatergica. Nei contesti di discriminazione, la quota maggiore di PLE è di tipo paranoide.

Negli Stati Uniti le persone nere e ispaniche riportano PLE a tassi significativamente superiori rispetto alle persone bianche [106].

Inoltre, la durata dell'esposizione al razzismo strutturale correla positivamente con il rischio di esperienze psicotiche: gli immigrati di prima generazione — con un'esposizione cumulativa inferiore — mostrano un rischio relativamente più basso rispetto alle generazioni successive. In Europa, lo studio EU-GEI (1.130 casi; 1.497 controlli; 6 Paesi) rileva che l'appartenenza a una minoranza etnica si associa a un eccesso di rischio di psicosi [107].

Un dato di particolare interesse è l'effetto protettivo della densità etnica del quartiere di residenza nell'infanzia: crescere in aree con una maggiore presenza di individui del proprio gruppo etnico si associa a una maggiore probabilità di remissione dei sintomi di rischio psicotico, un effetto parzialmente mediato da minori livelli di discriminazione percepita [108].

L'appartenenza a minoranze etniche va letta dentro un contesto più ampio di avversità socio-economiche, in cui deprivazione, urbanizzazione e isolamento sociale concorrono a modulare il rischio di PLE, attraverso meccanismi cognitivi e neurobiologici [109]. Il grado di urbanizzazione, in particolare, incide in modo rilevante, tanto che vivere da bambini in aree degradate si associa a un aumento del rischio di gravi disturbi mentali. Tuttavia, la mobilità residenziale verso quartieri più privilegiati riduce il rischio fino a livelli sovrapponibili a quelli di chi vi è cresciuto; quanto più precoce è la mobilità ascendente, tanto maggiore appare l'effetto protettivo [110].

L'esposizione a povertà, criminalità, precarietà abitativa e tossine ambientali, come il piombo, mostrano associazioni specifiche con le PLE, spesso più marcate rispetto ad altri esiti psicopatologici infantili internalizzanti (ansia, depressione) ed esternalizzanti (aggressività, iperattività) [111]. Questi legami sembrano in parte veicolati dalle alterazioni neuroanatomiche già descritte, inclusa la riduzione del volume cerebrale nell'11-25% dei casi.

A dimostrazione di ciò, in contesti socio-economici meno vantaggiosi si assiste a pathways diverse che possono compromettere il volume cerebrale e lo sviluppo neurocognitivo [112]. In primis, lo stress cronico alimentato da queste condizioni incrementa il carico di cortisolo, con desensibilizzazione recettoriale e danno

neuronal che si associano a riduzione del volume ippocampale e ad alterazioni analoghe nella corteccia prefrontale. Similmente, l'esposizione infantile al piombo produce effetti biologici diretti, con evidenze di modifiche neuroanatomiche e punteggi inferiori ai test cognitivi [113]. Il sonno può agire da fattore protettivo lungo questo asse, favorendo la clearance di neurotossine. Inoltre, tanto lo spessore/volume corticale quanto le prestazioni cognitive risultano sensibili al contesto: basso reddito e bassa scolarizzazione riducono le opportunità di stimolazione cognitiva e educativa, rallentando la maturazione corticale e accrescendo la vulnerabilità alle PLE [114].

Le condizioni socio-economiche svantaggiate possono aumentare sia l'accessibilità sia la motivazione al consumo di tabacco, cannabis, alcol e altre sostanze. In adolescenza, l'uso di cannabis si associa in modo particolare alle PLE, data la maggiore vulnerabilità neurobiologica di questa fase: l'effetto converge sul sistema dopaminergico meso-striatale, con alterazioni durature dei meccanismi di calibrazione [115]. Il rischio è dose-dipendente, più elevato con l'uso quotidiano rispetto a quello settimanale. Preparazioni ad alta concentrazione di THC raddoppiano la probabilità di PLE incidenti tra i 19 e i 24 anni rispetto alla cannabis a più basso titolo e si associano a un incremento parallelo delle psicosi cannabis-indotte [116, 117].

Oltre all'incidenza, la cannabis incide sulla persistenza: in una coorte tedesca di 1.923 adolescenti e giovani adulti, valutati longitudinalmente per 10 anni, l'uso continuativo di cannabis ha aumentato il rischio di persistenza dei sintomi psicotici subclinici (OR aggiustato = 2,2; IC 95% 1,2–4,2; $p = 0,016$), suggerendo un ruolo sia come fattore scatenante che di mantenimento [118]. Anche altre sostanze si associano a un rischio maggiore di PLE, con impatto più marcato in adolescenza [119].

A livello subclinico, l'associazione tra cannabis e PLE appare simile tra i sessi, sebbene alcune evidenze longitudinali indichino un effetto più pronunciato nelle donne nella giovane età adulta [120]. Nonostante ciò, i maschi mostrano una maggior vulnerabilità alla transizione verso la psicosi, verosimilmente dimostrata dall'imaturità del sistema dopaminergico nel periodo coincidente con l'utilizzo di cannabis [121].

Sia metanfetamina sia cocaina aumentano la probabilità di sintomi psicotici, con la prima associata a positivi più severi [122].

Per l'alcol, emerge una relazione bidirezionale: una storia di disturbo da uso di alcol aumenta il rischio di PLE successive (OR = 1,6; IC 95% 1,2–2,0) e PLE pregresse aumentano il rischio di sviluppare un disturbo da uso di alcol (OR = 1,5; IC 95% 1,2–2,0) [123].

I fattori ambientali fin qui descritti convergono su un assetto di attivazione infiammatoria cronica, caratterizzato da incremento di citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF- α , IL-1 β). La neuroinfiammazione precede l'esordio del disturbo psicotico: livelli più alti di IL-6 a 9 anni predicono, in rapporto dose-risposta, maggior rischio di esiti psicotici clinici e profili depressivi a 18 anni [124]. Un'analisi su popolazione generale ha rilevato che un'infiammazione di basso grado in infanzia risulta inoltre associata a un aumento del rischio di esperienze simil-psicotiche nella prima età adulta, con una mediazione parziale dei sintomi internalizzanti infantili lungo il continuum psicotico [125]. Nonostante restino limitate le evidenze specifiche per la fase subclinica, studi longitudinali individuano marker infiammatori infantili (es. IL-6, CRP, e indici epigenetici) si associano, seppur debolmente, al carico di episodi psicotici e più chiaramente a quello depressivo tra i 10 e i 28 anni, dopo aggiustamento per fattori metabolici e socio-demografici [126].

Le citochine pro-infiammatorie alterano i principali sistemi di neuromodulazione: riducono l'espressione/funzione del trasportatore dopaminergico (DAT) e deviano il metabolismo del triptofano verso la via delle chinurenine, con aumento dell'acido chinurenico e ipofunzione dei recettori NMDA sugli interneuroni GABAergici prefrontali [127]. Il minor tono inibitorio incrementa il rilascio glutammatergico e, tramite proiezioni ippocampali verso nucleo accumbens e area tegmentale ventrale, produce iperdopaminergia mesolimbica, quindi salienza aberrante e sintomi positivi, mentre la via mesocorticale rimane ipoattiva contribuendo a sintomi negativi e cognitivi [128].

L'infiammazione sistemica cronica compromette l'integrità della barriera emato-encefalica, favorendo il passaggio di mediatori periferici e cellule immunitarie nel parenchima e attiva la microglia, favorendo rilascio ROS e un pruning aberrante [67, 129]. Questo quadro offre un razionale unificato per il legame tra stress ambientali, sonno disturbato e vulnerabilità alle PLE.

1.2 Disturbi del sonno

Il sonno rappresenta un processo fisiologico fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, per il recupero energetico e per il corretto funzionamento dei processi cognitivi, emotivi e comportamentali. Alterazioni della quantità, della qualità o della continuità del sonno possono determinare una compromissione significativa del benessere psicofisico dell'individuo, con ripercussioni sul funzionamento quotidiano, sulla regolazione affettiva, sulla salute fisica generale e sulle capacità attentive e mnestiche. Per questo, i disturbi del sonno costituiscono un rilevante ambito di interesse clinico e di ricerca, in ragione della loro elevata prevalenza nella popolazione generale e della loro frequente associazione con numerose condizioni mediche, neurologiche e psichiatriche per cui costituiscono dei fattori di rischio indipendenti.

1.2.1 Funzioni fisiologiche del sonno

L'oscillazione dinamica del ciclo sonno-veglia interviene sul metabolismo energetico, sulla plasticità sinaptica, sul consolidamento mnestico, sulla regolazione immunitaria e sull'eliminazione dei cataboliti cerebrali.

Il sonno si articola in due stati principali, il sonno *non-rapid eye movement* (NREM) e il sonno *rapid eye movement* (REM) [130]. Secondo l'ipotesi dell'omeostasi sinaptica (SHY), il sonno NREM, e soprattutto il sonno ad onde lente (*slow-wave sleep, SWS*) funge da driver per il recupero energetico, la rinormalizzazione sinaptica e il consolidamento della memoria dichiarativa [131]. Il sonno REM, invece, è maggiormente implicato nell'integrazione emotiva delle esperienze, nella rielaborazione mnestica e nella modulazione delle reti associative [132].

Secondo l'ipotesi dell'omeostasi sinaptica, durante la veglia l'apprendimento e l'interazione con l'ambiente determinano un progressivo potenziamento di numerose connessioni sinaptiche, con conseguente aumento dei costi energetici e riduzione dell'efficienza complessiva dei circuiti neuronali [131]. Il sonno NREM, a differenza della fase di veglia o del sonno REM, consentirebbe, grazie a una specifica configurazione neurochimica con riduzione del tono noradrenergico, una rinormalizzazione di tale carico sinaptico attraverso un processo di *downscaling* selettivo, che riduce la forza delle connessioni meno rilevanti e preserva quelle

funzionalmente salienti [134]. Questo meccanismo permetterebbe non solo di ripristinare l'efficienza energetica cerebrale, ma anche di mantenere la capacità di apprendimento per la veglia successiva [131].

Accanto alla funzione omeostatica, il sonno svolge un ruolo centrale nel consolidamento della memoria. Durante il sonno NREM, le oscillazioni lente corticali sincronizzano temporalmente l'insorgenza dei fusi del sonno talamo-corticali e dei *sharp-wave ripples* ippocampali, rendendo possibile la riattivazione coordinata delle tracce mnestiche e il loro progressivo trasferimento dall'ippocampo alla neocorteccia [135]. La connessione ippocampo-neocorteccia consente la stabilizzazione delle informazioni apprese durante la veglia e la loro integrazione in rappresentazioni più astratte e durature. In questo senso, il sonno non si limita a proteggere le tracce mnestiche già acquisite, ma contribuisce attivamente alla riorganizzazione gerarchica dell'informazione e alla preparazione del cervello a nuovi apprendimenti.

Un'ulteriore funzione fisiologica fondamentale del sonno riguarda la clearance dei metaboliti neurotossici. Evidenze recenti mettono in evidenza come durante il sonno, e in particolare nelle fasi di sonno profondo, il sistema glinfatico risulti più efficiente nel favorire la rimozione di prodotti di scarto del metabolismo cerebrale, tra cui beta-amiloide e proteina tau [136,137]. Questo processo appare particolarmente rilevante per la protezione dell'integrità neuronale a lungo termine ed evidenzia che una deprivazione o frammentazione cronica del sonno possa compromettere i meccanismi di pulizia cerebrale, con possibili conseguenze sul piano neurocognitivo e neuropsichiatrico.

Il sonno interviene inoltre nella regolazione neuroimmunitaria. La relazione tra sonno e sistema immunitario è bidirezionale: i mediatori pro-infiammatori come IL-1 e TNF-alpha partecipano alla regolazione fisiologica del sonno NREM. Al contempo, la deprivazione di sonno può alterare l'equilibrio immunitario e promuovere processi infiammatori [138]. In particolare, la perdita cronica di sonno sembra associarsi a modificazioni dei meccanismi gliali e microgliali, configurando uno stato di vulnerabilità neuroinfiammatoria che potrebbe amplificare gli effetti di successivi insulti biologici o ambientali [139]. Tale aspetto appare di particolare interesse nell'ambito della psicopatologia, dato il crescente rilievo attribuito ai processi infiammatori nella genesi e nel mantenimento di diversi disturbi mentali.

Considerato il ruolo del sonno nella regolazione della plasticità sinaptica, dell'integrazione mnestica, della stabilità percettiva e della modulazione emotiva, una sua alterazione persistente può incidere su processi centrali per la formazione e l'interpretazione dell'esperienza soggettiva. Ciò rende plausibile l'ipotesi che i disturbi del sonno rappresentino un fattore di vulnerabilità per la comparsa e il mantenimento delle PLE, soprattutto nei periodi di maggiore sensibilità neuroevolutiva.

1.2.2 Inquadramento nosografico dei disturbi del sonno nei sistemi classificatori DSM-5-TR e ICD-11

L'attuale tassonomia internazionale riconosce i disturbi del sonno-veglia come categorie diagnostiche autonome e non più solo come sintomi secondari di altri quadri patologici, in grado di stabilire relazioni bidirezionali con le comorbidità neuropsichiatriche. Sia il DSM-5-TR che l'ICD-11 comprendono il capitolo dei "Disturbi del sonno-veglia" (Sleep-Wake Disorders).

Nel DSM-5-TR, il capitolo dei *Sleep-Wake Disorders* comprende, tra gli altri, il disturbo da insonnia, i disturbi centrali di ipersonnolenza, i disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia, i disturbi correlati alla respirazione, le parasonnie e i disturbi del movimento correlati al sonno [18].

Analogamente, l'ICD-11 propone una classificazione articolata dei disturbi del sonno-veglia, organizzata in categorie che includono insonnia, ipersonnia, disturbi respiratori del sonno, disturbi circadiani, parasonnie e disturbi del movimento associati al sonno [19].

Tali condizioni non devono essere interpretate come entità rigidamente isolate, dato che esse possono co-occorrere nello stesso individuo, condividere alcuni meccanismi fisiopatologici e interagire reciprocamente, determinando un'amplificazione della frammentazione del sonno e della compromissione funzionale diurna.

1.3 Disturbi del sonno e PLEs: correlati clinici e dimensionali

La presenza di disturbi del sonno si associa a una probabilità significativamente maggiore di riportare almeno un sintomo psicotico nella popolazione generale. In uno studio multicentrico internazionale, la prevalenza complessiva dei problemi del sonno è risultata pari al 7,6%, con un'ampia variabilità tra i diversi Paesi, dalla Cina (1,6%) al Marocco (18,6%) [140]. Nonostante l'eterogeneità, nella maggior parte dei contesti nazionali la presenza di disturbi del sonno è risultata significativamente associata alla presenza di almeno un sintomo psicotico, con un odds ratio aggiustato pari a 2,41 (IC 95%: 2,18-2,65), che si è ridotto, pur rimanendo significativo, anche dopo ulteriore aggiustamento per ansia e depressione (OR = 1,59; IC 95%: 1,40-1,81). Il sonno disturbato non rappresenta soltanto un correlato aspecifico di distress emotivo, ma può configurarsi come una dimensione di vulnerabilità relativamente autonoma.

L'insonnia rappresenta la dimensione del sonno più costantemente associata alle esperienze psicotiche lungo il continuum. Questa si associa a una probabilità 2-3 volte maggiore di ideazione paranoide e persecutoria – intesa come la convinzione di una persona che stia accadendo o stia per accadere un danno a lei o a lui e che il persecutore abbia l'intenzione di causarle un danno – tanto nella popolazione generale quanto in quella clinica [141, 142]. L'associazione non riguarda soltanto la paranoia, ma si estende anche alle esperienze percettive anomale [143]. Infatti, l'insonnia cronica si associa a un rischio quadruplicato di allucinazioni in sezione trasversale e predice la nuova insorgenza di esperienze allucinatorie a 18 mesi di follow-up, anche dopo aggiustamento per depressione, ansia e paranoia.

A livello neurofisiologico, l'insonnia cronica si accompagna a uno stato di iperarousal corticale persistente e a una disfunzione dei circuiti talamo-corticali, con ripercussioni sulla generazione dei fusi del sonno. La riduzione quantitativa e qualitativa dei fusi potrebbe compromettere processi di consolidamento mnestico selettivo, regolazione plastica sinaptica e filtraggio sensoriale, favorendo durante la veglia una maggiore attribuzione di salienza a stimoli neutri o ambigui che alimentano le distorsioni percettive e l'ideazione persecutoria, caratteristiche delle PLE. A conferma, nella popolazione generale è stata osservata una correlazione negativa tra densità dei fusi del sonno e ideazione magica ($\rho = -0,64$), nonché tra

densità dei fusi e livelli talamici di glutamina/glutammato [144]. Göder et al. (2021), oltre a confermare la relazione negativa tra numero di fusi e ideazione magica, hanno configurato nella riduzione dei fusi un potenziale biomarcatore di disfunzione [145]. Gli autori hanno ipotizzato che il sottogruppo con insonnia, data la più marcata riduzione dei fusi, sia caratterizzato da una maggiore vulnerabilità psicotica.

Il ruolo causale dell'insonnia è ulteriormente supportato da studi sperimentali di privazione del sonno. In soggetti sani, la restrizione del sonno a quattro ore per notte per tre notti consecutive determina un incremento significativo di paranoia, esperienze allucinatorie e disorganizzazione cognitiva, senza effetti comparabili sulla grandiosità [146]. Le analisi di mediazione indicano inoltre che tale effetto è spiegato solo parzialmente dall'aumento dell'affettività negativa e delle cognizioni negative su di sé e sugli altri, mentre non appare mediato da alterazioni della memoria di lavoro. Anche una singola notte di privazione totale di sonno può produrre, in individui non clinici, distorsioni percettive e una riduzione della prepulse inhibition, indice del filtraggio sensoriale pre-attentivo compromesso nella schizofrenia e qui osservabile anche in un campione non clinico [147].

Durante l'adolescenza questa associazione diventa ancor più evidente, alla luce dei processi maturativi descritti precedentemente. In uno studio longitudinale condotto su 17.722 adolescenti, Wang et al. (2023) hanno mostrato che insonnia, scarsa qualità del sonno e privazione di sonno al baseline (≤ 6 ore per notte) predicavano sia la nuova insorgenza sia la persistenza delle PLEs a 6 mesi di follow-up, indipendentemente dalla presenza di sintomi depressivi e di eventi di vita negativi [148]. Rispetto a una durata di 8-9 ore, dormire 5-6 ore è stato associato a un aumento di circa 1,8 volte della probabilità di PLE, mentre una durata inferiore a 5 ore ha visto un incremento di circa 6 volte.

Le analisi successive delle traiettorie hanno dimostrato che gli adolescenti con disturbi del sonno di nuova insorgenza (8,9%) o con disturbi del sonno persistenti (2,7%) hanno presentato PLEs più frequenti; tale associazione è mediata solo in parte dalla presenza di sintomi depressivi, mentre il contributo del sonno permane significativo al netto della componente affettiva [149]. Questo dato suggerisce un effetto del sonno più ampio e trasversale, che si estende alla modulazione della gravità clinica delle PLE e ai processi di regolazione emotiva [150].

La macrocategoria delle parasonnie comprende eventi motori, comportamentali, percettivi o emotivi indesiderati che si verificano durante l'addormentamento, nel sonno o nelle transizioni sonno-veglia [151]. Nell'ambito della relazione con le PLE, le manifestazioni di maggiore interesse sembrano essere soprattutto il disturbo da incubi, la paralisi del sonno isolata ricorrente e, in misura minore, i disturbi dell'arousal.

Tra queste, il disturbo da incubi appare particolarmente rilevante. Gli incubi ricorrenti consistono in sogni vividi e disforici, generalmente caratterizzati da contenuti minacciosi e accompagnati da marcato distress al risveglio. La loro associazione con le PLE è stata ricondotta a possibili meccanismi condivisi di disregolazione emotiva, iperarousal e alterata elaborazione delle informazioni affettive. Sebbene gli incubi rappresentino un sintomo cardinale nei disturbi correlati al trauma e nel disturbo da stress post-traumatico, evidenze recenti ne supportano una rilevanza clinica transdiagnostica anche in assenza di esposizione traumatica, nell'ambito di condizioni caratterizzate da disregolazione emotiva, rappresentando indicatori condivisi di vulnerabilità psicopatologica al di là del solo spettro delle esperienze psicotiche attenuate.

In particolare, gli incubi ricorrenti rappresentano il fallimento del meccanismo di estinzione della paura esercitato durante il sonno REM mediata dall'attivazione del circuito prefrontale-amigdaloideo [152]. Una maggiore gravità degli incubi si associa a una minore attivazione di regioni prefrontali coinvolte nella regolazione delle emozioni, sicché si può ipotizzare l'esistenza di una vulnerabilità neurocognitiva che potrebbe favorire sia la persistenza di esperienze oniriche disturbanti sia l'emergere di sintomi psicotici attenuati [153]. La frequenza e soprattutto il distress degli incubi risultano significativamente associati a paranoia e allucinazioni, mentre la correlazione con i sintomi negativi risulta più debole. È stata osservata una sovrapposizione tematica tra contenuti onirici ed esperienze psicotiche diurne, indicando che la componente affettiva del sogno possa essere clinicamente più significativa della frequenza del sintomo [154].

Longitudinalmente, in una coorte di nascita britannica (N = 4.720), la presenza di incubi a 12 anni è risultata significativamente associata allo sviluppo di esperienze psicotiche a 18 anni (OR = 1,62; IC 95%: 1,19–2,20), anche dopo aggiustamento per confondenti e per PLE preesistenti a 12 anni [155]. Gli OR risultavano più elevati per le PLE persistenti (presenti sia a 12 che a 18 anni), per cui si può dedurre

che gli incubi si associano non solo all'insorgenza, ma anche al mantenimento delle esperienze psicotiche nel tempo.

Anche la paralisi del sonno isolata riveste particolare interesse, poiché è caratterizzata dall'intrusione dell'atonia REM nella veglia cosciente ed è spesso accompagnata da allucinazioni ipnagogiche o ipnopompiche [156]. Tali fenomeni riflettono una temporanea integrazione tra processi onirici e percezione cosciente, in cui i primi vengono vissuti come esperienze reali. Le interpretazioni neurocognitive lasciano ipotizzare che, nelle transizioni sonno-veglia, la persistenza dell'atonia e dei contenuti onirici nella veglia cosciente possa favorire esperienze di presenza minacciosa, intrusione o oppressione, fenomenologicamente vicine alle PLE di tipo allucinatorio e persecutorio.

Le alterazioni circadiane possono rappresentare un terreno favorevole per la persistenza di esperienze psicotiche attenuate, poiché interferiscono con la stabilità delle routine quotidiane, con l'efficienza del recupero notturno e con la regolazione emotiva [157]. Le anomalie del ciclo sonno-veglia riflettono una compromissione dei processi di sincronizzazione temporale endogena, regolati dall'interazione tra i CLOCK genes e il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo.

Tra i profili circadiani, la sindrome da fase di sonno ritardata – caratterizzata da un cronotipo serotino, con orari tardivi di addormentamento e risveglio – mostra una spiccata prevalenza nella popolazione giovanile affetta da PLEs, correlandosi a una maggiore suscettibilità verso i sintomi dissociativi, l'instabilità affettiva e le distorsioni del pensiero [158].

La relazione tra sonno ed esperienze psicotiche emerge anche a livello dimensionale attraverso alterazioni della qualità soggettiva, della sua continuità, della durata e regolarità del sonno. La relazione tra sonno ed esperienze psicotiche è dinamica e bidirezionale fin dalle prime fasi del continuum psicotico e questo permette anche di riconoscere nelle PLE forme di vulnerabilità subclinica precedenti ai disturbi del sonno veri e propri.

Tenendo traccia dei diari giornalieri raccolti per 90 giorni, è emerso che una peggiore qualità soggettiva del sonno e una maggiore frammentazione notturna, si associano a un maggior numero e a una maggior gravità delle esperienze psicotiche [159]. A livello intraindividuale, notti caratterizzate da sonno peggiore o più frammentato tendono a precedere un incremento delle PLE nei giorni successivi. Per cui, la presenza di un più elevato carico di esperienze psicotiche può a sua volta

peggiore la qualità del sonno in maniera cronica, con una compromissione qualitativa piuttosto che quantitativa, configurando una bidirezionalità che opera su scale temporali differenti e con un effetto più marcato nel direzionale dal sonno disfunzionale verso l'insorgenza delle PLE [160].

Pertanto, i disturbi del sonno, nelle sfumature di qualità e quantità, rappresentano un correlato delle esperienze psicotiche, assumendo il ruolo di predittore indipendente e possibile modulatore della loro espressione clinica lungo il continuum psicotico, con implicazioni sia sulla frequenza delle PLE sia sui processi di regolazione emotiva.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale del presente studio è approfondire il tema delle esperienze psicotiche in psicopatologia dell'età evolutiva, indagandone in particolare la relazione con i disturbi del sonno, in termini di associazione con la gravità del quadro clinico e di possibile bidirezionalità del legame. In particolare, gli obiettivi di ricerca sono:

- Descrivere la presenza e le caratteristiche delle PLE in soggetti in età evolutiva alla prima ospedalizzazione presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, unitamente agli aspetti socio-demografici, clinico-diagnostici e terapeutici relativi al campione selezionato;
- Ricercare eventuali associazioni tra esperienze psicotiche e indici di severità clinica, con particolare attenzione ai disturbi del sonno, al fine di identificare sottogruppi a maggiore rischio evolutivo e supportare il processo decisionale clinico.

MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio monocentrico osservazionale retrospettivo mediante revisione delle cartelle cliniche dei soggetti in età evolutiva ricoverati per la prima volta presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento Assistenziale Integrato di Salute della Donna e del Bambino (DAI-SDB) dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, nel periodo compreso tra gennaio 2020 e dicembre 2025.

3.2 Partecipanti

Nello studio sono stati inclusi 487 soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni, alla prima ospedalizzazione, indipendentemente dalla tipologia di diagnosi o sintomatologia psichica presentata. Sono stati esclusi gli accessi per recidiva in quadro clinico già noto presso il medesimo reparto, con l'obiettivo di ottenere una maggior uniformità del campione e poter identificare una popolazione target per un eventuale programma di screening relativo alle PLE.

3.3 Modalità di estrazione dei dati

La raccolta dati è stata effettuata mediante revisione di cartelle cliniche cartacee, di lettere di dimissione e del sistema operativo informatico di archiviazione e consultazione dati attualmente in uso presso l'Azienda Ospedale-Università di Padova, previa verifica del consenso alla presa visione dei dati degli interessati.

In particolare, sono stati raccolti dati socio-demografici e clinico-diagnostici, dati relativi alla gestione farmacologica e alla presa in carico successiva alla dimissione e i punteggi dei test psicodiagnostici somministrati ai pazienti e ai genitori. Data la natura retrospettiva dello studio, non tutti i dati sono risultati disponibili in modo uniforme.

Il trattamento dei dati è avvenuto nel rigoroso rispetto della normativa vigente in materia di privacy e in conformità ai principi etici sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki (World Medical Association, 2013) e successivi aggiornamenti, a puri fini di ricerca scientifica.

3.4 Variabili selezionate

Sono stati selezionati tre item dei questionari YSR e CBCL ritenuti maggiormente idonei a indagare la presenza di esperienze psicotiche (item 34 “sentirsi perseguitati”, item 40 “dispercezioni uditive”, item 70 “dispercezioni visive”). La positività allo screening per PLE è stata definita in presenza di una risposta positiva (≥ 1 secondo la scala Likert del questionario) ad almeno uno dei tre item selezionati nello YSR o, in alternativa, nella CBCL compilato dalla madre o dal padre, in base alla disponibilità.

Le esperienze psicotiche così identificate sono state ulteriormente caratterizzate in termini di tipologia (item singolo o combinazioni di item), numerosità (una o più PLE per soggetto) e intensità, in base alla frequenza riportata sulla scala Likert (0–2).

In modo uguale, gli item relativi ai disturbi del sonno considerati sono stati: item 47 (“presenza di incubi”), item 76 (“dormire meno della maggior parte dei ragazzi”), item 77 (“dormire più della maggior parte dei ragazzi durante il giorno e/o la notte”) e item 100 (“disturbi del sonno”). Per tali variabili è stata registrata la presenza/assenza e l’intensità, secondo la scala Likert (0–2), sia nello YSR sia nella CBCL.

Successivamente, le variabili sono state analizzate confrontando tre gruppi: soggetti con esperienze psicotiche (PLE+), definiti secondo il criterio di positività sopra descritto; soggetti senza esperienze psicotiche (PLE–), definiti con criterio speculare; e un ulteriore gruppo clinico costituito da pazienti con diagnosi di disturbo psicotico secondo classificazione ICD-10 (F20–F29).

Nel gruppo PLE+ sono state ulteriormente esplorate le associazioni tra disturbi del sonno, categorizzati per presenza/assenza ed intensità, e indicatori clinici e comportamentali.

Dei soggetti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici: data di nascita, sesso, etnia, stato di immigrazione;
- Dati relativi all’anamnesi familiare: stato coppia genitoriale, titolo di studio e stato occupazionale dei genitori/caregivers, età dei genitori/caregivers, problemi intrafamiliari, familiarità psichiatrica, problematiche di salute nei familiari, numero di fratelli/sorelle;

- Dati socio-demografici: livello scolastico frequentato, problemi scolastici, socializzazione con i pari prima nel periodo antecedente la diagnosi, bullismo/cyberbullismo, abuso di dispositivi elettronici, uso/abuso di alcol, uso/abuso di sostanze;
- Dati relativi all'anamnesi psicopatologica remota e prossima: età al momento del ricovero, età riferita all'esordio di patologia (sintomatologia afferente alla diagnosi primaria), età alla diagnosi primaria, precedenti accessi ai servizi e/o richieste di aiuto, precedenti ricoveri (presso altra sede e/o per problematiche di altra natura), storia di eventi traumatici, comorbidità organica (patologia cronica);
- Dati relativi al ricovero considerato: anno di ricovero, modalità di ricovero, motivo di accesso, durata del ricovero;
- Dati relativi alle esperienze psicotiche: item 34, 40 e 70 della YSR e/o della CBCL dei genitori, compilati secondo scala Likert 0-2.
- Dati relativi ai disturbi del sonno: item 47, 76, 77 e 100 della YSR e della CBCL dei genitori compilato secondo scala Likert 0-2.
- Dati relativi alla psicopatologia: diagnosi alla dimissione, categoria diagnostica secondo codici ICD-10 della prima, seconda e terza diagnosi (*Tabella 1*), comorbidità psichiatrica, funzionamento personologico secondo Kernberg, suicidalità (ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e metodo utilizzato), autolesionismo non suicidario (presenza/assenza, frequenza, motivazione, età primo agito AL, necessità di sutura);

Diagnosi	Codice classificatorio nell'ICD-10
Disturbi psicotici	F20- F29
Sindromi affettive	F30- F39
Disturbi d'ansia	F40- F42
Sindromi e disturbi associati ad alterazioni delle funzioni fisiologiche	F50- F59
Sindromi e disturbi comportamentali ed emozionali con esordio in infanzia e adolescenza, disturbi di personalità	F90-F98

Tabella 1: Classificazione diagnostica secondo ICD-10

- Dati relativi alla terapia e alla presa in carico post-dimissione: terapia farmacologica alla dimissione (presenza/assenza, mono/politerapia, combinazione classi farmacologiche indicate in *Tabella 2*), psicoterapia alla dimissione, servizi di presa in carico post-dimissione (ambulatoriale presso servizi NPIA territoriali o in altra sede, servizio semiresidenziale/centro diurno, comunità residenziale (Comunità Terapeutico-Riabilitative Protette - CTRP o Comunità Educativo-Riabilitative - CER), centro per Disturbi della Nutrizione e Alimentazione, altra tipologia di servizio).

Combinazione della terapia farmacologica	Codice
Nessuna terapia	0
Neurolettici	1
Neurolettici + Antidepressivi + Benzodiazepine + Stabilizzatori dell'umore	2
Stabilizzatori dell'umore	3
Antidepressivi	4
Benzodiazepine	5
Benzodiazepine + Neurolettici	6
Neurolettici + Stabilizzatori dell'umore	7
Neurolettici + Benzodiazepine + Stabilizzatori dell'umore	8
Neurolettici + Antidepressivi	9
Neurolettici + Benzodiazepine + Antidepressivi	10
Benzodiazepine + Antidepressivi	11
Neurolettici + Antidepressivi+ Stabilizzatori dell'umore	12
Benzodiazepine + Stabilizzatori dell'umore	13
Antidepressivi+ Stabilizzatori dell'umore	14

Tabella 2: Combinazioni terapia farmacologica e codice categorizzante.

3.5 Strumenti diagnostici

Sono stati utilizzati i seguenti test psicodiagnostici:

- YSR 11-18 (Youth Self-Report 11-18) compilato dal paziente;
- CBCL 6-18 (Child Behavior Checklist 6-18) compilato dal genitore;
- MASC 2-SR (Multidimensional Anxiety Scale for Children 2nd Edition – Self Report) compilato dal paziente;

- CDI 2-SR (Children's Depression Inventory 2nd Edition - Self Report) compilato dal paziente;

Lo YSR (Youth Self-Report) è uno strumento psicodiagnostico standardizzato finalizzato alla rilevazione di problematiche emotive e comportamentali in soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni [161]. Lo strumento fa parte del sistema ASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment), che include anche la CBCL (Child Behavior Checklist) e il TRF (Teacher's Report Form), con i quali condivide l'impianto teorico e strutturale.

La prima sezione dello YSR riguarda le Attività e Competenze, che includono scale relative ad attività, competenze sociali e competenze scolastiche, finalizzate a descrivere il livello di funzionamento adattivo del soggetto in ambito quotidiano, sociale e scolastico.

La seconda sezione è costituita da 112 item, valutati su scala a 3 punti (0 = "non vero", 1 = "in parte o qualche volta vero", 2 = "molto vero o spesso vero"), attraverso i quali il soggetto riferisce pensieri, vissuti emotivi e comportamenti relativi agli ultimi sei mesi. Il profilo risultante si articola in diverse dimensioni:

- Scale sindromiche: Ansia/Depressione, Ritiro/Depressione, Lamentele somatiche, Problemi sociali, Problemi di pensiero, Problemi di attenzione, Comportamento trasgressivo e Comportamento aggressivo;
- Scale ad ampio spettro: Problemi internalizzanti, Problemi esternalizzanti e Problemi totali;
- Scale DSM-oriented: Problemi affettivi, Problemi d'ansia, Problemi somatici, Problemi da deficit di attenzione/iperattività, Problemi oppositivo-provocatori e Problemi della condotta;
- Scale aggiuntive: Problemi ossessivo-compulsivi, Problemi da stress post-traumatico, scala delle qualità positive e Sluggish Cognitive Tempo.

I T-score, ottenuti mediante standardizzazione per età e sesso, consentono la classificazione dei punteggi in tre fasce di gravità (non clinica, borderline e clinica), secondo i cut-off riportati in *Tabella 3*.

Scala	Valore clinico	Valore borderline	Valore non clinico
Attività e Competenze	<31	31-35	>35
Scale Sindromiche e DSM-Oriented	≥70	65-69	<65
Scale ad ampio spettro	≥64	60-63	<60

Tabella 3: Soglie cut-off dei T-scores per la classificazione in fascia clinica, borderline e non clinica nelle diverse scale dello YSR.

La somma dei punteggi delle scale Ansia/Depressione, Problemi attentivi e Comportamento aggressivo dello YSR costituisce l'indice di Disregolazione Emotiva (DESR, Deficient Emotional Self-Regulation). Tale indice è classificato secondo cut-off di gravità: valori ≤ 179 indicano un livello basso, valori compresi tra 180 e 209 un livello moderato, mentre punteggi ≥ 210 identificano un livello elevato di disregolazione emotiva.

La CBCL (Child Behavior Checklist) rappresenta la versione eterosomministrata dello strumento, compilata da genitori o caregivers con conoscenza approfondita del minore.

Entrambi gli strumenti fanno parte del sistema ASEBA e sono caratterizzati da solide proprietà psicometriche in termini di validità e attendibilità, risultando ampiamente utilizzati sia in ambito clinico sia di ricerca per la valutazione di problematiche psicopatologiche e per l'integrazione multi-informant delle informazioni cliniche.

Il MASC-2 SR (Multidimensional Anxiety Scale for Children – Second Edition, Self-Report) è uno strumento autosomministrato per la valutazione dei sintomi d'ansia in bambini e adolescenti di età compresa tra 8 e 19 anni [162]. È composto da 50 item valutati su scala Likert a 4 punti (da “mai vero” a “sempre vero”) e consente di indagare differenti dimensioni dell'ansia, producendo un punteggio totale e punteggi per le seguenti aree: ansia da separazione, ansia generalizzata, ansia sociale (inclusi sottodomini di umiliazione/rifiuto e ansia da prestazione), ossessioni/compulsioni, sintomi fisici (panico e tensione/irrequietezza) ed evitamento del pericolo. I punteggi grezzi vengono trasformati in T-score standardizzati per età e genere e classificati come molto elevati (≥ 70), elevati (65–69), medio-elevati (60–64), medi (40–59) e bassi (< 40). Lo strumento è disponibile sia in versione self-report sia parent-report, ed è

utilizzato per la caratterizzazione dimensionale dei sintomi d'ansia e il monitoraggio clinico nel tempo.

Il CDI-2 (Children's Depression Inventory – Second Edition) è uno strumento autosomministrato per la valutazione dei sintomi depressivi in bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni, affiancato da versioni eterosomministrate per genitori (CDI-2 Parent) e insegnanti (CDI-2 Teacher) [163]. Lo strumento è composto da 28 item a scelta tripla, relativi al vissuto delle due settimane precedenti. Oltre al punteggio totale, il CDI-2 consente il calcolo di punteggi per le seguenti dimensioni: problemi emotivi, umore negativo/sintomi fisici, autostima negativa, problemi funzionali, inefficacia e problemi interpersonali. I T-score sono interpretati secondo cut-off standardizzati: ≥ 70 molto elevato, 65–69 elevato, 60–64 medio-elevato, 40–59 medio, < 40 basso. In ambito clinico e di ricerca, il CDI-2 è utilizzato per l'identificazione precoce dei sintomi depressivi, la valutazione del rischio, il monitoraggio dell'andamento clinico e il supporto alla diagnosi differenziale.

3.6 Analisi statistica dei dati

Le analisi statistiche sono state condotte tramite il software Jamovi (versione 2.7.31). Per descrivere le caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione sono state calcolate statistiche descrittive, riportando frequenze e percentuali per le variabili categoriali e medie con deviazioni standard per le variabili continue.

Le differenze nella distribuzione delle variabili categoriali tra i tre gruppi clinici (PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico diagnosticato) sono state valutate mediante tabelle di contingenza con test χ^2 di Pearson ($p < .05$). Tra queste, alcune variabili erano di natura dicotomica (presente/assente), mentre la socializzazione con i pari prima della diagnosi è stata trattata come variabile ordinale a tre livelli (0 = buona; 1 = problematica; 2 = ritiro sociale). Per approfondire le associazioni statisticamente significative emerse, sono stati effettuati confronti post-hoc a coppie tra i gruppi (PLE- vs. PLE+, PLE- vs. Disturbo psicotico diagnosticato, PLE+ vs. Disturbo psicotico diagnosticato) applicando la correzione di Bonferroni per comparazioni multiple (α corretto = .0167).

Per esaminare le differenze nella distribuzione degli item singoli relativi alle PLE e ai disturbi del sonno tra i tre gruppi clinici, è stato utilizzato il test non parametrico di Kruskal-Wallis. La scelta è giustificata dalla natura ordinale delle variabili — ciascun item assume solo tre valori possibili (0, 1, 2) — per le quali l'assunzione di normalità non è applicabile indipendentemente da verifiche empiriche. Laddove il test risultava statisticamente significativo, sono stati condotti confronti post-hoc a coppie secondo il metodo Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF), che incorpora una correzione per comparazioni multiple controllando l'errore di tipo I, accompagnati da statistiche descrittive delle distribuzioni per ciascun gruppo.

Nel sottogruppo PLE+, è stata calcolata una matrice di correlazione di Spearman per valutare la relazione tra l'intensità media dei disturbi del sonno e l'intensità media delle esperienze psicotiche, in ragione della natura ordinale delle variabili e dell'asimmetria delle distribuzioni.

Per indagare l'associazione tra la presenza di specifici disturbi del sonno e condizioni cliniche di rilievo — ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e comportamento autolesivo non suicidario (NSSI) — nel gruppo PLE+, sono state condotte analisi mediante tabelle di contingenza con test χ^2 . Al fine di confrontare

l'intensità media dei disturbi del sonno, calcolata come media degli item 47, 76, 77 e 100 dello YSR, tra i soggetti con e senza tali condizioni cliniche, sono stati effettuati t-test per campioni indipendenti con correzione di Welch. Tale correzione è stata adottata come procedura principale in quanto robusta in presenza di eteroschedasticità tra i gruppi e, in campioni di numerosità adeguata, relativamente robusta anche a moderate deviazioni dalla normalità per il teorema del limite centrale — condizione soddisfatta dalla numerosità dei gruppi esaminati in tutte le analisi condotte. La sostanziale convergenza tra i risultati ottenuti mediante t-test di Student e t-test di Welch ha ulteriormente confermato la stabilità delle stime.

Per esaminare l'associazione tra la gravità dei disturbi del sonno e la sintomatologia psicopatologica, nei PLE+ è stata calcolata una matrice di correlazione di Spearman tra l'intensità media dei disturbi del sonno e le scale cliniche dei questionari YSR, CDI-2 e MASC-2. Parallelamente, al fine di confrontare i profili psicopatologici tra soggetti con e senza disturbi del sonno, è stata condotta un'analisi della varianza a una via (one-way ANOVA) con correzione di Welch, considerando la presenza o assenza di disturbi del sonno come variabile indipendente e le sottoscale dei questionari YSR, CDI-2 e MASC-2 come variabili dipendenti. La correzione di Welch è stata adottata per garantire stime robuste in presenza di eteroschedasticità e numerosità campionarie differenti tra i gruppi. Per ciascuna analisi sono stati riportati medie, deviazioni standard, statistica F, gradi di libertà corretti e livelli di significatività ($p < .05$).

Infine, sono stati utilizzati modelli di regressione lineare multivariata per testare il contributo predittivo indipendente dell'intensità media dei disturbi del sonno sulla disregolazione emotiva (DESR), al netto di covariate cliniche e demografiche.

RISULTATI

4.1 Analisi descrittive del campione

4.1.1 Caratteristiche anagrafiche e socio-demografiche

Lo studio ha incluso 487 soggetti alla prima ospedalizzazione presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, nel periodo di tempo tra gennaio 2020 e dicembre 2025. Tra questi sono risultati 365 (74.9%) soggetti di sesso femminile, 119 di sesso maschile (24.4%) e 3 (0.6%) hanno riferito un'identità di genere non binaria. (Figura 5)

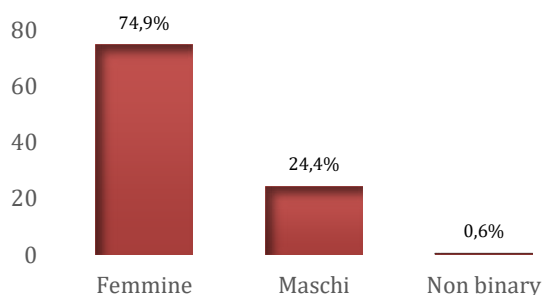


Figura 5: Distribuzione del sesso nel campione in esame

La distribuzione dei ricoveri negli anni ha visto 62 (12.7%) pazienti ricoverati nel 2020, 86 (17.7%) ricoverati nel 2021, 80 (16.4%) nel 2022, 76 (15.6%) nel 2023, 74 (15.2%) nel 2024 e 109 (22.4%) nel 2025. (Figura 6)

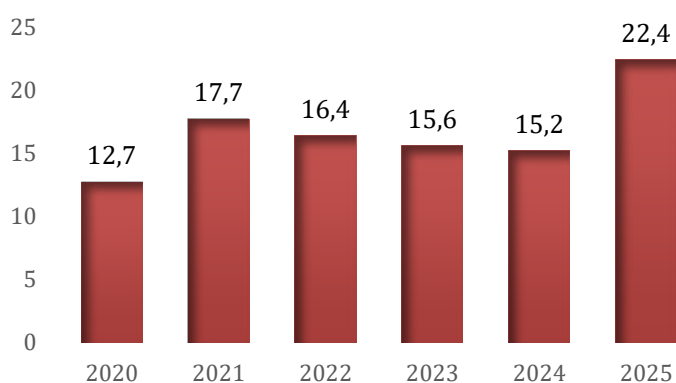


Figura 6: Distribuzione dei ricoveri nel quinquennio

L'età media al momento del ricovero è stata di 14.02 anni (Deviazione Standard (DS) = 2.23), con un range compreso tra 6 e 17 anni e una maggiore concentrazione nella fascia 13-16 anni, rappresentando il 66.5% del campione ($n=323$).

Il campione è risultato principalmente di etnia caucasica (84.1%, $n= 403$), con sottogruppi di altra etnia e principalmente africana (5.4%, $n= 26$), asiatica (5.0%, $n= 24$), latina (2.1%, $n= 10$) e una restante parte non specificata o di altra origine. Inoltre, del campione, 47 (9.8%) soggetti hanno avuto una storia di immigrazione. (Figura 7)

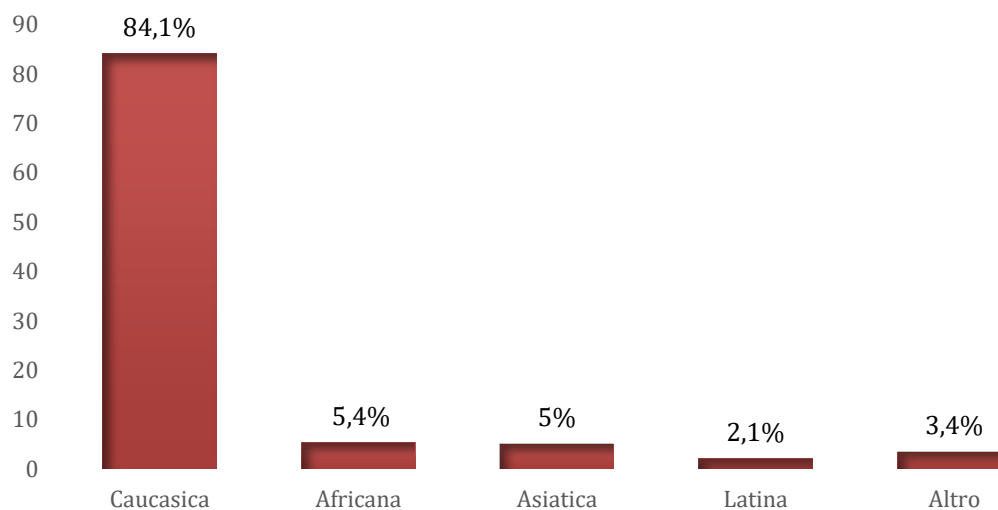


Figura 7: Distribuzione delle etnie nel campione

Per quanto riguarda il contesto familiare, si è osservato che il 62.8% del campione aveva genitori coniugati, mentre il 27.6% presentava genitori separati, l'1.5% aveva un solo genitore vedovo e la restante quota dei soggetti non ha disposto di questo dato.

I problemi intrafamiliari sono stati riscontrati nel 39.6% dei casi e per il 61.2% dei pazienti sono stati riscontrati problemi di salute nei familiari. Nel 61.6% dei soggetti in esame si è riscontrata familiarità psichiatrica. In aggiunta, una storia di eventi traumatici ha riguardato circa il 44.4% del campione.

Infine, il 19.3% del campione era figlio unico, mentre il 52.8% aveva un/a fratello/sorella e il 27.8% ne aveva almeno due.

Nel campione è stato analizzato anche il livello scolastico, da cui è emerso che il 63.2% risultava iscritto alla scuola secondaria di secondo grado, mentre un

27.8% alla scuola secondaria di primo grado, il 7.5% alla scuola primaria e infine, l'1.5% alla scuola materna. (Figura 8)

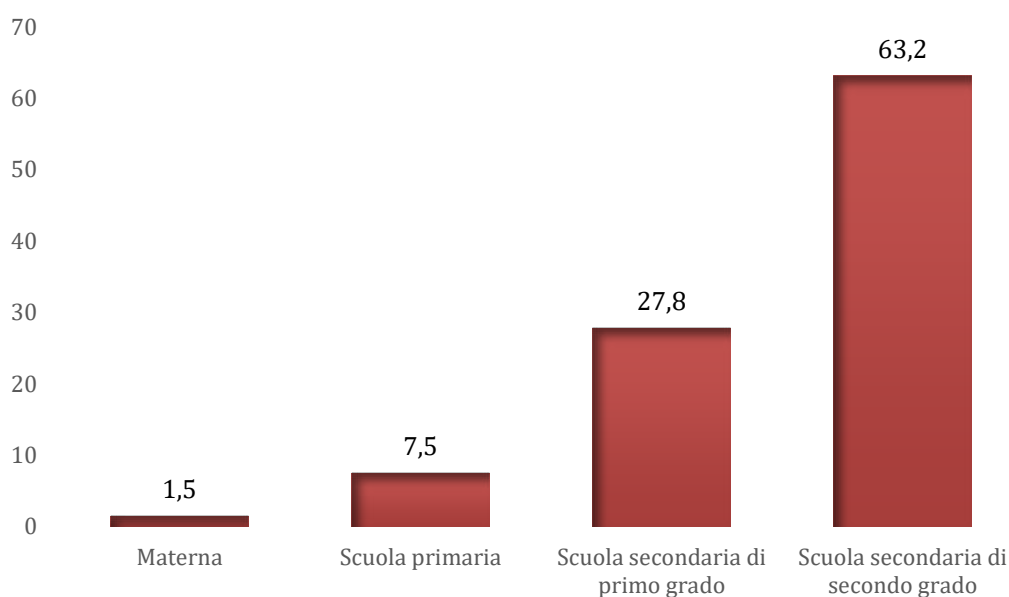


Figura 8: Livello scolastico del campione

È emersa la presenza di problematiche scolastiche antecedenti alla diagnosi psicopatologica in poco più della metà del campione, 54.0 %, mentre nel restante 46.0 % non venivano segnalate difficoltà rilevanti nel contesto formativo. Nel 22.0% dei casi, inoltre, venivano riferiti episodi di bullismo/cyberbullismo.

Per quanto riguarda la socializzazione, nel periodo antecedente alla diagnosi, è emersa la presenza di una condizione di ritiro sociale nel 17.9 % dei casi, mentre venivano riferite relazioni sociali difficoltose o conflittuali nel 40.6 % dei soggetti. (Figura 9)

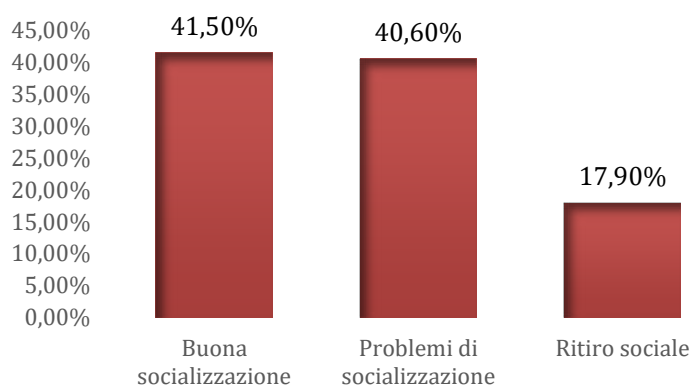


Figura 9: Socializzazione nel campione

È stato riscontrato un elevato utilizzo di dispositivi elettronici in 112 soggetti (23.3 %), mentre l'uso/abuso di alcol (8.4 %) e l'uso/abuso di sostanze (10.9%) sono stati rilevati in percentuali minori. (Figura 10)

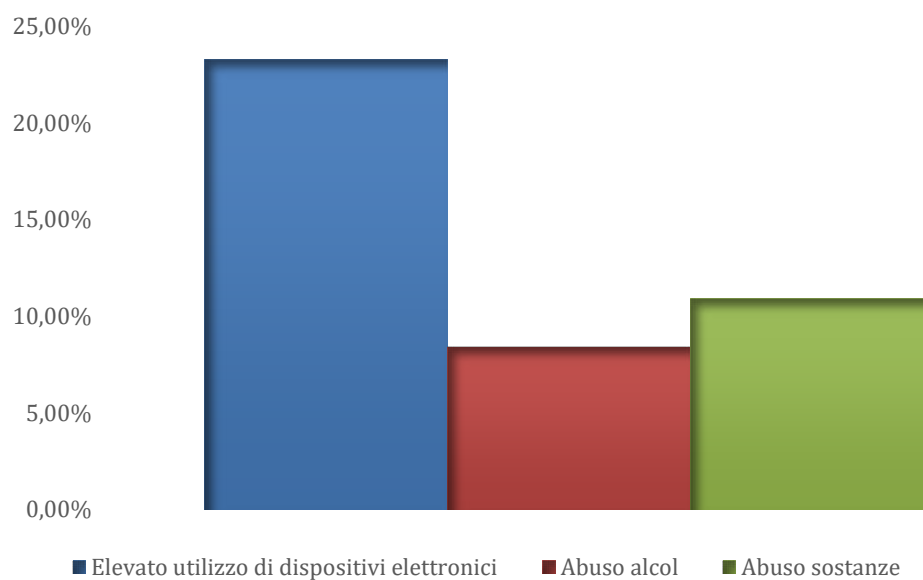


Figura 10: Dipendenze nel campione

4.1.2 Caratteristiche clinico-diagnostiche

Rispetto a quanto riferito in merito all'insorgenza della sintomatologia clinica, è stata riscontrata un'età d'esordio media pari a 12.4 anni (Deviazione Standard (DS) = 2.81), con un valore minimo di 0 anni e un valore massimo di 17 anni.

Per quanto riguarda l'età alla diagnosi, invece, risulta maggiormente rappresentata la fascia d'età 13-15 anni in percentuali variabili per singolo anno: 13 anni nel 17.6% ($n=81$), 14 anni nel 20.2 % ($n=93$), 15 anni nel 19.1 % ($n=88$), 16 anni nel 11.5 % ($n=53$), 17 anni nel 4.1% ($n=19$). Per età ≤ 12 anni sono stati riscontrati valori percentuali inferiori. (Figura 11)

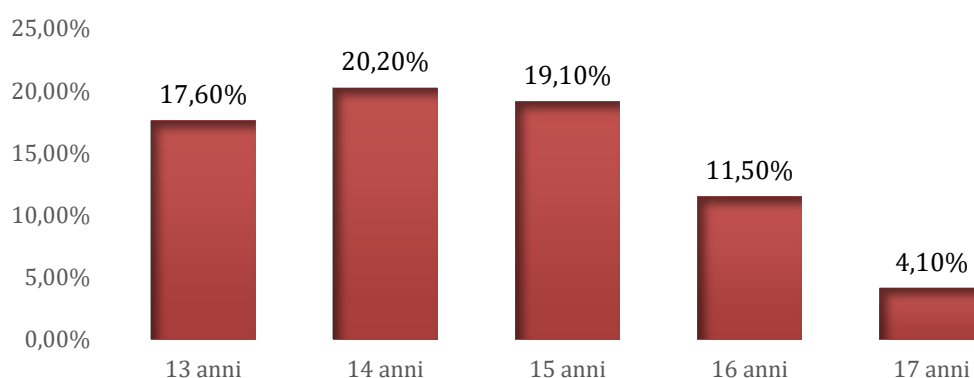


Figura 11: Età al momento della diagnosi

È stato osservato che l'83.2 % del campione aveva già effettuato una richiesta d'aiuto o un accesso ai servizi di salute mentale nel periodo antecedente al ricovero, mentre il 16.8 % dei soggetti non era noto ad alcun servizio specialistico.

Inoltre, il 28.8 % dei soggetti presentava anamnesi positiva per ricoveri precedenti a quello considerato (effettuati presso altra sede e/o per problematiche di altra natura).

È stata registrata la presenza di una patologia cronica come comorbidità organica nel 21.0 % dei casi.

Un dato particolarmente interessante è quello relativo alla modalità di ricovero che circa nel 73% dei casi è risultato essere avvenuto in regime di urgenza.

Dei pazienti ricoverati la percentuale maggiore (pari a 72.9 % - $n=352$) si registra tra i ricoveri effettuati mediante accesso in Pronto Soccorso; a questi seguono i ricoveri avvenuti in seguito a trasferimento da altro reparto o da altra sede

(13.5% - $n = 65$) e quelli con accesso programmato (7.2 % - $n = 35$). Ulteriori modalità di ricovero, quali quella da servizio ambulatoriale e da consulenza specialistica, sono state riscontrate in percentuali minori (6.4 % - $n = 31$).

Osservando i motivi di accesso al contesto ospedaliero, il fattore maggiormente rappresentato è stato “ideazione anticonservativa/tentativo di suicidio” (IAC/TS), presente nel 39 % dei casi. Seguono, in ordine di frequenza, i “disturbi alimentari” (21.5%) e l’“agitazione psicomotoria/aggressività” (15.1%). La voce “sintomi psicotici” è stata indicata nel 7.0% dei casi, mentre percentuali inferiori riguardano “sintomi funzionali” (3.3%), “autolesionismo” (3.1%) e “sintomi ansiosi” (2.5%). Nel 7.0% dei soggetti è stata riportata un’altra motivazione, e nei restanti casi le ragioni di accesso risultavano multiple (*Figura 12*).

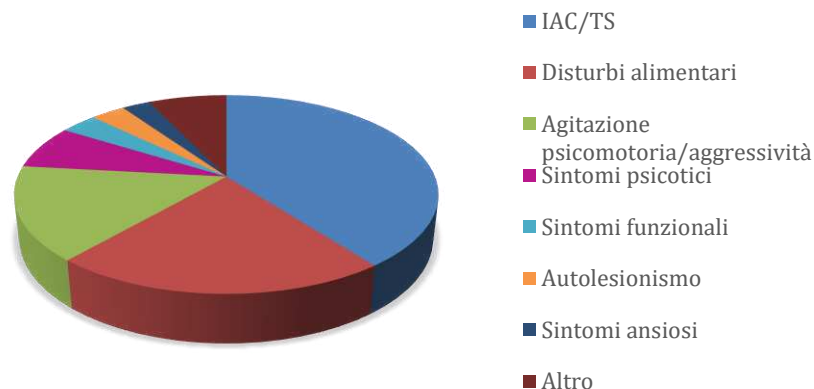


Figura 12: Motivi di accesso ospedaliero

La durata del ricovero, registrata in giorni, è risultata in media pari a 19.3 giorni (Deviazione Standard (DS) = 16.5), spaziando da una durata minima di 1 giorno al valore massimo di 112 giorni.

Le categorie diagnostiche alla dimissione sono state classificate secondo i codici ICD-10, differenti tra la prima diagnosi e, quando presenti, la seconda e la terza diagnosi. Relativamente alla diagnosi primaria, la categoria maggiormente rappresentata è risultata quella dei “disturbi affettivi” (F30-39 secondo ICD-10) presente nel 34.8% dei pazienti. A seguire, il 21.1% dei soggetti presentava una diagnosi afferente alla categoria dei “disturbi nevrotici, legati a stress e somatoformi” (F40-42 secondo ICD-10) e nel 20.8% dei casi era presente una diagnosi riconducibile alla categoria “sindromi comportamentali associate a disfunzioni fisiologiche e a fattori fisici” (F50-59 secondo ICD-10). L’11.1%

presentava una diagnosi primaria relativa alle categorie “disturbi comportamentali e della sfera emozionale con esordio abituale nell’infanzia e nell’adolescenza” (F90-98 secondo ICD-10) e il 6.2% aveva già una diagnosi per “schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti” (F20-29 secondo ICD-10). Il restante 6% aveva, invece, una diagnosi che non rientrava tra queste categorie.

Inoltre, il 67.7% presentava comorbidità psichiatriche, per cui tra i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi secondaria (75%), la maggior percentuale, 39.9% dei casi, rientrava nella categoria “disturbi nevrotici, legati a stress e somatoformi” (F40-42 secondo ICD-10), l’11% nei “disturbi affettivi”. Inoltre, il 9.5% ha avuto una seconda diagnosi relativa ai “disturbi comportamentali e della sfera emozionale con esordio abituale nell’infanzia e nell’adolescenza” (F90-98 secondo ICD-10), il 3.2% alle “sindromi comportamentali associate a disfunzioni fisiologiche e a fattori fisici” (F50-59 secondo ICD-10) e uno 0.5% diagnosi per “schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti” (F20-F29 secondo ICD-10). L’11% ha avuto una diagnosi secondaria che non rientrava tra quelle sopraelencate.

Il 36.3% ha ricevuto anche una terza diagnosi e nello specifico, tra questi, il 13.9% ha avuto disturbi afferenti a una categoria diagnostica diversa da quelle considerate, il 10.9% afferenti alla categoria F40-F42, il 5.1% alla scala F30-F39 e una percentuale uguale alla categoria F90-98. (Figura 13)

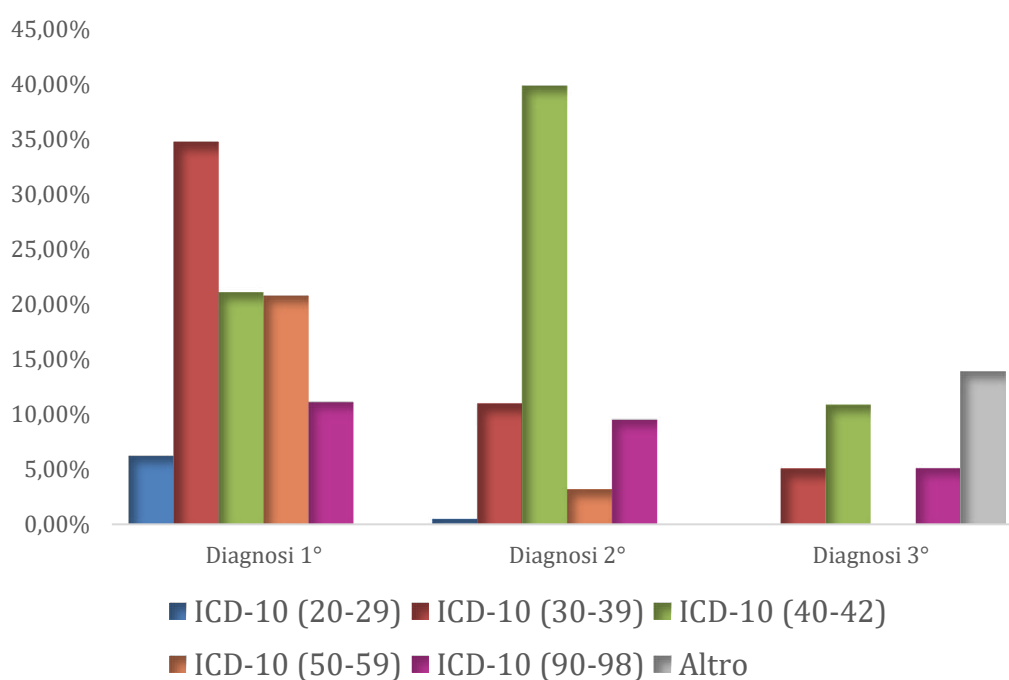


Figura 13: Distribuzione dei codici ICD-10 alla 1°, 2° e 3° diagnosi.

Sono state svolte ulteriori indagini per approfondire le caratteristiche cliniche dei pazienti, ad esempio la presenza/assenza di ideazione e di comportamenti autolesivi o suicidari. È stata rilevata la presenza di ideazione anticonservativa nel 51.1% del campione.

I pazienti con storia positiva per almeno un tentativo di suicidio sono risultati essere il 25% del totale. I metodi più frequentemente riportati a scopo anticonservativo risultavano essere l'assunzione incongrua di farmaci o sostanze (16.1%), autolesionismo mediante self-cutting (1.9%) o altra tipologia (7.6%), come per esempio defenestrazione.

L'autolesionismo non suicidario, invece, è stato riscontrato nel 42% dei pazienti e veniva riferito ad una frequenza elevata (>5 eventi/anno - "abitudinario") nel 46% dei casi. Sebbene nel 48.8% dei casi non fosse nota la motivazione dell'agito autolesivo, nel 32.8% la motivazione era "trovare sollievo alla sofferenza" e nel 9.6% "autopunizione", mentre nel 4.4% dei casi sono state riconosciute entrambe le motivazioni alla base. Rispetto all'età al momento del primo agito autolesivo è stata evidenziata un'età media pari a 13.67 anni (deviazione standard 1.53), con un valore minimo pari a 10 anni ed un valore massimo pari a 17 anni.

4.1.3 Caratteristiche terapeutiche e indicazioni post-dimissione

Al momento della dimissione il 90 % dei soggetti presentava l'indicazione ad una terapia farmacologica; tra questi circa il 77.6 % risultava avere una prescrizione di due o più classi di farmaci differenti. I dati relativi alla terapia farmacologica sono stati catalogati secondo lo schema in *Tabella 2*.

La combinazione terapeutica maggiormente prescritta alla dimissione è risultata essere quella composta da antipsicotico, stabilizzante dell'umore e benzodiazepine (combinazione 8 alla *Tabella 2*) (14.9%). La somministrazione di soli antipsicotici (combinazione 1 alla *Tabella 2*) ha riguardato circa il 12.2% e la prescrizione di antipsicotici e benzodiazepine (combinazione 6 in *Tabella 2*) il 11.9%. Infine, è stata indicata la combinazione di antipsicotico e stabilizzatori dell'umore (combinazione 7 in *Tabella 2*) nel 9.2% dei casi. Le restanti combinazioni terapeutiche sono risultate in percentuali inferiori.

Per quanto riguarda i servizi post-dimissione, per il 70.5% dei soggetti alla dimissione veniva indicato l'avvio o la prosecuzione di un intervento psicoterapeutico. Nella restante quota di casi (29.5%) tale indicazione non risultava presente o non veniva specificata.

È stato osservato come nel 74.7% dei casi sia stata indicata la prosecuzione della presa in carico nel contesto ambulatoriale, presso i servizi NPIA di competenza territoriale o in regime privato. Per il 2.6% dei soggetti risultava l'indicazione ad accedere ad un servizio semiresidenziale o diurno, mentre per il 7.6% veniva indicato l'ingresso presso una comunità residenziale (educativa, educativo- riabilitativa, terapeutico-riabilitativa protetta). Inoltre, nel 9.5% dei casi è emersa l'indicazione ad una presa in carico presso un centro specializzato per i Disturbi della Nutrizione e Alimentazione (DNA). La restante quota presentava indicazione al follow-up presso altre tipologie di servizi.

4.2 Rilevazione e caratteristiche delle esperienze psicotiche

Come precedentemente indicato nella sezione “Materiali e metodi”, per definire la presenza di esperienza psicotica è stato utilizzato il criterio basato sulla presenza di almeno una risposta positiva (≥ 1 secondo scala Likert) ad almeno uno tra i tre items selezionati (item 34, item 40, item 70) al questionario YSR compilato dal paziente e, quando questo non disponibile, al questionario CBCL compilato dal genitore. Secondo questa modalità è stato possibile individuare un gruppo di soggetti con esperienza psicotica (PLE+) formato da 303 pazienti (64.3%), un gruppo di soggetti senza esperienza psicotica (PLE-) composto da 141 pazienti (29.9%) e un terzo gruppo di 27 (5.7%) pazienti con diagnosi di disturbo psicotico secondo la classificazione ICD-10 “schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti” (F20-29).

Sono stati valutati 369 questionari YSR compilati dai pazienti inclusi nello studio. Dei pazienti che disponevano della YSR 220 (40.4%) presentavano PLE, mentre il 59.6% non ha avuto alcuna esperienza psicotica. Nello specifico il 15.7% ($n=58$) ha presentato punteggio ≥ 1 all’item 34, l’8.40% ($n=31$) all’item 40, il 3.25% ($n=12$) all’item 70. Inoltre, l’8.94% ($n=33$) ha avuto punteggio ≥ 1 sia all’item 34 che all’item 40, il 2.4% ($n=9$) all’item 34 e all’item 70, l’8.13% ($n=30$) sia all’item 40 che al 70 e, infine, il 12.7% ($n=47$) a tutti e tre gli item considerati (Tabella 5).

TIPOLOGIA PLE_YSR	<i>n</i>	% delle YSR
Nessuna PLE	149	59.6%
Item 34	58	15.7%
Item 40	31	8.40%
Item 70	12	3.25%
Item 34 + Item 40	33	8.94%
Item 34+ Item 70	9	2.4%
Item 40+ Item 70	30	8.13%
Item 34+ Item 40+ Item 70	47	12.7%

Tabella 5: Frequenze di tipologia di PLE dalla YSR-paziente.

Invece, di tutto il campione il 38% ($n=185$) aveva CBCL compilata da entrambi i genitori, il 33.1% compilata solamente dalla madre ($n= 161$), il 7.6% ($n= 37$) compilata solo dal padre, mentre il 21.4% del campione non disponeva di CBCL di alcun genitore. Di coloro che avevano almeno una CBCL, 54.1% ha presentato almeno una PLE, mentre il 45.9% non ha presentato PLE. Di tutte le CBCL compilate, il 21.9% ($n= 84$) ha presentato intensità ≥ 1 all'item 34, il 6.5% ($n=25$) all'item 40 e il 3.9% ($n =15$) all'item 70. Il 6.7% ($n = 26$) ha risposto ≥ 1 sia all'item 34 che al 40, il 3.6% ($n = 14$) sia all'item 34 che al 70, il 4.6% ($n = 18$) all'item 40 e al 70 e, in ultimo, il 6.5% ($n =25$) a tutti e tre gli item. (Tabella 6)

TIPOLOGIA PLE_CBCL GENITORE	<i>n</i>	% delle CBCL-genitore
Nessuna PLE	176.0	45.9%
Item 34	84.0	21.9%
Item 40	25.0	6.5%
Item 70	15.0	3.9%
Item 34 + Item 40	26.0	6.7%
Item 34+ Item 70	14.0	3.6%
Item 40+ Item 70	18.0	4.6%
Item 34+ Item 40+ Item 70	25.0	6.5%

Tabella 6: Frequenze di tipologia PLE dal CBCL-genitore.

Gli item 34, 40 e 70 della YSR, valutati su scala Likert a tre punti (0–2), hanno restituito un'intensità media complessiva di 0.48.

4.3 Confronti tra gruppi clinici (PLE-, PLE+, Psicosi) su variabili sociodemografiche, cliniche e comportamentali

Le variabili sociodemografiche, cliniche e terapeutiche sono state ulteriormente esplorate mediante il confronto tra i soggetti con esperienze psicotiche (PLE+), identificati in base al criterio di positività allo screening selezionato, i soggetti privi di tali manifestazioni (PLE-) e un sottogruppo con diagnosi di disturbo psicotico già formulata secondo la classificazione ICD-10, riportata in *Tabella 1*.

L'analisi di contingenza ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra precedenti richieste di aiuto/accessi ai servizi e appartenenza ai gruppi PLE-, PLE+ e disturbo psicotico ($\chi^2 = 11.60$; $p = .003$). In particolare, la percentuale di soggetti con precedenti contatti con i servizi è risultata pari al 75.2% nel gruppo PLE- (106/141), all'88.0% nel gruppo PLE+ (263/299) e all'85.2% nel gruppo con disturbo psicotico (23/27) (*Tabella 7*).

Precedenti richieste aiuto/accessi ai servizi	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	35	36	4	11.6	.003
Presente	106	263	23		
Totale	141	299	27		

Tabella 7: Precedenti richieste aiuto/accessi nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

I confronti post-hoc a coppie con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo PLE- e il gruppo PLE+ ($\chi^2 = 11.57$; $p = .001$). Non sono invece emerse differenze significative tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 1.27$; $p = .259$), né tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 0.18$; $p = .674$).

Ulteriormente, è stata osservata un'associazione significativa tra problemi intrafamiliari e gruppo clinico ($\chi^2 = 10.1$; $p = .006$). La presenza di tali problematiche risultava pari al 33.6% nel gruppo PLE- (47/140), al 44.5% nel gruppo PLE+ (133/299) e al 18.5% nel gruppo con disturbo psicotico (5/27) (*Tabella 8*).

Problemi intrafamiliari	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	93	166	22	10.1	.006
Presente	47	133	5		
Totale	140	299	27		

Tabella 8: Problemi intrafamiliari nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

I confronti post-hoc a coppie con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra PLE- e PLE+ ($\chi^2 = 4.69$; $p = .030$), né tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 2.39$; $p = .122$). È invece emersa una differenza statisticamente significativa tra il gruppo PLE+ e il gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 6.84$; $p = .009$).

È stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra gruppo diagnostico e familiarità psichiatrica ($\chi^2 = 8.58$; $p = .014$). La presenza di familiarità psichiatrica risultava pari al 52.9% nel gruppo PLE- (73/138), al 66.9% nel gruppo PLE+ (198/296) e al 70.4% nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico (19/27), evidenziando un andamento crescente della prevalenza nei tre gruppi (*Tabella 9*).

Familiarità psichiatrica	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	65	98	8	8.58	.014
Presente	73	198	19		
Totale	138	296	27		

Tabella 9: Familiarità psichiatrica nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Il confronto post-hoc a coppie con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella distribuzione della familiarità psichiatrica tra PLE- e PLE+ ($\chi^2 = 7.86$; $p = .005$), mentre il confronto tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico non ha evidenziato differenze significative ($\chi^2 = 2.79$; $p = .095$), così come tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 0.14$; $p = .713$).

In aggiunta, l'analisi ha evidenziato differenze significative nella frequenza delle comorbidità psichiatriche tra i gruppi diagnostici ($\chi^2 = 9.75$; $p = .008$). La prevalenza risultava più bassa nel gruppo PLE- (57.6%; $n = 80$) rispetto al gruppo PLE+ (72.5%; $n = 214$) e al gruppo con disturbo psicotico (69.2%; $n = 18$) (*Tabella 10*).

Comorbidità psichiatrica	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	59	81	8	9.75	.008
Presente	80	214	18		
Totale	139	295	26		

Tabella 10: Comorbidità psichiatrica nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

L'analisi post-hoc con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi PLE- e PLE+ nella distribuzione della comorbidità psichiatrica ($\chi^2 = 9.71$; $p = .002$), mentre non sono emerse differenze significative né tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 1.24$; $p = .266$), né tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 0.13$; $p = .718$).

È emersa un'associazione anche con le esperienze di bullismo/cyberbullismo ($\chi^2 = 11.3$; $p = .003$). Nello specifico, si osserva un incremento progressivo della frequenza di esperienze di bullismo passando dal gruppo PLE-, in cui tali esperienze risultavano presenti nel 13.0% dei soggetti ($n = 18$), al gruppo PLE+, in cui erano riportate nel 24.7% dei casi ($n = 74$), fino al gruppo con diagnosi di disturbo psicotico, nel quale raggiungevano il 37.0% ($n = 10$) (Tabella 11).

Bullismo/cyberbullismo	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	120	225	17	11.3	.003
Presente	18	74	10		
Totale	138	299	27		

Tabella 11: Bullismo/cyberbullismo nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Le analisi post-hoc con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) hanno evidenziato differenze significative sia nel confronto tra PLE- e PLE+ ($\chi^2 = 7.78$; $p = .005$), sia tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 9.23$; $p = .002$), mentre il confronto tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico non ha mostrato differenze statisticamente significative ($\chi^2 = 1.95$; $p = .162$).

Un'altra variabile statisticamente associata al gruppo diagnostico è stata la modalità di socializzazione con i pari prima della diagnosi (0 = socializzazione nella norma, 1 = problemi di socializzazione, 2 = ritiro sociale) ($\chi^2 = 12.2$; $p = .016$). In

particolare, nel gruppo PLE- (n = 138) il 52.9% dei partecipanti presentava una socializzazione nella norma, il 32.6% mostrava problemi di socializzazione e il 14.5% un ritiro sociale; nel gruppo PLE+ (n = 299) il 38.5% presentava una socializzazione nella norma, il 43.1% problemi di socializzazione e il 18.4% ritiro sociale; infine, nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico (n = 27) il 25.9% presentava una socializzazione nella norma, il 44.4% problemi di socializzazione e il 29.6% ritiro sociale (*Tabella 12*).

Socializzazione con i pari prima della diagnosi	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Normale	73	115	7	12.2	.016
Problemi di socializzazione	45	129	12		
Ritiro sociale	20	55	8		
Totale	138	299	27		

Tabella 12: Socializzazione con i pari prima della diagnosi nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

I successivi confronti post-hoc a coppie, corretti secondo Bonferroni ($\alpha = .0167$), non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra PLE- e PLE+ ($\chi^2 = 8.04$; $p = .018$), tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 7.35$; $p = .025$), né tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 2.67$; $p = .264$).

Nel campione (n = 466) l'ideazione suicidaria risulta associata in modo significativo al gruppo clinico ($\chi^2 = 23.4$; $p < .001$). Nei soggetti PLE+ l'ideazione è riportata da 179 su 299 soggetti (59.9%), una quota nettamente più alta rispetto ai PLE-, in cui 51 su 140 riferiscono ideazione suicidaria (36.4%). Nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico la frequenza osservata è risultata pari al 37.0% (10/27), un valore sovrapponibile a quello osservato nel gruppo PLE- (*Tabella 13*).

Ideazione suicidaria	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	89	120	17	23.4	<.001
Presente	51	179	10		
Totale	140	299	27		

Tabella 13: Ideazione suicidaria nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Le analisi post-hoc mediante confronti a coppie con test χ^2 sono state interpretate applicando la correzione di Bonferroni per confronti multipli ($\alpha = .0167$). I soggetti PLE+ hanno riportato ideazione suicidaria significativamente più frequentemente rispetto ai soggetti PLE- ($\chi^2 = 21.00$; $p < .001$). Il confronto tra PLE+ e gruppo con diagnosi di disturbo psicotico non è risultato significativo dopo correzione ($\chi^2 = 5.30$; $p = .021$). Non sono emerse differenze significative tra i PLE- e il gruppo con diagnosi di disturbo psicotico ($\chi^2 = 0.004$; $p = .952$).

Il tentativo di suicidio mostra un'associazione significativa con l'appartenenza ai gruppi clinici ($\chi^2 = 8.68$; $p = .013$). Tra i soggetti PLE+ il tentativo di suicidio è riportato da 84 su 297 soggetti (28.3%), una quota più alta rispetto ai PLE-, in cui 31 su 138 hanno riportato un tentativo di suicidio (22.5%). Nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico la frequenza osservata è più bassa, pari al 3.7% (1/27) (Tabella 14).

Tentativo suicidario	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	107	213	26	8.68	0.013
Presente	31	84	1		
Totale	138	297	27		

Tabella 14: Tentativo di suicidio nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Le analisi post-hoc mediante confronti a coppie con test χ^2 sono state interpretate applicando la correzione di Bonferroni per confronti multipli ($\alpha = .0167$). I risultati hanno mostrato una differenza significativa tra il gruppo PLE+ e il gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 7.73$; $p = .005$). Non sono invece emerse differenze significative tra PLE- e PLE+ ($\chi^2 = 1.64$; $p = .200$), né tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico ($\chi^2 = 5.08$; $p = .024$), valore che non raggiunge la significatività dopo correzione per confronti multipli.

L'autolesionismo non suicidario mostra un'associazione significativa con l'appartenenza ai gruppi clinici ($\chi^2 = 15.90$; $p < .001$). Nei soggetti PLE+ l'autolesionismo è riportato da 143 su 294 soggetti (48.6%), una quota più alta rispetto ai PLE-, in cui 40 su 137 riferiscono autolesionismo (29.2%). Nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico la frequenza osservata è pari al 30.8% (8/26) (Tabella 15).

NSSI	PLE-	PLE+	Disturbo Psicotico	χ^2	<i>p-value</i>
Assente	97	151	18	15.9	<.001
Presente	40	143	8		
Totale	137	294	26		

Tabella 15: Agito autolesivo nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Le analisi post-hoc con correzione di Bonferroni ($\alpha = .0167$) hanno evidenziato che il confronto tra PLE- e PLE+ è risultato significativo ($\chi^2 = 14.46$; $p < .001$), con una maggiore frequenza di autolesionismo nel gruppo PLE+. Il confronto tra PLE- e gruppo con disturbo psicotico non ha evidenziato differenze significative ($\chi^2 = 0.03$; $p = .872$). Anche il confronto tra PLE+ e gruppo con disturbo psicotico non è risultato significativo ($\chi^2 = 3.06$; $p = .080$).

4.4 Disturbi del sonno: analisi descrittive e associazioni con variabili cliniche e comportamentali

La presenza dei disturbi del sonno è stata valutata mediante l'analisi di quattro item (item 47, item 76, item 77 e item 100) al questionario YSR compilato dal paziente e, come nel caso precedente, quando questo non disponibile, al questionario CBCL compilato dal genitore. Rispettivamente, l'item 47 indaga la dimensione "avere incubi", l'item 76 "dormire di meno della maggior parte dei ragazzi", item 77 "dormire di più della maggior parte dei ragazzi" e item 100 "avere disturbi del sonno".

Di tutte le YSR disponibili, a prescindere dal gruppo clinico di appartenenza (PLE, PLE+ o Disturbo psicotico), il 35.23% ha avuto almeno un item con intensità 1 e il 53.12% con intensità 2. Mentre, l'11.65% non ha presentato disturbo del sonno. *Tabella 16.*

INTENSITÀ DIST.SONNO_YSR	<i>n</i>	% del Totale
0	43.0	11.65%
1	130.0	35.23%
2	196.0	53.12%

Tabella 16: Intensità dei disturbi del sonno alla YSR

Invece, considerando la CBCL del genitore, 383 pazienti che avevano almeno una CBCL del genitore compilata. Anche in questo caso è stato considerato l'intero campione (PLE+, PLE- e Disturbo psicotico) il 44.1% ha riconosciuto nel figlio almeno un item con intensità 2, mentre il 35.2% ha riconosciuto almeno un item relativo al sonno di intensità 1. Solamente il 20.6% non ha riscontrato positività per alcun item relativo ai disturbi del sonno. (*Tabella 17*).

INTENSITÀ DIST.SONNO_CBCL	<i>n</i>	% del Totale
0	79.0	20.6%
1	135.0	35.2%
2	169.0	44.1%

Tabella 17: Intensità dei disturbi del sonno alla CBCL-genitore

Il test non parametrico di Kruskal–Wallis ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi PLE–, PLE+ e Disturbo psicotico in diversi

item relativi ai disturbi del sonno (*Tabella 18*). Nelle valutazioni materne (CBCL-madre), sono risultati significativi tutti e quattro gli item considerati: item 47 "avere incubi" ($\chi^2 = 21.58$; $p < .001$), item 76 "dormire di meno della maggior parte dei ragazzi" ($\chi^2 = 10.80$; $p = .005$), item 77 "dormire di più della maggior parte dei ragazzi" ($\chi^2 = 6.91$; $p = .032$) e item 100 "avere disturbi del sonno" ($\chi^2 = 20.14$; $p < .001$), con punteggi medi sistematicamente più elevati nel gruppo PLE+ rispetto al gruppo PLE-. Nelle valutazioni paterne (CBCL-padre), hanno raggiunto la significatività statistica gli item 47 ($\chi^2 = 6.20$; $p = .045$), 77 ($\chi^2 = 13.93$; $p < .001$) e 100 ($\chi^2 = 7.02$; $p = .030$), mentre l'item 76 non ha mostrato differenze significative tra i gruppi ($\chi^2 = 5.11$; $p = .078$). Nell'autovalutazione del paziente (YSR), tutti e quattro gli item sono risultati significativi: item 47 ($\chi^2 = 25.72$; $p < .001$), item 76 ($\chi^2 = 21.16$; $p < .001$), item 77 ($\chi^2 = 10.92$; $p = .004$) e item 100 ($\chi^2 = 19.04$; $p < .001$). Complessivamente, questi risultati indicano che la frequenza e l'intensità dei sintomi del sonno variano in funzione del gruppo diagnostico e risultano associate alla presenza di esperienze psicotiche e di disturbi psicotici conclamati.

Le analisi descrittive hanno evidenziato un pattern complessivamente coerente tra i tre informant: il gruppo PLE+ tende a presentare valori medi più elevati rispetto al gruppo PLE- in tutti gli item considerati. Il gruppo con Disturbo psicotico mostra valori intermedi o sovrapponibili al gruppo PLE+ nella maggior parte degli item, con l'eccezione dell'item 77 ("dormire di più della maggior parte dei ragazzi"), per il quale si osserva un incremento progressivo lungo il continuum clinico in tutte e tre le fonti di valutazione (YSR: $M = 0.54, 0.73, 1.17$; CBCL-madre: $M = 0.33, 0.53, 0.65$; CBCL-padre: $M = 0.12, 0.47, 0.80$ rispettivamente per PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico). I valori completi di media e deviazione standard per ciascun item e gruppo sono riportati in *Tabella 18*.

	PLE– M (DS)	PLE+ M (DS)	Dist. psicotico M (DS)	χ^2	p
Item 47 CBCL-madre	0.33 (0.56)	0.71 (0.70)	0.71 (0.77)	21.58	<.001
Item 76 CBCL-madre	0.39 (0.66)	0.69 (0.80)	0.59 (0.80)	10.80	.005
Item 77 CBCL-madre	0.33 (0.67)	0.53 (0.74)	0.65 (0.86)	6.91	.032
Item 100 CBCL-madre	0.42 (0.72)	0.86 (0.83)	0.71 (0.85)	20.14	<.001
Item 47 CBCL-padre	0.26 (0.48)	0.51 (0.66)	0.47 (0.64)	6.20	.045
Item 76 CBCL-padre	0.34 (0.68)	0.54 (0.69)	0.50 (0.76)	5.11	.078
Item 77 CBCL-padre	0.12 (0.38)	0.47 (0.74)	0.80 (0.94)	13.93	<.001
Item 100 CBCL-padre	0.30 (0.54)	0.60 (0.74)	0.73 (0.88)	7.02	.030
Item 47 YSR	0.50 (0.69)	0.95 (0.76)	0.78 (0.81)	25.72	<.001
Item 76 YSR	0.45 (0.67)	0.85 (0.78)	0.56 (0.62)	21.16	<.001
Item 77 YSR	0.54 (0.77)	0.73 (0.81)	1.17 (0.79)	10.92	.004
Item 100 YSR	0.39 (0.67)	0.83 (0.88)	0.56 (0.78)	19.04	<.001

Tabella 18: Confronto dei punteggi degli item relativi ai disturbi del sonno tra i gruppi PLE–, PLE+ e Psicosi conclamata mediante test di Kruskal–Wallis. Valori espressi come media (deviazione standard).

I confronti post-hoc mediante il test di Dwass-Steel-Critchlow-Fligner hanno permesso di identificare la fonte delle differenze significative rilevate dal Kruskal-Wallis. Per la maggior parte degli item, la differenza significativa è localizzata nel confronto tra PLE– e PLE+, con punteggi sistematicamente più elevati nel gruppo PLE+. In particolare, questo pattern emerge per tutti e quattro gli item della CBCL-madre (item 47: $W = 6.56$, $p < .001$; item 76: $W = 4.64$, $p = .003$; item 77: $W = 3.56$, $p = .032$; item 100: $W = 6.34$, $p < .001$), per gli item 47 ($W = 3.51$, $p = .035$) e 100 ($W = 3.57$, $p = .031$) della CBCL-padre e per gli item 47 ($W = 7.17$, $p < .001$), 76 ($W = 6.35$, $p < .001$) e 100 ($W = 6.08$, $p < .001$) della YSR. Non sono invece emerse differenze significative tra PLE– e disturbo psicotico né tra PLE+ e disturbo psicotico in questi item.

Un pattern diverso emerge per l'item 77 ("dormire di più della maggior parte dei ragazzi"): nella CBCL-padre le differenze significative riguardano sia il confronto PLE– vs PLE+ ($W = 4.62$, $p = .003$) sia il confronto PLE– vs disturbo psicotico ($W = 4.89$, $p = .002$), con i punteggi più elevati nel gruppo con disturbo psicotico ($M = 0.80$). Invece, l'item 77 della YSR presenta la differenza significativa nel confronto PLE– vs disturbo psicotico ($W = 4.48$, $p = .004$), con il gruppo con disturbo

psicotico che riporta i valori medi più alti ($M = 1.17$). In entrambi i casi il confronto PLE+ vs disturbo psicotico non raggiunge la significatività statistica.

L'item 76 della CBCL-padre ("dormire di meno della maggior parte dei ragazzi") non ha evidenziato differenze significative né al Kruskal-Wallis globale ($p = .078$) né in nessuno dei confronti a coppie post-hoc. Tuttavia, il confronto tra PLE- e PLE+ mostra una tendenza che non raggiunge la soglia di significatività statistica ($W = 3.20$, $p = .061$), con valori medi più elevati nel gruppo PLE+ ($M = 0.54$, $DS = 0.69$) rispetto al gruppo PLE- ($M = 0.34$, $DS = 0.68$).

Item	PLE- vs PLE+	PLE- vs Dist. psicotico	PLE+ vs Dist. psicotico
47 CBCL-madre	W=6.56, p<.001	W=3.00, p=.085	W=-0.18, p=.991
76 CBCL-madre	W=4.64, p=.003	W=1.55, p=.519	W=-0.77, p=.851
77 CBCL-madre	W=3.56, p=.032	W=2.42, p=.202	W=0.69, p=.876
100 CBCL-madre	W=6.34, p<.001	W=2.10, p=.299	W=-1.09, p=.720
47 CBCL-padre	W=3.51, p=.035	W=1.80, p=.411	W=-0.29, p=.977
76 CBCL-padre	W=3.20, p=.061	W=1.30, p=.627	W=-0.50, p=.935
77 CBCL-padre	W=4.62, p=.003	W=4.89, p=.002	W=1.99, p=.338
100 CBCL-padre	W=3.57, p=.031	W=2.62, p=.154	W=0.72, p=.869
47 YSR	W=7.17, p<.001	W=2.07, p=.309	W=-1.31, p=.623
76 YSR	W=6.35, p<.001	W=1.33, p=.614	W=-2.11, p=.295
77 YSR	W=2.91, p=.098	W=4.48, p=.004	W=3.21, p=.060
100 YSR	W=6.08, p<.001	W=1.27, p=.640	W=-1.77, p=.425

Tabella 19: Confronti post-hoc a coppie mediante test di Dwass-Steel-Critchlow-Fligner per gli item relativi ai disturbi del sonno (CBCL-madre, CBCL-padre e YSR) nei gruppi PLE-, PLE+ e Disturbo psicotico.

Nota. W = statistica del test di Dwass-Steel-Critchlow-Fligner. I valori in grassetto indicano differenze statisticamente significative ($p < .05$)

4.5 Rilevazione e caratteristiche dei disturbi del sonno nel gruppo con esperienze psicotiche subcliniche (PLE+)

Nel gruppo dei soggetti con PLE+, l'analisi descrittiva degli item relativi ai disturbi del sonno ha evidenziato una diversa frequenza di presentazione dei singoli sintomi. In particolare, considerando gli esiti del YSR, l'item 47 è risultato il più frequentemente riportato, essendo presente nel 68.8% dei partecipanti. Seguiva l'item 76, riportato dal 60.9% dei soggetti, mentre l'item 100 e l'item 77 hanno mostrato percentuali inferiori, rispettivamente pari al 48.0% e al 44.9% (*Figura 31*).

L'analisi di frequenza per gli stessi item alla CBCL compilata dalla madre ha rilevato che l'item maggiormente rappresentato è il 100 (54.3%), seguito da valori simili tra gli item 76 (52.4%) e il 47 (51.9%), mentre l'item 77 presenta una frequenza sensibilmente inferiore (31.1%). (*Figura 31*)

Sempre nello stesso gruppo, PLE+, le CBCL dei padri hanno mostrato frequenze maggiori per l'item 47 (44.4%), a seguire il 76 (43.7%) e il 100 (42.2%) che presentano frequenze simili, mentre l'item 77 risulta il meno rappresentato (36.9%). (*Figura 31*)

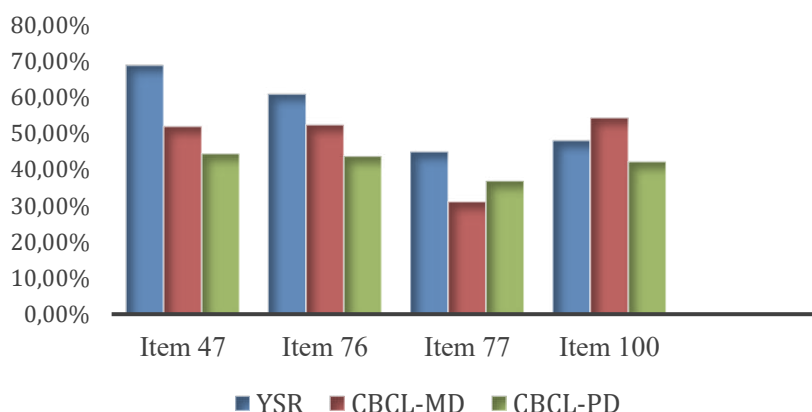


Figura 31: Frequenza di presenza degli item relativi ai disturbi del sonno nella YSR, CBCL compilata dalla madre e CBCL compilata dal padre

Per valutare se i diversi item del sonno presentassero anche differenze nell'intensità media dei sintomi, è stato eseguito il test non parametrico di Friedman sui quattro item considerati. L'analisi ha evidenziato differenze statisticamente significative tra gli item dello YSR, $\chi^2 (3) = 13.9$, $p = .003$, con una distribuzione non uniforme dei punteggi. Le statistiche descrittive hanno mostrato che l'item 47

presenta l'intensità media più elevata ($M = 0.945$; $Md = 1$), seguito dagli item 76 ($M = 0.838$; $Md = 1$) e 100 ($M = 0.830$; $Md = 1$), mentre l'item 77 ha riportato i valori più bassi ($M = 0.715$; $Md = 0$). (*Figura 34*)

I confronti post-hoc mediante test di Durbin–Conover hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa tra l'item 47 e l'item 77 ($p < .001$). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra gli item 47, 76 e 100.

Anche dalla CBCL compilata dalla madre sono emerse differenze statisticamente significative tra i quattro item relativi ai disturbi del sonno con $\chi^2(3) = 25.1$, $p < .001$. Le statistiche descrittive hanno mostrato che l'item 100 presenta i valori medi e mediani più elevati ($M = 0.864$; $Md = 1$), seguito dagli item 47 ($M = 0.698$; $Md = 1$) e 76 ($M = 0.681$; $Md = 0$), mentre l'item 77 presenta i punteggi più bassi ($M = 0.511$; $Md = 0$) come visibile dalla *Figura 34*.

I confronti post-hoc hanno evidenziato che l'item 100 presenta punteggi significativamente più elevati rispetto agli item 76 ($p = .007$) e 77 ($p < .001$). Inoltre, l'item 47 presenta punteggi significativamente più elevati rispetto all'item 77 ($p = .005$). Non sono emerse differenze statisticamente significative negli altri confronti a coppie.

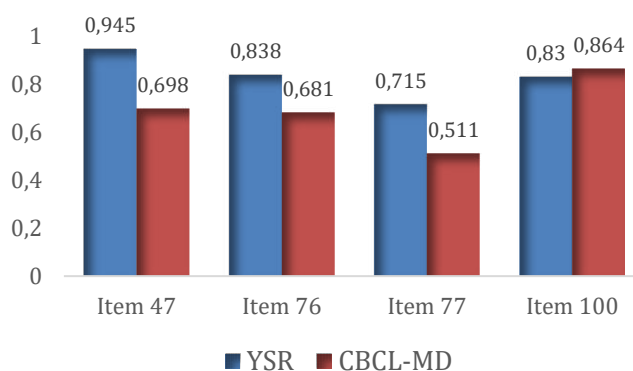


Figura 34: Intensità media degli item relativi ai disturbi del sonno alla YSR e alla CBCL- madre

Al fine di esplorare la relazione tra la presenza di esperienze psicotiche e i disturbi del sonno nell'autovalutazione del paziente, è stata condotta un'analisi correlazionale mediante il coefficiente Rho di Spearman tra il punteggio medio alla scala PLE e il punteggio medio degli item relativi al sonno della YSR. Il punteggio medio PLE è risultato pari a 0.649 ($DS = 0.532$; mediana = 0.667; $n = 257$), mentre il punteggio medio dei disturbi del sonno è risultato pari a 0.832 ($DS = 0.477$; mediana = 0.750; $n = 253$). L'analisi ha evidenziato una correlazione positiva,

moderata e statisticamente significativa tra le due variabili ($\rho = 0.364$; $p < .001$), indicando che a punteggi più elevati alla scala PLE tendono ad associarsi punteggi più elevati nei disturbi del sonno riferiti dal paziente (*Tabella 20*).

	Item PLE YSR	Item disturbi del sonno YSR	ρ	gdl	p
N	257	253			
Media	0.649	0.832	0.364	251	<.001
Mediana	0.667	0.750			
DS	0.532	0.477			
Min–Max	0.00–2.00	0.00–2.00			

Tabella 20: Statistiche descrittive e correlazione di Spearman tra punteggio medio PLE e disturbi del sonno alla YSR.

Un'analisi analoga è stata condotta sulla CBCL compilata dalla madre. Il punteggio medio PLE è risultato pari a 0.460 (DS = 0.434; mediana = 0.333; $n = 235$), mentre il punteggio medio dei disturbi del sonno è risultato pari a 0.688 (DS = 0.456; mediana = 0.750; $n = 235$). Anche in questo caso è emersa una correlazione positiva e statisticamente significativa tra le due variabili, sebbene di entità più modesta rispetto a quanto osservato per la YSR ($\rho = 0.168$; $p = .011$), suggerendo che la relazione tra esperienze psicotiche e disturbi del sonno risulta più marcata nell'autovalutazione del paziente rispetto alla valutazione materna (*Tabella 21*).

	Item PLE CBCL-madre	Item disturbi del sonno CBCL-madre	ρ	gdl	p
N	235	235			
Media	0.460	0.688	0.168	226	.011
Mediana	0.333	0.750			
DS	0.434	0.456			
Min–Max	0.00–2.00	0.00–2.00			

Tabella 21: Statistiche descrittive e correlazione di Spearman tra punteggio medio PLE e disturbi del sonno alla CBCL-madre.

Nel gruppo dei soggetti con PLE+, le analisi di contingenza hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra ideazione suicidaria e l'item 47 (incubi), $\chi^2 (2, n = 253) = 9.42$, $p = .009$, l'item 77 (dormire più della

maggior parte dei ragazzi), $\chi^2 (2, n = 253) = 17.3, p < .001$, e l'item 100 (disturbi del sonno), $\chi^2 (2, n = 251) = 8.21, p = .016$, con una maggiore frequenza di ideazione suicidaria associata a livelli più elevati di intensità dei sintomi del sonno. Non è emersa un'associazione statisticamente significativa per l'item 76 (dormire meno della maggior parte dei ragazzi), $\chi^2 (2, n = 253) = 4.48, p = .106$, sebbene i dati descrittivi mostrino un andamento nella stessa direzione (*Tabella 22*).

Item YSR	Intensità	Ideazione assente <i>n</i> (%)	Ideazione presente <i>n</i> (%)	χ^2 (gdl=2)	<i>p</i>
Item 47	0	35 (43.8%)	45 (56.2%)	9.42	.009
	1	44 (41.1%)	63 (58.9%)		
	2	14 (21.2%)	52 (78.8%)		
Item 76	0	44 (44.0%)	56 (56.0%)	4.48	.106
	1	32 (34.8%)	60 (65.2%)		
	2	17 (27.9%)	44 (72.1%)		
Item 77	0	63 (49.2%)	65 (50.8%)	17.3	< .001
	1	16 (23.9%)	51 (76.1%)		
	2	14 (24.1%)	44 (75.9%)		
Item 100	0	54 (44.3%)	68 (55.7%)	8.21	.016
	1	20 (39.2%)	31 (60.8%)		
	2	19 (24.4%)	59 (75.6%)		

Tabella 22: Associazione tra ideazione suicidaria e intensità degli item relativi ai disturbi del sonno (YSR) nel gruppo PLE+, valutata mediante test χ^2 .

Per valutare se la gravità complessiva dei disturbi del sonno differisse in funzione della presenza di ideazione suicidaria nel gruppo PLE+, è stata confrontata l'intensità media dei quattro item relativi ai disturbi del sonno dello YSR mediante t-test di Welch per campioni indipendenti. L'analisi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, $t (196) = -4.91, p < .001$. In particolare, i soggetti con ideazione suicidaria hanno riportato una maggiore intensità media dei disturbi del sonno ($M = 0.938$; $DS = 0.461$; $Md = 1.00$; $n = 157$) rispetto ai soggetti senza ideazione suicidaria ($M = 0.645$; $DS = 0.452$; $Md = 0.50$; $n = 93$), confermando un'associazione sistematica tra gravità dei disturbi del sonno e presenza di ideazione suicidaria nel gruppo PLE+ (*Tabella 23*).

Variabile	Ideazione suicidaria assente (0) n=93	Ideazione suicidaria presente (1) n=157	t	gdl	p
Intensità media dei disturbi del sonno alla YSR					
Media	0.645	0.938	-4.91	196	< .001
Mediana	0.500	1.000			
DS	0.452	0.461			
SE	0.0469	0.0368			

Tabella 23: Confronto dell'intensità media dei disturbi del sonno tra soggetti con e senza ideazione suicidaria nel gruppo PLE+ mediante t-test di Welch per campioni indipendenti.

Applicando lo stesso approccio analitico all'outcome di tentato suicidio nel gruppo PLE+, le analisi di contingenza hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa esclusivamente con l'item 77 dello YSR ("dormire più della maggior parte dei ragazzi"), $\chi^2 (2, n = 252) = 10.4, p = .005$. In particolare, la frequenza di tentato suicidio è aumentata progressivamente all'aumentare dell'intensità del sintomo, passando dal 21.3% nei soggetti con punteggio pari a 0, al 35.8% nei soggetti con punteggio pari a 1, fino al 43.1% nei soggetti con punteggio pari a 2 (Tabella 24). Non sono invece emerse associazioni statisticamente significative tra tentato suicidio e gli altri item relativi ai disturbi del sonno: item 47 ("avere incubi"), item 76 ("dormire meno della maggior parte dei ragazzi") e item 100 ("avere disturbi del sonno").

Item YSR	Intensità	TS assente n (%)	TS presente n (%)	χ^2	gdl	p
Item 77	0	100 (78.7%)	27 (21.3%)	10.4	2	.005
	1	43 (64.2%)	24 (35.8%)			
	2	33 (56.9%)	25 (43.1%)			

Tabella 24: Associazione tra tentato suicidio (TS) e item 77 della YSR nel gruppo PLE+.

Il confronto tra gruppi mediante t Welch per campioni indipendenti ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nell'intensità media dei disturbi del sonno in funzione della presenza di tentato suicidio, $t (149) = -2.96, p = .004$. I soggetti con storia di tentato suicidio hanno mostrato livelli medi più elevati di

disturbi del sonno ($M = 0.957$; $DS = 0.457$; $Md = 1.00$; $SE = 0.0524$) rispetto ai soggetti privi di tale comportamento ($M = 0.769$; $DS = 0.476$; $Md = 0.75$; $SE = 0.0362$), confermando il medesimo andamento già osservato per l'ideazione suicidaria (Tabella 25).

Variabile	Tentato suicidio assente (0) $n=173$	Tentato suicidio presente (1) $n=76$	t	gdl	p
Intensità media dei disturbi del sonno alla YSR					
Media	0.769	0.957	-2.96	149	.004
Mediana	0.750	1.000			
DS	0.476	0.457			
SE	0.0362	0.0524			

Tabella 25: Confronto dell'intensità media dei disturbi del sonno in funzione del tentato suicidio nel gruppo PLE+ mediante t-test di Welch per campioni indipendenti.

Nel gruppo PLE+, le analisi di contingenza hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra autolesionismo non suicidario (NSSI) e l'item 77 ("dormire più della maggior parte dei ragazzi"), χ^2 (2, $n = 249$) = 12.5, $p = .002$, e con l'item 76 ("dormire meno della maggior parte dei ragazzi"), χ^2 (2, $n = 249$) = 6.08, $p = .048$, sebbene quest'ultimo presenti un p-value prossimo alla soglia di significatività. Al contrario, non sono emerse associazioni statisticamente significative con l'item 47 ("avere incubi"), χ^2 (2, $n = 249$) = 0.444, $p = .801$, né con l'item 100 ("avere disturbi del sonno"), χ^2 (2, $n = 247$) = 4.55, $p = .103$ (Tabella 26).

Item YSR	Intensità	NSSI assente n (%)	NSSI presente n (%)	χ^2	gdl	p
Item 76	0	55 (55%)	45 (45%)	6.08	2	.048
	1	33 (37.1%)	56 (62.9%)			
	2	28 (46.7%)	32 (53.3%)			
Item 77	0	72 (57.6%)	53 (42.4%)	12.5	2	.002
	1	22 (33.3%)	44 (66.7%)			
	2	22 (37.9%)	36 (62.1%)			

Tabelle 26: Associazione tra autolesionismo non suicidario (NSSI) e item 76 e 77 dei disturbi del sonno (YSR) nel gruppo PLE+.

Il confronto tra gruppi mediante t-test di Welch per campioni indipendenti ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nell'intensità media dei disturbi del sonno in funzione della presenza di NSSI, $t(230) = -2.79$, $p = .006$. I soggetti con comportamento autolesivo non suicidario hanno mostrato livelli medi più elevati di disturbi del sonno ($M = 0.912$; $DS = 0.444$; $Md = 1.00$; $SE = 0.0390$) rispetto ai soggetti privi di tale comportamento ($M = 0.741$; $DS = 0.506$; $Md = 0.75$; $SE = 0.0470$), confermando il medesimo andamento già osservato per l'ideazione suicidaria e il tentativo di suicidio (Tabella 27).

Variabile	NSSI assente (0) <i>n</i> =116	NSSI presente (1) <i>n</i> =130	<i>t</i>	<i>gdl</i>	<i>p</i>
Intensità media dei disturbi del sonno alla YSR					
Media	0.741	0.912	-2.79	230	.006
Mediana	0.750	1.000			
DS	0.506	0.444			
SE	0.0470	0.0390			

Tabella 27: Confronto dell'intensità media dei disturbi del sonno in funzione dell'autolesionismo non suicidario (NSSI) nel gruppo PLE+ mediante t-test di Welch per campioni indipendenti.

Al fine di esplorare le relazioni tra i costrutti indagati, è stata calcolata una matrice di correlazione di Spearman (Tabella 28). Sono state incluse nell'analisi l'intensità media dei disturbi del sonno (ricavata dagli item specifici della YSR), le sottoscale sindromiche e orientate al DSM del medesimo questionario auto-somministrato e l'indice di DESR (profilo disregolativo). È emerso che l'intensità media dei disturbi del sonno è positivamente associata a tutte le dimensioni psicopatologiche YSR esaminate, con correlazioni statisticamente significative: ansioso-depressiva ($\rho = 0.409$, $gdl = 245$, $p < .001$), isolato-depressiva ($\rho = 0.367$, $gdl = 245$, $p < .001$), disturbi affettivi ($\rho = 0.652$, $gdl = 238$, $p < .001$), disturbi d'ansia ($\rho = 0.370$, $gdl = 238$, $p < .001$), DESR ($\rho = 0.477$, $gdl = 233$, $p < .001$), problemi sociali ($\rho = 0.370$, $gdl = 244$, $p < .001$), problemi del pensiero ($\rho = 0.613$, $gdl = 245$, $p < .001$), comportamento aggressivo ($\rho = 0.266$, $gdl = 243$, $p < .001$), problemi internalizzanti ($\rho = 0.538$, $gdl = 245$, $p < .001$), problemi esternalizzanti

($\rho = 0.289$, $gdl = 244$, $p < .001$), problemi totali ($\rho = 0.569$, $gdl = 244$, $p < .001$) e PTS ($\rho = 0.476$, $gdl = 233$, $p < .001$).

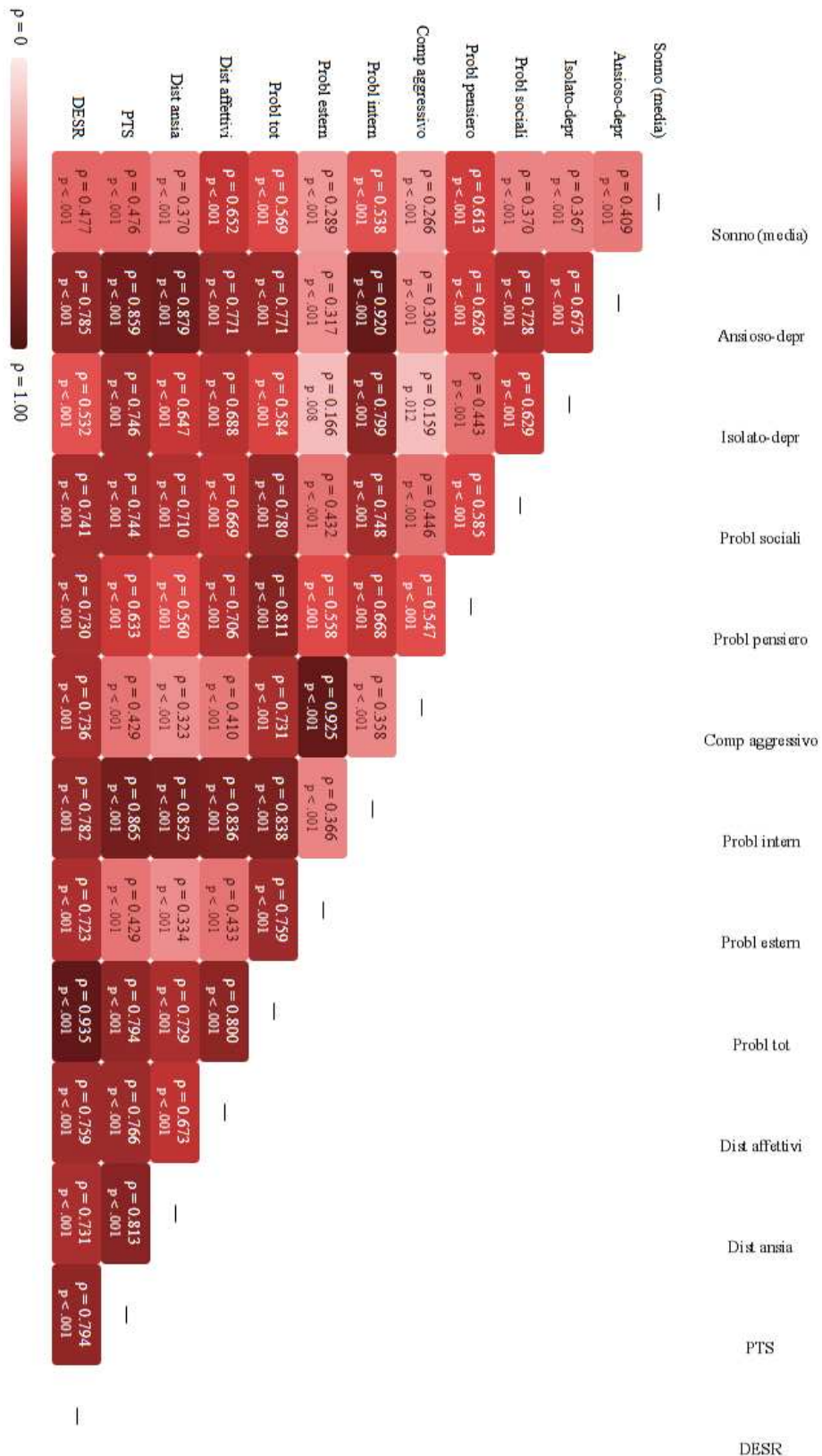


Tabella 28: Matrice di correlazione di Spearman (ρ ; p -value) tra disturbi del sonno e scale YSR.

Dalle ANOVA di Welch condotte per confrontare le sottoscale del questionario YSR tra i soggetti PLE+ con e senza disturbi del sonno, sono emerse differenze statisticamente significative in diversi domini psicopatologici. I soggetti con disturbi del sonno hanno mostrato punteggi medi significativamente più elevati rispetto ai soggetti senza disturbi del sonno nelle scale Ansioso/Depresso (77.8 vs 59.9; $p = .004$), Isolato/Depresso (75.5 vs 60.7; $p = .018$), Lamentele Somatiche (64.1 vs 50.7; $p = .003$), Problemi Sociali (67.6 vs 53.4; $p = .006$) e Problemi di Pensiero (69.7 vs 52.5; $p < .001$), confermando un'associazione selettiva con le dimensioni internalizzanti della psicopatologia. Coerentemente, anche le scale ad ampio spettro hanno evidenziato differenze significative, con punteggi più elevati nei soggetti con disturbi del sonno per i Problemi Internalizzanti (74.2 vs 57.1; $p = .004$) e i Problemi Totali (69.8 vs 53.9; $p = .003$). Tra le scale DSM-oriented, sono risultati significativamente più elevati i Disturbi Affettivi (77.1 vs 57.8; $p = .003$), i Disturbi d'Ansia (67.5 vs 53.4; $p = .009$), i Problemi Somatici (62.1 vs 49.8; $p = .008$), i Disturbi Ossessivo-Compulsivi (71.3 vs 57.2; $p = .015$) e i Problemi Post-Traumatici da Stress (73.4 vs 57.3; $p = .008$). Al contrario, le scale relative ai domini esternalizzanti — Violazione delle Regole (59.7 vs 52.7; $p = .108$) e Problemi Esternalizzanti (60.0 vs 52.1; $p = .106$) — non hanno raggiunto la significatività statistica, confermando la selettività dell'associazione tra disturbi del sonno e psicopatologia internalizzante nel gruppo PLE+. I valori completi di media, deviazione standard, statistica F e livelli di significatività per ciascuna scala sono riportati in *Tabella 29*.

Scala YSR	Disturbi del sonno assenti (0) Media (DS)	Disturbi del sonno presenti (1) Media (DS)	df	F	p
Ansioso/Depresso	59.9 (20.23)	77.8 (12.57)	(1, 14.7)	11.52	.004
Isolato/Depresso	60.7 (21.34)	75.5 (13.68)	(1, 14.8)	7.03	.018
Lamentele Somatiche	50.7 (14.66)	64.1 (8.63)	(1, 14.6)	12.41	.003
Problemi Sociali	53.4 (16.81)	67.6 (9.20)	(1, 14.6)	10.53	.006
Problemi di Pensiero	52.5 (15.91)	69.7 (10.89)	(1, 14.9)	17.06	< .001
Violazione delle Regole	52.7 (15.67)	59.7 (9.00)	(1, 14.6)	2.93	.108
Problemi Internalizzanti	57.1 (18.89)	74.2 (9.81)	(1, 14.5)	12.02	.004
Problemi Esternalizzanti	52.1 (17.38)	60.0 (10.95)	(1, 14.7)	2.97	.106
Problemi Totali	53.9 (17.44)	69.8 (8.96)	(1, 14.5)	12.23	.003
Disturbi Affettivi	57.8 (19.99)	77.1 (12.07)	(1, 13.6)	12.83	.003
Disturbi d'Ansia	53.4 (17.12)	67.5 (8.17)	(1, 13.4)	9.30	.009
Problemi Somatici	49.8 (14.65)	62.1 (9.19)	(1, 13.7)	9.72	.008
Disturbi Ossessivo- Compulsivi	57.2 (18.68)	71.3 (10.21)	(1, 13.5)	7.82	.015
Problemi Post-Traumatici da Stress	57.3 (19.32)	73.4 (10.75)	(1, 13.5)	9.55	.008

Tabella 29: Confronto delle sottoscale YSR tra soggetti PLE+, con e senza disturbi del sonno (Welch ANOVA)

Similmente a quanto sopra, è stata effettuata una matrice di correlazione tra la media di intensità dei disturbi del sonno alla YSR e le diverse manifestazioni dell'ansia valutate tramite la MASC-2. L'intensità dei disturbi del sonno è risultata significativamente correlata con il punteggio totale della MASC-2 ($\rho = 0.415$, $p < .001$), con la scala Ansia Generalizzata ($\rho = 0.294$, $p < .001$), con le Ossessioni-Compulsioni ($\rho = 0.439$, $p < .001$), con i Sintomi Fisici Totali ($\rho = 0.491$, $p < .001$), con il Panico ($\rho = 0.474$, $p < .001$) e con la Tensione/Irrequietezza ($\rho = 0.383$, $p < .001$). Non sono risultate significative le correlazioni con la Separazione/Panico ($\rho = 0.126$, $p = .099$) e con l'Umiliazione/Rifiuto ($\rho = 0.056$, $p = .469$). Le correlazioni più elevate sono state osservate tra le scale clinicamente più prossime tra loro, in particolare tra Sintomi Fisici Totali e Panico ($\rho = 0.932$, $p < .001$), tra Sintomi Fisici Totali e Tensione/Irrequietezza ($\rho = 0.830$, $p < .001$), e tra Ansia Sociale: Umiliazione e Ansia da Prestazione ($\rho = 0.904$, $p < .001$) (Tabella 30).

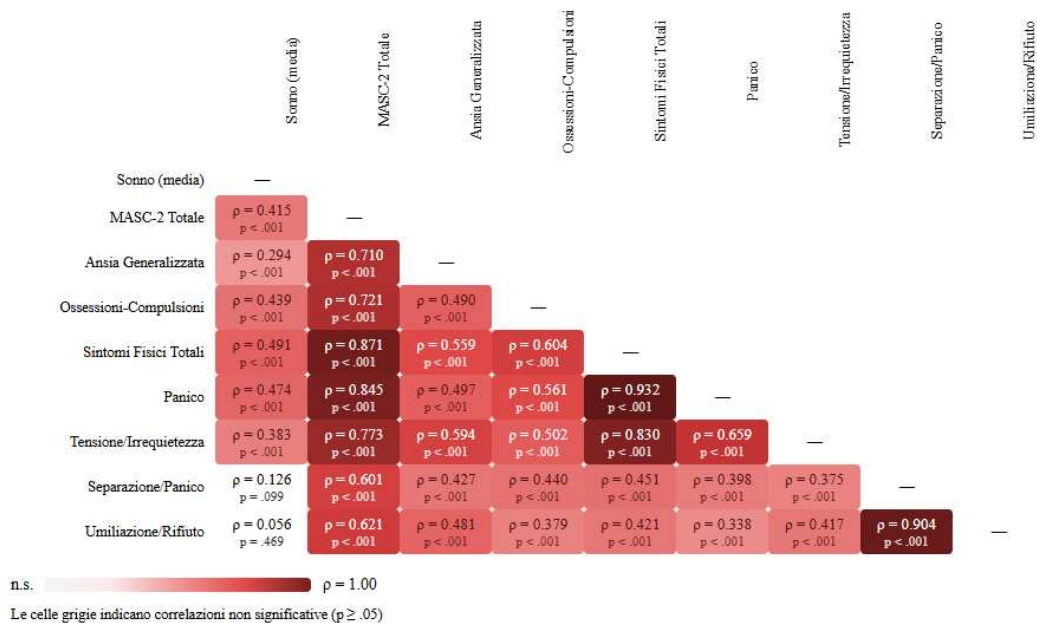


Tabella 30: Matrice di correlazione tra intensità disturbi del sonno e sottoscale MASC-2.

Le ANOVA di Welch hanno confrontato le sottoscale del MASC-2 tra i soggetti PLE+ con e senza disturbi del sonno: coloro con disturbi del sonno hanno mostrato punteggi medi significativamente più elevati rispetto a coloro senza disturbi del sonno nelle scale Totale (68.7 vs 54.9), Fobia Sociale (57.4 vs 44.6), Ossessioni/Compulsioni (61.4 vs 51.7), Sintomi Fisici Totali (69.5 vs 56.2), Panico (67.5 vs 56.7) e Tensione/Irrequietezza (68.4 vs 56.3) (Tabella 31).

Scala MASC-2	Disturbi del sonno assenti (0) Media (DS)	Disturbi del sonno presenti (1) Media (DS)	df	F	p
Totale (TOT)	54.90 (10.03)	68.70 (13.35)	(1, 9.59)	15.482	.003
Fobia Sociale (SP)	44.60 (5.10)	57.40 (14.07)	(1, 16.05)	40.025	< .001
Ansia Generalizzata (GAD)	62.90 (7.94)	66.00 (13.34)	(1, 10.59)	1.227	.293
Ansia da Separazione (SA: T)	61.00 (12.61)	66.30 (13.02)	(1, 8.94)	1.496	.253
Riluttanza casa/scuola (HR)	58.90 (12.58)	64.30 (13.25)	(1, 8.97)	1.565	.243
Paure Fisiche (PF)	60.60 (12.21)	64.00 (12.91)	(1, 8.99)	0.683	.430
Ossessioni/Compulsioni (OC)	51.70 (9.82)	61.40 (12.51)	(1, 9.46)	8.057	.019
Sintomi fisici totali (PS: T)	56.20 (10.74)	69.50 (13.56)	(1, 9.43)	12.618	.006
Panico (P)	56.70 (11.68)	67.50 (15.55)	(1, 9.59)	7.106	.024
Tensione/Irrequietezza (TR)	56.30 (12.09)	68.40 (13.18)	(1, 9.06)	8.381	.018
Ansia da Umiliazione (HA)	49.30 (10.84)	51.30 (10.38)	(1, 8.83)	0.296	.600

Tabella 31: Confronto delle sottoscale MASC-2 tra soggetti PLE+, con e senza disturbi del sonno (Welch ANOVA)

Un'altra matrice ha studiato la correlazione tra l'intensità dei disturbi del sonno e le sottoscale della CDI-2 riferite ai sintomi depressivi, dimostrando una correlazione significativa con il punteggio totale del CDI-2 ($\rho = 0.485$, $p < .001$), con i Problemi emotivi ($\rho = 0.456$, $p < .001$), con l'Umore negativo/Sintomi fisici ($\rho = 0.415$, $p < .001$), con l'Autostima negativa ($\rho = 0.393$, $p < .001$), con i Problemi funzionali ($\rho = 0.441$, $p < .001$), con l'Inefficacia ($\rho = 0.345$, $p < .001$) e con i Problemi interpersonali ($\rho = 0.387$, $p < .001$) (Tabella 32).

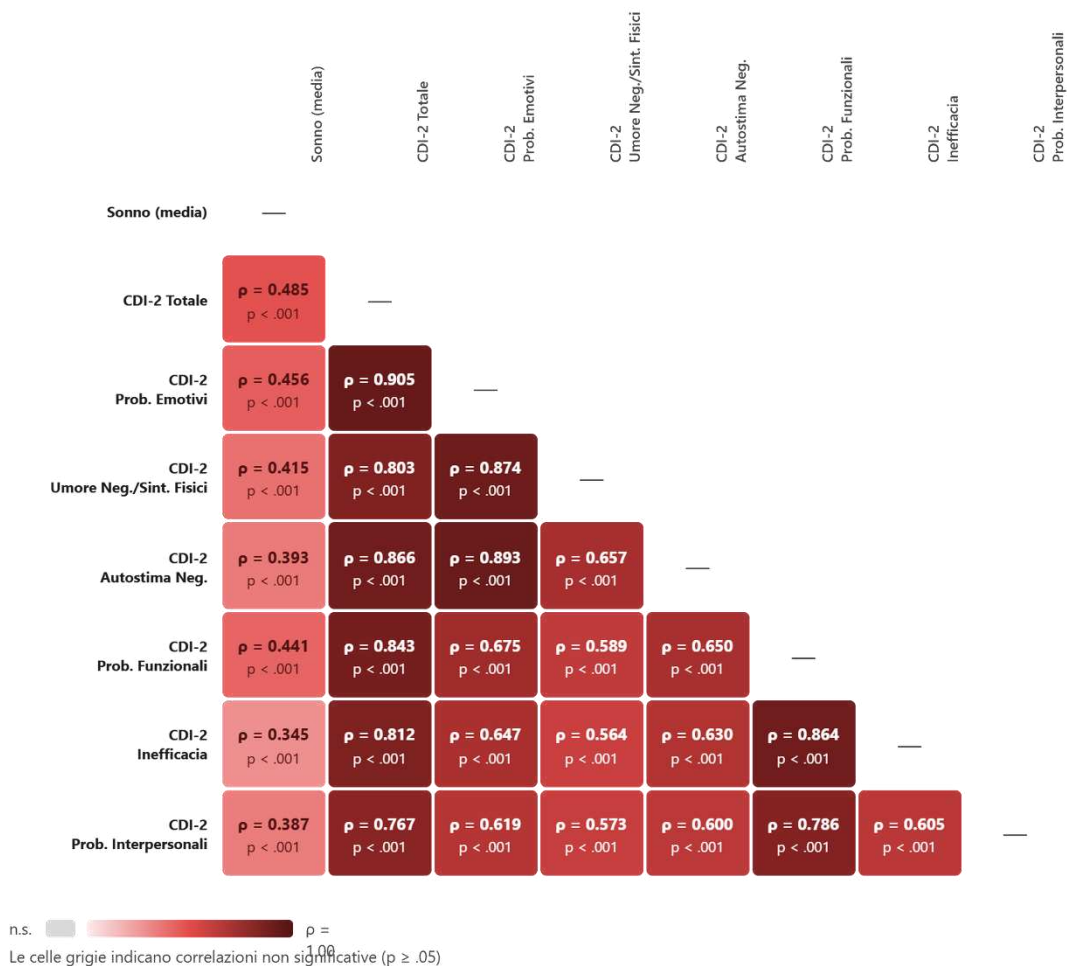


Tabella 32: Matrice di correlazione tra intensità disturbi del sonno e sottoscale CDI-2.

Anche in questo caso, l'analisi ANOVA di Welch ha mostrato punteggi medi significativamente più elevati nei soggetti con disturbo del sonno rispetto a coloro che non avevano disturbi del sonno nelle scale TOT (71.3 vs 60.9), Problemi Emotivi (72.3 vs 59.6), Umore negativo/Sintomi fisici (68.7 vs 57.9), Autostima negativa (69.1 vs 59.1) e Problemi interpersonali (67.8 vs 56.6). (Tabella 33)

Scala CDI-2	Disturbi del sonno assenti (0) Media (DS)	Disturbi del sonno presenti (1) Media (DS)	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
TOT	60.9 (10.01)	71.3 (14.13)	(1, 8.37)	7.975	.021
Problemi Emotivi	59.6 (7.82)	72.3 (13.55)	(1, 9.15)	18.396	.002
Umore negativo / Sintomi fisici	57.9 (5.25)	68.7 (13.34)	(1, 11.99)	26.110	< .001
Autostima negativa	59.1 (10.44)	69.1 (14.73)	(1, 8.46)	6.693	.031
Problemi funzionali	66.8 (14.18)	73.8 (13.75)	(1, 7.64)	1.897	.207
Inefficacia	64.6 (14.27)	66.7 (13.56)	(1, 7.62)	0.167	.694
Problemi interpersonali	56.6 (8.93)	67.8 (15.03)	(1, 9.09)	10.978	.009

Tabella 33: Confronto delle sottoscale CDI-2 tra soggetti PLE+, con e senza disturbi del sonno (Welch ANOVA)

È stato condotto un primo modello di regressione lineare multipla per predire la disregolazione emotiva (DESR, derivata dallo YSR) a partire dall'intensità media dei disturbi del sonno, dal sesso, dall'età alla diagnosi, dalla familiarità psichiatrica e dal punteggio alla scala dei problemi sociali dello YSR. Il modello ha mostrato un buon adattamento ai dati, spiegando il 61.7% della varianza della DESR ($R = 0.785$; $R^2 = 0.617$; R^2 aggiustato = 0.608; $n = 221$) (*Tabella 34*).

Tra i predittori, il punteggio alla scala dei problemi sociali è risultato il contributo più elevato del modello ($B = 1.829$; $SE = 0.133$; $t = 13.708$; $p < .001$; $\beta = 0.650$). Anche l'intensità media dei disturbi del sonno è risultata un predittore positivo e significativo della disregolazione emotiva ($B = 14.157$; $SE = 2.893$; $t = 4.893$; $p < .001$; $\beta = 0.229$), anche in presenza della scala dei problemi sociali tra i predittori. Al contrario, sesso ($B = -0.621$; $p = .853$), età alla diagnosi ($B = 0.782$; $p = .259$) e familiarità psichiatrica ($B = -2.020$; $p = .460$) non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con la DESR.

Predittore	B (Stima)	SE	<i>t</i>	<i>p</i>	β (stima standardizzata)	R	R ²	R ² aggiustato	<i>n</i>
Intercetta	61.482	11.280	5.450	< .001	—	0.785	0.617	0.608	221
Intensità media disturbi del sonno (YSR)	14.157	2.893	4.893	< .001	0.229				
Sesso	-0.621	3.348	-0.186	.853	-0.008				
Età diagnosi	0.782	0.691	1.132	.259	0.051				
Familiarità psichiatrica	-2.020	2.727	-0.741	.460	-0.032				
YSR- problemi sociali	1.829	0.133	13.708	< .001	0.650				

Tabella 34: Modello 1 di regressione lineare multipla per la predizione della disregolazione emotiva (DESR).

Al fine di esplorare il contributo specifico dei sintomi depressivi e ansiosi alla disregolazione emotiva, è stato condotto un secondo modello di regressione lineare multipla, sostituendo la scala dei problemi sociali con il punteggio totale al CDI 2 e al MASC 2 come predittori, mantenendo invariati gli altri predittori (intensità media dei disturbi del sonno, sesso, età alla diagnosi e familiarità psichiatrica). Il modello ha spiegato il 50.9% della varianza della DESR ($R = 0.714$; $R^2 = 0.509$; R^2 aggiustato = 0.489; $n = 149$) (*Tabella 35*).

Tra i predittori, il contributo più elevato è stato quello del punteggio totale al CDI 2 ($B = 0.779$; $SE = 0.135$; $t = 5.777$; $p < .001$; $\beta = 0.401$), seguito dal punteggio medio dei disturbi del sonno ($B = 13.262$; $SE = 3.818$; $t = 3.474$; $p < .001$; $\beta = 0.243$) e dal punteggio totale al MASC 2 ($B = 0.450$; $SE = 0.135$; $t = 3.342$; $p = .001$; $\beta = 0.226$), indicando che sintomi depressivi, ansiosi e disturbi del sonno contribuiscono in modo indipendente e significativo alla disregolazione emotiva. Non hanno invece raggiunto la significatività statistica il sesso ($B = 2.423$; $p = .608$), l'età alla diagnosi ($B = 0.836$; $p = .428$) e la familiarità psichiatrica ($B = 6.050$; $p = .086$).

Predittore	B (Stima)	SE	t	p	β (stima standardizzata)	R	R ²	R ² aggiustato	n
Intercetta	95.255	17.873	5.329	<.001	—	0.714	0.509	0.489	149
Sonno mean YSR	13.262	3.818	3.474	<.001	0.243				
Sesso	2.423	4.713	0.514	.608	0.031				
Età alla diagnosi	0.836	1.051	0.795	.428	0.048				
Familiarità psichiatrica	6.050	3.494	1.731	.086	0.104				
CDI 2 – TOT	0.779	0.135	5.777	<.001	0.401				
MASC 2 – TOT	0.450	0.135	3.342	.001	0.226				

Tabella 35: Modello 2 di regressione lineare multipla per la predizione della disregolazione emotiva (DESR).

DISCUSSIONE

In linea con la letteratura di riferimento, i dati raccolti presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedale-Università di Padova confermano il ruolo delle esperienze psicotiche come fenomeno transdiagnostico, la cui espressione clinica sembra essere il risultato dell'interazione tra fattori biologici, psicologici e ambientali, in particolare di natura sociale e comportamentale.

La prevalenza del 40.4% di PLE alla YSR e del 54.1% alla CBCL nel presente campione clinico è superiore alla prevalenza nella popolazione generale di bambini e adolescenti stimata nella letteratura, in linea, però, con la selezione di soli soggetti ospedalizzati, che riflette la prevalenza di PLE significativamente più elevata nei campioni clinici rispetto alla popolazione generale, con tassi di approvazione al PQ-16 compresi tra il 22% e il 70% a seconda dell'item [164].

La manifestazione più frequente è rappresentata dalle idee persecutorie (item 34, "sentirsi perseguitati"), riportate nel 15.7% delle YSR e nel 21.9% delle CBCL compilate dai genitori. Nella maggior parte dei casi, le idee persecutorie non si presentano come fenomeno isolato, ma si inseriscono in quadri più complessi, caratterizzati dalla presenza concomitante di allucinazioni uditive (item 40) e, meno frequentemente, di allucinazioni visive (item 70), come illustrato nelle Tabelle 5 e 6.

La distribuzione delle variabili cliniche, psicosociali e anamnestiche tra i tre gruppi appare compatibile con il modello dimensionale della psicosi, secondo il quale la vulnerabilità psicopatologica si distribuisce lungo il continuum psicotico. Questo andamento, però, non si svolge necessariamente lungo una traiettoria lineare: il gruppo PLE+ non rappresenta una condizione intermedia tra assenza di esperienze psicotiche e disturbo psicotico, ma una popolazione eterogenea, con diversi profili di rischio e, in alcuni casi, con livelli di compromissione clinica e psicosociale particolarmente elevati, senza che questo comporti inevitabilmente una successiva evoluzione verso la psicosi. In numerose variabili il gruppo PLE+ presenta livelli di compromissione pari o superiori a quelli osservati nel gruppo con disturbo psicotico conclamato. Nonostante ciò, nell'interpretazione è necessario tener conto della limitata numerosità del gruppo con disturbo psicotico ($n=27$) che potrebbe aver ridotto la potenza statistica dei confronti, limitando la capacità di evidenziare differenze effettivamente presenti.

L'eterogeneità trova una possibile spiegazione nel modello multi-hit, discusso nel capitolo "Determinanti genetici, neurobiologici e ambientali nel continuum delle esperienze psicotiche", secondo cui l'espressione delle PLE deriva dall'interazione dinamica tra predisposizione genetica ed esposizione a fattori ambientali [68]. L'incremento progressivo della familiarità psichiatrica osservato nei tre gruppi campione si inserisce coerentemente in questa prospettiva e supporta l'ipotesi di una vulnerabilità ereditaria distribuita dimensionalmente lungo lo spettro (33.6% nei PLE-, 44.5% nei PLE+ e 18.5% nei pazienti con disturbo psicotico). La predisposizione biologica, tuttavia, sembra costituire soltanto un substrato sul quale agiscono fattori ambientali e relazionali, in grado di influenzare sia la comparsa sia la gravità delle esperienze psicotiche.

La progressiva riduzione della socializzazione osservata nei gruppi clinicamente più compromessi (43.1% con problemi di socializzazione nel gruppo PLE+ e 44.5% nel gruppo con disturbo psicotico) è coerente con la letteratura che identifica i deficit nel funzionamento sociale come uno dei primi indicatori di rischio lungo il continuum psicotico, da una riduzione della socializzazione fino al ritiro sociale nei gruppi clinicamente più compromessi (18.4% nei PLE+ e 29.6% nel gruppo con disturbo psicotico). Heins et al. (2018) hanno documentato una relazione bidirezionale tra problemi sociali e ideazione delirante subclinica: i problemi sociali al baseline predicevano l'ideazione delirante al follow-up e viceversa, configurando una "spirale negativa discendente" in cui disfunzione sociale e pensiero paranoide si rinforzano reciprocamente [165]. Questa reciprocità è particolarmente rilevante per il presente campione, dove l'item 34 è la PLE più frequente: l'ideazione persecutoria può alimentare l'evitamento sociale, che a sua volta impedisce la disconferma delle credenze paranoide, perpetuando il ciclo.

Perciò assume rilievo il ruolo delle esperienze traumatiche di natura interpersonale. L'andamento dose-risposta del bullismo e cyberbullismo osservato nel campione (24.7% nei PLE+ e 37.0% nei pazienti con disturbo psicotico) è coerente con la letteratura in cui la relazione non lineare significativa tra il numero di avversità infantili e il rischio di psicosi (p per non linearità = .021): l'OR aggiustato aumentava da 1,76 (IC 95%: 1,39-2,22) per un'esposizione a 6,46 (IC 95%: 4,37-9,53) per più di cinque esposizioni, con un modello di accelerazione del rischio ai livelli più elevati di esposizione traumatica [166]. Il bullismo, in particolare, non sembra limitarsi a costituire un evento avverso circoscritto, ma può

influenzare in maniera duratura i processi di regolazione emotiva, la costruzione dell'identità e la qualità delle relazioni sociali, contribuendo a mantenere condizioni di vulnerabilità psicopatologica. Infatti, esso costituisce il fattore ambientale con l'effetto più specifico sulla persistenza delle PLE, determinandone traiettorie di PLE crescenti (RRR = 1,83; IC 95%: 1,26-2,66) e persistenti fino a 24 anni (RRR = 1,78; IC 95%: 1,07-2,93), indipendentemente da altre forme di avversità infantile [104].

La maggiore frequenza di problematiche intrafamiliari nei gruppi con PLE (44.5% nei PLE+ e 18.5% nel gruppo con disturbo psicotico) riflette quanto documentato da Bentall et al. (2012), secondo cui le avversità interpersonali precoci — in particolare la crescita in contesti istituzionali o di affidamento e le esperienze di vittimizzazione cronica — si associano specificamente all'ideazione persecutoria attraverso pattern di attaccamento insicuro che alterano la percezione di sé e degli altri [101].

L'interpretazione delle PLE come indicatori di una debolezza psicopatologica ampia e transdiagnostica, piuttosto che come precursori obbligati della psicosi, è supportata da un aumento di sofferenza clinica generale, disregolazione emotiva, comportamenti autolesivi e maggiore rischio suicidario. In particolare, nel gruppo PLE+, l'ideazione suicidaria, il tentativo di suicidio e l'autolesionismo risultano significativamente più frequenti, delineando una popolazione caratterizzata da un elevato livello di sofferenza psicologica. Questi risultati avvalorano i nuovi orizzonti delineati da Yung e McGorry, riconoscendo la necessità di individuare quadri a elevato rischio clinico (Clinical High Risk) ancora collocabili in una fase subclinica e con una compromissione emotiva e funzionale [23].

Nei partecipanti con esperienze psicotiche (PLE+), circa il 60% ha riportato ideazione suicidaria, una quota superiore rispetto sia al gruppo PLE- (36,4%) sia al gruppo con diagnosi di disturbo psicotico (37%). Le analisi post-hoc hanno, inoltre, mostrato che la differenza statisticamente significativa è emersa esclusivamente tra PLE+ e PLE-, mentre gli altri confronti non sono risultati significativi dopo correzione per confronti multipli. Questo dato non sorprende alla luce del modello dimensionale della psicosi proposto da van Os e Linscott: le PLE non si collocano come condizione semplicemente intermedia tra normalità e psicosi conclamata, ma rappresentano una fase caratterizzata da un peculiare profilo di vulnerabilità [17,45]. Infatti, come discusso nel capitolo introduttivo, la fase

subclinica del continuum psicotico — a differenza di quella clinica — si associa tipicamente all'assenza di un inquadramento diagnostico strutturato e di una presa in carico continuativa: dai dati ottenuti l'88% dei PLE+ ha già avuto accessi ai servizi, ma senza aver ricevuto una diagnosi di disturbo psicotico, riflettendo proprio questa condizione di vulnerabilità non riconosciuta [42]. Le PLE costituiscono un fattore di rischio indipendente per ideazione suicidaria e di fondamentale importanza per poter identificare precocemente quadri ad alto rischio clinico [23].

Un pattern differente emerge per il tentativo di suicidio, dove la differenza significativa si colloca tra il gruppo PLE+ (28,3%) e il gruppo con disturbo psicotico (3,7%), mentre il confronto tra PLE+ e PLE- (22,5%) non raggiunge la significatività statistica. I pazienti con diagnosi di disturbo psicotico sono generalmente inseriti in percorsi di cura che prevedono un monitoraggio continuativo del rischio suicidario, un trattamento farmacologico attivo — nel presente campione spesso con antipsicotici, stabilizzatori dell'umore e benzodiazepine — e una presa in carico post-dimissione strutturata: l'85,2% di questo gruppo aveva già avuto precedenti accessi ai servizi, suggerendo una maggiore integrazione nei circuiti di cura. Al contrario, i soggetti PLE+ si trovano in condizione di maggior vulnerabilità non intercettata: pur presentando un carico sintomatologico severo, non hanno ancora ricevuto una diagnosi che giustifichi un'intensità di monitoraggio equivalente e rimangono esposti ai fattori ambientali che ne aumentano il profilo di rischio [68].

La prevalenza di comorbidità psichiatriche del 72.5% nel gruppo PLE+ e 69.2% nel gruppo con diagnosi di disturbo psicotico è coerente con la meta-analisi di Solmi et al. del 2023), che ha documentato una prevalenza del 78% di qualsiasi disturbo mentale non psicotico comorbido nei soggetti CHR-P, con i disturbi dell'umore (44%), i disturbi depressivi (38%), i disturbi d'ansia (34%) e i disturbi correlati al trauma (29%) come le comorbidità più frequenti [167]. Pertanto, più frequentemente le esperienze psicotiche subcliniche si inseriscono all'interno di quadri clinici complessi, nei quali sintomi affettivi, comportamentali e psicotici condividono fattori di rischio comuni e interagiscono reciprocamente nel determinare il profilo clinico del soggetto.

L'indagine del ruolo dei disturbi del sonno, altamente frequenti nella popolazione generale, in relazione alle esperienze psicotiche subcliniche nell'intero

campione ha evidenziato un'associazione significativa tra tali dimensioni, suggerendo una possibile relazione bidirezionale e un ruolo rilevante di tali disturbi nel continuum psicotico. Le alterazioni del ciclo sonno-veglia sono risultate presenti nel 35.23% dei casi con intensità 1 e nel 53.12% con intensità 2 allo YSR. Analogamente, nella CBCL compilata dai genitori, il 35.2% dei casi ha riportato la presenza di disturbi del sonno di intensità 1 e il 44.1% di intensità 2.

Sia gli item dello YSR sia quelli della CBCL hanno mostrato associazioni significative con i gruppi clinici considerati (PLE-, PLE+ e gruppo con disturbo psicotico), ad eccezione dell'item 76 ("Dormire meno della maggior parte dei ragazzi") della CBCL compilata dal padre.

Le differenze statisticamente significative tra i gruppi al test di Kruskal-Wallis per tutti gli item del sonno della YSR (item 47, "avere incubi"; item 76, "dormire meno della maggior parte dei ragazzi"; item 77, "dormire più della maggior parte dei ragazzi"; item 100, "avere disturbi del sonno") confermano il modello proposto da van der Tuin et al. (2023), riportato nel capitolo "Disturbi del sonno e PLEs: correlati clinici e dimensionali": una qualità del sonno peggiore predice le esperienze psicotiche del giorno successivo e un maggior numero di esperienze psicotiche nel periodo di 90 giorni predice un sonno più breve e di qualità peggiore [159]. In particolare, l'analisi post-hoc attraverso *pairwise comparison* tra i singoli gruppi ha dimostrato che le differenze statisticamente significative si osservano prevalentemente tra il gruppo PLE- e il gruppo PLE+, mentre i confronti tra il gruppo PLE+ e il gruppo con disturbo psicotico risultano nella maggior parte dei casi non significativi, suggerendo che l'associazione tra disturbi del sonno ed esperienze psicotiche sia più evidente nella fase subclinica del continuum.

Nella CBCL compilata dai padri, la frequenza complessiva di positività agli item del sonno è risultata inferiore rispetto agli altri informant, in linea con la minore numerosità dei questionari compilati disponibili e con una possibile minore sensibilità nella rilevazione di dimensioni internalizzate. A tal proposito, l'item 76 della CBCL compilata dal padre ('dormire di meno della maggior parte dei ragazzi') è risultato l'unico item relativo ai disturbi del sonno a non raggiungere la significatività statistica né al test di Kruskal-Wallis globale ($p = .078$) né nei confronti post-hoc, a differenza di tutti gli altri item valutati dagli altri informant. Questo risultato potrebbe anche riflettere una possibile specificità di informant nella

rilevazione di dimensioni internalizzate come la riduzione del sonno, rispetto a fenomeni più osservabili dall'esterno quali l'ipersonnia o i disturbi del sonno in senso generale.

Un pattern differenziato emerge, tuttavia, per l'item relativo al “dormire di più” (item 77), per il quale si osservano differenze significative tra il gruppo PLE+ e il gruppo con disturbo psicotico sia nello YSR sia nella CBCL compilata dal padre. Coerentemente con l'emergenza di sintomi negativi, effetti iatrogeni o una fase di ipo-attivazione del sistema di arousal tipica delle fasi cliniche conclamate, l'item 77 ha registrato l'intensità media più elevata nel gruppo con diagnosi psicotica, sia nel test self-report che parent report.

Per i restanti item è emerso un pattern coerente di associazione tra disturbi del sonno ed esperienze psicotiche, nella quale è stato dimostrato che a livelli più elevati di disturbi del sonno corrisponde una maggiore presenza di esperienze psicotiche. Al fine di esplorare questa relazione, è stata condotta un'analisi correlazionale mediante il coefficiente Rho di Spearman tra il punteggio medio alla scala PLE e il punteggio medio degli item relativi al sonno, sia per l'autovalutazione del paziente (YSR) che per la valutazione materna (CBCL). L'analisi ha evidenziato una correlazione positiva, statisticamente significativa tra le due variabili. Un pattern analogo è emerso nella valutazione materna (CBCL): anche in questo caso la correlazione è risultata positiva e statisticamente significativa. Questo dato suggerisce che la relazione tra esperienze psicotiche e disturbi del sonno risulta più marcata nell'autovalutazione del paziente rispetto alla valutazione materna, un'osservazione coerente con quanto già rilevato per le idee persecutorie e che potrebbe riflettere una diversa sensibilità delle due fonti nel cogliere esperienze di natura soggettiva.

Inoltre, sono state considerate le frequenze relative di ciascun item nel gruppo PLE+. Dallo score della YSR è emerso che l'item 47 “avere incubi” (68.8%) fosse quello più frequente, seguito dall'item 76 “dormire di meno” (60.9%), invece dalla CBCL compilata dalle madri, l'item 100 “avere disturbi del sonno” è risultato quello più frequente (54.3%), verosimilmente per la sua maggiore generalità e per una minore specificità fenomenologica rispetto agli altri item più facilmente intercettabili da questionari self-report.

Stando all'analisi degli item alla YSR, l'item 47 non è risultato solamente quello più frequentemente positivo ma anche quello con intensità media maggiore, anche in questo caso seguito dall'item 76.

Dal test non parametrico di Friedman anche gli item relativi ai disturbi del sonno della CBCL della madre hanno presentato differenti intensità medie statisticamente significative: l'item 100 ha presentato la media più elevata, seguito dall'item 47.

Nei soggetti PLE+, sono emerse positività sia agli item relativi alla riduzione che quelli relativi all'aumento del sonno, a ragione di una compromissione totale del ritmo sonno-veglia. La compresenza di insonnia e ipersonnia rappresenta un pattern non specifico, osservabile anche nei disturbi d'ansia e dell'umore e riflette una più generale instabilità dei sistemi di regolazione dell'arousal, alla base della disregolazione emotiva che caratterizza i diversi domini psicopatologici e che può contribuire a spiegare il ruolo trasversale delle esperienze psicotiche subcliniche [150].

Evidenze longitudinali hanno documentato come i disturbi del sonno non costituiscano esclusivamente un correlato delle esperienze psicotiche subcliniche, ma possano precederne l'insorgenza e modularne la gravità attraverso un effetto sulla regolazione emotiva [148, 159]. Il sonno REM svolge un ruolo centrale nell'elaborazione delle memorie emotive negative attraverso una riduzione dell'attività noradrenergica che consente una rielaborazione dei contenuti emotivi in un contesto di minore reattività dell'amigdala; la compromissione cronica di questo meccanismo si traduce in una ridotta capacità di modulazione affettiva durante la veglia, con conseguente incremento della reattività emotiva [133]. Tale meccanismo è stato successivamente inquadrato da Mendoza-Alvarez et al. in una prospettiva transdiagnostica, identificando nelle alterazioni del sonno REM e nella disregolazione emotiva notturna caratteristiche condivise tra disturbi psichiatrici eterogenei [150].

I risultati del presente studio si inseriscono coerentemente in questa cornice, validando il ruolo dei disturbi del sonno come predittore della disregolazione emotiva. Nei pazienti con esperienze psicotiche (gruppo PLE+) il ruolo predittivo è stato esaminato mediante due modelli di regressione lineare multipla. Il primo modello, in cui sono stati inclusi come predittori l'intensità media dei disturbi del sonno, il sesso, l'età alla diagnosi, la familiarità psichiatrica e il punteggio alla scala

dei problemi sociali dello YSR, ha spiegato il 61.7% della varianza della DESR ($R = 0.785$; $R^2 = 0.617$; R^2 aggiustato = 0.608; $n = 221$). L'intensità media dei disturbi del sonno è risultata un predittore positivo e significativo della disregolazione emotiva, anche in presenza della scala dei problemi sociali tra i predittori. Quest'ultima ha rappresentato il predittore più forte del modello. Sesso, età alla diagnosi e familiarità psichiatrica, a differenza dell'intensità media dei disturbi del sonno, non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con la DESR.

Al fine di esplorare il contributo specifico dei sintomi depressivi e ansiosi alla disregolazione emotiva, è stato condotto un secondo modello sostituendo la scala dei problemi sociali con il punteggio totale al CDI 2 e al MASC 2. Il modello ha spiegato il 50.9% della varianza della DESR ($R = 0.714$; $R^2 = 0.509$; R^2 aggiustato = 0.489; $n = 149$). Anche in questo modello i disturbi del sonno si sono confermati un predittore significativo e indipendente della disregolazione emotiva, con un contributo predittivo superiore a quello di variabili sociodemografiche e anamnestiche quali sesso, età alla diagnosi e familiarità psichiatrica, nessuna delle quali ha raggiunto la significatività statistica. Altri predittori della disregolazione emotiva sono risultati la sintomatologia depressiva, misurata considerando il punteggio totale del questionario CDI 2 e la sintomatologia ansiosa, misurata considerando il punteggio totale al MASC 2.

La rilevanza dei sintomi depressivi e ansiosi come predittori della disregolazione emotiva è ampiamente supportata dalla letteratura. Studi longitudinali hanno dimostrato che i disturbi del sonno precedono la progressione di disturbi psichiatrici e sono considerati una causa di disregolazione dell'umore e di anomalie comportamentali, con una relazione particolarmente marcata nell'adolescenza rispetto all'infanzia. La relazione tra disturbi del sonno e psicopatologia in adolescenza è complessa e bidirezionale: i disturbi del sonno possono interferire con la regolazione emotiva e condurre a problematiche di salute mentale, mentre la psicopatologia può, a sua volta, esacerbare i problemi del sonno [168]. Nel complesso, nei pazienti PLE+ l'intensità media dei disturbi del sonno rimane un predittore significativo della disregolazione emotiva, anche in presenza di fattori predittivi indipendenti e altamente associati quali i problemi sociali o la sintomatologia depressiva. Nonostante il sonno non sia una misura sintomatologica diretta come il CDI o il MASC, esercita comunque un contributo predittivo

indipendente e paragonabile a quello della sintomatologia ansiosa, il che ne rafforza la rilevanza clinica nel quadro della disregolazione emotiva.

Oltre a ciò, si è anche concluso che il quadro clinico generale peggiora nei pazienti con PLE che presentavano disturbi del sonno. In questo sottogruppo, coloro che presentavano disturbi del sonno avevano un'intensità media maggiore di tutte le scale della YSR rispetto a coloro che non avevano disturbi del sonno. L'associazione si conferma rispetto a specifici domini psicopatologici, in particolare a problematiche internalizzanti, come la presenza di sintomatologia Ansioso/Depressiva, di isolamento, problematiche sociali, di lamentele somatiche e problematiche del pensiero, mentre l'associazione con la scala dei problemi esternalizzanti non è risultata significativa. Si deve, tuttavia, considerare che questi risultati derivano da T-score estratti dal medesimo strumento valutativo: sebbene gli item e le scale considerate siano distinte, questa sovrapposizione di fonte va tenuta presente nell'interpretazione dei risultati, in quanto potrebbe contribuire a sovrastimare l'entità delle associazioni osservate.

La selettività dell'associazione rispetto ai domini internalizzanti si allinea con i risultati dello studio ABCD, in cui Cooper et al. (2023) hanno dimostrato che i profili di disturbo del sonno più severi erano associati a un rischio maggiore di sintomi internalizzanti rispetto a quelli esternalizzanti, con le lamentele somatiche che mostravano l'associazione più forte (incremento di circa il 60% della severità tra il profilo a bassa e alta perturbazione del sonno) [169]. Inoltre, il peggioramento dei disturbi del sonno precede l'aumento dei sintomi internalizzanti, ma non viceversa, suggerendo una direzionalità dal sonno alla psicopatologia particolarmente rilevante durante la transizione adolescenziale.

Nei pazienti PLE+, in presenza di concomitanti disturbi del sonno anche il quadro ansioso risulta complessivamente più severo e significativamente correlato all'intensità media dei disturbi del sonno. Infatti, emerge un incremento diffuso della sintomatologia che coinvolge sia la componente globale sia diverse dimensioni specifiche, tra cui ansia sociale, sintomi ossessivo-compulsivi, manifestazioni somatiche di ansia, panico e tensione psicofisica.

Una tendenza simile si osserva anche per la dimensione depressiva, misurata attraverso il CDI-2. Più intensi sono i disturbi del sonno, più alti sono i livelli di depressione globale e maggiori le difficoltà nella sfera emotiva, nella percezione di sé e nel funzionamento quotidiano e relazionale. La compromissione del sonno,

quindi, non influenza soltanto il tono dell'umore, ma si correla ad una sofferenza emotiva più ampia, che investe il vissuto soggettivo dell'adolescente e la sua capacità di adattamento ai contesti di vita [148,150].

Nel gruppo con esperienze psicotiche subcliniche (PLE+) la presenza di incubi, insonnia, ipersonnia e/o altri disturbi ha delineato un rischio clinico maggiore per ideazione suicidaria e tentativo di suicidio, oltre che di autolesionismo non suicidario. In questo gruppo (PLE+), le analisi di contingenza tra ciascun item relativo ai disturbi del sonno e la presenza di ideazione suicidaria ha rivelato che l'ipersonnia (item 77, “dormire di più”) presenta l'associazione statistica più forte : il 75.9% dei pazienti con ipersonnia di intensità maggiore (2 alla scala Likert) ha presentato ideazione suicidaria, probabilmente sintomatologia negativa associata all'outcome clinico in considerazione. A seguire, l'item 47 “avere incubi” ha presentato un'associazione statistica significativa, confermando come in questi pazienti la frammentazione del sonno REM e il maggior carico emotivo negativo nei sogni compromettano l'elaborazione delle emozioni, con conseguente peggioramento della regolazione emotiva e dell'umore durante lo stato di veglia [170]. Il fallimento nell'inibizione delle risposte emotive, soprattutto quelle negative, deriva da una ridotta attività delle aree frontali coinvolte nella regolazione negativa dell'eccitazione emotiva e nel consolidamento della memoria emotiva. Questi risultati sono coerenti con un modello in cui i disturbi del sonno e le esperienze psicotiche interagiscono sinergicamente nell'aumentare il rischio di ideazione suicidaria, indipendentemente dai sintomi depressivi. Lo studio trasversale di Thompson et al. (2021) ha evidenziato che la qualità del sonno modera la relazione tra PLEs e ideazione suicidaria: le PLEs predicevano l'ideazione suicidaria solo negli individui con maggiori difficoltà del sonno, mentre in presenza di buona qualità del sonno le PLEs non erano un predittore significativo [171].

L'associazione tra l'item 77 e il tentativo di suicidio nel gruppo PLE+, con un chiaro gradiente dose-risposta (dal 21.3% nei soggetti che non riferiscono questo disturbo al 43.1% in coloro che lo riportano con intensità massima), è coerente con un corpo crescente di evidenze che identifica l'ipersonnia come un fattore di rischio trasversale all'intero spettro dei comportamenti autolesivi e suicidari. A tal proposito, dal campione PLE+ considerato, è emerso anche che coloro che hanno avuto un tentativo suicidario avevano un'intensità media dei disturbi del sonno

maggiore rispetto a coloro che non avevano tentativi di suicidio. L'associazione tra autolesionismo e l'item 77 nel gruppo PLE+ conferma un pattern coerente con quanto osservato per l'ideazione e il tentativo di suicidio: l'ipersonnia emerge come il disturbo del sonno più coerentemente associato all'intero spettro dei comportamenti autolesivi e suicidari in questi pazienti. L'associazione concomitante, sebbene marginale, con l'item 76 ("dormire meno"; $p = .048$) suggerisce che nei pazienti PLE+ con autolesionismo coesistano alterazioni bidirezionali della durata del sonno, configurando un quadro di disregolazione globale del ritmo sonno-veglia piuttosto che un singolo fenotipo di sonno disturbato. Anche i dati di Chen et al. (2025) hanno documentato che sia la durata eccessiva sia quella ridotta del sonno sono associati a un rischio aumentato di autolesionismo non suicidario e che il cronotipo serotino (eveningness) presenta la correlazione più forte con lo stesso outcome [172]. L'assenza di associazione tra autolesionismo e l'item 47 ("avere incubi") è un dato particolarmente informativo: mentre gli incubi sono risultati associati all'ideazione suicidaria ma non al tentativo di suicidio né all'autolesionismo, l'ipersonnia è associata a tutti e tre gli esiti. Questo pattern differenziale suggerisce che gli incubi riflettono prevalentemente una dimensione di distress emotivo e rielaborazione traumatica che può alimentare il pensiero suicidario, mentre l'ipersonnia cattura una dimensione di ritiro comportamentale, anergia e disimpegno che si traduce più direttamente in comportamenti agiti — sia autolesivi sia suicidari.

5.1 LIMITI

Tra i limiti del presente studio va considerato che il campione era costituito esclusivamente da pazienti ospedalizzati. Pertanto, sia la prevalenza delle esperienze psicotiche sia quella delle comorbidità psichiatriche potrebbero essere state influenzate da dinamiche di help-seeking, limitando la generalizzabilità dei risultati a una popolazione non clinica. Inoltre, l'identificazione delle PLE si è basata sia su strumenti self-report sia su questionari etero-somministrati ai genitori, caratterizzati da differenti livelli di sensibilità e potenzialmente in grado di cogliere aspetti solo parzialmente sovrapponibili della psicopatologia. In aggiunta, data la natura retrospettiva dello studio, il numero di soggetti con dati disponibili relativi alla CBCL paterna è risultato inferiore rispetto a quello dei soggetti con YSR o CBCL materna, con una possibile riduzione della potenza statistica e della robustezza di alcune analisi.

L'utilizzo dei soli questionari YSR e CBCL è mancato della validazione clinica in merito allo screening delle PLE, di cui al momento non esiste uno strumento validato, nonostante tali strumenti rappresentino misure consolidate per lo screening della psicopatologia in età evolutiva.

Inoltre, sempre alla luce della natura retrospettiva dello studio, è necessario considerare la presenza di dati mancanti, riconducibile alla non completa disponibilità delle informazioni nelle cartelle cliniche informatizzate. Tale circostanza ha comportato che alcune analisi fossero effettuate soltanto su una parte del campione totale, con possibili ripercussioni sull'omogeneità dei dati e sull'accuratezza delle valutazioni.

I tre gruppi considerati presentavano una distribuzione numerica non omogenea. In particolare, il gruppo con diagnosi di psicosi conclamata era costituito da soli 27 soggetti, a differenza dei gruppi PLE⁻ e PLE⁺, caratterizzati da una numerosità maggiore. Questo aspetto potrebbe aver influenzato i confronti statistici effettuati tra i gruppi. Perciò, il ruolo di molte variabili socio-demografiche e cliniche non è stato informativo rispetto al continuum, nonostante abbia presentato nella maggior parte dei casi delle differenze tra PLE⁻ e PLE⁺.

Infine, la natura retrospettiva non ha permesso di analizzare l'effettiva evoluzione di tali pazienti nel tempo: un approccio longitudinale permetterebbe di indagare il valore predittivo dei disturbi del sonno e delle altre variabili considerate

in maniera più precisa, oltre ad analizzare la transitorietà, ricorrenza o persistenza delle esperienze psicotiche.

5.2 IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE

I risultati del presente studio delineano alcune direzioni di particolare rilievo sul piano clinico e della ricerca. I disturbi del sonno si configurano come un target di intervento precoce accessibile e modificabile nei soggetti con esperienze psicotiche subcliniche.

A differenza di altre variabili di rischio — quali la familiarità psichiatrica o l'esposizione a eventi traumatici precoci — le alterazioni del sonno sono valutabili con strumenti di screening a bassa soglia di accesso e potenzialmente reversibili attraverso interventi mirati. La loro valutazione sistematica nell'ambito della pratica clinica neuropsichiatrica infantile appare pertanto giustificata non solo come parte dell'inquadramento psicopatologico generale, ma come elemento specifico di stratificazione del rischio, in particolare suicidario e autolesivo, nei soggetti PLE+.

In secondo luogo, il contributo predittivo indipendente dei disturbi del sonno sulla disregolazione emotiva — mantenutosi significativo anche al netto della sintomatologia ansioso-depressiva — suggerisce che il trattamento delle alterazioni del sonno possa rappresentare una leva terapeutica autonoma, non riducibile alla gestione della comorbidità affettiva. Interventi orientati alla regolarizzazione del ritmo sonno-veglia e al trattamento specifico dei fenotipi di sonno disturbato più rilevanti — in particolare l'ipersonnia e gli incubi, emersi come i disturbi più coerentemente associati ai comportamenti autolesivi e suicidari — dovrebbero affiancarsi a una valutazione sistematica dell'igiene del sonno. Quest'ultima, che include la regolarizzazione degli orari di addormentamento e risveglio, la riduzione dell'esposizione a dispositivi elettronici nelle ore serali e la limitazione del consumo di sostanze, rappresenta una strategia di intervento a bassa intensità e facilmente implementabile anche in contesti non specialistici, risultando particolarmente adatta a una popolazione adolescenziale spesso non ancora inserita in percorsi di cura strutturati. In questa prospettiva, il trattamento del sonno non si configura soltanto come obiettivo sintomatico, ma come possibile strategia di prevenzione di outcome sfavorevoli nei soggetti con PLE, in linea con l'orientamento verso interventi precoci e multimodali proposto dalle linee guida dell'Associazione Psichiatrica Europea per i quadri a rischio clinico [29].

Sul piano della ricerca, i presenti risultati sottolineano la necessità di studi longitudinali che consentano di chiarire la direzionalità delle associazioni osservate,

distinguendo il contributo causale dei disturbi del sonno sull'evoluzione delle PLE e della disregolazione emotiva da quello della psicopatologia sottostante sul sonno.

Studi di questo tipo permetterebbero inoltre di validare strumenti di screening integrato che combinino la valutazione delle esperienze psicotiche subcliniche con quella delle alterazioni del sonno, orientando l'identificazione precoce delle sottopopolazioni a maggiore rischio evolutivo e l'ottimizzazione di strategie di intervento preventivo personalizzate nell'ambito della neuropsichiatria infantile.

CONCLUSIONI

Le esperienze psicotiche (PLEs) rappresentano un fenomeno transdiagnostico ad ampio spettro, la cui espressione clinica risulta dall'interazione tra vulnerabilità biologica e fattori ambientali, in particolare di natura sociale e relazionale. Sebbene siano sempre più riconosciute come indicatori di rischio psicopatologico trasversale, l'individuazione precoce e specifica rimane una linea di ricerca da definire, così come il ruolo di fattori modificabili, quali i disturbi del sonno, nel modulare la gravità clinica e il rischio suicidario ad esse associato.

Questo studio ha permesso di confermare, in una popolazione clinica ospedalizzata di età prevalentemente adolescenziale, un modello dimensionale e non sempre lineare delle PLE. Le esperienze psicotiche hanno riguardato un gruppo eterogeneo, in alcuni casi caratterizzato da una compromissione clinica e psicosociale pari o superiore a quella osservata nei pazienti con diagnosi psicotica. Tale eterogeneità è apparsa coerente con l'azione combinata di fattori di rischio ambientali, quali il bullismo, le problematiche intrafamiliari e il ritiro sociale.

Un risultato di particolare rilievo riguarda il ruolo dei disturbi del sonno, risultati significativamente associati alle dimensioni internalizzanti della psicopatologia e predittivi della disregolazione emotiva. Tale contributo predittivo si è mantenuto indipendente e significativo anche al netto di variabili sociodemografiche e anamnestiche quali sesso, età alla diagnosi e familiarità psichiatrica, e si è affiancato a quello di problemi sociali, sintomi ansiosi e sintomi depressivi — fattori già ampiamente riconosciuti in letteratura come implicati in questo outcome. Nel gruppo con esperienze psicotiche e concomitanti disturbi del sonno, l'ipersonnia è emersa come il disturbo più coerentemente associato all'intero spettro dei comportamenti autolesivi e suicidari, gli incubi e la presenza di disturbi del sonno in senso generale hanno mostrato un'associazione selettiva con la sola ideazione suicidaria, suggerendo l'esistenza di meccanismi fisiopatologici distinti e meritevoli di ulteriore approfondimento.

In conclusione, lo studio conferma la rilevanza clinica delle esperienze psicotiche subcliniche e dei disturbi del sonno come indicatori di rischio trasversale nella popolazione in età evolutiva, sottolineando l'importanza di un loro inquadramento sistematico nella pratica clinica neuropsichiatrica infantile.

BIBLIOGRAFIA

1. Kendler KS, Tabb K, Wright J. The Emergence of Psychiatry: 1650–1850. New York: Oxford University Press; 2023.
2. Bürgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophrenia Bulletin*. 2008;34(6):1200–1210.
3. Berrios GE, Beer D. The Einheitspsychose. *Hist Psychiatry*. 1994;5(17):55–88.
4. Kendler KS. The Development of Kraepelin's Concept of Dementia Praecox: A Close Reading of Relevant Texts. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(11):1181–1187. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1266
5. Kraepelin E. Trattato di psichiatria. 7^a ed. italiana tradotta dalla 7^a ed. tedesca a cura di C. Agostini. Milano: Vallardi; 1907.
6. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry*. 1933;90:97–126.
7. Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, Parnas J. Schizoaffective disorder — the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(5):402–407. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00744.x
8. Maatz A, Hoff P, Angst J. Eugen Bleuler's schizophrenia — a modern perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(1):43–49. doi:10.31887/DCNS.2015.17.1/amaatz
9. Peralta V, Cuesta MJ. Eugen Bleuler and the schizophrenias: 100 years after. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37(6):1118–1120. doi:10.1093/schbul/sbr126
10. Jaspers K. Psicopatologia generale. Priori R, traduttore. Milano: Raffaello Cortina Editore; 2000.
11. Maj M. Karl Jaspers and the genesis of delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2013;39(2):242–243. doi:10.1093/schbul/sbs190
12. Hoerl C. Jaspers on explaining and understanding in psychiatry. In: Fuchs T, Stanghellini G, editors. *One Century of Karl Jaspers' General Psychopathology*. Oxford: Oxford University Press; 2013.
13. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Thieme; 1950. Traduzione italiana: Psicopatologia clinica. Roma: Città Nuova.
14. Cioni P. La diagnosi di schizofrenia: una prospettiva storica. *Journal of Psychopathology*. 1999;5(3).
15. Moritz S, Gawęda Ł, Carpenter WT, Aleksandrowicz A, Borgmann L, Gallinat J, et al. What Kurt Schneider really said and what the DSM has made of it in its different editions: a plea to redefine hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2024;50(1):22–31. doi:10.1093/schbul/sbad131
16. van Os J, Linscott RJ. Introduction: the extended psychosis phenotype — relationship with schizophrenia and with psychotic experiences in the general population. *Schizophr Bull*. 2012;38(2):201–204. doi:10.1093/schbul/sbq086

17. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults. *Psychol Med.* 2013;43(6):1133–1149. doi:10.1017/S0033291712001626
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR.* 5th ed., text rev. Washington (DC): American Psychiatric Association Publishing; 2022.
19. World Health Organization. *International classification of diseases 11th revision (ICD-11).* Geneva: World Health Organization; 2019.
20. Valle R. La schizofrenia nell'ICD-11: confronto tra ICD-10 e DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2020;13(2):95–104.
21. Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophrenia Research.* 2013;150(1):31–35. doi:10.1016/j.schres.2013.05.004
22. Fusar-Poli P, De Micheli A, Cappucciati M, Rutigliano G, Davies C, Ramella-Cravaro V, et al. Diagnostic and prognostic significance of DSM-5 attenuated psychosis syndrome in services for individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 2018;44(2):264–275. doi:10.1093/schbul/sbx055
23. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 1996;22(2):283–303. doi:10.1093/schbul/22.2.283
24. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Keilly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39(11–12):964–971. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x
25. Comparelli A, Raballo A, Pompili M, Galderisi S. Beyond the transnosographic emphasis on psychosis: nosological perspectives on schizophrenia and its prevention. *Front Psychiatry.* 2019;10:666. doi:10.3389/fpsy.2019.00666
26. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):703–715. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040
27. Ferrara M, Basaldella M, Vacca F, Woods SW, Walsh BC, Cannon TD, et al. The Italian adaptation of the Mini-SIPS, a tool for early detection of individuals at clinical high risk and first episode of psychosis: A preliminary study of implementation in an Italian FEP program. *Early Interv Psychiatry.* 2024;18(12):1040–1046. doi:10.1111/eip.13548
28. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Lee TY, Beverly Q, Bonoldi I, et al. Towards a Standard Psychometric Diagnostic Interview for Subjects at Ultra High Risk of Psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J.* 2016;2016:7146341. doi:10.1155/2016/7146341
29. 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.* 2015;30(3):388–404.

30. Poletti M, Pelizza L, Preti A, Raballo A. Clinical High-Risk for Psychosis (CHR-P) circa 2024: Synoptic analysis and synthesis of contemporary treatment guidelines. *Schizophr Res.* 2024;272:256–267. doi:10.1016/j.schres.2024.07.026
31. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Brambilla P, et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(2):113–120. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2324
32. 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.* 2021;78(9):970–978. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0830
33. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(3):220–229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
34. Bonnett LJ, Hunt A, Flores A, Tudur Smith C, Varese F, Byrne R, et al. Clinical prediction model for transition to psychosis in individuals meeting At Risk Mental State criteria. *Schizophrenia (Heidl)*. 2025;11(1):29. doi:10.1038/s41537-025-00582-5
35. Salazar de Pablo G, Guinart D, Cornblatt BA, Auther AM, Carrión RE, Carbon M, et al. DSM-5 Attenuated Psychosis Syndrome in Adolescents Hospitalized With Non-psychotic Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:568982. doi:10.3389/fpsyt.2020.568982
36. Hinterbuchinger B, Mossaheb N. Psychotic-like experiences: a challenge in definition and assessment. *Front Psychiatry.* 2021;12:582392. doi:10.3389/fpsyt.2021.582392
37. Karcher NR. Psychotic-like experiences in childhood and early adolescence: clarifying the construct and future directions. *Schizophrenia Research.* 2022;246:205–206.
38. Strauss JS. Hallucinations and delusions as points on continua function. *Arch Gen Psychiatry.* 1969;21(5):581–586.
39. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res.* 2000;45(1–2):11–20. doi:10.1016/S0920-9964(99)00224-8
40. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):697–705.
41. Ronald A, Pain O. A systematic review of genome-wide research on psychotic experiences and negative symptom traits: new revelations and implications for psychiatry. *Hum Mol Genet.* 2018;27(R2):R136–R152. doi:10.1093/hmg/ddy157
42. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry.* 2016;15(2):118–124. doi:10.1002/wps.20310
43. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6

44. Staines L, Healy C, Murphy F, et al. Incidence and persistence of psychotic experiences in the general population: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2023;49(4):1007–1021.
45. van Os J, 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. *Psychological Medicine*. 2009;39(2):179–195.
46. Mark W, Touloupoulou T. Psychometric properties of "Community Assessment of Psychic Experiences": review and meta-analyses. *Schizophr Bull*. 2016;42(1):34–44.
47. Jaya ES, van Amelsvoort T, Bartels-Velthuis AA, Bruggeman R, Cahn W, de Haan L, et al. The Community Assessment of Psychic Experiences: Optimal cut-off scores for detecting individuals with a psychotic disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2021;30(4):e1893.
48. Loewy RL, Pearson R, Vinogradov S, Bearden CE, Cannon TD. Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire--brief version (PQ-B). *Schizophr Res*. 2011;129(1):42–46.
49. Savill M, Loewy RL, Niendam TA, Porteus AJ, Rosenthal A, Gobrial S, et al. The diagnostic accuracy of screening for psychosis spectrum disorders in behavioral health clinics integrated into primary care. *Schizophr Res*. 2024;266:190–196.
50. Launay G, Slade P. Launay–Slade Hallucination Scale. Washington (DC): American Psychological Association; 1981.
51. Williams TF, Powers AR, Ellman LM, Corlett PR, Strauss GP, Schiffman J, et al. Three prominent self-report risk measures show unique and overlapping utility in characterizing those at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2022;244:58–65. doi:10.1016/j.schres.2022.05.006
52. McGorry PD, Mei C, Amminger GP, et al. A sequential adaptive intervention strategy targeting remission and functional recovery in young people at ultrahigh risk of psychosis: the Staged Treatment in Early Psychosis (STEP) sequential multiple assignment randomized trial. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(9):875–885.
53. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*. 2014;44(1):17–24.
54. Preti A, Cella M, Raballo A, Vellante M, Sisti D, Rocchi MB, et al. Psychotic-like or unusual subjective experiences? The role of certainty in the appraisal of the subclinical psychotic phenotype. *Psychiatry Research*. 2012;200(2–3):669–673.
55. Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson LB, Handest P, et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*. 2005;38(5):236–258. doi:10.1159/000088441
56. Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Leipzig: Thieme; 1900.
57. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry? A review. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(2):210–219.

58. Legge SE, Jones HJ, Kendall KM, et al. Association between genetic liability to psychotic experiences and psychiatric disorders and traits. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1256–1265.
59. Raznahan A, Greenstein D, Lee Y, Long R, Clasen L, Gochman P, et al. Catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism and adolescent cortical development in patients with childhood-onset schizophrenia, their non-psychotic siblings, and healthy controls. *Neuroimage*. 2011;57(4):1517–1523. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.032
60. Gong J, Zhang T, Zhou L, Mo Y, Yu F, Liu M, et al. Gender divergent effect of COMT gene rs4680 polymorphism on the association between executive dysfunction and psychotic-like experiences. *Behav Brain Res*. 2023;439:114215.
61. Jacobs E, D'Esposito M. Estrogens shape dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *J Neurosci*. 2011;31(14):5286–5293. doi:10.1523/JNEUROSCI.6394-10.2011
62. Sieradzka D, Power RA, Freeman D, Cardno AG, McGuire P, Plomin R, et al. Are genetic risk factors for psychosis also associated with dimension-specific psychotic experiences in adolescence? *PLoS One*. 2014;9(4):e94398. doi:10.1371/journal.pone.0094398
63. Wirgenes KV, Sønnderby IE, Haukvik UK, et al. TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2012;2(5):e112.
64. Föcking M, Sabherwal S, Cates HM, Scaife C, Dicker P, Hryniewiecka M, et al. Complement pathway changes at age 12 are associated with psychotic experiences at age 18 in a longitudinal population-based study: evidence for a role of stress. *Mol Psychiatry*. 2021;26(2):524–533. doi:10.1038/s41380-018-0306-z
65. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi:10.1038/nature16549
66. Gockel N, Nieves-Rivera N, Druart M, Jaako K, Fuhrmann F, Musacchio F, et al. Schizophrenia-associated complement C4 impairs synaptic connectivity and decreases microglia-synapse interactions through CR3 signaling. *Cell Rep*. 2026;45(4):117161. doi:10.1016/j.celrep.2026.117161
67. Gracias J, Orhan F, Hörbeck E, Holmén-Larsson J, Khanlarkani N, Malwade S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of complement component 4A is increased in first episode schizophrenia. *Nat Commun*. 2022;13(1):6427. doi:10.1038/s41467-022-33797-6
68. Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1843–1856. doi:10.1038/s41380-023-02043-w
69. Yan J, Cui Y, Li Q, et al. Cortical thinning and flattening in schizophrenia and their unaffected parents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:935–946. doi:10.2147/NDT.S195134

70. Cheng W, Frei O, van der Meer D, et al. Genetic association between schizophrenia and cortical surface area and thickness. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):1020–1030. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1435
71. van Lutterveld R, van den Heuvel MP, Dieren K MJ, de Weijer AD, Begemann MJH, Brouwer RM, et al. Cortical thickness in individuals with non-clinical and clinical psychotic symptoms. *Brain*. 2014;137(10):2664–2669. doi:10.1093/brain/awu167
72. Kenney JPM, Rueda-Delgado LM, Hanlon EO, et al. Neuroanatomical markers of psychotic experiences in adolescents: a machine-learning approach in a longitudinal population-based sample. *Neuroimage Clin*. 2022;34:102983. doi:10.1016/j.nicl.2022.102983
73. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003;361(9354):281–288. doi:10.1016/S0140-6736(03)12323-9
74. Collins MA, Ji JL, Chung Y, Lympus CA, Afriyie-Agyemang Y, Addington J, et al. Accelerated cortical thinning precedes and predicts conversion to psychosis: the NAPLS3 longitudinal study of youth at clinical high-risk. *Mol Psychiatry*. 2023;28(3):1182–1189. doi:10.1038/s41380-022-01870-7
75. Jalbrzikowski M, Hayes RA, Wood SJ, Nordholm D, Zhou JH, Fusar-Poli P, et al. Association of structural magnetic resonance imaging measures with psychosis onset in individuals at clinical high risk for developing psychosis: an ENIGMA Working Group mega-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(7):753–766. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0638
76. Kirschner M, Hodzic-Santor B, Kennedy L, Hansen JY, Antoniadis M, Nenadić I, et al. Multiscale characterization of cortical signatures in positive and negative schizotypy: a worldwide ENIGMA study. *Mol Psychiatry*. 2026. doi:10.1038/s41380-026-03547-x
77. Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J Neurosci*. 2011;31(30):10937–10947. doi:10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011
78. Roddy DW, Roman E, Nasa A, et al. Microstructural changes along the cingulum in young adolescents with psychotic experiences: an along-tract analysis. *Eur J Neurosci*. 2022;56(7):5116–5131. doi:10.1111/ejn.15806
79. Drakesmith M, Caeyenberghs K, Dutt A, Zammit S, Evans CJ, Reichenberg A, et al. Schizophrenia-like topological changes in the structural connectome of individuals with subclinical psychotic experiences. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(7):2629–2643. doi:10.1002/hbm.22796
80. Karcher NR, O'Brien KJ, Kandala S, Barch DM. Resting-state functional connectivity and psychotic-like experiences in childhood: results from the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Biol Psychiatry*. 2019;86(1):7–15. doi:10.1016/j.biopsych.2019.01.013
81. Assaf R, Ouellet J, Bourque J, et al. Altered resting-state emotional salience and default mode network connectivity in atypical psychotic-like experience trajectories. *Dev Psychopathol*. 2025;37(3):1495–1504. doi:10.1017/S0954579424001317

82. Assaf R, Ouellet J, Bourque J, et al. Neural alterations of emotion processing in atypical trajectories of psychotic-like experiences. *Schizophr (Heidelb)*. 2022;8(1):40. doi:10.1038/s41537-022-00250-y
83. Taylor MJ, Freeman D, Lundström S, Larsson H, Ronald A. Heritability of psychotic experiences in adolescents and interaction with environmental risk. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(9):889–897. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1947
84. Cosgrave J, Purple RJ, Haines R, et al. Do environmental risk factors for the development of psychosis distribute differently across dimensionally assessed psychotic experiences? *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):226. doi:10.1038/s41398-021-01265-2
85. Staines L, Dooley N, Healy C, Kelleher I, Cotter D, Cannon M. Examining the association between prenatal and perinatal adversity and the psychotic experiences in childhood. *Psychol Med*. 2024;54(9):2087–2098. doi:10.1017/S0033291724000187
86. Quinn PD, Rickert ME, Weibull CE, et al. Association between maternal smoking during pregnancy and severe mental illness in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(6):589–596. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0456
87. Davies C, Segre G, Estradé A, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:399–410.
88. Gago E, Montalvo I, Tost M, Pérez S, Miñano MJ, Blasco B, et al. Psychotic-like experiences and cognitive distortions in adolescents: moderating effects of birth weight and sex. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2025.
89. Hjelmervik H, Hausmann M, Bless JJ, Harkstad N, Hugdahl K, Laloyaux J. Estradiol driven change in hallucination proneness across the menstrual cycle as studied with a white noise paradigm. *Psychoneuroendocrinology*. 2024;159:106410. doi:10.1016/j.psyneuen.2023.106410
90. Charitidi K, Meltser I, Canlon B. Estradiol treatment and hormonal fluctuations during the estrous cycle modulate the expression of estrogen receptors in the auditory system and the prepulse inhibition of acoustic startle response. *Endocrinology*. 2012;153(9):4412–4421. doi:10.1210/en.2012-1416
91. Damme KSF, Hernandez JJ, Mittal VA. The impact of menarche on hippocampal mechanisms of severity of psychotic-like experiences in the ABCD study. *Psychoneuroendocrinology*. 2024;163:106961. doi:10.1016/j.psyneuen.2024.106961
92. Pries LK, Prachason T, Arias-Magnasco A, Lin BD, Rutten BPF, Guloksuz S. Impact of pubertal timing, status and estradiol on psychotic experiences in the context of exposomic and genomic vulnerability to schizophrenia in adolescent girls: a longitudinal ABCD study. *Br J Psychiatry*. 2025:1–8. doi:10.1192/bjp.2025.36
93. Akcaoglu Z, Myin-Germeys I, Vaessen T, et al. Sex differences in subclinical psychotic experiences: the role of daily-life social interactions. *Schizophr Bull*. 2026;52(2):sbae177. doi:10.1093/schbul/sbae177
94. Betz LT, Penzel N, Rosen M, Bhui K, Upthegrove R, Kambeitz J. Untangling heterogeneity in psychosis expression in the general population: sex-specific moderating effects of environmental risk factors on symptom networks. *Psychol Med*. 2023;53(5):1860–1869. doi:10.1017/S0033291721003470

95. Enthoven AD, Gangadin SS, de Haan L, Veling W, de Vries EFJ, Doorduyn J, et al. The association of childhood trauma with depressive and negative symptoms in recent onset psychosis: a sex-specific analysis. *Psychol Med.* 2023;53(16):7795–7804. doi:10.1017/S0033291723001824
96. Comacchio C, Howard LM, Bonetto C, Lo Parrino R, Furlato K, Semrov E, et al. The impact of gender and childhood abuse on age of psychosis onset, psychopathology and needs for care in psychosis patients. *Schizophr Res.* 2019;210:164–171. doi:10.1016/j.schres.2018.12.046
97. Irving J, Colling C, Shetty H, Pritchard M, Stewart R, Fusar-Poli P, et al. Gender differences in clinical presentation and illicit substance use during first episode psychosis: a natural language processing, electronic case register study. *BMJ Open.* 2021;11(4):e042949. doi:10.1136/bmjopen-2020-042949
98. Jannini TB, Socci V, Schimmenti A, Terrone G, Sideli L, Alameda L, et al. Mapping connections between complex post-traumatic stress disorder and psychotic-like experiences among adolescents: a Gaussian and Bayesian network study. *Psychol Med.* 2025;55:e61. doi:10.1017/S0033291725000169
99. Zhou L, Sommer IEC, Yang P, Sikirin L, van Os J, Bentall RP, et al. What four decades of research tell us about the association between childhood adversities and psychosis: an updated and extended multilevel meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2025;182(4):360–372. doi:10.1176/appi.ajp.20240456
100. Croft J, Heron J, Teufel C, et al. Association of trauma type, age of exposure, and frequency in childhood and adolescence with psychotic experiences in early adulthood. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):79–86. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3155
101. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M, Varese F. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):734–740. doi:10.1093/schbul/sbs049
102. Cullen AE, Fisher HL, Gullett N, Fraser ER, Roberts RE, Zahid U, et al. Cortisol levels in childhood associated with emergence of attenuated psychotic symptoms in early adulthood. *Biol Psychiatry.* 2022;91(2):226–235. doi:10.1016/j.biopsych.2021.08.009
103. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(1):28–35. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01594.x
104. Hudson G, Baldwin JR, Sykes K, Mackie CS, Hiller R, Powell C, et al. The longitudinal association between adverse childhood experiences and persistence of psychotic-like experiences in young people: evidence from the ALSPAC birth cohort. *Psychol Med.* 2026;56:e135. doi:10.1017/S0033291726104383
105. Petti E, Schiffman J, Oh H, Karcher NR. Evidence for environmental risk factors and cumulative stress linking racial/ethnic identity and psychotic-like experiences in ABCD study data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2025;64(3):386–397. doi:10.1016/j.jaac.2024.04.017
106. DeVlyder JE, Anglin DM, Munson MR, Nishida A, Oh H, Marsh J, et al. Ethnoracial variation in risk for psychotic experiences. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):385–396. doi:10.1093/schbul/sbac171

107. Morgan C, Gayer-Anderson C, Sideli L, Jongsma HE, Velthorst E, Tarricone I, et al. Childhood adversities and psychosis across populations: insights from the 6-country EU-GEI study. *Schizophr Bull.* 2026;52(3):sbag030. doi:10.1093/schbul/sbag030
108. Anglin DM, Espinosa A, Addington J, et al. Association of childhood area-level ethnic density and psychosis risk among ethnoracial minoritized individuals in the US. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(12):1226–1234. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.2841
109. Leane E, Dealberto MJ, Luck D, Grot S, Zeroug-Vial H, Poulet E, et al. Ethnic minority position and migrant status as risk factors for psychotic symptoms in the general population: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(4):545–558. doi:10.1017/S0033291718002271
110. Logeswaran Y, Dykxhoorn J, Dalman C, Kirkbride JB. Social deprivation and population density trajectories before and after a diagnosis of psychotic disorder. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(12):1258–1268. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.3220
111. Karcher NR, Schiffman J, Barch DM. Environmental risk factors and psychotic-like experiences in children aged 9–10. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(4):490–500. doi:10.1016/j.jaac.2020.07.003
112. Taylor RL, Cooper SR, Jackson JJ, Barch DM. Assessment of neighborhood poverty, cognitive function, and prefrontal and hippocampal volumes in children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2023774. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23774
113. Marshall AT, Betts S, Kan EC, McConnell R, Lanphear BP, Sowell ER. Association of lead-exposure risk and family income with childhood brain outcomes. *Nat Med.* 2020;26(1):91–97. doi:10.1038/s41591-019-0713-y
114. Tomasi D, Volkow ND. Associations between family income, cognition, and brain structure in U.S. children: implications for prevention. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6619–6629. doi:10.1038/s41380-021-01130-0
115. Kansagara D, Terry GE, Ayers CK, D'Souza DC. Cannabis and mental health: a review. *JAMA Intern Med.* 2026;186(5):618–628. doi:10.1001/jamainternmed.2025.8215
116. Hines LA, Heron J, Zammit S. Incident psychotic experiences following self-reported use of high-potency cannabis: results from a longitudinal cohort study. *Addiction.* 2024;119(9):1629–1634. doi:10.1111/add.16517
117. Rømer Thomsen K, Thylstrup B, Hesse M, Lindholm C, Reitzel LA, Eriksen TS, et al. Changes in cannabis potency and cannabis-related psychiatric harms: a 23-year ecological study in Denmark. *Psychol Med.* 2026;56:e124. doi:10.1017/S0033291726104036
118. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10-year follow-up cohort study. *BMJ.* 2011;342:d738. doi:10.1136/bmj.d738
119. Matheson SL, Laurie M, Laurens KR. Substance use and psychotic-like experiences in young people: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2023;53(2):305–319. doi:10.1017/S0033291722003440

120. Leadbeater BJ, Ames ME, Linden-Carmichael AN. Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression and anxiety in adolescents and adults. *Addiction*. 2019;114(2):278–293. doi:10.1111/add.14459
121. Hjorthøj C, Compton W, Starzer M, Nordholm D, Einstein E, Erlangsen A, et al. Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females. *Psychol Med*. 2023;53(15):7322–7328. doi:10.1017/S0033291723000880
122. Alexander PD, Gicas KM, Willi TS, Kim CN, Boyeva V, Procyshyn RM, et al. A comparison of psychotic symptoms in subjects with methamphetamine versus cocaine dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9–10):1535–1547. doi:10.1007/s00213-017-4551-7
123. Degenhardt L, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. The associations between psychotic experiences and substance use and substance use disorders: findings from the World Health Organization World Mental Health surveys. *Addiction*. 2018;113(5):924–934. doi:10.1111/add.14145
124. Upthegrove R, Corsi-Zuelli F, Couch ACM, Barnes NM, Vernon AC. Current position and future direction of inflammation in neuropsychiatric disorders: a review. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(10):1030–1046. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.1369
125. Francesconi M, Minichino A, Khandaker GM, Midouhas E, Lewis G, Flouri E. Internalising symptoms mediate the longitudinal association between childhood inflammation and psychotic-like experiences in adulthood. *Schizophr Res*. 2020;215:424–429. doi:10.1016/j.schres.2019.07.035
126. Edmondson-Stait AJ, Shen X, Adams MJ, Barbu MC, Jones HJ, Miron VE, et al. Early-life inflammatory markers and subsequent psychotic and depressive episodes between 10 to 28 years of age. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100528. doi:10.1016/j.bbih.2022.100528
127. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2860–2872. doi:10.1038/s41380-019-0401-9
128. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):4–15. doi:10.1038/npp.2011.181
129. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*. 2019;10(1):5816. doi:10.1038/s41467-019-13812-z
130. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 16–26.
131. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic down-selection. *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):413–421. doi:10.1111/ejn.14335
132. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681–766. doi:10.1152/physrev.00032.2012

133. Walker MP, van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull.* 2009;135(5):731–748. doi:10.1037/a0016570
134. Eschenko O, Magri C, Panzeri S, Sara SJ. Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cereb Cortex.* 2012;22(2):426–435. doi:10.1093/cercor/bhr121
135. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, van der Meij R, Jensen O, Deuker L, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1679–1686. doi:10.1038/nn.4119
136. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224
137. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2022;21(11):1016–1024. doi:10.1016/S1474-4422(22)00228-9
138. Irwin MR, Opp MR. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):129–155. doi:10.1038/npp.2016.148
139. Bellesi M, de Vivo L, Chini M, Gilli F, Tononi G, Cirelli C. Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. *J Neurosci.* 2017;37(21):5263–5273. doi:10.1523/JNEUROSCI.3981-16.2017
140. Koyanagi A, Stickley A. The association between sleep problems and psychotic symptoms in the general population: a global perspective. *Sleep.* 2015;38(12):1875–1885. doi:10.5665/sleep.5232
141. Freeman D, Garety PA. Comments on the content of persecutory delusions: does the definition need clarification? *Br J Clin Psychol.* 2000;39(4):407–414. doi:10.1348/014466500163400
142. Freeman D, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Stahl D, Bebbington P. Persecutory ideation and insomnia: findings from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychiatr Res.* 2010;44(15):1021–1026. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.03.018
143. Sheaves B, Bebbington PE, Goodwin GM, Harrison PJ, Espie CA, Foster RG, et al. Insomnia and hallucinations in the general population: findings from the 2000 and 2007 British Psychiatric Morbidity Surveys. *Psychiatry Res.* 2016;241:141–146. doi:10.1016/j.psychres.2016.03.055
144. Lustenberger C, O'Gorman RL, Pugin F, Tüshaus L, Wehrle F, Achermann P, et al. Sleep spindles are related to schizotypal personality traits and thalamic glutamine/glutamate in healthy subjects. *Schizophr Bull.* 2015;41(2):522–531. doi:10.1093/schbul/sbu109
145. Göder R, Bares S, Vogel C, Böttcher H, Drews HJ, Lechinger J, et al. Psychotic-like experiences in patients with insomnia or sleep apnea: associations with sleep parameters. *Sleep Med.* 2021;77:367–373. doi:10.1016/j.sleep.2020.04.015
146. Reeve S, Emsley R, Sheaves B, Freeman D. Disrupting sleep: the effects of sleep loss on psychotic experiences tested in an experimental study with mediation analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(3):662–671. doi:10.1093/schbul/sbx103

147. Petrovsky N, Ettinger U, Hill A, Frenzel L, Meyhöfer I, Wagner M, et al. Sleep deprivation disrupts prepulse inhibition and induces psychosis-like symptoms in healthy humans. *J Neurosci*. 2014;34(27):9134–9140. doi:10.1523/JNEUROSCI.0904-14.2014
148. Wang D, Ma Z, Scherffius A, Liu W, Bu L, Sun M, et al. Sleep disturbance is predictive of psychotic-like experiences among adolescents: a two-wave longitudinal survey. *Sleep Med*. 2023;101:296–304. doi:10.1016/j.sleep.2022.11.011
149. Wang D, Xu B, Ross B, Qiu Y, Ma Z, Fan Y, et al. The effect of sleep disturbance trajectories on psychotic-like experiences among adolescents: the mediating role of depressive symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2025;34(11):3375–3386. doi:10.1007/s00787-025-02753-2
150. Mendoza-Alvarez M, Balthasar Y, Verbraecken J, Claes L, van Someren E, van Marle HJF, et al. Systematic review: REM sleep, dysphoric dreams and nightmares as transdiagnostic features of psychiatric disorders with emotion dysregulation — clinical implications. *Sleep Med*. 2025;127:1–15. doi:10.1016/j.sleep.2024.12.037
151. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2023.
152. Nielsen T. The stress acceleration hypothesis of nightmares. *Front Neurol*. 2017;8:201. doi:10.3389/fneur.2017.00201
153. Stefani A, Högl B. Nightmare disorder and isolated sleep paralysis. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):100–106. doi:10.1007/s13311-020-00966-8
154. Kammerer MK, Bub K, Lincoln TM. The relationship between nightmares and psychotic experiences in young adults. *Sleep Med*. 2021;77:315–322. doi:10.1016/j.sleep.2020.08.014
155. Thompson A, Lereya ST, Lewis G, Zammit S, Fisher HL, Wolke D. Childhood sleep disturbance and risk of psychotic experiences at 18: UK birth cohort. *Br J Psychiatry*. 2015;207(1):23–29. doi:10.1192/bjp.bp.113.144089
156. Sharpless BA, Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2011;15(5):311–315. doi:10.1016/j.smrv.2011.01.007
157. Lamont EW, Coutu DL, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(1):27–35.
158. Jankowski K, Linke-Jankowska M. Chronotype in individuals with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2021. doi:10.1016/j.schres.2021.07.020
159. van der Tuin S, Booij SH, Oldehinkel AJ, van den Berg D, Wigman JTW, Lång U, et al. The dynamic relationship between sleep and psychotic experiences across the early stages of the psychosis continuum. *Psychol Med*. 2023;53(16):7646–7654. doi:10.1017/S0033291723001459
160. Meyer N, Joyce DW, Karr C, de Vos M, Dijk DJ, Jacobson NC, et al. The temporal dynamics of sleep disturbance and psychopathology in psychosis: a digital sampling study. *Psychol Med*. 2022;52(13):2741–2750. doi:10.1017/S0033291720004857

161. Frigerio A, Cattaneo C, Cataldo MG, Schiatti A, Molteni M, Battaglia M. Behavioral and emotional problems among Italian children and adolescents aged 4 to 18 years as reported by parents and teachers. *Eur J Psychol Assess.* 2004;20(2):124–133.
162. Wei C, Hoff A, Villabø MA, Peterman J, Kendall PC, Piacentini J, et al. Assessing anxiety in youth with the Multidimensional Anxiety Scale for Children. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2013;43(4):566–578.
163. Kovacs M. *Children's Depression Inventory 2nd Edition (CDI 2): Technical manual.* North Tonawanda (NY): Multi-Health Systems; 2011.
164. Hodgekins J, Lower R, Wilson J, Cole H, Ugochukwu U, Maxwell S, et al. Clinician-rated and self-reported psychotic-like experiences in individuals accessing a specialist Youth Mental Health Service. *Br J Clin Psychol.* 2018;57(3):367–381. doi:10.1111/bjc.12178
165. Heins M, Achterhof R, Collip D, Viechtbauer W, Kirtley OJ, Gunther N, et al. Social functioning and subclinical psychosis in adolescence: a longitudinal population-based study of adolescents. *Psychol Med.* 2018;48(11):1801–1811. doi:10.1017/S003329171700330X
166. Flinn A, Heffernan-Clarke R, Parker S, Allsopp K, Zhou L, Begemann M, et al. Cumulative exposure to childhood adversity and risk of adult psychosis: a dose-response meta-analysis. *Psychol Med.* 2025;55:e162. doi:10.1017/S0033291725001138
167. Solmi M, Soardo L, Kaur S, Azis M, Cabras A, Censori M, et al. Meta-analytic prevalence of comorbid mental disorders in individuals at clinical high risk of psychosis: the case for transdiagnostic assessment. *Mol Psychiatry.* 2023;28(6):2291–2300. doi:10.1038/s41380-023-02029-8
168. Chai R, Bian WJ. Adolescent sleep and its disruption in depression and anxiety. *Front Neurosci.* 2024;18:1479420. doi:10.3389/fnins.2024.1479420
169. Cooper R, Di Biase MA, Bei B, Quach J, Cropley V. Associations between changes in sleep and emotional and behavioral problems from late childhood to early adolescence. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(6):585–596. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0379
170. Lau EYY, Lau KNT, Chan CS, Tseng CH, Lam YC, Tse DMS, et al. Effects of REM sleep during a daytime nap on emotional perception in individuals with and without depression. *J Affect Disord.* 2020;260:687–694. doi:10.1016/j.jad.2019.09.058
171. Thompson EC, Jay SY, Andorko ND, Millman ZB, Rouhakhtar PR, Sagun K, et al. Sleep quality moderates the association between psychotic-like experiences and suicidal ideation among help-seeking university students. *Psychiatry Res.* 2021;296:113668. doi:10.1016/j.psychres.2020.113668
172. Chen Q, Gong L, Song Y, Zhang J, Han X, Zhou Y, et al. Associations between multiple sleep dimensions and suicide and non-suicidal self-injury: a cross-sectional study of 3828 Chinese young people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2025;60(3):657–671. doi:10.1007/s00127-024-02689-z