



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia Generale DPG**

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

## **Esordio psicotico: una revisione critica su prevenzione e intervento precoce**

*Psychotic onset: a critical review of prevention and early intervention*

Relatrice:

Prof.ssa Chiara Spironelli

Laureanda: Alice Bassi

Matricola: 2015638

Anno Accademico 2021/2022



## INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPITOLO 1 – STORIA DELLA PSICOSI .....</b>	<b>7</b>
1.1 STORIA ANTICA DELLA FOLLIA .....	8
1.2 DALLA PSICOSI UNICA DI ZELLER ALLA CONCEZIONE DI BLEULER .....	10
1.3 L’APPORTO DELLA PSICOANALISI: FREUD, KLEIN E BION.....	14
1.4 L’APPORTO DELLA FENOMENOLOGIA: JASPERS E SCHNEIDER.....	18
1.5 LA CLASSIFICAZIONE DEI MANUALI DIAGNOSTICI: DSM E ICD .....	20
1.6 I MODELLI EZIOPATOGENETICI.....	24
1.6.1 <i>Modello stress-vulnerabilità</i> .....	25
1.6.2 <i>Teoria dei sintomi di base</i> .....	25
1.6.3 <i>Modelli genetici</i> .....	26
<b>CAPITOLO 2 – ESORDIO PSICOTICO.....</b>	<b>29</b>
2.1 FATTORI DI RISCHIO GENETICI E AMBIENTALI .....	30
2.2 FASI DELLA MALATTIA .....	32
2.3 SINTOMATOLOGIA .....	39
2.4 POSSIBILI DIAGNOSI.....	42
<b>CAPITOLO 3 – USO DI SOSTANZE .....</b>	<b>47</b>
3.1 DISTURBO PSICOTICO PRIMARIO CON DISTURBO DA USO DI SOSTANZE SECONDARIO .....	49
3.2 DISTURBO DA USO DI SOSTANZE PRIMARIO CON DISTURBO PSICOTICO SECONDARIO .....	50
3.3 SOSTANZE .....	51
<b>CAPITOLO 4 – PREVENZIONE ED INTERVENTO PRECOCE .....</b>	<b>55</b>
4.1 LA PREVENZIONE.....	55
4.2 STATI MENTALI A RISCHIO .....	58
4.3 VALUTAZIONE STATI MENTALI A RISCHIO.....	64
4.4 INTERVENTI PREVENTIVI .....	68
4.5 INTERVENTI PRECOCI.....	75
4.5.1 <i>Trattamento farmacologico</i> .....	80
4.5.2 <i>Terapia Cognitivo-Comportamentale e approccio psicoeducativo</i> .....	82
4.5.3 <i>Interventi sulla famiglia</i> .....	84
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>89</b>



## INTRODUZIONE

L'esordio psicotico, il suo precoce riconoscimento e la corretta interpretazione dei sintomi, rappresentano ad oggi alcuni dei temi riconosciuti come di maggior peso clinico all'interno dell'area della psicosi. Quando si parla di disturbi mentali conclamati esiste tra i clinici un consenso generale che si esplica nella raccomandazione di programmi strutturati volti all'identificazione e al trattamento precoce di soggetti al primo episodio psicotico; quando però il significato di "identificazione ed intervento precoce" viene traslato alla fase prodromica, alle condizioni subcliniche e, più in generale, ai quadri a rischio, il consenso e l'implementazione di tali interventi viene meno.

Poste queste premesse, il presente elaborato nasce dalla volontà di esaminare l'attuale stato della letteratura in merito, nel tentativo di chiarire i punti di attrito che rallentano questo processo evolutivo che a livello potenziale sarebbe in grado di ridurre in modo massiccio gli scompensi, o quantomeno di ritardarne l'insorgenza.

Dopo una rapida disamina della storia di quella che per secoli è stata denominata follia e di come questo concetto si sia evoluto, modificato e suddiviso, l'attenzione dell'elaborato si focalizza sul tema dell'esordio psicotico, analizzandone i vari aspetti che concernono la sua definizione ed interpretazione. Il tema dell'esordio porta con sé diverse problematiche che riguardano principalmente l'aspetto diagnostico e terapeutico; appare difficile, infatti, porre una diagnosi davanti ad un soggetto giovane in pieno scompensamento e risulta complessa la scelta del trattamento più adeguato. Ampio è il ventaglio diagnostico possibile davanti ad un esordio, e il rischio maggiore ricade nell'attendere un periodo variabile di tempo per porre diagnosi e proporre conseguentemente un intervento. A questo proposito, il tema della durata di malattia non trattata e tutte le complicazioni prognostiche e riabilitative annesse rappresentano alcuni dei punti centrali di questo lavoro.

I diversi capitoli che si susseguono trattano di vari aspetti quali: la definizione delle fasi di malattia, con una particolare attenzione alla fase prodromica e alle sue caratteristiche peculiari, e del rapporto complesso tra la psicosi e l'uso di sostanze che moltiplica il rischio di insorgenza della malattia, e che sempre più spesso si incontra come disturbo in comorbilità.

La vera anima di questo elaborato, però, è costituita dall'idea di poter individuare i possibili soggetti a rischio prima dell'esordio vero e proprio, tentando – attraverso una moltitudine di strumenti – di prenderli in carico con l'obiettivo di rallentare, o addirittura di evitare, il raggiungimento della psicosi franca. Diversi sono stati i gruppi di ricerca che, a partire dagli anni Novanta, si sono adoperati nello studio e nella validazione di alcuni criteri che potessero essere utilizzati per individuare gli stati mentali a rischio. In particolare, il gruppo della clinica PACE di Melbourne ha stilato una lista di criteri, suddivisi in tre gruppi, che vanno a identificare i soggetti ad altissimo rischio di psicosi (UHR – *Ultra High Risk*) e che ad oggi rappresentano i criteri maggiormente validati ed utilizzati in tutto il mondo.

La presente trattazione andrà poi ad esaminare gli strumenti valutativi e diagnostici, sui quali si basa l'identificazione precoce degli stati mentali a rischio, per poi approdare ai due argomenti di maggiore interesse: la prevenzione e l'intervento precoce. L'ampio tema della prevenzione dei disturbi mentali è da anni al centro di numerosi dibattiti, e, applicato al campo della psicosi, si fa ancora più complesso. Numerose sono state le critiche poste a coloro che sostenevano la possibilità di attuare interventi preventivi, anche di tipo farmacologico, a soggetti che ancora non avevano sviluppato un primo episodio psicotico. I risultati degli studi RCT longitudinali condotti negli ultimi anni hanno però spalancato le porte per una nuova visione della psicosi e del suo trattamento. Si andranno quindi ad analizzare gli studi che con il più elevato rigore metodologico hanno fatto emergere risultati incoraggianti che fanno sperare in un futuro meno infausto per coloro che sviluppano una psicosi. Il concetto di intervento precoce, maggiormente trattato in letteratura e applicato nella pratica clinica, andrà a costituire la conclusione di questa tesi, evidenziando come il solo intervento psicofarmacologico risulti insufficiente e superficiale nel trattamento di queste persone, e di come, oltre ad un intervento psicoterapico e psicoeducativo sul paziente, il lavoro con le famiglie rappresenti sempre di più un aspetto essenziale per il benessere del paziente, rendendo familiari e persone vicine al soggetto dei potenziali alleati nel percorso di cura.

Il presente elaborato affronta, quindi, il tema degli esordi psicotici non solo sotto un punto di vista teorico, ma unisce ad esso anche un approccio di valutazione ed intervento nella pratica clinica.

## CAPITOLO 1 – STORIA DELLA PSICOSI

Il primo utilizzo del termine *psicosi* è stato per anni attribuito a Ernst von Feuchtersleben, scrittore austriaco che, nel 1845, utilizzò il termine con il significato di “malattia mentale” o “follia”, sottolineando sia il cambiamento dell'intera personalità che l'interazione tra processi fisici e mentali (Galimberti, 2018). La storia del concetto di psicosi risulta quindi indissolubilmente legata a quello di follia. Il concetto di psicosi era già stato introdotto nella letteratura psichiatrica, nel 1841, da Karl Friedrich Canstatt che lo utilizzava come sinonimo di nevrosi psichica (Burgy, 2008).

Per quanto riguarda la derivazione etimologica, il prefisso *psico*, anima, congiunto alla desinenza *-osi*, che in medicina definisce i processi degenerativi e cronici, andò a costituire l'area nosografica caratterizzata, in particolare, dalla perdita del rapporto con la realtà e dai disturbi di percezione, pensiero, linguaggio, affettività e funzioni cognitive.

Sin dalla sua prima comparsa, la psicosi si definisce per contrapposizione ad un altro concetto fondamentale, quello di *nevrosi*, coniato nel 1776 dal medico scozzese William Cullen. Dalla fine del 1700 fino alla metà del 1900 la classificazione delle patologie mentali si è infatti basata sulla contrapposizione di questi due quadri maggiori, che per centocinquant'anni hanno definito il campo della psicopatologia (Luche & Maggini, 2018).

È in riferimento a questa dicotomia che nel 1960 Thomas S. Szasz affermò:

*“[...] Il dubbio sta alla certezza come la nevrosi alla psicosi. Il nevrotico è nel dubbio e ha timori sulle persone e sulle cose; lo psicotico ha convinzioni e fa affermazioni su di loro. In breve, il nevrotico ha problemi, lo psicotico ha soluzioni” (Lingiardi & Gazzillo, 2014).*

## 1.1 Storia antica della follia

Sebbene il termine psicosi nasca sul finire dell'Ottocento, le condizioni psicotiche sono da sempre state osservate e descritte. La definizione di psicosi, nel passato come oggi, è stata condizionata da numerose influenze storiche e culturali. La concezione di "follia" ha oscillato tra quella di una condizione patologica, contrapposta ad uno stato di salute mentale, e quella di una manifestazione attribuibile a elementi soprannaturali. Spostando lo sguardo verso le civiltà antiche, si noterà infatti come le malattie mentali e la loro guarigione fossero affidate a sciamani e stregoni.

Le prime descrizioni di malattie mentali si incontrano nelle iscrizioni di egizi e sumeri a partire dal 2600 a.C. (Colazzo, 2001). L'incapacità di controllare l'apparato psichico, molto spesso, faceva sì che si sviluppassero credenze, convinzioni superstiziose e terapie basate su vani e pericolosi processi di guarigione. Alcune di queste credenze consideravano la malattia come l'azione di spiriti maligni che possedevano il corpo del soggetto, e le terapie di guarigione prevedevano l'espulsione del male attraverso la perdita di sangue o l'esorcismo. Altre consideravano la malattia come l'abbandono dell'anima dal corpo, sempre a causa di entità malevole. Il guaritore, in questi casi, si metteva in contatto con l'anima del soggetto per riportarla nel corpo abbandonato. Superstizione e religione hanno dunque influenzato profondamente l'idea di malattia mentale nel corso dei secoli.

Rispetto a questa influenza è interessante osservare come già nell'Antico Testamento fossero presenti riferimenti alla psicosi. Nel libro di Zaccaria viene prescritto ai genitori di uccidere i figli scoperti nell'atto di parlare con le voci o di delirare (Sanavio, 2016).

Con l'arrivo di Ippocrate, la concezione della malattia mentale cambiò radicalmente. La credenza che le malattie mentali avessero origine divina o maligna viene abbandonata, sostituita dall'idea che queste fossero l'esito di cause puramente naturali. La distinzione tra patologie organiche e mentali non era ancora stata presa in considerazione, ma si deve a Ippocrate la prima descrizione di alcuni sintomi psichici e di alcune malattie che verranno successivamente definite "mentali" dalla medicina. Con la sua opera vengono gettate le basi per la medicina razionale, ed inizia la prima fase del pensiero



psicopatologico, che continuerà ad influenzare i teorici fino al XVIII secolo (Civita, 1999).

Facendo un rapido salto in avanti, si vedrà come le spinte progressiste di Ippocrate e successori saranno accantonate per tornare ad una concezione antica della malattia mentale. Con il Medioevo si tornò a pensare alla malattia mentale come alla manifestazione di una possessione demoniaca. La religione assunse nuovamente un ruolo importante nell'interpretazione del malessere psichico. La possessione rappresentava infatti la conseguenza di maledizioni o dei peccati dell'individuo, e la cura consisteva nella purificazione o, molto più spesso, nella punizione dello stesso con riti che prevedevano di frequente il ricorso a torture e/o al rogo. Celebre di questo periodo storico fu la caccia alle streghe; da questo momento in poi la follia venne associata al concetto di pericolosità. Questa associazione fu estremamente utile, poiché permetteva di identificare un capro espiatorio per le numerose calamità che colpivano le popolazioni (Luche & Maggini, 2018). Iniziarono a farsi largo l'intolleranza e l'emarginazione degli individui con malattie mentali, pratiche e concezioni che ancora oggi, purtroppo, la società contemporanea fa fatica a scrollarsi di dosso. Ed è proprio a causa di questo stigma che nei secoli successivi gli individui portatori di disturbi mentali vennero sempre più relegati ai margini della società. Il folle rappresentava una minaccia alla quiete e all'ordine pubblico, e fu così che i lebbrosari si riempirono di malati mentali, abbandonati alla stregua di poveri e criminali all'interno di istituti di segregazione (Foucault, 1972).

All'interno della letteratura medica, le prime descrizioni delle psicosi emersero intorno all'inizio dell'Ottocento. Celebre fu la trattazione di un medico farmacista londinese di nome John Haslam che, nel 1810, nella sua opera *Illustrations of Madness*, raccontò gli avvenimenti riguardanti James Tilly Matthews, delineando per la prima volta i sintomi di una psicosi paranoide.

James Tilly Matthews era un mercante di tè gallese arrestato ed internato nel manicomio psichiatrico di Bethlem, a seguito della sua irruzione alla Camera dei Comuni: interruppe il dibattito in corso, continuando ad urlare: "Tradimento!". Secondo Matthews una banda di criminali lo controllava a distanza con una macchina chiamata "Air Loom". Questo macchinario, sfruttando il magnetismo e l'emissione di gas, sarebbe stato in grado di controllare ed influenzare le persone, con l'intento di spingere la Gran Bretagna nella

guerra contro la Francia. Haslam scrisse nel suo libro di come Matthews fosse costantemente tormentato da allucinazioni, agonie fisiche, attacchi di risata, o dall'essere costretto a ripetere a pappagallo qualunque parola scegliessero di immettergli nella testa. La mancanza di prove organiche come spiegazione eziologica ha permesso di diagnosticare il caso come psicosi paranoide (Carpenter, 1989).

Nonostante Haslam sia stato relegato ad una nota a piè pagina nella storia della psichiatria, l'importanza di questa pubblicazione è notevole per il dettaglio con cui vengono descritti alcuni sintomi caratteristici, tra i quali: inserimento e ritiro del pensiero, esperienze di passività ed allucinazioni uditive accompagnate da un florido delirio cronico di persecuzione.

## **1.2 Dalla psicosi unica di Zeller alla concezione di Bleuler**

Volendo ripercorrere le diverse sfumature attribuite al concetto di psicosi attraverso la storia, occorre porre attenzione alla trattazione del tema durante il XIX secolo, prima dell'avvento dell'era Kraepeliniana. Sin dalla prima metà del XIX secolo si fece largo un nuovo modello di interpretazione, il cosiddetto modello della psicosi unica (dal tedesco '*Einheitspsychose*') (Luche & Maggini, 2018). Questo modello affonda le sue radici nell'opera di Joseph Guislain, psichiatra belga che nel 1833 pubblicò *Traité Des Phrénopathies ou Doctrine Nouvelle des Maladies Mentales*, tradotta nel 1837 dallo psichiatra tedesco Ernst Albrecht von Zeller, il quale, insieme al suo allievo Griesinger, riprendendo la tesi di Guislain, propose che differenti forme di malattia mentale potessero essere comprese come stadi di un unico processo di malattia. I disturbi mentali rappresenterebbero quindi un *continuum* psicopatologico unitario, in cui ogni patologia costituirebbe un livello progressivo di deterioramento. L'idea di una psicosi unitaria si oppone al concetto di entità nosologiche naturali, o di psicosi multiple e distinguibili, che mostrano una sintomatologia, un'eziologia e un decorso individuali (Burgoyne, 2008).

Il modello della psicosi unica venne poi portato avanti con grande enfasi dallo psichiatra tedesco Heinrich Neumann e dal suo discepolo Carl Wernicke, i quali sostenevano con forza l'esistenza di una sola malattia mentale caratterizzata da diversi livelli di gravità.

Nei primi anni del 1800 avvenne un cambiamento sostanziale nella visione e nel trattamento della follia. Fu il periodo caratterizzato dalla riforma di Philippe Pinel, uno psichiatra francese che rivoluzionò la struttura degli ospedali psichiatrici del tempo (Foucault, 1961). L'assunto di base prevedeva una visione del folle come di un individuo malato, e come tale meritevole di cure, e non di restrizioni. Le stanze e i corridoi degli ospedali psichiatrici si trasformarono in preziosi osservatori delle manifestazioni psichiche dei malati. Ed è proprio grazie a questi osservatori d'elezione che si svilupperanno i primi tentativi di classificazione delle psicosi.

Verso la fine del XIX secolo la teoria della psicosi unica venne abbandonata per lasciare il posto a quella che getterà le basi per la nosografia contemporanea. Grazie al contributo critico di Karl Ludwig Kahlbaum e di Emil Kraepelin si raggiunse una prima classificazione dei disturbi mentali intesi come categorie distinte (Luche & Maggini, 2018).

Di fronte alle teorie proposte dai sostenitori del modello della psicosi unica, che negava la possibilità di diverse forme di psicosi, Kahlbaum dimostrò l'esistenza di distinte forme di malattia, orientando l'attenzione non solo al quadro clinico nel suo complesso, ma in particolare osservando l'intero decorso della malattia. Grazie a questi presupposti e all'osservazione sistematica di giovani adolescenti affetti da un progressivo deterioramento, riuscì a descrivere prima la catatonìa e successivamente, con l'aiuto del suo allievo Ewald Hecker, l'ebefrenia. Purtroppo, le idee di Kahlbaum non riscosero particolare interesse nella comunità scientifica fino a quando non vennero rielaborate da Emil Kraepelin.

Emil Kraepelin, psichiatra tedesco, è considerato il padre della nosografia e nosologia psichiatrica, colui che sviluppò il metodo clinico descrittivo. Attraverso l'analisi di un'imponente quantità di materiale clinico che aveva potuto raccogliere mediante l'osservazione prolungata di pazienti ricoverati nelle istituzioni psichiatriche, diede avvio ad un processo di differenziazione e categorizzazione diagnostica che influenzò largamente gli sviluppi futuri della psichiatria. È all'interno delle varie edizioni della sua opera *'Trattato di psichiatria'*, che si dipana il processo di classificazione sistematica delle patologie psichiche. L'apporto principale del lavoro kraepeliniano sta nell'aver individuato, all'interno delle manifestazioni psicotiche, due principali quadri diagnostici:

*dementia praecox* e *psicosi maniaco-depressiva* (o *ciclotimia*). Questi si distinguevano non solo per la loro sintomatologia, ma soprattutto rispetto alle loro caratteristiche evolutive di prognosi e decorso. Il *focus* della diagnosi era sulla dimensione longitudinale (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

È proprio questa attenzione al decorso della malattia che consentì a Kraepelin di riunire, sotto la denominazione di *dementia praecox*, tre distinte forme: paranoide, catatonica ed ebefrenica, le quali dividevano l'età precoce di esordio, solitamente in adolescenza o prima età adulta, e un progressivo decorso degenerativo irreversibile, che sfociava in un quadro di demenza. Se, da un lato, il criterio longitudinale conferì coerenza al modello, dall'altro portò l'autore a distogliere l'attenzione da sintomi, quali deliri, allucinazioni uditive, stati ansiosi e oscillazioni dell'umore, che vennero considerati non più come patognomonic della malattia psicotica, quanto più sintomi secondari e accessori della malattia. Quello che interessava, e che definiva l'essenza della malattia, era la perdita progressiva di capacità cognitive, l'assenza dell'impulso verso ogni attività e una più generale perdita di partecipazione al mondo esterno.

Il secondo quadro diagnostico teorizzato dallo psichiatra tedesco fu quello di *psicosi maniaco-depressiva*, o *ciclotimia*. Sotto questo ombrello diagnostico ricaddero due condizioni cliniche: la mania e la melanconia. Attraverso la ripetuta osservazione clinica all'interno di quegli istituti psichiatrici di cui si parlava sopra, e rielaborando idee formulate da autori precedenti come Esquirol, Baillarger e Falret - che nel 1845 avevano teorizzato la follia doppia e la follia circolare - Kraepelin formulò la sua tesi secondo cui i soggetti affetti da questa *psicosi* oscillavano tra mania e depressione (Roccatagliata, 1986). Questa tesi si basava sulla presenza di una manifestazione in forma ciclica di un *continuum* che vedeva su un polo lo stato maniacale, e sul polo opposto lo stato depressivo. A differenza della *dementia praecox*, la prognosi del quadro maniaco-depressivo risultava meno infausta, e non prevedeva alcun tipo di deterioramento cognitivo. Con l'avvento del modello di *psicosi maniaco-depressiva* emerse in psichiatria una fondamentale distinzione tra una condizione clinica caratterizzata da grave compromissione del funzionamento psichico (la *dementia praecox*), e un'altra caratterizzata da un processo ciclico, in cui le fasi della malattia sono alternate da

intervalli di tempo privi di sintomatologia, in cui il paziente recupera il suo funzionamento abituale (psicosi manico-depressiva) (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

Nel 1911 Eugene Bleuler, psichiatra svizzero, pubblicò *'Dementia praecox o il gruppo delle schizofrenie'*, un'opera di importanza magistrale per la storia della psichiatria. Partendo dalla critica alle teorie di Kraepelin, lo psichiatra sosteneva che i termini "deterioramento" e "demenza" non fossero corretti per la descrizione dei disturbi tipici delle psicosi. Nei pazienti con *dementia praecox* molte funzioni psichiche erano mantenute integre, a differenza di quanto avviene nei casi di demenza in pazienti con psicosi organiche, nei quali la compromissione delle funzioni psichiche appariva totale. Fu così che, all'interno della sua opera, Bleuler coniò il termine *'schizofrenia'* per identificare tutte quelle malattie che si caratterizzavano per un'alterazione specifica del pensiero, dell'affettività e del rapporto con il mondo esterno.

Il neologismo schizofrenia (dal greco *'schizo-'* dividere, e *'-frenia'* mente) rappresentava una scissione delle funzioni psichiche e della personalità come fatto clinico centrale. Con questa nuova trattazione venne ribaltata completamente la tesi precedente proposta da Kraepelin. Il criterio longitudinale del decorso fu abbandonato, e sostituito da una serie di criteri clinici che nulla avevano a che fare con informazioni relative all'evoluzione del disturbo. Bleuler sostenne che l'elemento cardine delle schizofrenie fosse una dissociazione delle funzioni mentali, manifestato principalmente da un allentamento dei nessi associativi che causava disorganizzazione dei processi di pensiero (Sanavio, 2016).

Bleuler operò una distinzione tra sintomi fondamentali (o primari) e sintomi accessori. All'interno della categoria dei sintomi fondamentali vi erano i sintomi cronici, presenti in ogni fase della malattia, le cosiddette 4 A di Bleuler: alterazione dei nessi Associativi, Affettività inadeguata o incongrua, forte Ambivalenza che poteva arrivare a paralizzare la volontà, e Autismo schizofrenico, un altro neologismo che esprime il distacco dalla realtà e predominanza della vita interiore. Bleuler aveva già utilizzato il termine autismo schizofrenico, nel 1910, in un articolo nel quale assumeva che gli schizofrenici fossero altamente autistici, ovvero distaccati dalla realtà e ritirati all'interno di una vita interiore irrealistica (Bleuler et al., 1985). La categoria dei sintomi accessori era invece caratterizzata da dispercezioni uditive e somatiche, deliri, disturbi del linguaggio e sintomi catatonici.

Per quanto concerneva i sintomi accessori Bleuler affermava: “[...] noi supponiamo l’esistenza di un processo che produce direttamente i sintomi primari. I sintomi secondari sono in parte il risultato di funzioni psichiche sottoposte ad alterate condizioni di funzionamento e, in parte, la conseguenza di tentativi di adattamento ai sintomi primari” (Bleuler et al., 1985).

La schizofrenia non rappresenta un disturbo unitario, ma un insieme di disturbi che presentano diversi aspetti clinici in comune, con possibili differenze a livello di eziologia, patogenesi e gravità. Il modello patogenetico bleuleriano amplia l’area della schizofrenia: oltre alle tre forme precedentemente individuate da Kraepelin e predecessori, viene aggiunta la cosiddetta schizofrenia simplex, che si contraddistingue per la presenza dei soli sintomi fondamentali e l’assenza di deliri, allucinazioni e altri sintomi accessori (Sanavio, 2016).

### **1.3 L’apporto della psicoanalisi: Freud, Klein e Bion**

Proseguendo nella storia della psicosi risulta di fondamentale importanza affrontare la trattazione psicoanalitica del concetto.

È già stato accennato all’inizio del capitolo come il termine psicosi si sia definito per contrapposizione al termine nevrosi. Questa dicotomia è stata fortemente presente nel pensiero freudiano. Un tema, quello della contrapposizione tra nevrosi e della psicosi, che venne affrontato già in uno dei suoi primi scritti, *Minuta H* (1894), e nella corrispondenza intrattenuta con W. Fliess (Barale et al., 2009). Freud, con la proposta del modello strutturale, avanzò l’idea che se la nevrosi discendeva da un conflitto tra l’Es e l’Io del paziente, la psicosi doveva essere causata da un conflitto tra l’Io del malato e la realtà, ovvero il mondo esterno.

Secondo Freud, la costruzione nevrotica assumeva la forma della rimozione: l’Io, di fronte a un potente moto pulsionale nell’Es, si difende attraverso il meccanismo della rimozione. Il rimosso, nella nevrosi, si oppone al suo destino ed acquisisce una rappresentazione sostitutiva che si impone sull’Io: il sintomo (Freud, 2014).

Nelle psicosi, invece, “[...] o il mondo esterno non viene percepito per nulla o la sua percezione non produce alcun effetto” (Freud, 2014). Nel funzionamento psicotico, per Freud, non solo non vengono accettate nuove percezioni, ma viene anche sottratta una quota di investimento al mondo interno. A questo punto, l’Io si costruisce un nuovo mondo interno ed esterno, costituito in base ai moti di desiderio dell’Es. Secondo l’autore “[...] questa completa frattura con il mondo esterno è una grave ed insopportabile frustrazione del desiderio ad opera della realtà” (Freud, 2014), ovvero il mancato appagamento di quei desideri infantili che nell’organizzazione umana hanno radici così profonde.

Il rimosso, nel caso delle psicosi, ritorna all’Io dal mondo esterno tramite il delirio o l’allucinazione. Il delirio prende quindi la forma di un tentativo di guarigione o ricostruzione, e si va a sovrapporre a quella lacerazione che separa l’Io dal mondo esterno. Il soggetto compie quindi un’operazione di ritorno: cerca di riportare qualcosa di sé in contatto con il mondo, tentando di ricostruire una parvenza di esistenza, attraverso la costruzione del delirio. Questo processo di ricostruzione, per Freud, mira a creare una nuova realtà priva di quegli elementi di difficoltà che caratterizzavano la realtà originaria abbandonata. Le allucinazioni e i deliri non sono altro che percezioni volte ad individuare una corrispondenza con una nuova realtà. Freud, in *‘Osservazioni psicoanalitiche su un caso di paranoia (dementia paranoides) descritto autobiograficamente (Caso clinico del presidente Schreber)’* (1910), scrisse: “[...] il paranoico ricostruisce il mondo, non più splendido in verità, ma almeno tale da poter di nuovo vivere in esso” (Freud et al., 2013).

L’idea che sintomi come deliri e allucinazioni rappresentino una difesa dell’Io, era stata proposta già nel 1919 da uno psichiatra e collega psicoanalista di Freud: Viktor Tausk. Attraverso l’analisi di una sua paziente, che percepiva di essere perseguitata da una “macchina influenzante” in grado di controllare completamente la sua volontà (un tema molto simile a quello di James Tilly Matthews degli inizi dell’Ottocento), Tausk aveva elaborato un’originale teoria psicoanalitica sulle psicosi. La sua intuizione fu quella di riconoscere questa macchina influenzante come una proiezione del corpo della paziente nel mondo esterno: il meccanismo della proiezione viene utilizzato quindi per spiegare lo sviluppo della sintomatologia psicotica (Tausk, 1979).

Nell'elaborazione di Melanie Klein, la riflessione sulle psicosi è centrale. All'interno della sua opera *'Note su alcuni meccanismi schizoidi'* (1946), la Klein illustra come, per mezzo del suo lavoro condotto con i bambini, sia giunta a scoprire quanto spesso dietro a difese in apparenza nevrotiche si celino meccanismi psicotici, e come aspetti schizofrenici nell'infanzia siano assolutamente frequenti (Klein & Jones, 2006). Grazie all'attività di ricerca ed analisi, la Klein riteneva di avere individuato il livello basale delle difese messe in atto nei confronti delle angosce persecutorie più intense e primitive che risultavano essere comuni sia nel bambino che nello schizofrenico adulto. Ella ipotizza l'esistenza, fin dalla nascita, di un Io primitivo in grado di provare angoscia e di stabilire abbozzi di relazioni oggettuali. La fantasia inconscia, intesa come espressione mentale degli istinti, assume un ruolo centrale nel modo di percepire la realtà, la quale a sua volta influisce su di essa (Segal & Gaddini, 2001). Anche l'ambiente acquisisce una funzione importante, considerato in costante interazione con la fantasia inconscia, mantenendo grande rilevanza per tutta la vita: nello sviluppo, nella formazione del carattere, nella patologia, ma anche nella formazione delle relazioni oggettuali, dell'angoscia e delle difese. Secondo la Klein, attraverso i rapporti reciproci tra gli oggetti interni e le relazioni di questi con l'Io, si va a costituire il mondo interno degli individui, che esiste sotto forma di fantasie inconsce costantemente operanti dentro di noi. A queste fantasie inconsce si collegano due costrutti fondamentali del pensiero kleiniano: la posizione schizoparanoide e quella depressiva, intese dalla Klein come due differenti costellazioni di relazioni oggettuali, fantasie, angosce e difese (Barale et al., 2009).

La *posizione schizoparanoide* rappresenta la relazione dell'Io primitivo del bambino col mondo e il suo tentativo di affiorare da una condizione angosciosa impiegando meccanismi di difesa come: scissione e identificazione proiettiva (Klein & Jones, 2006). Queste, essendo l'Io primitivo particolarmente poco integrato e poco coeso, sono difese che alterano in maniera sostanziale il rapporto con la realtà e con l'esperienza. Secondo la Klein esiste fin dalla nascita un conflitto interno tra istinto di vita e istinto di morte, che porta alla scissione dell'oggetto e alla conseguente costruzione di una realtà completamente dicotomica in cui l'oggetto viene vissuto in modo polarizzato. L'oggetto, quindi, può essere vissuto dal bambino come completamente buono (oggetto ideale), avendo proiettato su di lui l'amore derivato dall'istinto di vita; o come assolutamente



cattivo avendo proiettato su di lui le angosce di annientamento derivate dall'istinto di morte (Klein & Jones, 2006). Con l'avanzare dello sviluppo e la maturazione dell'Io, il bambino riesce sempre meglio ad entrare in contatto con la realtà e a ridurre la capacità di generare scissioni così violente. Intorno al settimo mese, facilitato anche dalla risposta di accudimento corretto dell'ambiente materno, il bambino evolve verso la *posizione depressiva* e compie un processo di integrazione dell'oggetto. Da questo momento in poi la percezione dell'oggetto non è più scissa, ma anzi quest'ultimo viene percepito come oggetto totale. Questa integrazione porta ad una ristrutturazione di tutta la percezione della realtà, che non è più tutta buona o tutta cattiva: il bambino si rende conto che gratificazioni e frustrazioni provengono da un unico oggetto. È qui che sorge un altro tipo di angoscia, quella depressiva, la paura cioè di danneggiare l'oggetto d'amore attraverso la propria aggressività. Nel modello kleiniano, se il bambino è in grado di tollerare questo sentimento di colpa, si innescherà in lui il desiderio di riparazione, che rappresenta la base della pro-socialità, di tutti quei sentimenti di benevolenza tipici delle relazioni interpersonali (Segal & Gaddini, 2001). Il fallimento nell'elaborazione del passaggio da una posizione all'altra, in età precoce, produrrebbe nel soggetto punti di fissazione, i quali getterebbero le basi per lo sviluppo di disturbi psicotici in età adulta. Il soggetto schizofrenico, secondo la Klein, non sarebbe in grado di evolvere dalla posizione schizoparanoide a quella depressiva: in particolare, non riuscirebbe ad accedere alla riparazione, restando così vittima di forti scissioni e proiezioni che lo portano a confondere il mondo esterno con quello interno (Klein & Jones, 2006).

Partendo dal modello kleiniano, Wilfred Ruprecht Bion andò ad analizzare alcuni degli elementi centrali della personalità psicotica. Secondo lo psicoanalista britannico, i disturbi psicotici deriverebbero dall'interazione tra personalità e ambiente. Per quanto concerne la personalità psicotica, Bion la definisce come caratterizzata da quattro elementi fondamentali: la predominanza degli istinti distruttivi, l'odio per la realtà interna ed esterna, la costante minaccia di annientamento e infine la tendenza precoce a formare relazioni oggettuali. Secondo Bion la scissione dell'io e dell'oggetto non sarebbe causata dal passaggio intollerabile alla posizione depressiva, ma piuttosto dalla potenza degli istinti distruttivi, rappresentati da quella pulsione di morte che provoca l'odio nei confronti della realtà interna ed esterna, e dell'apparato percettivo che ne permette l'esperienza. “[...] *Questo settore della personalità*” dice Bion “[...] *viene staccato via,*

*spezzettato minutamente e poi, per mezzo dell'identificativa proiettiva, espulso"* (Bion & Bordi, 2009).

Secondo il pensiero di Bion, il bambino, sin dalla nascita, esperisce angosce di morte generate dal terrore di perdere l'oggetto-seno (teorizzato dalla Klein): da questa paura si generano frustrazioni e angosce che albergano nella vita affettiva del bambino. In questo particolare periodo evolutivo, la madre dovrebbe assolvere il ruolo di contenitore, attraverso un'attività che Bion definisce *'reverie'* e una funzione chiamata *'alfa'*. Questo processo si concretizza nell'atto della madre di rielaborare quelle angosce di morte e di perdita (definiti *'elementi beta'*), per trasmetterle al bambino in modo a lui comprensibile e accettabile. È solo tramite questa particolare attività di contenitore che il bambino può sviluppare una propria funzione alfa, rendendosi indipendente nella capacità di simbolizzare ed elaborare quelle angosce negative (Bion & Bordi, 2009). Nel pensiero di Bion assume un ruolo centrale la funzione di *'reverie'* svolta dalla madre, tanto che se davanti alle angosce persecutorie del bambino la madre non è in grado di svolgere il suo ruolo di contenitore, risultando quindi incapace di far fronte allo stato di terrore del bambino e non riuscendo a stimolarne la funzione alfa, ecco che si sviluppa il disturbo strutturale del pensiero e si innesca così lo stato psicotico.

L'innovazione apportata dalla tesi bioniana emerge dalla visione della psicosi come di un fallimento della funzione simbolica della mente. Infatti, se il bambino non acquisisce la capacità di elaborare gli elementi beta, li respingerà, rigettandoli all'esterno sotto forma di allucinazioni e oggetti bizzarri che andranno, in età adulta, a costituire il delirio.

#### **1.4 L'apporto della fenomenologia: Jaspers e Schneider**

Il medico, psichiatra e filosofo tedesco Karl Jaspers è considerato il padre della fenomenologia, ovvero un approccio alla psicopatologia di tipo descrittivo-soggettivo, caratterizzato dall'analisi delle esperienze interne dei malati per come queste emergono alla coscienza, e per come sono vissute dal soggetto. All'interno della sua opera *'Psicopatologia generale'* (1913), pietra miliare della psichiatria, nel quale è racchiuso il suo pensiero, egli propose che i sintomi fossero ordinati secondo diversi livelli. Il livello più profondo era rappresentato dai sintomi organici, seguito da quello dei sintomi schizofrenici, dei sintomi affettivi, dei sintomi nevrotici, e infine dal livello dei sintomi

correlati alla personalità. Nella concezione jasperiana, davanti ad una pluralità di sintomi manifestati dal paziente, la diagnosi doveva basarsi sui sintomi di livello più profondo. Purtroppo, questo principio gerarchico portò a sottovalutare le comorbilità, che affliggono frequentemente i pazienti psichiatrici (Sanavio, 2016).

Anche il fenomeno del delirio fu ampiamente analizzato da Jaspers. Egli definì i deliri come giudizi erronei sulla realtà sostenuti con straordinaria convinzione e certezza soggettiva, refrattari all'esperienza e a qualsiasi confutazione stringente, contraddistinti da un contenuto incomprensibile (Jaspers, 1913).

Un'ulteriore proposta dell'autore fu quella relativa alla distinzione tra idee deliroidee e vere idee deliranti: *“[...] le une sorte in modo comprensibile per noi da affetti, da esperienze sconvolgenti e umilianti, che risvegliano il senso di colpa e altre esperienze vissute, da percezioni false o dall'esperienza di estraneamento dal mondo delle percezioni [...] le altre invece non possono essere indagate psicologicamente più a fondo, ma sono fenomenologicamente qualcosa di ultimo”* (Jaspers, 1913).

Nello stesso periodo Kurt Schneider, definendo i sintomi di primo rango della schizofrenia, riuscì a delimitare l'ambito sindromico al quale poteva essere applicata la diagnosi. Perché un sintomo potesse essere considerato di primo rango doveva: verificarsi con ragionevole frequenza nella schizofrenia, non verificarsi in condizioni diverse dalla schizofrenia, e infine non doveva essere difficile decidere se il sintomo fosse presente o meno (Schneider, 1966). I sintomi di primo rango comprendevano: *“[...] eco del pensiero, udire voci sotto forma di discorsi e repliche, udire voci che accompagnano le proprie azioni sottolineandole con osservazioni, le esperienze d'influenzamento somatico, il furto del pensiero e altri influenzamenti del pensiero, la diffusione del pensiero, la percezione delirante, e così tutto ciò che viene fatto, suggerito e influenzato da altri nel campo del sentimento, delle tendenze e del volere”* (Schneider, 1966). I sintomi di secondo rango invece comprendevano “altri disturbi psicosensoriali, l'intuizione delirante, la perplessità, le alterazioni dell'umore gaie e depressive, il senso vissuto dell'impoverimento affettivo e alcuni altri ancora” (Schneider, 1966).

## 1.5 La classificazione dei manuali diagnostici: DSM e ICD

Ad oggi, due sono i sistemi diagnostici che vengono maggiormente utilizzati: DSM-5, pubblicato nel 2013 dall'*American Psychiatric Association* (APA) e ICD-10, redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1992. Di seguito verrà analizzata l'evoluzione della classificazione della schizofrenia e dei disturbi psicotici all'interno dei due manuali nel corso delle varie edizioni, evidenziando le innovazioni e le criticità.

Prima ancora che venisse pubblicato il DSM-I, l'ICD-6, redatto nel 1946, fu il primo manuale nosografico ad includere una sezione riservata ai disturbi mentali (Carcione et al., 2012). L'assenza di un manuale unico standardizzato che potesse fungere da linguaggio comune per tutto il mondo scientifico spinse l'APA a pubblicare, nel 1952, la prima versione del DSM, il quale interpretava le malattie come reazione a fattori psicologici, biologici e sociali – una concezione di malattia mentale che traeva le sue basi dall'approccio psicobiologico dello psichiatra svizzero Adolf Meyer. Questa edizione propose la categoria di *reazioni schizofreniche*, ovvero “[...] un gruppo di reazioni psicotiche caratterizzate fondamentalmente da disturbi nel rapporto con la realtà e nella formazione dei concetti, con alterazioni affettive, comportamentali e disturbi intellettivi presenti in vari gradi e combinazioni” (APA, 1952). Inoltre, vennero aggiunti quattro tipologie del disturbo, oltre a quelle precedentemente proposte da Bleuler: con esordio nella pubertà, indifferenziato, schizo-affettivo e residuale (Sanavio, 2016).

Nonostante la spinta innovativa generata da Erwin Stengel, che mirava ad una nuova edizione dell'ICD caratterizzata da descrizioni chiare e specifiche dei disturbi, il capitolo dei disturbi mentali dell'ICD-8 non propose modifiche rispetto alle precedenti edizioni, ignorando di fatto le proposte di Stengel. La seconda edizione del DSM, in gran parte allineata all'ICD-8, abolì la concezione di reazione per adottare un approccio più sistematico (Carcione et al., 2012). Purtroppo, la definizione di schizofrenia, intesa come perdita dei confini dell'Io, apparì estremamente ampia, andando a includere anche manifestazioni non psicotiche e disturbi di personalità.

Con la pubblicazione del DSM-III (1980) si realizzò un cambiamento strutturale: venne adottato un approccio ateoretico, grazie al quale vennero esplicitati criteri operativi specifici per porre diagnosi; inoltre, è in questa edizione che venne introdotta la

valutazione multiassiale (Paris & Phillips, 2013). L'inquadramento della schizofrenia mutò radicalmente: furono respinti i sintomi patognomonici, si separarono le psicosi tossiche, e si istituì un nuovo criterio temporale: il disturbo doveva manifestarsi per almeno sei mesi (Feighner, 1972). Anche la distinzione tra nevrosi e psicosi fu definitivamente abbandonata. Rispetto al DSM-II, Spitzer, a capo della *task force* per la stesura della terza edizione, constatò la necessità di disporre di categorie diagnostiche maggiormente correlate al trattamento e omogenee dal punto di vista prognostico (Spitzer & Klein, 1978). Di fatto, il DSM-III enfatizzò i sintomi psicotici oggettivi in modo da poter distinguere la schizofrenia da altri disturbi. Infatti, ciò che nella precedente edizione ricadeva, senza troppa specificità, sotto l'etichetta di schizofrenia, ora venne ricollocata all'interno di differenti categorie come: disturbi dell'umore, disturbo paranoide, psicosi reattiva breve, psicosi atipica e disturbo di personalità schizotipica (Paris & Phillips, 2013).

Durante la stesura del DSM-III, lo psicologo Theodore Millon propose a Spitzer una concezione della schizofrenia, al tempo estremamente innovativa, che purtroppo non fu accolta dal presidente della *task force*. Millon convertì la schizofrenia nell'etichetta "disturbi schizofrenici", considerando tale categoria come uno spettro o una sindrome eterogenea, caratterizzata in alcuni casi da un'eziologia biologica, in altri da un'eziologia psicogena, ipotizzando che nella maggior parte dei casi l'origine del disturbo dipendesse dall'interazione dei due fattori – una concezione che appare, agli sguardi contemporanei, estremamente attuale (Paris & Phillips, 2013).

Nonostante l'approccio teorico che caratterizza questa terza edizione è impossibile non notare le influenze dei diversi approcci del tempo. In particolare, si può notare come: il criterio della durata (criterio C) risenta delle concezioni kraepeliniane; tra i sintomi del criterio A si possono individuare i sintomi di primo rango definiti da Schneider, ma anche la perdita dei nessi associativi e i disturbi affettivi di Bleuler (Carcione et al., 2012). Con l'edizione *revised* del DSM-III il sottotipo paranoide andò a configurare un quadro caratterizzato da sintomi floridi in assenza di compromissione cognitiva.

Subito dopo la pubblicazione dell'ICD-10 (1992), l'APA presentò la quarta edizione del DSM (1994), nella quale furono modificati numerosi aspetti. Nancy Andreasen, a capo della *task force* sulla schizofrenia, propose un aggiornamento dei criteri diagnostici,

in quanto apparivano eccessivamente complessi, ed occorreva inoltre allinearli a quelli dell'ICD-10. La fase acuta della malattia passò dalla durata minima di una settimana ad un mese, in modo tale da ridurre l'incidenza di falsi positivi; inoltre, si diede maggiore importanza ai sintomi negativi, fondamentali per la prognosi, riducendo l'attenzione sui sintomi di primo rango che si manifestavano solo nel 20-30% dei casi (Carcione et al., 2012).

Nel 2013 l'APA ha pubblicato la quinta ed ultima edizione del DSM. In questa edizione la schizofrenia rientra in un ampio capitolo denominato '*disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici*', andando a comprendere anche numerosi altri disturbi. Infatti, all'interno di questo capitolo sono elencati: disturbo schizotipico di personalità (che si ritrova anche tra le diagnosi dei disturbi di personalità), disturbo delirante, disturbo psicotico breve, disturbo schizofreniforme, disturbo psicotico indotto da sostanze/farmaci, disturbo psicotico dovuto a un'altra condizione medica, disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione e senza specificazione (APA, 2013). Il cambiamento principale proposto dal DSM-5, relativamente alla schizofrenia, consiste nell'eliminazione dei sottotipi: paranoide, disorganizzata, caratonica ed indifferenziata. Inoltre, nella Sezione III del manuale è riportata una scala di valutazione dimensionale, per la misurazione della frequenza e della gravità della sintomatologia psicotica e di tre sintomi aspecifici: disturbi cognitivi, depressione e mania, i quali appaiono utili non solo come fattori prognostici, ma anche per la pianificazione del trattamento (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

I disturbi psicotici e quelli dello spettro schizofrenico si configurano per la presenza di deliri, allucinazioni, pensiero, comportamento ed eloquio disorganizzato, e sintomi negativi (per la trattazione specifica della sintomatologia si rimanda al capitolo successivo). Questi sintomi però possono presentarsi anche in altri disturbi psicotici e in diverse condizioni morbose, come i disturbi correlati all'uso di sostanze e i disturbi depressivi. La classificazione dei disturbi psicotici appare quindi complessa poiché se, da un lato, la descrizione accurata di specifici criteri operazionali è necessaria per rendere condivisa la diagnosi, dall'altro è vero che un disturbo può presentare diverse manifestazioni, slegandosi così dai vincoli imposti dalla nosografia descrittiva (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

Per quanto riguarda la classificazione dell'ICD-10, all'interno del capitolo *schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti* viene elencato un ventaglio di disturbi estremamente ampio, nello specifico:

- Nove sottotipi di schizofrenia (i quali saranno eliminati nell'undicesima edizione dell'ICD per scarsa rilevanza clinica) (Valle, 2020): paranoide, ebefrenia, catatonica, indifferenziata, depressione post-schizofrenica, schizofrenia residua, schizofrenia semplice, altra forma di schizofrenia e schizofrenia non specificata;
- Disturbo schizotipico;
- Tre sottotipi dei disturbi deliranti persistenti: disturbo delirante, altri disturbi deliranti persistenti e disturbi deliranti persistenti non specificati;
- Sei sottotipi dei disturbi psicotici acuti e transitori: disturbo psicotico acuto polimorfo con e senza sintomi schizofrenici, disturbo psicotico acuto schizofreniforme, altri disturbi psicotici acuti prevalentemente deliranti, altri disturbi psicotici acuti e transitori e altri disturbi psicotici acuti e transitori non specificati;
- Cinque sottotipi di disturbi schizoaffettivi: manicale, depressivo, misto, altri e non specificato;
- Altri disturbi psicotici non organici;
- Psicosi non organica non specificata (World Health Organization, 1992).

Nella descrizione dei disturbi, a differenza del DSM-5, l'ICD-10 conferisce ai sintomi di primo rango di Schneider un valore quasi patognomonico, tanto che la presenza di un solo sintomo appare sufficiente per porre diagnosi di schizofrenia (una concezione che verrà abbandonata nell'ICD-11 davanti all'evidenza della loro bassa specificità nel differenziare la schizofrenia dalle altre psicosi affettive e non affettive) (Valle, 2020). Inoltre, non prevede indicazioni temporali per la manifestazione dei sintomi psicotici; presenta una sottotipizzazione dettagliata della schizofrenia, che potrebbe essere accostata a quella proposta dal DSM-IV-TR, ma che non è più presente nell'ultima

versione del DSM; ed infine, non include criteri di funzionamento per la diagnosi, un aspetto che va a costituire un criterio necessario per la diagnosi secondo il DSM-5 (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

La recente pubblicazione dell'ICD-11 (2022) ha apportato diverse modifiche in vari capitoli del manuale. Nello specifico, la sezione dell'ICD-10 "*Schizofrenia, disturbi schizotipici e disturbi deliranti*", nell'ICD-11 viene rinominata "*Spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici primari*"; escludendo, con il termine "*primari*", i disturbi psicotici di origine organica e quelli indotti dall'uso e dall'astinenza da sostanze, che rientreranno rispettivamente nei capitoli dei "*Disturbi mentali e comportamentali associati a disturbi o malattie classificate altrove*" e "*Disturbi indotti da sostanze*". All'interno della nuova sezione dell'ICD-11 sono presenti quindi i seguenti disturbi: schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo psicotico acuto e transitorio, disturbo schizotipico, disturbo delirante, altri disturbi psicotici primari e disturbi psicotici primari non specificati. Inoltre, vengono eliminati, a causa della loro invalidità prognostica, i nove sottotipi presenti nell'ICD-10 per la schizofrenia. Sono aggiunti, invece, specificatori per la gravità dei sintomi e per il decorso della malattia. I primi descrivono l'attuale gravità dei sintomi su una scala a quattro punti che va da "non presente" a "presente e grave", per sei domini: sintomi positivi, sintomi negativi, sintomi depressivi, sintomi maniacali, sintomi psicomotori e sintomi cognitivi. Per quando riguarda gli specificatori del decorso della malattia, si distinguono in due componenti. La prima consente di distinguere tra primo episodio, episodi multipli e decorso cronico, la seconda riguarda invece la valutazione dell'acuità dei sintomi e permette di distinguere lo stato clinico attuale: attualmente sintomatico, remissione parziale o remissione totale.

## **1.6 I modelli eziopatogenetici**

Numerosi sono stati gli studiosi che hanno riposto la loro attenzione sull'eziologia della schizofrenia. Maggiore è la conoscenza che si acquisisce su questo argomento e più la comunità scientifica si accorge di quanto poco si sappia sulla schizofrenia, che appare come un disturbo estremamente complesso, soprattutto quando si affronta l'aspetto eziopatogenetico. Ad oggi, nessuno dei fattori eziologici conosciuti si presenta con sufficiente regolarità e costanza nei pazienti affetti da questo disturbo: questo porta



ipotizzare che i fattori coinvolti siano molteplici e di diversa natura, e che le interazioni tra questi siano varie e complesse (Sanavio, 2016).

Di seguito verranno esposti brevemente tre modelli eziopatogenetici: il modello stress-vulnerabilità, la teoria dei sintomi di base e i modelli genetici. Questi saranno utili per una migliore comprensione degli argomenti affrontati nei successivi capitoli, quali l'identificazione degli stati a rischio, la prevenzione e l'intervento precoce.

### ***1.6.1 Modello stress-vulnerabilità***

Il modello stress-vulnerabilità, teorizzato da Joseph Zubin e Bonnie Spring nel 1977, si basa su tre elementi fondamentali: la vulnerabilità, lo stress e l'adattamento. La vulnerabilità rappresenta la suscettibilità o predisposizione individuale a sviluppare la schizofrenia; viene concepita come un tratto relativamente stabile, frutto dell'interazione tra fattori predisponenti, o di rischio, come fattori genetici, biologici, psicologici e psicosociali (Zubin & Spring, 1977). Lo stress, invece, viene definito come l'insieme degli eventi di vita (maggiori o minori) che disturbano quei meccanismi che mantengono stabile il funzionamento abituale della persona (Ingram et Luxton, 2005). Il terzo elemento è l'adattamento, ovvero la misura in cui il soggetto è in grado di far fronte alle richieste imposte dall'evento stressante. Le capacità di adattamento non riguardano solo le abilità e le competenze del soggetto, ma sono anche il risultato degli sforzi del soggetto per mettere in atto strategie di *coping*.

Secondo questo modello l'episodio psicotico (sia esso il primo o una ricaduta) insorge solo se il soggetto predisposto al disturbo (vulnerabilità) si scontra con richieste ambientali che eccedono le sue capacità di adattamento (evento stressante) (Sanavio, 2016).

### ***1.6.2 Teoria dei sintomi di base***

La nascita della teoria dei sintomi di base si deve al lavoro della Scuola di Bonn, e in particolare, a Gerd Huber e Gerard Gross. I sintomi di base sono definiti come esperienze soggettive di percezioni anomale che il soggetto vive con disagio, e che difficilmente riesce a descrivere a parole, proprio per le loro caratteristiche singolari; rappresentano disturbi di lieve entità, tanto da restare sotto la soglia di rilevanza clinica. Queste

manifestazioni si possono incontrare lungo tutto il periodo di malattia: nelle fasi pre-, intra- e post-psicotiche (Bove & Raballo, 2013). I sintomi di base includono diverse tipologie di disturbi: disturbi percettivi semplici e complessi (come distorsioni visive e uditive); disturbi cognitivi (del linguaggio espressivo e ricettivo, del pensiero e della memoria); aumento del livello di attivazione (*flooding* psicosensoriale) e disturbi neurovegetativi. Questa sintomatologia esprime i contenuti dei deficit sensoriali e cognitivi che si manifestano quando gli individui devono confrontarsi con eventi particolarmente stressanti (Sanavio, 2016). I sintomi di base sono solitamente suddivisi in due macrocategorie: sintomi di primo livello, che possono manifestarsi in diversi disturbi, in particolare nelle sindromi schizoaffettive, nella depressione maggiore e in alcune malattie organiche cerebrali; e sintomi di secondo livello, specifici della schizofrenia (Sanavio, 2016).

Questa teoria ha acquisito una notevole importanza soprattutto per la sua applicazione nel campo della prevenzione. Osservando la traiettoria della schizofrenia, i pazienti affetti da questo disturbo passano solitamente dai sintomi di primo livello a quelli di secondo, per arrivare alla sintomatologia psicotica conclamata. Questa analisi ha portato a considerare i sintomi di secondo livello come indicatori precoci dello sviluppo della schizofrenia, gettando le basi della prevenzione in ambito psicotico, fondata sull'individuazione dei soggetti a rischio.

### ***1.6.3 Modelli genetici***

Negli ultimi vent'anni i ricercatori si sono concentrati sulla possibile eziologia genetica della schizofrenia, producendo una notevole mole di studi che supporta l'ipotesi secondo cui il disturbo presenterebbe una componente genetica.

Gli studi di genetica comportamentale su famiglie, gemelli e adottati confermano questa tesi. Nello studio di Kendler et al. (1996) emerge con chiarezza che il rischio di sviluppare il disturbo aumenta se si ha un familiare che ne soffre, e che tale rischio aumenta quanto più il corredo genetico in comune è simile, ovvero il rischio è maggiore quanto più è stretto il grado di parentela con il paziente schizofrenico (Tabella 1). Infatti, negli studi sui gemelli è stato rilevato che il rischio per i gemelli monozigoti raggiunge il 48% (Gottesman, 1990).

Grado di parentela con persona affetta da schizofrenia	Percentuale di rischio di sviluppare schizofrenia
Popolazione generale	1%
Cugino di primo grado	2%
Zio	2%
Nipote (di zii)	4%
Nipote (di nonni)	5%
Fratellastri	6%
Genitori	6%
Fratelli	9%
Figli	13%
Fratelli dizigoti	17%
Fratelli monozigoti	48%

**Tabella 1.** Percentuale di rischio di sviluppare schizofrenia in base al grado di parentela con soggetto schizofrenico. Fonte: riadattata da Gottesman (1990).

Questi studi suggeriscono inoltre, che i sintomi negativi presentino una componente genetica più forte rispetto ai sintomi positivi, dato confermato anche dagli studi sulle famiglie. Nonostante questi studi convalidino l'ipotesi di una componente genetica, è importante tenere a mente che un soggetto con schizofrenia e la sua famiglia condividono anche le esperienze di vita, non vanno quindi trascurati i fattori ambientali.

La genetica molecolare si è invece concentrata su specifici geni che possono determinare una vulnerabilità per il disturbo. Diversi sono stati i geni indagati, ma la conclusione a cui si è giunti è che la predisposizione genetica per la schizofrenia non viene trasmessa da un singolo gene, ma piuttosto sarebbe riconducibile a numerose mutazioni genetiche rare (Kring et al., 2017).

Anche i neurotrasmettitori sono stati presi in considerazione come causa della schizofrenia, quelli maggiormente indagati sono stati: dopamina, serotonina e glutammato. La teoria dopaminergica, in particolare, è stata quella che maggiormente ha attirato l'attenzione dei ricercatori. Secondo questa teoria il disturbo deriverebbe da un'errata regolazione del sistema dopaminergico, associata ad un'iperattività delle funzioni dopaminergiche soprattutto della via mesocorticale e mesolimbica (McGowan et al., 2004).

Osservando l'azione di sostanze psicoattive, come l'LSD, è stato ipotizzato un possibile ruolo della serotonina nella schizofrenia. Non è emerso alcun ruolo importante nell'eziologia della schizofrenia, ma la serotonina potrebbe essere coinvolta nel miglioramento degli effetti collaterali degli antipsicotici più recenti (Julien et al., 2012).

Anche il glutammato è stato considerato come possibile neurotrasmettitore implicato nell'eziologia schizofrenica. In particolare, sono stati rilevati livelli inferiori di glutammato nel fluido cerebrospinale di persone affette dal disturbo (Faustman et al., 1999). Come per gli altri due neurotrasmettitori considerati, l'osservazione degli effetti di particolari sostanze psicoattive ha portato a nuove intuizioni sulla schizofrenia. In questo caso, la fenciclidina e la ketamina, attraverso il blocco dei recettori NMDA del glutammato, provocano sintomi simil-schizofrenici (allucinazioni, esperienze extracorporee e sintomatologia negativa). Questa osservazione ha suggerito l'ipotesi glutammatergica-NMDA della schizofrenia, la quale propone che l'ipofunzionalità dovuta ai recettori NMDA causi un eccessivo rilascio di neurotrasmettitori (glutammato e acetilcolina) nella corteccia frontale, andando a danneggiare i neuroni corticali responsabili del deterioramento che frequentemente si riscontra nei pazienti schizofrenici (Julien et al., 2012).

## CAPITOLO 2 – ESORDIO PSICOTICO

L'esordio, o primo episodio psicotico, ha rappresentato per molto tempo il punto di partenza della malattia psicotica. Questo si riferisce a quel particolare periodo caratterizzato da una sintomatologia psicotica florida, che si configura con sintomi positivi e negativi che superano la soglia clinica, e, soprattutto, da una significativa compromissione dell'esame di realtà.

Un aspetto estremamente importante risiede nell'età di insorgenza del disturbo. Negli ultimi vent'anni la psichiatria si è concentrata sempre di più nel tentativo di definire un'età di esordio specifica per i diversi disturbi mentali, incluse le psicosi. La ragione di questa particolare attenzione sta nella possibilità di comprendere l'eziopatogenesi dei disturbi al momento della loro insorgenza, ma anche nel tentativo di individuare e strutturare interventi di prevenzione, diagnosi e intervento precoce che risultino utili ed efficaci.

Dalla metanalisi di Solmi e colleghi (2021) relativa all'età di insorgenza dei disturbi mentali, emerge che essi originano in età precoce, quando si verificano significativi cambiamenti biologici nel cervello, che coinvolgono la densità della materia grigia, il tasso metabolico cerebrale, la densità sinaptica, la crescita della materia bianca e la mielinizzazione; l'età media in cui si presentano sintomi di rilevanza clinica è, invece, verso la fine dell'adolescenza.

Nel caso delle psicosi, l'esordio si manifesta nella maggior parte dei casi nell'intervallo tra i 20 e i 30 anni d'età (Saha et al., 2005). Il primo episodio psicotico presenta un'insorgenza più tardiva rispetto ai disturbi d'ansia e ai disturbi da discontrollo degli impulsi, che solitamente insorgono molto precocemente, ovvero intorno ai 12-16 anni, ma anche rispetto ai disturbi da abuso di sostanze. Infatti, si rileva che il primo contatto con le sostanze si verifichi, in media, tra i 15 e i 22 anni (Cocchi & Meneghelli, 2012). L'esordio psicotico si presenta con una certa similarità temporale rispetto a quello dei disturbi bipolari. Questi, a differenza della depressione unipolare che esordisce solitamente in età più avanzata, insorgono nel medesimo intervallo temporale delle psicosi non affettive.

## 2.1 Fattori di rischio genetici e ambientali

L'ipotesi del neurosviluppo, estendibile all'eziologia della schizofrenia e dei disturbi psicotici dello spettro schizofrenico, postula che la psicosi sia il risultato comportamentale di un'aberrazione nei processi di neurosviluppo che ha inizio molto prima della comparsa dei sintomi clinici, e rappresenta il risultato di una combinazione di fattori ambientali e genetici (Rapoport et al., 2005).

Secondo tale modello, gli individui che in seguito sviluppano schizofrenia hanno maggiori probabilità, rispetto agli adulti sani, di aver vissuto eventi stressanti pre- o perinatali, o di essere stati esposti a fattori di stress potenzialmente dannosi; inoltre, tali individui presentano tassi più elevati di anomalie nello sviluppo motorio, cognitivo e sociale. Queste osservazioni suggeriscono che le persone che successivamente sviluppano schizofrenia sono caratterizzate da anomalie nelle funzioni cerebrali già in età precoce (Rapoport et al., 2012).

Nonostante l'eziologia della schizofrenia appaia ancora poco chiara ed estremamente complessa, una significativa mole di studi genetici ed epidemiologici ha individuato numerosi fattori di rischio genetici e ambientali legati al disturbo (Modinos et al., 2013).

L'attenzione rivolta fattori di rischio genetici si è concentrata maggiormente sull'ereditabilità del disturbo. Da un celebre studio di Gottesman ed Erlenmeyer-Kimling (2001) emerge come la probabilità di trasmissione della condizione psicotica da un genitore affetto dal disturbo alla prole si attesta intorno al 13%, laddove la manifestazione della patologia da parte di entrambi i genitori eleva questa probabilità fino al 20%. Inoltre, grazie agli studi sui gemelli, è stato riportato che la probabilità di trasmissione della patologia da un gemello monozigote all'altro si aggira intorno al 50%.

I fattori di rischio ambientali rappresentano il *focus* centrale di molti studi epidemiologici. Tali fattori si riferiscono ad aspetti biologici, fisici, psicologici e sociali, e intervengono nei diversi periodi della vita dell'individuo: dal periodo fetale, all'infanzia, all'adolescenza e alla prima età adulta (Janoutová et al., 2016).

Il periodo di nascita rappresenta uno dei fattori di rischio ambientali che ha riscosso maggiore interesse: si è riscontrata, infatti, una maggiore incidenza di schizofrenia tra i

bambini nati tra la fine dell'inverno e l'inizio della primavera (Martínez-Ortega et al., 2011). La spiegazione più convincente prevede la combinazione di diversi fattori: intensità della luce, tossine, nutrizione, temperatura e agenti infettivi. In particolare, dallo studio di McGrath e collaboratori (2010) è emerso come sia basse che alte concentrazioni di vitamina D neonatale siano associate ad un aumento del rischio di schizofrenia. Questo perché la luce del sole fornisce al corpo circa il 90% del fabbisogno di vitamina D. Nelle donne incinte la mancanza di questa vitamina potrebbe produrre un'insufficienza del fattore di crescita fetale, con un conseguente effetto negativo sullo sviluppo cerebrale.

Nonostante le infezioni virali non rappresentino un'evidenza specifica per il disturbo schizofrenico, non possono essere trascurate. È stato riscontrato da diversi studi che l'infezione da virus dell'influenza durante il secondo semestre di gravidanza (con un picco intorno al sesto mese) rappresenta un fattore di rischio per anomalie del neurosviluppo, che includono anche la schizofrenia (Landreau et al., 2012).

Anche il luogo di nascita ha riscosso un elevato interesse: è stato evidenziato come le persone nate in zone urbane presentino un rischio quasi doppio di sviluppare il disturbo. Nello specifico, l'elevata densità di popolazione, l'inquinamento, il tasso elevato di criminalità, la disgregazione familiare e la maggiore disponibilità di droghe risultano essere fattori negativi che possono contribuire allo sviluppo del disturbo (Janoutová et al., 2016).

Un aspetto a lungo affrontato in letteratura riguarda il possibile effetto di complicanze ostetriche. A questo proposito risultano particolarmente importanti i risultati ottenuti dalla metanalisi di Cannon e colleghi (2002). In particolare, questi autori hanno identificato 3 ambiti critici principali. *In primis* evidenziano le complicanze durante la gravidanza, che comprendono emorragie, preeclampsia, diabete e incompatibilità *rhesus*; seguono le difficoltà legate alla crescita e allo sviluppo fetale anormali – nello specifico, un basso peso alla nascita, malformazioni congenite e ridotta circonferenza cranica; infine, le complicazioni del parto, che riguardano asfissia, atonia uterina e taglio cesareo d'urgenza. La complicanza più frequentemente associata al rischio di schizofrenia è l'ipossia fetale, ovvero un ridotto apporto di ossigeno ai tessuti del feto (Boydell, 2001). Tuttavia, il contributo delle complicanze ostetriche nell'eziologia della schizofrenia non supera il

20%; questo suggerisce l'influenza di altri fattori nel determinare le alterazioni che culminano nella schizofrenia.

Un ulteriore fattore di rischio ambientale identificato in letteratura riguarda l'uso e l'abuso di sostanze psicoattive. L'abuso di droghe rappresenta una delle complicazioni maggiormente associate alle condizioni psicotiche; tuttavia, il rapporto tra uso di sostanze e psicosi è complesso e controverso. Risulta spesso difficile, infatti, riuscire a distinguere l'inizio dell'abuso della sostanza dalla prima comparsa dei sintomi. Le sostanze maggiormente utilizzate dai pazienti psicotici includono: alcol, tabacco, cannabis e cocaina (Winklbaur et al., 2006). Nello specifico, da un ampio lavoro di Arseneault e collaboratori (2004) emerge come l'utilizzo di cannabis in età giovanile aumenti di due volte il rischio relativo di sviluppare successivamente schizofrenia, rispetto a chi non ne fa uso.

## **2.2 Fasi della malattia**

La concettualizzazione eziologica dei disturbi psicotici basata sull'ipotesi del neurosviluppo risulta coerente con l'idea condivisa che l'esordio rappresenti l'inizio della fase acuta, e non della patologia in sé, che inizia a manifestarsi in una fase precedente, denominata *fase prodromica*.

Il termine prodromo deriva dalla parola greca '*prodromos*' che significa "precursore di un evento". In medicina, il prodromo si riferisce ai primi segni e sintomi della malattia che ne precedono la fase acuta. La definizione della fase prodromica nei disturbi psicotici è molto simile: tale fase rappresenta infatti il periodo di transizione dallo stato di salute a quello di malattia, durante il quale si manifestano i primi segni e sintomi (Cocchi & Meneghelli, 2012).

È utile distinguere i due significati che vengono attribuiti a questo termine. Alcuni autori utilizzano il termine prodromo per identificare il periodo prepsicotico precedente ad una ricaduta. In pazienti che presentano già una diagnosi di disturbo psicotico, questa accezione è definita "prodromo di ricaduta", e si discosta dal "prodromo iniziale". Quest'ultimo, al contrario, si riferisce al periodo che precede il primo episodio, ovvero l'intervallo temporale tra il primo cambiamento esperienziale (percettivo e



comportamentale) e la manifestazione dei primi sintomi psicotici conclamati (Yung & McGorry, 1996b). Nella maggior parte dei casi, i cambiamenti avvengono in modo graduale e spesso risulta complesso, sia per il paziente che per i familiari e le persone vicino a lui/lei, individuare il momento preciso di inizio della fase prodromica. Essendo il prodromo un concetto retrospettivo, definito solo una volta sviluppati i sintomi definitivi, l'accuratezza del ricordo risulta problematica, in quanto può essere influenzata da numerosi fattori.

Gettando un rapido sguardo al passato si noterà come, già nel 1938, Cameron cercò di identificare la sequenza della manifestazione sintomatologica nelle fasi iniziali della malattia. Egli fu il primo a definire la durata della malattia non trattata, portando all'attenzione della comunità scientifica un dato molto interessante: l'83% dei suoi pazienti aveva vissuto una fase prodromica, che andava da qualche settimana ad anni, prima della comparsa dei sintomi francamente psicotici (Cameron, 1938).

A partire da Cameron, diversi autori hanno evidenziato nel corso dei decenni la necessità di individuare precocemente il disturbo, sia per prevenire disturbi gravi di insorgenza più tardiva (Cameron, 1938), sia per ridurre il disagio psicologico e sociale conseguente alla psicosi (Falloon, 1992; Birchwood & MacMillan, 1993). A questo proposito, da diversi studi è emerso come un periodo prolungato di malattia non trattata, inteso come il lasso di tempo che intercorre tra il primo episodio e il primo trattamento, sia associato ad una prognosi peggiore (Loeble et al., 1992).

La sintomatologia prodromica tipica è stata analizzata grazie a studi basati su interviste retrospettive, somministrate sia ai pazienti che ai loro familiari, che svolgevano il ruolo di informatori. Da uno studio retrospettivo di Yung e McGorry (1996a) sono stati identificati alcuni sintomi tipici di questa fase, che verranno esposti qui di seguito.

Il primo *cluster* sintomatologico era relativo ai sintomi definiti dagli autori come "classici sintomi nevrotici", al cui interno erano presenti gli stati ansiosi e i fenomeni ossessivo-compulsivi. In particolare, l'ansia, riportata da 18 dei 21 pazienti esaminati, veniva descritta come il primo cambiamento significativo, ed evidente sia agli occhi dei pazienti che a quelli degli informatori. In alcuni casi però, l'ansia si presentava come reazione secondaria a diversi sintomi prepsicotici. Per quanto riguarda gli aspetti

ossessivo-compulsivi, questi erano meno frequenti (solo 4 pazienti su 21), e si presentavano nella fase finale del prodromo, poco prima dello scompenso e della psicosi franca (Yung & McGorry, 1996a).

Procedendo nell'analisi della sintomatologia prodromica, anche i sintomi legati all'umore erano estremamente frequenti. L'umore depresso veniva riportato da 16 soggetti su 21, anche in questo caso però veniva spiegato come reazione secondaria alle modificazioni prepsicotiche, spesso legate ai cambiamenti nella percezione di sé, degli altri e del mondo. Un aspetto da non trascurare è la presenza, in cinque pazienti, di pensieri suicidari nella fase prodromica.

I sintomi fisici riguardavano principalmente il cibo e il sonno. Nello specifico, veniva riportato sia dagli informatori che dai pazienti un ridotto appetito, con scarsa assunzione di cibo e conseguente perdita di peso. I disturbi del sonno erano presenti in tutti i 21 esaminati, con differenti manifestazioni: dieci di loro riportavano un sonno ridotto, cinque alterazioni con inversione del ritmo sonno-veglia, e i restanti sei presentavano ipersonnia.

I cambiamenti cognitivi, riportati da 15 soggetti, includevano distraibilità, difficoltà nel mantenimento dell'attenzione, della concentrazione e disturbi della memoria. Anche il blocco del pensiero è emerso in 5 pazienti.

I cambiamenti nella percezione non comprendevano fenomeni allucinatori, che definiscono la psicosi franca, ma piuttosto alterazioni percettive di più lieve entità, che venivano spesso descritte solo dai pazienti e non dagli informatori. Queste alterazioni erano più frequentemente relative ad udito, olfatto e percezione del tempo, con un generale aumento di intensità di tutti i sensi.

Senso di confusione, perplessità e smarrimento, spesso accompagnati da cambiamenti nella percezione di sé, degli altri e del mondo, si presentavano generalmente nella fase finale del prodromo, appena prima dell'episodio franco. Queste sensazioni venivano riportate solo dai pazienti; infatti, solo 3 informatori dei 14 pazienti che avevano esperito tali percezioni, avevano notato questi cambiamenti.

Le modificazioni comportamentali comprendevano ritiro sociale, deterioramento del ruolo sociale e uso di sostanze. Il ritiro, così come il deterioramento del ruolo sociale,

veniva spiegato dai pazienti in diversi modi. Alcuni consideravano il ritiro sociale come una conseguenza della depressione, altri dell'irritabilità, altri ancora trovavano spiegazione nell'ansia sociale. Vi erano poi alcuni pazienti che non erano in grado di dare una spiegazione per il loro comportamento introverso. La compromissione del ruolo sociale veniva anch'essa spiegata tramite l'irritabilità che provocava un deterioramento significativo del funzionamento, ma anche da una perdita di interesse verso quelle attività che definivano il ruolo, altri ancora la associavano ad un crescente affaticamento e manifestazione di sintomi fisici che gli impedivano di rispettare gli impegni e i doveri sociali.

L'uso di sostanze veniva riportato da 13 pazienti, soprattutto relativo ad alcol e droghe illecite di diversa natura o ad entrambe. Di questi, 4 hanno riportato un aumento nel consumo di sostanze durante il periodo prodromico. Questo aumento veniva attribuito a comportamenti di autocura, volti a diminuire lo stato ansioso (Yung & McGorry, 1996a).

Osservando l'evoluzione della concettualizzazione della fase prodromica, si nota come i vari autori si siano divisi in due diverse scuole di pensiero. Il primo modello, adottato dalla maggior parte degli autori (tra cui ricordiamo Cameron, Meares, Kubie, Stein, Bowers, Donlon, Blacker, Docherty, Herz, Melville, Cutting, Heinrichs e Carpenter), vede il prodromo come una sequenza di sintomi che va dai primi cambiamenti aspecifici di tipo nevrotico, passando da sintomi specifici prepsicotici fino ad arrivare alla psicosi franca (Yung & McGorry, 1996a).

Secondo Cameron erano due i modelli di cambiamenti aspecifici, il primo definito "cambiamenti di ipofunzione" e caratterizzato da ritiro sociale e comportamento solitario, il secondo denominato "cambiamenti di iperfunzione" e contraddistinto da nervosismo, irrequietezza, tensione, disagio e ansia. Entrambi i gruppi di sintomi aspecifici potevano presentarsi e perdurare per settimane e/o anni prima dell'insorgenza dei sintomi prepsicotici. Questi ultimi rappresentavano per Cameron forme attenuate di veri e propri sintomi psicotici (Cameron, 1938).

Il secondo modello, abbracciato da Chapman (1966), considerava una differente sequenza sintomatologica. Secondo l'autore, i primi cambiamenti erano di tipo specifico,

seguiti da sintomi nevrotici, concepiti come reazione secondaria ai sintomi specifici, e precedenti la psicosi franca.

All'interno della sintomatologia specifica precoce McGhie and Chapman (1961), avevano incluso: disturbi dell'attenzione, della percezione, della funzione motoria, nella produzione del linguaggio e fenomeni di blocco. Per quanto riguarda i disturbi dell'attenzione, l'anomalia principale consisteva nell'incapacità dei pazienti di filtrare gli stimoli irrilevanti, producendo così un sovraccarico di informazioni e un elevato livello di distraibilità. I disturbi della percezione, direttamente collegati a quelli che coinvolgono l'attenzione, comprendevano anomalie intermittenti nella percezione visiva, e nell'incapacità dei pazienti di percepire gli oggetti come un tutto. Secondari al disturbo dell'attenzione selettiva erano anche i disturbi nella produzione e nella comprensione del discorso. Le difficoltà motorie erano, invece, conseguenti sia alle anomalie attentive che a quelle percettive, e includevano la perdita dei movimenti spontanei e di coordinazione. Infine, gli autori identificavano con fenomeni di blocco tutte quelle interruzioni improvvise dell'attenzione, del pensiero, della percezione, della memoria, della parola e della motricità.

Sebbene la letteratura presente sia ridotta rispetto a quella relativa alle psicosi non affettive, occorre affrontare brevemente la questione del prodromo nelle psicosi affettive.

Per quanto riguarda il disturbo bipolare, sin dalle prime teorizzazioni di Kraepelin, la mania è sempre stata concepita come un disturbo di insorgenza acuta, con un esordio improvviso e, di conseguenza, con un prodromo molto breve. A conferma di questo dato si può citare lo studio di Carlson e Goodwin (1973), i quali analizzarono in modo retrospettivo la progressione dei sintomi durante gli episodi maniacali in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare. Gli autori notarono che essi attraversavano diverse fasi prima della manifestazione dell'episodio acuto. In particolare, le fasi iniziali erano caratterizzate da un maggior livello di attività, aumento dell'eloquio e della sua velocità, irritabilità e labilità dell'umore. Anche il contenuto del pensiero appariva differente in queste fasi, spesso connotato da temi sessuali o religiosi abbastanza comuni. Da questo studio l'esordio veniva descritto come acuto, con un tasso di progressione da normale a psicotico compreso tra ore e pochi giorni (Carlson & Goodwin, 1973).

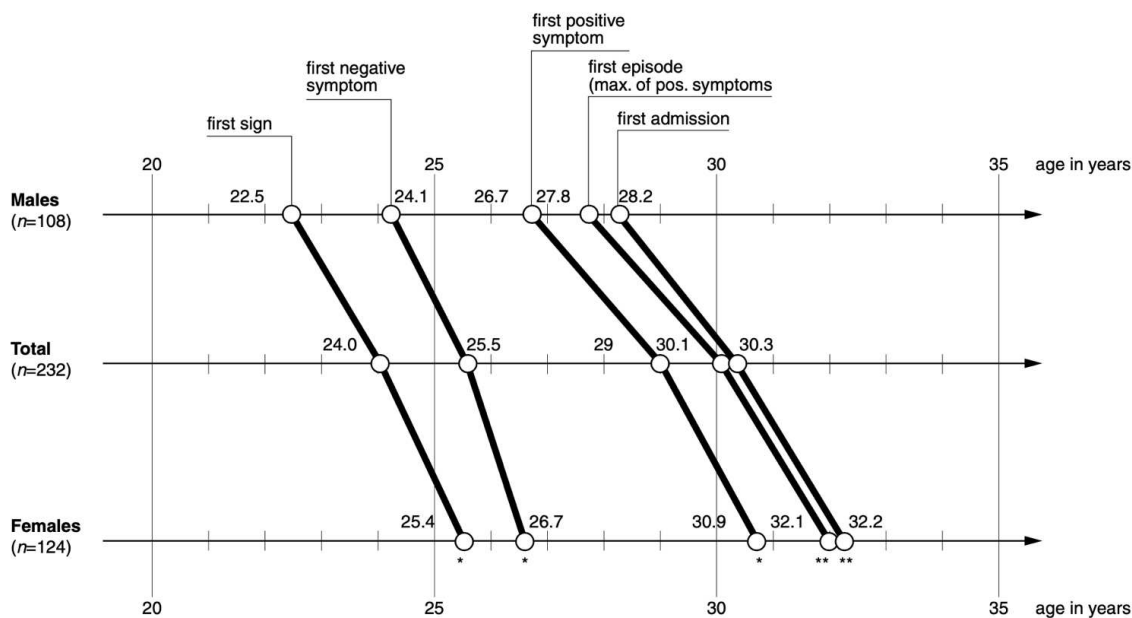
Da uno studio successivo che analizzava in modo retrospettivo i sintomi prodromici degli episodi bipolari, sia depressivi che maniacali, è emerso come i prodromi maniacali siano significativamente più lunghi dei prodromi depressivi, rispettivamente con medie di 20.50 e 10.96 giorni (Molnar et al., 1988).

Per quanto concerne la depressione unipolare, Hays (1964) ha studiato i sintomi prodromici di pazienti con depressione endogena tramite l'analisi retrospettiva delle note sui casi. L'autore individuò quattro modelli di insorgenza: improvviso, graduale, nevrotico e fluttuante, che si distinguevano per una diversa durata del prodromo. I pazienti che presentavano il modello di insorgenza improvviso si caratterizzavano per un prodromo molto breve, di poche settimane o meno, con caratteristiche melanconiche, una buona risposta al trattamento e spesso familiarità per i disturbi affettivi. L'insorgenza graduale era, invece, caratterizzata da un prodromo di diversi mesi. L'esordio nevrotico veniva manifestato da quei pazienti che prima di sperimentare un episodio depressivo con sintomi psicotici presentavano stati d'ansia che apparivano come centrali, senza evidenza di depressione. Ed infine vi erano i casi con insorgenza fluttuante, caratterizzati da sintomi marcatamente fluttuanti a livello di gravità (Hays, 1964).

Attraverso il suo celebre studio *ABC Schizophrenic Study (Age, Beginning, Course)*, l'autore tedesco Heinz Häfner propose un modello orientato all'identificazione e alla suddivisione delle prime fasi della malattia psicotica. Egli identificò due fasi prodromiche, la prima contraddistinta da tre stadi principali: (1) la comparsa dei primi segni di malattia, al cui interno erano inclusi sintomi come irrequietezza, depressione, ansia, preoccupazione e ritiro sociale; (2) l'insorgenza dei primi sintomi negativi, come il declino di alcune abilità o aree di funzionamento, appiattimento emotivo, difficoltà di concentrazione, assenza di iniziativa e piacere, povertà di linguaggio e di comunicazione; ed infine, (3) l'insorgenza dei primi sintomi positivi, quali deliri, allucinazioni e disturbi del pensiero. La seconda fase, denominata fase prepsicotica, era invece costituita da due stadi: l'insorgenza del primo episodio psicotico, inteso come la prima manifestazione acuta dei sintomi psicotici ed il primo ricovero ospedaliero, o primo contatto con i servizi di salute mentale (Häfner & Maurer, 2000).

A ciascuno di questi stadi corrispondono differenti età medie di insorgenza. Dallo studio ABC emerse come l'intervallo di tempo intercorso tra la comparsa dei primi segni

aspecifici di malattia e il primo episodio di psicosi acuta si attestasse intorno ai 5 anni (Häfner et al., 1998). Un ulteriore dato emerso da questo studio, chiaramente illustrato in Figura 1, riguarda la differenza nell'età media di insorgenza dei vari stadi tra i due sessi. L'autore rilevò che il sesso femminile si ammalava in media da 3 a 5 anni più tardi rispetto al sesso maschile.



**Figura 1.** Età media di uomini e donne (n=232) di presentazione del primo segno di schizofrenia, dei primi sintomi negativi e positivi, del culmine del primo episodio e del primo ricovero. \*p<0.05; \*\*p<0.001 Fonte: Häfner & Maurer (2000).

Questo fenomeno è stato spiegato da Häfner e colleghi tramite l'interazione di diverse variabili sociali, come le differenze nei ruoli sociali dei due sessi, e biologiche, quali l'effetto protettivo operato dagli estrogeni in relazione alla vulnerabilità agli episodi psicotici (Häfner et al., 2003). Lo slittamento in avanti dell'età di esordio per il sesso femminile provoca alcune conseguenze sul decorso della malattia, determinando un esito tendenzialmente più favorevole.

Questo ultimo dato non stupisce davanti alla considerevole mole di studi che attribuisce all'età di insorgenza un importante valore predittivo rispetto al decorso e all'esito dei disturbi psicotici. L'esordio precoce, prima dei 18 anni, è associato ad una forma più cronica della malattia e alla presenza di *deficit* cognitivi più gravi. La particolare correlazione tra età di insorgenza e prognosi sfavorevole emerge dall'intreccio di variabili biologiche, che includono sia particolari meccanismi neurobiologici che

appaiono maggiormente disfunzionali nei casi ad esordio molto precoce, e variabili psicosociali. Infatti, la mancata acquisizione di abilità strumentali e relazionali, che normalmente avviene non prima dei 20 anni, rende molto più compromesso il funzionamento psicosociale del paziente, così come rende più complessa l'acquisizione successiva delle stesse (Cocchi & Meneghelli, 2012).

### **2.3 Sintomatologia**

Il primo episodio psicotico (FEP: *First Episode Psychosis*) riguarda la prima manifestazione franca dei sintomi psicotici. Le allucinazioni e i deliri, che caratterizzano questa fase, causano notevole angoscia e ansia, il paziente ha difficoltà nel dare un senso all'esperienza che sta vivendo, e questo può portare a confusione, paura e ad un senso di perdita di controllo di sé e dell'ambiente.

La sintomatologia dello scompenso psicotico coinvolge diversi sintomi, la loro manifestazione varia in base ai casi e alle diverse condizioni psicopatologiche. Per una più chiara esposizione verranno di seguito analizzate tre categorie sintomatologiche tipiche della malattia psicotica: sintomi positivi, sintomi disorganizzati e sintomi negativi.

I sintomi positivi sono quelli che maggiormente distorcono il normale funzionamento dei pazienti: all'interno di questa categoria troviamo deliri e allucinazioni.

Il delirio può essere definito come un'alterazione patologica del contenuto del pensiero. Si tratta di idee false, non criticabili, convinzioni non riferibili al retroterra educativo, culturale o sociale del paziente, sostenute con straordinaria convinzione e certezza soggettiva. Dal punto di vista soggettivo o fenomenologico, è indistinguibile da una convinzione vera. La persona che mantiene questa credenza la sostiene con la stessa convinzione ed intensità con cui sostiene altre idee non deliranti su sé stessa, o come chiunque altro sostiene in modo deciso proprie idee non-deliranti. I deliri rappresentano per l'ideazione quello che l'allucinazione è per la percezione. Vengono considerati bizzarri quando risultano poco plausibili e non derivano dalle normali esperienze di vita quotidiana (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

I deliri ricorrono in più della metà delle persone con schizofrenia, ma sono frequenti anche in pazienti che presentano altre diagnosi, soprattutto disturbo bipolare, disturbo

depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche e disturbo delirante. Il contenuto dei deliri può comprendere una grande varietà di temi: persecutori, di riferimento, di controllo, di gelosia, erotici, religiosi, di grandezza e somatici. La forma più comune è di certo quella persecutoria, descritta nel 65% dei pazienti con schizofrenia (Kring et al., 2017). Tale delirio è caratterizzato dalla costante percezione di essere minacciati, inseguiti, ingannati, spiati o messi in ridicolo da una o più persone. Di grande rilevanza clinica sono anche i deliri di controllo, i quali esprimono una perdita di controllo sulla mente e/o sul corpo. All'interno di questa categoria rientrano alcuni di quei sintomi definiti "di primo rango" da Kurt Schneider tra cui: furto, inserzione, trasmissione del pensiero (Lingiardi & Gazzillo, 2014).

Le allucinazioni, definite anche "percezioni senza oggetto", sono percezioni distorte vissute in modo particolarmente vivido dall'individuo e al di fuori del suo controllo volontario. Le allucinazioni possono alterare la percezione a carico di ogni organo sensoriale e, nonostante si tratti di un sintomo sensoriale tipico dei disturbi psicotici, anche le allucinazioni si possono riscontrare in altre patologie, come ad esempio nei disturbi depressivi con caratteristiche psicotiche, e nei disturbi correlati all'uso di sostanze e di *addiction* (Lingiardi & Gazzillo, 2014). Le allucinazioni possono verificarsi con o senza comprensione della loro natura allucinatoria. L'assenza di *insight* in un'allucinazione la definisce come un sintomo psicotico.

Le allucinazioni più frequenti sono quelle di tipo uditivo, che si manifestano sotto forma di "voci"; il paziente può sentire l'eco dei suoi pensieri, singole voci che commentano, ordinano, criticano, minacciano o, ancora, più voci che dialogano tra loro. Più raramente, si possono osservare allucinazioni visive, olfattive e tattili, che sono più frequentemente associate a condizione organiche (Sanavio, 2016).

La categoria dei sintomi disorganizzati può essere suddivisa in due macro categorie: quella del pensiero o eloquio disorganizzato, caratterizzata da alterazioni della forma del pensiero e del modo di organizzarlo ed esprimerlo verbalmente, che si possono concretizzare in fenomeni come deragliamento, allentamento dei nessi associativi, fuga o rallentamento delle idee e tangenzialità; e quella del comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale, caratterizzato da alterazioni del movimento che possono manifestarsi in diversi modi, passando dalla catatonìa all'agitazione. I



pazienti che presentano comportamento disorganizzato sembrano perdere la capacità di gestire il proprio comportamento e di renderlo conforme agli *standard* collettivi (Kring et al., 2017).

All'interno del DSM-5 (APA, 2013) è prevista la catonia come manifestazione del comportamento disorganizzato. Le persone che presentano questo sintomo manifestano una marcata diminuzione della reattività all'ambiente, che può spaziare dal negativismo alla *flexibilitas cerea*, dal mutismo e *stupor* all'eccitamento catatonico. Sono inclusi in questa categoria anche i movimenti stereotipati, lo sguardo fisso, l'ecoprassia e l'ecolalia (Kring et al., 2017).

I sintomi negativi corrispondenti all'attuale denominazione hanno fatto il loro ingresso nella letteratura scientifica grazie al lavoro di Tim Crow (1985). Questa gamma di sintomi consiste in *deficit* comportamentali, e rappresenta una sostanziale, benché probabilmente solo apparente, insensibilità emotiva che si manifesta come riduzione dell'espressione emotiva, abulia, alogia, anedonia e asocialità (Lingiardi & Gazzillo, 2014). Questi sintomi tendono a mantenersi e perdurare oltre la fase acuta, e hanno importanti effetti sulla prognosi. Infatti, la presenza di molti sintomi negativi rappresenta un fattore significativamente correlato ad una scarsa qualità di vita (Kring et al., 2017). L'insieme di questi sintomi dà luogo ad un quadro clinico caratterizzato da appiattimento affettivo, scarso interesse per ciò che accade nel mondo circostante, assorbimento nelle proprie allucinazioni e nei propri pensieri, indifferenza e distacco dalla realtà esterna.

Sebbene siano questi i *cluster* sintomatologici che caratterizzano maggiormente l'esordio psicotico, gli individui che si trovano ad affrontare tale esperienza presentano frequentemente altri sintomi. Essi includono sintomi cognitivi, quali disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della memoria e delle funzioni esecutive, come ad esempio, difficoltà nella pianificazione, nell'organizzazione e inibizione comportamentale. Anche i cambiamenti d'umore sono frequenti: la persona può essere insolitamente eccitata, depressa o ansiosa. L'abuso di sostanze, i disturbi del sonno e una più generale compromissione del funzionamento sono tipici di questa fase acuta. Da non sottovalutare sono, infine, i pensieri e i comportamenti suicidari, che spesso accompagnano questi pazienti, e che è fondamentale discutere e approfondire durante i colloqui (Bromley et al., 2015).

## 2.4 Possibili diagnosi

Dopo aver descritto la sintomatologia psicotica caratteristica della fase acuta della malattia, occorre ora approfondire le possibili patologie alle quali si associano i sintomi analizzati. A questo proposito si nota come la psicosi venga descritta in molteplici disturbi psichiatrici all'interno del DSM-5 (APA, 2013). Infatti, sebbene la psicosi caratterizzi in modo peculiare i disturbi dello spettro della schizofrenia (schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo delirante, disturbo schizofreniforme e disturbo psicotico breve), si presenta anche in altre condizioni patologiche. In particolare, può verificarsi durante un episodio maniacale o depressivo di un disturbo bipolare, ma anche durante un episodio depressivo maggiore associato ad una depressione unipolare con caratteristiche psicotiche (Arciniegas, 2015). Di seguito verranno brevemente descritte le principali caratteristiche dei vari disturbi sopracitati.

### *Schizofrenia*

Seguendo la classificazione propria del DSM-5, la schizofrenia viene descritta come una patologia caratterizzata dalla presenza di due o più sintomi psicotici: deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico e sintomi negativi, dei quali almeno uno deve essere deliri, allucinazioni o eloquio disorganizzato. I sintomi devono perdurare per almeno sei mesi, con una fase acuta variabile di un mese, e devono essere associati ad una compromissione del funzionamento in una o più aree della vita del paziente.

Le modifiche relative ai criteri diagnostici, apportate con il DSM-5, prevedono la presenza di 7 specificatori, da utilizzare ad un anno dalla diagnosi, relativi al decorso della malattia, lo specificatore per la catatonìa e quello per la gravità attuale del disturbo.

I pazienti che ricevono questa diagnosi riportano spesso un'affettività appiattita e inadeguata, umore disforico, sintomi ansiosi, sintomi di *acting out*, difficoltà nel mantenere un equilibrio nei ritmi sonno/veglia e un mancato interesse o rifiuto per il cibo. I *deficit* cognitivi sono tipici di questa condizione, e coinvolgono disturbi della memoria dichiarativa e di lavoro, e delle funzioni esecutive come quelle linguistiche. L'assenza di *insight*, e quindi di consapevolezza di malattia, è centrale nella schizofrenia, e rappresenta il fattore predittivo più comune di una non aderenza al trattamento (APA, 2013).

### ***Disturbo psicotico breve***

Questo disturbo è caratterizzato dalla presenza di almeno uno tra i seguenti sintomi: deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato e comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico; i sintomi negativi non sono inclusi. L'esordio è solitamente improvviso, e viene definito come un cambiamento da uno stato non psicotico ad uno chiaramente psicotico entro 2 settimane, di solito in assenza di prodromo. La manifestazione della sintomatologia acuta deve perdurare per almeno 1 giorno, ma meno di un mese, al termine della quale il paziente ritorna al funzionamento premorbo.

Il DSM-5 richiede al clinico di specificare se il disturbo si presenta con o senza marcati fattori di stress, oppure con esordio *post-partum*. Inoltre, sono presenti lo specificatore per la catonia e quello per la gravità attuale del disturbo (APA, 2013).

### ***Disturbo delirante***

La caratteristica principale di questo disturbo è la presenza di uno o più deliri della durata di almeno 1 mese in assenza di allucinazioni preminenti. Se presenti, le allucinazioni devono essere associate al tema delirante.

Oltre allo specificatore relativo alla gravità attuale del disturbo, e a quello relativo al decorso del disturbo, occorre specificare se il delirio presenta un contenuto bizzarro e anche il contenuto del delirio (erotomanico, di grandezza, di gelosia, di persecuzione, somatico, misto e senza specificazione) (APA, 2013).

### ***Disturbo schizofreniforme***

Il disturbo schizofreniforme prende posto all'interno dello spettro a metà tra schizofrenia e disturbo psicotico breve. Per fare diagnosi sono necessari almeno due sintomi psicotici, tra: deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico e sintomi negativi (di cui uno deve rientrare tra i primi tre), che devono perdurare per almeno un mese, ma meno di 6. Rispetto alla schizofrenia, il disturbo schizofreniforme presenta una durata inferiore a 6 mesi, e un livello di compromissione funzionale più ridotto.

Sono esclusi i sintomi affettivi relativi ad episodi depressivi o maniacali, che andrebbero a identificare un disturbo schizoaffettivo: nel caso si presentino durante la fase attiva, devono perdurare per un periodo breve e ridotto rispetto ai sintomi psicotici.

Gli specificatori per questo disturbo includono quelli relativi alle caratteristiche prognostiche (favorevoli o meno), quello per la catatonìa e per la gravità attuale del disturbo (APA, 2013).

### ***Disturbo schizoaffettivo***

La descrizione del disturbo schizoaffettivo ha creato un ampio dibattito nella comunità scientifica. Alcuni autori lo considerano una variante della schizofrenia in cui i sintomi dell'umore sono particolarmente prominenti, altri come un disturbo dell'umore dove i sintomi psicotici associati non si risolvono completamente.

I criteri diagnostici prevedono un periodo ininterrotto di malattia caratterizzato dalla compresenza di sintomi psicotici ed episodi dell'umore, depressivi o maniacali. I deliri e le allucinazioni devono manifestarsi per un periodo di almeno 2 settimane, in assenza di un episodio depressivo o maniacale.

Oltre agli specificatori tipici dello spettro (valutazione della gravità attuale del disturbo, catatonìa e decorso della malattia), viene richiesto al clinico di specificare la tipologia di episodio dell'umore depressivo o maniacale (APA, 2013).

### ***Disturbo psicotico indotto da sostanze***

Il disturbo psicotico indotto da sostanze è caratterizzato dalla presenza di deliri e/o allucinazioni che si considerano dovuti agli effetti fisiologici di una sostanza o di un farmaco, in assenza di *delirium*. Questo disturbo si discosta dai disturbi psicotici primari per diversi fattori, tra cui insorgenza e decorso. Il disturbo insorge solitamente durante o subito dopo l'assunzione della sostanza, ma anche in seguito all'intossicazione o all'astinenza dalla sostanza. I sintomi possono perdurare per settimane e continuare in parallelo al periodo di uso di sostanze o farmaci. Per porre diagnosi occorre specificare se l'esordio si sia verificato durante l'intossicazione o l'astinenza e la gravità attuale del disturbo (APA, 2013).

Per una più approfondita trattazione del disturbo indotto da sostanze e del più generale rapporto tra sostanze e psicosi, si rimanda al capitolo successivo.

### ***Disturbo bipolare I***

Il disturbo bipolare I deriva dalla malattia maniaco-depressiva descritta da Kraepelin, ed è definito dalla presenza di almeno un episodio maniacale e, nonostante non sia richiesto un episodio depressivo per porre diagnosi, la letteratura conferma che la maggior

parte dei pazienti con questa diagnosi sperimenterà almeno un episodio depressivo maggiore durante la propria vita.

L'episodio maniacale è definito da un periodo di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile, e dall'aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia. La durata minima richiesta è di una settimana, a meno che non sia richiesta l'ospedalizzazione (in questo caso qualsiasi durata è valida).

Per soddisfare i criteri per un episodio maniacale è necessario che almeno 3 dei seguenti sintomi siano presenti, oppure, nel caso in cui l'umore sia irritabile, devono esserne presenti almeno 4: (1) autostima ipertrofica o grandiosità; (2) diminuito bisogno di sonno; (3) maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare; (4) fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente; (5) distraibilità; (6) aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria; (7) eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose.

Il disturbo bipolare I esordisce solitamente durante l'adolescenza, nel primo ventennio o al massimo trentennio di vita, solitamente con un episodio depressivo. L'esordio maniacale varia da caso a caso, ma spesso è preceduto da sintomi prodromici, in particolare riduzione del sonno notturno ed aumento dell'energia. I sintomi psicotici, come deliri e allucinazioni, sono frequenti durante gli episodi maniacali, e si verificano nel 75% dei casi (Carvalho et al., 2020).

### ***Disturbo depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche***

Il disturbo è definito da uno o più episodi depressivi maggiori, e dall'assenza di mania e ipomania per tutta la vita. Per soddisfare i criteri per un episodio depressivo maggiore è necessario che cinque di nove sintomi siano presenti durante lo stesso periodo di 2 settimane.

I nove sintomi dell'episodio depressivo maggiore sono: (1) umore depresso per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno; (2) marcata diminuzione dell'interesse o del piacere che si prova nel fare quasi tutte o tutte le attività per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno; (3) alterazione del peso o dell'appetito sia in senso diminutivo che in senso di aumento (variazione del 5% del peso in un mese); (4) insonnia o ipersonnia; (5) presenza di agitazione psicomotoria o rallentamento psicomotorio; (6) diminuzione del livello di energia e grande affaticabilità; (7) sentimenti e vissuti di non

valere abbastanza o di sentirsi inadeguati o vissuti di colpa; (8) difficoltà nella concentrazione e nel pensare o nel prendere decisioni; (9) pensieri ricorrenti di morte.

L'episodio depressivo può presentare un'intensità molto variabile, da forme più lievi di compromissione del funzionamento fino ad episodi di elevata gravità, in cui il paziente giunge a perdere il contatto con la realtà e può sviluppare veri e propri sintomi psicotici, tipicamente deliri di contenuto congruo all'umore, come deliri di colpa, di morte o di rovina, e solo raramente incongrui, come quelli di tipo persecutorio; i fenomeni allucinatori, invece, non sono frequenti, e per lo più sono di tipo uditivo a contenuto denigratorio.

### CAPITOLO 3 – USO DI SOSTANZE

Nel seguente capitolo verranno affrontati due temi estremamente rilevanti per la valutazione clinica di un quadro psicotico all'esordio: l'abuso di sostanze come disturbo secondario al disturbo psichiatrico, e il disturbo da uso di sostanze come patologia primaria rispetto a quella psichiatrica.

Tutte le sostanze d'abuso possono potenzialmente condurre ad un disturbo psicotico, ma la sintomatologia psicotica può esprimersi in diversi modi: si può, infatti, presentare come un'intossicazione che mima una psicosi funzionale, oppure come psicosi indotta da sostanze. L'*intossicazione che mima una psicosi* può protrarsi per diversi giorni e dipende dall'effetto farmacologico della sostanza usata, generalmente stimolanti o cannabinoidi. La *psicosi indotta da sostanze*, invece, è caratterizzata dalla presenza dei sintomi non solo durante l'intossicazione da sostanza, ma anche dopo la sospensione della stessa. Inoltre, l'abuso di sostanze può causare allucinazioni croniche, come nel caso delle allucinazioni alcoliche e nei *flashback* da LSD e cannabis, che perdurano anche dopo lunghi periodi di astinenza. Infine, negli individui a rischio e maggiormente vulnerabili, l'impiego di sostanze potrebbe far emergere una patologia psicotica preesistente o facilitarne l'espressione sintomatologica (Popolo et al., 2013).

Il problema dell'abuso di sostanze è uno delle comorbilità più comuni nel primo episodio psicotico; la prevalenza di tale comorbilità è stata ben documentata dagli studi di Wüsthoff e colleghi (2011) e Drake e colleghi (2011), con percentuali che variano dal 40% al 60%. Tale co-occorrenza è stata associata ad una minore efficacia dell'intervento terapeutico, una minore aderenza ai farmaci e, di conseguenza, ad un peggioramento del decorso della malattia (Addington & Addington, 1998). In definitiva, appare evidente come l'uso di sostanze in soggetti con disturbi dello spettro psicotico sia molto frequente. I pazienti psicotici, infatti, presentano un rischio di sviluppare disturbi da abuso di sostanze cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Cantwell et al., 1999).

L'effetto negativo dell'abuso di sostanze in questi individui risulta essere associato ad una modificazione dell'espressione sintomatologica, con sintomi positivi più gravi e comportamenti antisociali; la manifestazione dei sintomi negativi resta, invece, immutata. Inoltre, la gravità e la frequenza dei sintomi positivi sembrano essere correlati alla gravità

della dipendenza, aumentando in modo esponenziale in casi di dipendenza grave (Smith et al., 2009). Modificando il decorso della malattia, i cambiamenti indotti dall'uso di sostanze producono di frequente un maggior numero di ricoveri, ma anche una ridotta aderenza al trattamento, favorendo un aumento delle ricadute e un conseguente peggioramento a livello sociale.

Nel caso specifico dei pazienti che presentano diagnosi di schizofrenia, l'abuso di sostanze può precedere (28%) o verificarsi entro un mese (35%) dalla manifestazione dei primi segni della malattia, e si associa all'anticipazione dell'età di esordio. Da uno studio di Hambrecht e Häfner (1996) si evince che i primi segni e sintomi di malattia compaiono circa 6-8 anni prima rispetto ai pazienti psicotici che non presentano questa comorbilità; nello specifico, i pazienti che presentano abuso alcolico manifestano gli stessi segni di malattia 1-4 anni prima rispetto a coloro i quali non presentano problemi di abuso. Nello stesso studio gli autori hanno indagato la relazione tra uso di sostanze ed esordio dei sintomi psicotici, valutando il periodo di insorgenza dei due disturbi a seconda della tipologia di abuso. Nello specifico, l'abuso di alcol seguiva il primo segno di schizofrenia, ma precedeva il primo sintomo positivo. Per quanto riguardava la relazione tra il decorso temporale dell'abuso di sostanze e la malattia, i soggetti si distribuivano come di seguito: un terzo presentava un problema di abuso precedente all'esordio schizofrenico da almeno un anno; un terzo manifestava nello stesso mese i primi segni di schizofrenia e di abuso, e, infine, un terzo dei pazienti iniziava ad abusare di sostanze dopo il primo segno di schizofrenia.

Davanti ad un quadro di comorbilità così preponderante, gli autori si sono chiesti cosa spinga i pazienti psicotici a fare uso di sostanze psicotrope. In particolare, Asher e Gask (2010) attraverso l'analisi qualitativa di 17 pazienti che presentavano diagnosi di schizofrenia con uso di sostanze in comorbilità, hanno individuato 5 fattori che inducono gli individui a continuare ad utilizzare tali sostanze. Il primo fattore identificato vedeva le sostanze come strumento per la definizione della propria identità (1): il comportamento tossicomane veniva spesso acquisito in gioventù, esperito come attività sociale, forniva un forte senso identitario ed una maggiore autostima legata alla padronanza della sostanza. L'uso di sostanze offriva, inoltre, un forte senso di appartenenza al gruppo dei pari (2). Per quasi tutti i soggetti intervistati l'inizio dell'uso di sostanze rappresentava un



rito di passaggio, l'ingresso in una comunità. Un terzo fattore faceva riferimento ai sentimenti di disperazione (3), spesso associati alle relazioni con i pari, i partner, la famiglia, all'accettazione da parte della società e alle prospettive lavorative che spingevano i pazienti a fare uso di sostanze per sedare tali emozioni. Le credenze erranee sui sintomi psicotici e sull'efficacia delle droghe nel modificarli (4) rappresentavano un quarto fattore. La maggior parte degli schizofrenici riferiva convinzioni erranee rispetto al significato di determinati termini o sintomi psicotici, che non avevano nulla a che vedere con le definizioni dei manuali diagnostici. Dodici dei diciassette intervistati rifiutavano l'idea che le sostanze potessero avere un impatto negativo sulla gravità dei sintomi positivi: tali opinioni si basavano sul fatto che, spesso, le voci venivano considerate come reali ed esterne a sé. Infine, il quinto fattore identificato riguardava il considerare l'uso di droghe come equivalente all'assunzione di farmaci psicotropi (5). Infatti, molti dei pazienti analizzati riferivano che i farmaci prescritti fossero, per molti aspetti, equivalenti alle sostanze illecite e che potessero sostituirli o quantomeno migliorarne l'efficacia terapeutica. Gli effetti collaterali causati dai farmaci rappresentavano una comune fonte di insoddisfazione, che portava i soggetti a fare uso di sostanze proprio per limitarli.

Alcuni studi epidemiologici sostengono che, nella maggior parte dei casi, la sostanza agirebbe come fattore facilitante rispetto l'esordio di un disturbo mentale; in altri casi l'uso di sostanze avverrebbe, invece, dopo l'insorgenza della malattia psichiatrica, con lo scopo di *self-medication*. All'interno del DSM 5 è presente un intero capitolo dedicato ai "Disturbi correlati a sostanze e disturbi da *addiction*", con un paragrafo riservato ai disturbi indotti dall'uso di sostanze o conseguenti ad un quadro di intossicazione/astinenza. Il DSM 5 propone una distinzione teorica chiara, difficilmente operabile nella pratica clinica, tra disturbo psicotico indipendente, come sono disturbo bipolare e schizofrenia, e sindromi indotte da sostanze, come deliri e demenza, in cui i sintomi psicotici sono di durata più breve, e risolvibili con una prolungata astinenza.

### **3.1 Disturbo psicotico primario con disturbo da uso di sostanze secondario**

In questo caso, come confermato dagli studi epistemologici di Aharonovich e colleghi (2001) e di Phillips e Johnson (2001), la scelta e l'uso delle sostanze appaiono secondarie ad un quadro di psicosi. La sostanza viene utilizzata come rimedio al disagio psicologico

esperito. Spesso, infatti, i pazienti psicotici ricorrono alle sostanze come *self-medication*, nel tentativo di fronteggiare e/o alleviare il disagio psichico: per sedare angosce psicotiche, vuoto depressivo, sintomi negativi come abulia e anedonia, sintomi positivi (allucinazioni e deliri), per annullare la confusione e la percezione di frammentazione, per incrementare lo stato di euforia e infine per ridurre gli effetti collaterali degli psicofarmaci. Questo è il caso della cocaina, delle amfetamine e in parte della cannabis, che compensano la carenza di dopamina nell'area prefrontale, responsabile dei sintomi negativi, e nell'area nigrostriatale per i sintomi extrapiramidali. Inoltre, bilanciano almeno parzialmente la sedazione e l'ipotensione legate alla terapia neurolettica, portando di fatto ad un peggioramento della sintomatologia positiva a causa dell'iperstimolazione dopaminergica delle regioni mesolimbiche (Julien et al., 2012).

Studiando i profili e i quadri clinici dei pazienti psicotici sono state identificate alcune caratteristiche che rendono alcuni individui maggiormente a rischio di sviluppare un disturbo da uso di sostanze: sono spesso giovani, di sesso maschile, ed entrano in contatto con i servizi di cura territoriali prima degli altri pazienti. Manifestano una sintomatologia psicotica più florida rispetto ai pazienti schizofrenici senza problemi di abuso, e ciò, associato ad una generale incostanza nel trattamento con una bassa compliance, porta di frequente a dosaggi farmacologici più elevati e spesso il ricorso al ricovero (Popolo et al., 2013).

### **3.2 Disturbo da uso di sostanze primario con disturbo psicotico secondario**

Come illustrato ad inizio capitolo, l'uso di sostanze può provocare l'insorgenza di una sintomatologia psichiatrica temporanea o persistente. Cannabis, amfetamina, LSD e cocaina producono sintomi che mimano quelli tipici della schizofrenia. L'uso continuativo di queste sostanze può implicare conseguenze psichiatriche significative, in quanto può causare danni cerebrali irreversibili; tale effetto si riscontra spesso con l'uso di alcool o amfetamine, o in concomitanza di una condotta di poliabuso.

Per poter diagnosticare un disturbo da uso di sostanze come primario rispetto al disturbo psicotico è necessario che l'uso di sostanze sia precedente alla comparsa della sintomatologia psicotica; inoltre, deve essere evidente un nesso causale tra assunzione di

sostanza e manifestazione psicotica, relativamente a dosaggio, frequenza e durata dell'assunzione della stessa.

Nella pratica clinica, davanti ad un giovane che manifesta per la prima volta sintomi psicotici, risulta complesso riuscire a distinguere un disturbo indotto da sostanze da un disturbo psicotico primario. Appaiono quindi utili alcuni indicatori che possono aiutare il clinico per tentare una diagnosi differenziale: tra questi, i dati anamnestici, come informazioni su una precedente storia di abuso di sostanze, o che comunque aiutino a costruire un quadro della personalità premorbosa, ma anche le informazioni fornite dai familiari, risultano estremamente importanti. Rispetto ai criteri clinici, invece, è suggestiva di un quadro di intossicazione la presenza di sintomi positivi floridi, come stati allucinatori di tipo visivo, resistenti al trattamento farmacologico (Popolo et al., 2013).

Nonostante la comunità scientifica si sia ampiamente dedicata allo studio della relazione che intercorre tra abuso di sostanze e psicosi, non è ancora stato possibile giungere ad una conclusione chiara: risulta quindi ancora valido il modello di diatesi-esposizione proposto da Post (1975). Secondo tale modello, l'esposizione a elevate quantità di sostanze può portare all'insorgenza di una psicosi in un individuo non suscettibile; al contrario, in una persona a rischio, biologicamente predisposta e vulnerabile, invece, sarebbero necessarie solo minime dosi per contribuire all'insorgenza di un disturbo psicotico.

### **3.3 Sostanze**

Verranno ora analizzate nello specifico quelle sostanze che si sono mostrate maggiormente associate all'insorgenza di psicosi: cannabis, amfetamina, cocaina e allucinogeni.

Studi epistemologici trasversali e prospettici (Gage et al., 2016; Mustonen et al., 2018), nonché evidenze biologiche supportano l'esistenza di una possibile relazione tra l'uso di *cannabinoidi* e lo sviluppo di un disturbo psicotico. Da vari studi è emerso che nei pazienti psicotici, l'uso di cannabinoidi antecedente all'insorgenza della sintomatologia si attesta intorno al 25%; inoltre, l'abuso di cannabis precederebbe di almeno un anno la malattia. Secondo quanto riportato dallo studio olandese del NEMESIS (Hides et al.,

2004) l'uso di cannabis sarebbe predittivo sia dello sviluppo che della gravità dei sintomi psicotici.

La precoce età di inizio della condotta di abuso è significativamente correlata ad un anticipo, fino a 6 anni, dell'età di insorgenza della sintomatologia. Inoltre, molto spesso l'inizio dell'uso della sostanza precede i sintomi psicotici nella maggior parte dei pazienti (Dragt et al., 2011).

Diversi sono stati gli autori che hanno tentato di definire una psicosi da cannabinoide; per alcuni sarebbe caratterizzata da un esordio acuto della sintomatologia, ma da rapida risoluzione entro pochi giorni; per altri, invece, la comparsa dei sintomi psicotici avverrebbe dopo mesi, o anni, di utilizzo, o anche a distanza di tempo dall'interruzione dell'assunzione.

Tra gli individui psicotici che utilizzano abitualmente cannabis, la psicosi può manifestarsi in differenti modi: può assumere aspetti di tipo paranoideo, e in questo caso questi presentano un comportamento bizzarro e violento, ma sono anche maggiormente consapevoli della malattia. In altri casi, può manifestarsi dopo mesi di utilizzo quotidiano, con amnesie, agitazione psicomotoria, delirio megalomane, umore elevato, ridotto bisogno di sonno, assenza di allucinazioni e di *insight*.

Si può affermare che l'uso di cannabis, escludendo i casi di intossicazione acuta, agisce come *stressor* capace di facilitare l'esordio in individui più vulnerabili, o di riattivare i sintomi nei pazienti schizofrenici.

Un'altra categoria di sostanze associata all'insorgenza di psicosi è quella delle *amfetamine*. L'utilizzo costante di queste sostanze può indurre una sintomatologia psicotica duratura, che può ripresentarsi anche dopo un lungo periodo di astinenza. Quella che si manifesta è la cosiddetta psicosi da amfetamine, una sindrome con caratteristiche molto simili alla schizofrenia acuta paranoide, con frequenti stati allucinatori visivi (Popolo et al., 2013).

Nonostante dalla letteratura emerga che la possibilità di sviluppare una psicosi correlata all'uso di *cocaina* sia poco frequente, non mancano gli studi che riportano come negli abusatori abituali di cocaina possa svilupparsi una sintomatologia paranoica

apparentemente indistinguibile da quella schizofrenica, caratterizzata da anedonia, allucinazioni, ideazione paranoide e perdita del controllo degli impulsi. Solitamente, con l'interruzione dell'assunzione della sostanza questa sintomatologia regredisce, ma i deliri possono persistere in presenza di una vulnerabilità psicopatologia preesistente (Satel & Edell, 1991).

Infine, per quanto riguarda le *sostanze allucinogene*, spesso producono alterazioni percettive molto intense relative a spazio, tempo e immagine corporea. L'abuso continuativo di LSD può rappresentare un fattore significativo nello sviluppo di psicosi croniche o ricorrenti in persone prive di una storia di malattia mentale. Può inoltre manifestarsi uno stato, cosiddetto, *Hallucinogen Persisting Perception Disorder* caratterizzato da *flashback* ricorrenti, spesso di natura angosciante e di lunga durata, accompagnati da una sgradevole disforia (Johnson et al., 2008).



## CAPITOLO 4 – PREVENZIONE ED INTERVENTO PRECOCE

### 4.1 La prevenzione

Una persona su due che vive con una diagnosi di schizofrenia non riceve assistenza per la sua condizione, inoltre, solo il 31.3% delle persone con psicosi riceve cure specialistiche per la salute mentale. I tassi di guarigione e la disabilità associata a seguito di un primo episodio psicotico non sono migliorati negli ultimi settant'anni. In aggiunta, i costi nazionali annui per la popolazione schizofrenica variano da 94 milioni a 102 miliardi di dollari in tutto il mondo, e la maggior parte di queste risorse viene spesa in modo inefficiente per l'assistenza all'interno degli ospedali psichiatrici (World Health Organization, 2022).

Questi dati hanno portato la ricerca sull'intervento sulla schizofrenia a focalizzarsi sulla fase prodromica della malattia, in modo da strutturare interventi preventivi quando i sintomi positivi e le compromissioni del funzionamento sono ancora poco radicati e maggiormente reattivi al trattamento.

Il concetto di prevenzione dei disturbi psicotici non è recente; già dall'inizio del Novecento Cameron (1938) e Sullivan (1927) avevano intuito che identificando precocemente la malattia attraverso sintomi prodromici, e trattandola tempestivamente, si potevano prevenire disturbi gravi e limitare il disagio psicologico associato alla psicosi. Anche Bleuler era consapevole dell'esistenza di forme attenuate di schizofrenia, caratterizzate da una sintomatologia assimilabile a quella schizofrenica, ma con intensità e durata inferiori.

L'approccio preventivo ha quindi come obiettivo quello di identificare le psicosi in fasi molto precoci e, attraverso trattamenti fase specifici, modificarne lo sviluppo, le manifestazioni morbose e gli esiti.

La prevenzione primaria mira a ridurre l'incidenza dei sintomi e, in definitiva, dei disturbi mentali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato tre distinte forme di prevenzione: universale, selettiva e indicata. La **prevenzione universale** è rivolta alla popolazione generale, è costituita da interventi aspecifici e favorisce, attraverso tutti quegli interventi volti alla promozione della salute, la prevenzione del rischio di

insorgenza di una patologia, fornendo a tutti gli individui gli strumenti e le informazioni necessarie per far fronte ai problemi associati alla patologia. La *prevenzione selettiva*, invece, comprende interventi rivolti a sottogruppi della popolazione che presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare il disturbo – è importante sottolineare come i soggetti *target* per questo tipo di prevenzione sono comunque asintomatici, sebbene rientrino nella categoria ad alto rischio. Infine, vi è la *prevenzione indicata*, costituita da interventi rivolti a persone che manifestano già una chiara sintomatologia prodromica, o comunque caratteristiche disfunzionali palesi (Fusar-Poli et al., 2017).

Numerosi sono gli studi che sostengono come cure adeguate fornite precocemente a pazienti psicotici possano avere effetti positivi sulla malattia, sia sulla remissione dei sintomi che sul loro sviluppo. Tali interventi consentirebbero un rallentamento dell'evoluzione clinica della malattia, modificando la gravità dei sintomi e limitando il deterioramento delle abilità di adattamento (Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005).

Già nel 1990 Helgason aveva dimostrato che i pazienti che avevano ricevuto trattamenti in fase precoce tendevano ad avere esiti migliori, a differenza delle persone che avevano ricevuto un intervento ritardato, presentavano un maggior numero di ricoveri e necessitavano di cure più intense e prolungate (Helgason, 1990).

Quando si parla di prevenzione nell'ambito della salute mentale, solitamente, si fa riferimento alla prevenzione indicata, rivolta quindi ad individui ad alto rischio di sviluppare un disturbo. Attualmente molti autori considerano la prevenzione indicata quella con le migliori prospettive di successo per i disturbi psicotici in quanto questa si rivolge a persone in fase prodromica, che mostrano chiari segni clinici associati ad un rischio relativamente elevato di transitare verso la psicosi (Popolo et al., 2013).

Sebbene non tutti i pazienti presentino un prodromo, circa l'80-90% degli individui con schizofrenia descrive una varietà di sintomi subacuti e aspecifici nei mesi e negli anni precedenti la psicosi, che comprende: cambiamenti dello stato emotivo, con la comparsa di ansia e depressione; modificazioni del comportamento, con una progressiva tendenza alla chiusura e perdita del precedente funzionamento sociale; sintomi fisici; disturbi del pensiero; cambiamenti nel senso di sé e degli altri (Yung & McGorry, 1996a, 1996b).



La letteratura è unanime nel sostenere che gran parte della disabilità associata alla schizofrenia si sviluppi durante il periodo prodromico, in cui il ritiro sociale e l'emergere di sintomi negativi costituiscono la base su cui successivamente si sviluppa la psicosi: appare, quindi, evidente la necessità di intervenire proprio in questo particolare intervallo temporale.

La fase prodromica può essere considerata in due modi differenti: da un lato, come la prima forma di un disturbo psicotico e, dall'altro, come una sindrome che determina un'aumentata vulnerabilità alla psicosi. Nel primo caso, davanti alla comparsa improvvisa di sintomi prodromici, in assenza di un intervento precoce, alla fase prodromica seguirà inevitabilmente la psicosi. Nel secondo caso, invece, risulta più corretto parlare di *stati mentali a rischio* in quanto, secondo quanto proposto da tale modello, il prodromo in questo caso rappresenterebbe un quadro clinico che si avvicina a quello psicotico, con fattori di vulnerabilità genetici o clinici, ma che non sempre mostra una transizione verso la psicosi florida. Tale modello è stato portato avanti dalla scuola di Bonn e, in particolare, da Huber, Gross e Klosterkötter attraverso la concettualizzazione della teoria dei Sintomi di Base (Gross, 1989), che gettò le basi per la prevenzione della psicosi.

Diversi sono i problemi che deve affrontare il clinico adottando un approccio preventivo. Se, infatti, operando in quest'ottica, il clinico è obbligato ad occuparsi dello stato mentale a rischio di una fetta della popolazione, il pericolo sta nel fatto che l'intervento terapeutico possa essere indirizzato a persone che non svilupperanno mai psicosi. Infatti, solo il 40% dei soggetti a rischio sviluppano successivamente una psicosi (Cannon et al., 2008). In alcuni casi, lo stato mentale a rischio si risolve senza alcuna svolta psicotica, in altri casi è possibile che i cambiamenti che si evidenziano potrebbero realmente indicare una fase prepsicotica, ma alcuni fattori favorevoli potrebbero prevenire, modificare o dilazionare la progressione verso la psicosi (Gross & Huber, 2010). Inoltre, non è da sottovalutare il problema dello stigma: comunicare ai giovani e alle loro famiglie il rischio di sviluppare una psicosi può, da un lato, produrre significativi benefici, ma non bisogna trascurare il peso di queste informazioni, che potrebbero causare un profondo disagio personale, e stimolare un atteggiamento stigmatizzante nell'ambiente circostante.

Risulta opportuno ora procedere con la definizione dei criteri che identificano gli stati mentali a rischio, analizzando le varie scuole di pensiero e integrando, quando possibile, i diversi punti di vista rendendo più complesso e completo il quadro clinico di questi individui.

#### **4.2 Stati mentali a rischio**

Dalla metà degli anni Novanta fino ad oggi i ricercatori hanno tentato di identificare il prodromo della psicosi, uno stato mentale a rischio che sarebbe stato utile nel predire l'insorgenza di un disturbo psicotico. Diversi gruppi di lavoro sparsi in tutto il mondo si sono concentrati nella ricerca e nella validazione di alcuni criteri che potessero essere utilizzati per individuare gli stati mentali a rischio.

I primi a proporre criteri validi furono i ricercatori della *Personal Assessment and Crisis Evaluation clinic* (PACE) di Melbourne, guidati da due pionieri in questo campo: Alison Yung e Patrick McGorry. I criteri identificati sono stati denominati *ultra-high risk* (UHR) per distinguere questo gruppo clinico da altre popolazioni ad alto rischio, come coloro che presentano un rischio genetico. I criteri UHR prevedono una suddivisione in tre gruppi:

- Sintomi psicotici attenuati (*Attenuated Psychotic Symptoms - APS*): definiti come la presenza di sintomi psicotici sottosoglia durante l'ultimo anno, in cui deve apparire almeno uno tra: idee di riferimento, credenze irragionevoli o pensiero magico, disturbi percettivi, ideazione paranoide, pensiero ed eloquio peculiari, comportamento e aspetto bizzarri. Tali sintomi devono essere presenti da almeno una settimana e non più di 5 anni, almeno diverse volte a settimana. Questo limite temporale di 5 anni è stato inserito in quanto sintomi psicotici attenuati di più lunga durata potrebbero essere meglio concettualizzati come fenomeni di tratto, come disturbo schizotipico di personalità, piuttosto che come modificazione di uno stato mentale acuto.
- Sintomi psicotici brevi limitati e intermittenti (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms - BLIPS*): definiti come la presenza di episodi psicotici franchi che hanno avuto durata inferiore ad una settimana e si sono risolti

spontaneamente. La sintomatologia manifestata deve includere almeno uno dei seguenti sintomi: idee di riferimento, pensiero magico, disturbi percettivi, ideazione paranoide, pensiero o eloquio bizzarro. Tali sintomi devono perdurare per meno di una settimana e devono essere comparsi nell'anno passato.

- Vulnerabilità di tratto (*Trait and State Risk* o *Genetic Risk and Deterioration – GRD*). In tale gruppo ricadevano tutti coloro i quali presentassero sintomi non specifici, come calo dell'umore o sintomi d'ansia in aggiunta ad un fattore di rischio di tratto per il disturbo psicotico, come una diagnosi di disturbo schizotipico di personalità o un parente di primo grado affetto da un disturbo psicotico.

In aggiunta a questi criteri, gli autori hanno inserito alcune indicazioni riguardo all'età e al livello di funzionamento, necessarie per ognuno dei tre gruppi. Infatti, per rientrare nella categoria di individui UHR i soggetti devono rientrare nell'intervallo di età tra i 15 e i 25 anni, in quanto tale intervallo rispecchia il periodo di maggior incidenza per l'esordio psicotico. Inoltre, è necessario che si verifichi un calo significativo nel funzionamento dell'individuo della durata di almeno un mese (Nelson et al., 2012).

Dallo studio condotto dai ricercatori della PACE è emerso che, al primo *follow-up*, a 6 mesi dal reclutamento dei soggetti, dei 104 partecipanti 29 avevano sviluppato una psicosi, con una stima del tasso di transizione pari a 0.27 (95% IC 0.18-0.35). Nei successivi 6 mesi altri sette soggetti erano transitati alla psicosi: dunque, a 12 mesi dall'ingresso nello studio, 36 soggetti avevano sviluppato una psicosi franca, con un tasso di transizione stimato pari a 0.35 (95% IC 0.25-0.44). Inoltre, 5 soggetti erano transitati alla psicosi a 15, 18, 25 e 28 mesi. Successivamente al *follow-up* a 12 mesi i partecipanti sono stati analizzati attraverso la *Structured Clinical Interview* (SCID) per quanto riguarda gli aspetti diagnostici: i risultati emersi riportano che 20 soggetti avevano sviluppato schizofrenia, 9 una psicosi affettiva (5 disturbo bipolare e 4 depressione maggiore con caratteristiche psicotiche), 2 un disturbo schizoaffettivo, 2 una psicosi breve inferiore a 1 settimana, 2 un disturbo psicotico non altrimenti specificato e 1 soggetto con disturbo psicotico indotto da sostanze (Yung et al., 2004).

Un ulteriore risultato emerso da questo studio riguarda l'identificazione di alcuni fattori significativamente predittivi di psicosi nel gruppo ad alto rischio. Tra questi: la lunga durata dei sintomi, la significativa compromissione del funzionamento e l'alto livello di sintomi depressivi. Quest'ultimo aspetto era stato già precedentemente riportato da vari autori come una caratteristica del prodromo iniziale (Yung & McGorry, 1996a; Häfner et al., 1998) e delle ricadute (Birchwood et al., 1989; Heinrichs & Carpenter, 1985). Inoltre, anche la riduzione dell'attenzione, misurata attraverso la sottoscala dell'attenzione della *Scale for the Assessment of Negative Sintomi* (SANS), è stata associata ad un aumento del rischio di psicosi, coerentemente con precedenti teorie che secondo cui il disturbo dell'attenzione rappresenterebbe un'anomalia centrale nella schizofrenia (Chapman, 1966; Cornblatt & Obuchowski, 1997), ma anche con una maggiore difficoltà attentiva riscontrata nei figli di genitori schizofrenici (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000).

La contemporanea appartenenza al primo e al terzo gruppo UHR (APS e GRD) è risultata altamente predittiva dello sviluppo di psicosi. Nel tentativo di aumentare l'accuratezza della previsione della transizione alla psicosi, gli autori hanno combinato una serie di singoli fattori predittivi. I risultati emersi mostrano come la presenza di almeno uno dei seguenti predittori: appartenenza al gruppo GRD o APS, sintomatologia manifesta da più di 5 anni, punteggio alla *Global Assessment of Functioning* (GAF) inferiore a 40 e punteggi alla sottoscala dell'attenzione della SANS superiori a 2; riesce a prevedere la transizione a psicosi con un buon PPV (*Positive Predictive Value*, 80.8%), NPV (*Negative Predictive Value*, 81.8%) e una buona specificità (60%). In termini applicativi ciò significa che un paziente che rientra nei criteri UHR e che presenta almeno uno dei fattori predittivi sopra citati, ha una probabilità dell'80% di sviluppare una psicosi nei successivi 12 mesi (Yung et al., 2004).

Tali dati rappresentano un eccellente risultato, che rende tali criteri quelli maggiormente utilizzati in ambito clinico per identificare e strutturare interventi di prevenzione indicata, nell'ottica di prevenire o procrastinare l'esordio franco e lo sviluppo della psicosi.

Successivamente, il *Recognition and Prevention Program* (RAP), ha invece definito il proprio gruppo a rischio come *Clinical High Risk* (CHR), distinto dal gruppo con rischio

genetico. Gli studi longitudinali operati dai ricercatori hanno fatto emergere tre fasi che si susseguono prima della psicosi franca: il primo stadio prodromico è caratterizzato dalla manifestazione di sintomi negativi non specifici, come l'isolamento sociale e i fallimenti scolastici; lo stadio successivo consiste nella comparsa di sintomi positivi attenuati di moderata intensità; ed infine, la presenza di sintomi positivi gravi attenuati, considerati maggiormente prossimali alla psicosi (Popolo et al., 2013).

Secondo tale modello, la schizofrenia comporta due dimensioni distinte: una vulnerabilità biologica e lo sviluppo successivo di sintomi positivi. La vulnerabilità biologica è considerata dagli autori come una componente genetica sostanziale e consistente in deficit e disturbi comportamentali che riflettono direttamente la patologia cerebrale sottostante. L'ipotesi portata avanti dai ricercatori postula che il nucleo di vulnerabilità rappresenti il sostrato necessario, ma non sufficiente, che conduce alla schizofrenia ed è alla base della disabilità ad essa associata.

Gli autori, all'interno del RAP, hanno selezionato quattro domini principali che ipotizzavano riflettessero il nucleo di vulnerabilità della schizofrenia: deficit cognitivi, disturbi affettivi, isolamento sociale e insuccessi scolastici. Tale selezione aveva come obiettivo quello di scoprire se rimediare a questi deficit precoci potesse in qualche modo ridurre la possibilità di insorgenza della schizofrenia.

La seconda dimensione essenziale implica i meccanismi che portano alla psicosi franca, percorso riflesso da un forte aumento della manifestazione dei sintomi positivi. Il pensiero alla base di questo studio prevede che poiché i sintomi positivi attenuati emergono a partire dal prodromo medio/tardivo, questi sintomi vengano considerati i più prossimi all'esordio, dunque quelli maggiormente accurati nel predire la malattia imminente.

I partecipanti allo studio RAP sono stati suddivisi in due gruppi: il primo, quello più numeroso includeva i soggetti in cerca di trattamento con sintomi positivi attenuati da moderati a gravi (CHR+); il secondo gruppo era, invece, costituito da soggetti che presentavano solo sintomi negativi aspecifici e attenuati (CHR-). Successivamente gli autori hanno suddiviso ulteriormente il gruppo CHR+ in due sottogruppi sulla base del punteggio ottenuto a cinque *item* della *Scale of Prodromal Symptoms* (SOPS) relativi alla

presenza e all'intensità di sintomi positivi attenuati. I due gruppi così ottenuti differivano chiaramente in termini di gravità dei sintomi: CHR+*mod* includeva i soggetti considerati avere sintomi positivi attenuati di moderata gravità (punteggio totale da 3 a 9 alla SOPS); il gruppo CHR+*sev* invece comprendeva i soggetti considerati affetti da sintomi positivi attenuati gravi (con punteggi superiori a 10 alla SOPS).

Tre sono state le ipotesi proposte dagli autori di questo studio: (1) che tutti e tre i gruppi a rischio presentassero una compromissione significativa nei quattro domini selezionati; (2) che il passaggio da CHR- attraverso CHR+*mod* e CHR+*sev* alla psicosi rappresentasse il percorso evolutivo della malattia; ed infine, (3) che il livello di rischio differisse notevolmente tra i tre gruppi, con un rischio maggiore per il gruppo CHR+*sev*. Tutte e tre le ipotesi dello studio sono state confermate, in particolare, il 47% di CHR+*sev*, l'11% di CHR+*mod* e nessun membro di CHR- hanno sviluppato una psicosi a 6 mesi di *follow up*. A sostegno di quanto teorizzato dagli autori, il rischio aumenta all'aumentare della specificità dei sintomi e della vicinanza all'esordio. Inoltre, tale modello evolutivo è sostenuto anche da altre transizioni osservate: infatti, un soggetto CHR- è passato a CHR+*mod* e un soggetto del gruppo CHR+*mod* è passato a CHR+*sev* (Cornblatt et al., 2003).

Un approccio diverso alla concettualizzazione del prodromo della psicosi, ma pure sempre interessato agli aspetti cognitivi, è quello portato avanti dai ricercatori europei della Scuola di Bonn, i quali basano la loro tesi sulla teoria dei sintomi di base. I sintomi di base (SB) consistono in esperienze soggettive disturbanti che riguardano funzioni cognitive, memoria e pensiero. Sono presenti in tutte le fasi della malattia schizofrenica, ma la loro espressione acquisisce significativa importanza soprattutto durante la fase prodromica in quanto sembrano avere un ruolo predittivo per lo sviluppo di psicosi (Gross, 1989).

Un primo studio in questo ambito fu quello di Klosterkötter e colleghi, del 1997. Tale studio prese in considerazione un campione di pazienti con diagnosi di disturbi affettivi, somatoformi e/o di personalità, testati con la *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (BSABS) per valutare la presenza di sintomi di base. Da una successiva valutazione *follow up* di 8 anni emerse che due terzi dei pazienti che presentavano sintomi di base avevano sviluppato schizofrenia, diversamente dai soggetti privi di sintomi di

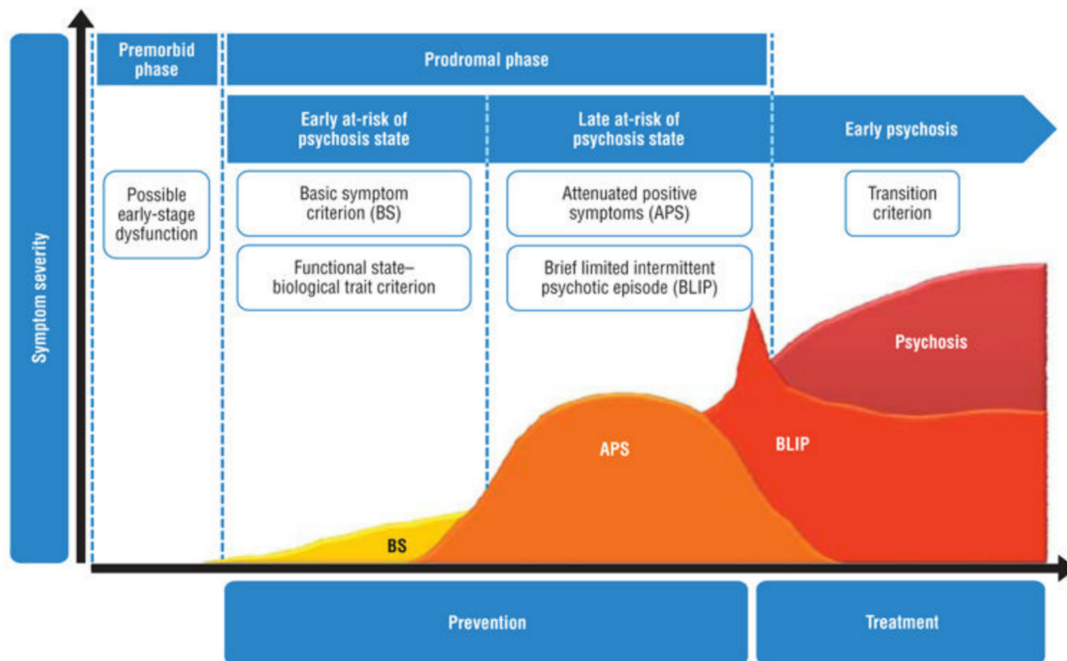
base. Inoltre, dallo studio emerge come siano i disturbi del pensiero, i disturbi della percezione e i disturbi dell'azione/motricità le categorie maggiormente implicate nello sviluppo della schizofrenia (Klosterkötter et al., 1997).

Un successivo studio longitudinale, il *Cologne Early Recognition Study* (CER), guidato dallo stesso gruppo di ricercatori, ha invece individuato due gruppi di sintomi di base che andrebbero a definire due fasi del periodo prodromico iniziale. Un primo gruppo comprende dieci sintomi cognitivo-percettivi (*cognitive perception* – COPER), ovvero: interferenza, perseverazione, pressione, blocco del pensiero, disturbi del linguaggio ricettivo, diminuzione della capacità di discriminare tra idee/percezioni, fantasia/ricordi, idee di riferimento, derealizzazione, disturbi della percezione visiva e disturbi della percezione acustica. Inoltre, tale *cluster* sintomatologico è stato incluso nei criteri per l'*Early Initial Prodromal State* (EIPS) del *German Research Network Schizophrenia* (Häfner et al., 2004). Il secondo gruppo, invece, comprende dieci sintomi definiti come “disturbi cognitivi” (*cognitive disturbance* – CODGIS), ovvero: incapacità di dividere l'attenzione, interferenza, pressione e blocco del pensiero, disturbi del linguaggio ricettivo, disturbi del linguaggio espressivo, idee di riferimento, disturbi del pensiero astratto e attenzione catturata da dettagli del campo visivo (Schultze-Lutter et al., 2007).

In relazione alle prestazioni neurocognitive, attraverso il confronto tra il criterio EIPS (ovvero, il criterio COPER ampliato dal criterio aggiuntivo dell'assenza di APS e BLIPS), i criteri HUR e il criterio CHR, che include sintomi negativi attenuati in aggiunta ai criteri sintomatologici UHR, Simon e colleghi (2006) hanno dimostrato che l'inclusione del criterio EIPS nei criteri UHR ha portato alla definizione di un gruppo più omogeneo di individui clinicamente e cognitivamente compromessi.

Dallo studio sono emersi alcuni dati interessanti riguardo la transizione verso la psicosi. La presenza di due sintomi CODGIS delineava un rischio di transizione del 23.9% entro il primo anno, del 22.4% entro il secondo, del 14.9% entro il terzo e del 17.9% dopo più di tre anni. Il gruppo dei sintomi CODGIS andrebbe, quindi, ad identificare un gruppo di individui maggiormente a rischio di sviluppare psicosi. Infatti, i dati relativi alla transizione per il gruppo COPER sono significativamente più bassi, con percentuali rispettivamente del 19.8%, 17%, 13.2% e 15.1% (Schultze-Lutter et al., 2007).

I sintomi cognitivi e percettivi di base (COPER e CODGIS) sono stati proposti come approccio complementare ai criteri UHR, in quanto si reputa che si verifichino in una fase molto precoce della malattia, come prima manifestazione psicopatologica della causa organica sottostante. Coerentemente con i dati di transizione, i soggetti che soddisfacevano il criterio CODGIS presentavano sintomi significativamente più numerosi e/o più gravi e riportavano più di frequente APS.



**Figura 2.** Sintesi dei vari modelli di stato mentale a rischio. Dalla fase premorboza alla psicosi conclamata (Fusar-Poli et al., 2013).

### 4.3 Valutazione stati mentali a rischio

Il riconoscimento del prodromo dell'esordio psicotico fornisce ai clinici l'opportunità di strutturare un intervento che potrebbe ritardare, migliorare o addirittura prevenire l'insorgenza di un quadro psicotico. Appare quindi necessario disporre di una metodologia affidabile e di strumenti validi per identificare la sintomatologia prodromica. Il processo identificativo di tale sintomatologia, però, presenta diverse problematiche da non sottovalutare, tra cui la sua aspecificità che rende la rilevazione prospettica più complessa e maggiormente soggetta al rischio di falsi positivi. Di seguito verranno descritti i principali e più accreditati strumenti fino ad ora sviluppati.



### ***Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)***

La *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State* è un'intervista semistrutturata progettata per effettuare una valutazione prospettica dei criteri di rischio per la psicosi. È stato il primo strumento specificatamente studiato per questo scopo dai ricercatori della clinica PACE di Melbourne, Alison Yung e Patrick McGorry, ed infatti fonda le sue radici nei criteri UHR precedentemente identificati dallo stesso gruppo di ricerca. La CAARMS è costituita da 7 sottoscale, a loro volta suddivise in altre sottosezioni: sintomi positivi; modificazione di cognizione, attenzione e concentrazione; disturbo dell'affettività; sintomi negativi; modificazioni del comportamento; cambiamenti motori e psicopatologia generale. Ogni *item* è valutato sia per la sua intensità che per la durata su una scala Likert da 0 a 6. Inoltre, è interessante come la CAARMS dia la possibilità di identificare un *cut-off* oltre al quale il rischio di transizione risulta talmente elevato da giustificare una terapia farmacologica con antipsicotici a basso dosaggio. Tale strumento è stato testato e validato più volte da diversi gruppi di ricerca, dimostrando una validità discriminativa e predittiva da buona a eccellente, nonché un'eccellente affidabilità *inter-rater* (Yung et al., 2005).

### ***Structured interview for Prodromal Symptoms (SIPS) e Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)***

Il gruppo di ricerca *Prevention through Risk Identification, Management, and Education* (PRIME), guidato da Tandy Miller e Thomas McGlashan, seguendo le orme del gruppo australiano, ha sviluppato due strumenti per l'identificazione precoce degli stati prodromici ad oggi ampiamente utilizzati negli Stati Uniti: la *Structured interview for Prodromal Symptoms* (SIPS) e la *Scale of Prodromal Symptoms* (SOPS) (Thompson et al., 2016).

La SIPS è un'intervista strutturata utilizzata per diagnosticare le tre sindromi prodromiche precedentemente identificate dal gruppo di ricerca PACE di Melbourne (APS, BLIPS e GRD). Al suo interno sono presenti diversi test: la SOPS, la *Schizotypal Personality Disorder Checklist*, un questionario sulla storia familiare e la *Global Assessment of Functioning* (GAF). La SIPS include inoltre le definizioni operative delle tre sindromi prodromiche (*Criteria of Prodromal Syndromes* – COPS) e una definizione

operativa dell'esordio psicotico (*Presence of Psychotic Syndrome – POPS*). L'obiettivo dell'intervista SIPS è quello di identificare operativamente la presenza di uno stato prodromico, misurare l'intensità della sintomatologia nel tempo e valutare l'effettiva conversione alla psicosi (Addington & Heinssen, 2012).

La SOPS invece, presente all'interno della SIPS, è una scala a 19 *item* concepita per valutare la gravità dei sintomi prodromici e i loro cambiamenti nel tempo. Al suo interno contiene 4 sottoscale che indagano rispettivamente le aree della sintomatologia: positiva (5 *items*), negativa (6 *items*), disorganizzata (4 *items*) e sintomi generali (4 *items*) (Miller et al., 2003).

Gli studi sulla validità statistica della SIPS/SOPS dimostrano un'eccellente affidabilità *inter-rater*, inoltre, tale strumento è stato utilizzato in un importante studio multisito sugli stati mentali a rischio di psicosi, evidenziando un'eccellente affidabilità *inter-rater*, ma anche un'eccellente validità predittiva (Addington et al., 2007).

### ***Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)***

Diverso è invece l'approccio su cui si basa lo strumento proposto dal gruppo di ricerca tedesco: la *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)*. L'approccio su cui poggia le fondamenta questo strumento è quello della teoria dei Sintomi di Base, teorizzata da autori come Gross, Huber e Klosterkötter, precedentemente illustrata. La BSABS è una scala di valutazione che prevede una suddivisione dei Sintomi di Base in 5 diverse categorie: (1) deficit dinamici con sintomi negativi diretti; (2) deficit dinamici con sintomi negativi indiretti; (3) disturbi cognitivi del pensiero, della percezione e dell'attenzione; (4) disturbi vegetativi centrali; (5) cinestesia. L'obiettivo di tale strumento è quello di individuare specifiche esperienze soggettive, i sintomi di base appunto, tipici del prodromo dello spettro psicotico.

Una differenza notevole tra i criteri BSABS e quelli proposti dalla clinica PACE/COPS sta nel fatto che i sintomi di base sembrano identificare una fase precedente al prodromo psicotico (Schultze-Lutter et al., 2008). L'utilizzo di entrambi i criteri potrebbe consentire una stratificazione del rischio, separando i soggetti nelle prime fasi del prodromo psicotico da quelli a rischio imminente di scompenso (Ruhrmann et al., 2010).

### ***Schizophrenia Proneness Instrument for Adults (SPI-A)***

Un secondo strumento basato sulla teoria dei sintomi di base è la *Schizophrenia Proneness Instrument for Adults* (SPI-A), sviluppato dal gruppo di ricerca di Schultze-Lutter e Klosterkötter, convalidato applicando l'analisi di *cluster* e la *Faceted Smallest Space* sui dati longitudinali e trasversali ottenuti dallo studio *Cologne Early Recognition* (CER). La SPI-A è composta da sei scale: (1) sovraccarico; (2) deficit emotivi; (3) impedimenti cognitivi-attentivi; (4) disturbi cognitivi; (5) disturbi della percezione del corpo; (6) disturbi percettivi e motori. La gravità di ogni sintomo è valutata su una scala *Likert* da 0 a 6 punti in base alla frequenza e alla severità percepita, in alcuni casi si considera anche la caratteristica di essere nuovi o diversi, il carico soggettivo e la quantità di strategie di coping richieste per far fronte al sintomo (Olsen & Rosenbaum, 2006). La SPI-A mostra una buona affidabilità *inter-rater*, con un tasso di concordanza dell'89% e una buona validità di costrutto (Schultze-Lutter, Addington et al., 2007).

### ***Early Recognition Inventory based on IRAOS (ERiraos)***

Nel tentativo di ottenere un'unica scala in grado di operare una valutazione combinata di APS, BLIPS e Sintomi di Base, che integra l'approccio dell'UHR con quello dei Sintomi di Base, è stato concepito l'*Early Recognition Inventory based on IRAOS* (ERiraos). L'ERiraos è stato sviluppato nell'ambito del *German Research Network on Schizophrenia* (GRNS), la sua fonte principale è la IV parte dell'*Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia* (IRAOS), strumento centrale nello studio ABC sul decorso iniziale della schizofrenia (Häfner et al., 1992).

L'ERiraos è uno strumento composto da due fasi: nella fase 1 una *checklist* di 17 *item* viene utilizzata come strumento di *screening* (questionario o intervista), somministrato prima che venga stabilito un contatto con i servizi di intervento precoce. Tale *checklist* è composta da 13 *item* che indagano segni aspecifici, 3 *item* riguardanti segni della presunta fase prodromica tardiva, e un *item* relativo alla psicosi franca. Superato un determinato *cut-off*, il soggetto viene invitato ad un centro di intervento precoce, nel quale viene condotta la seconda parte dello strumento (Schultze-Lutter et al., 2008). Nella fase 2 gli esperti operano una valutazione diagnostica completa dello stato mentale a rischio, somministrando la *Symptom List for early recognition* (SL), composta da 110 sintomi

suddivisi in 12 sezioni; inoltre, vengono somministrati moduli aggiuntivi che indagano ulteriori fattori di rischio, come quello genetico, complicazioni ostetriche alla nascita, consumo di alcol e droghe e tratti di personalità schizotipica (Maurer & Häfner, 2014).

#### **4.4 Interventi preventivi**

Il progressivo accumulo di dati sulla validità predittiva dei criteri clinici ad alto rischio e sulla varietà di compromissioni e difficoltà riscontrate dai soggetti appartenenti a questo particolare gruppo, hanno spinto la comunità scientifica internazionale a concentrarsi sull'identificazione e la strutturazione di interventi preventivi. L'obiettivo che guidava questa nuova ondata di analisi era quello di studiare interventi volti a ridurre la sintomatologia tipica della condizione prodromica e i deficit comportamentali ad essa associata, ma soprattutto tentare di prevenire, o quantomeno ritardare, l'insorgenza di un primo episodio psicotico.

Sono stati pubblicati solo cinque studi randomizzati controllati sugli interventi preventivi rivolti a soggetti ad alto rischio clinico. Di seguito verranno discussi e analizzati, evidenziandone i successi raggiunti e i limiti interni.

Il gruppo di ricerca della clinica PACE di Melbourne, guidato da McGorry, nel 2002, ha pubblicato il primo studio relativo all'intervento preventivo nella popolazione prepsicotica. I partecipanti allo studio presentavano alcune caratteristiche necessarie per l'inclusione nello stesso: avevano un'età compresa tra i 14 e i 30 anni, vivevano nell'area metropolitana di Melbourne e soddisfacevano i criteri per uno o più dei tre gruppi UHR. Lo studio, randomizzato e controllato, confrontava due diversi interventi su 59 pazienti ad altissimo rischio di psicosi (UHR): 28 assegnati al gruppo d'intervento basato sui bisogni (*Needs-Based Intervention* – NBI) e 31 al gruppo d'intervento preventivo specifico (*Specific Preventive Intervention* – SPI) (McGorry et al., 2002).

L'intervento basato sui bisogni (NBI) consisteva in una psicoterapia di sostegno basata sui bisogni, focalizzata sui sintomi e le difficoltà già manifeste. Il clinico si concentrava maggiormente sull'area delle relazioni sociali, del lavoro e della famiglia, svolgendo altresì il ruolo di *case manager*, offrendo assistenza – al paziente e alla famiglia – per l'alloggio, l'istruzione e l'occupazione. Nonostante il gruppo NBI non ricevesse farmaci

antipsicotici, nei casi di depressione da moderata a grave, poteva ricevere farmaci antidepressivi, o benzodiazepine in caso di insonnia.

L'intervento preventivo specifico (SPI) includeva tutte le componenti del gruppo NBI e, in aggiunta, due elementi di trattamento che i ricercatori ipotizzavano potessero avere una maggiore specificità per la riduzione della transizione a psicosi: (1) la somministrazione di 1 o 2 mg/die di risperidone per 6 mesi e (2) un intervento di terapia cognitivo comportamentale (CBT) appositamente modificata. A tale proposito, la terapia CBT aveva come obiettivo la comprensione della sintomatologia esperita, l'apprendimento di strategie per una migliore gestione della stessa e la riduzione dell'angoscia ad essa associata.

La transizione alla psicosi rappresentava il principale *outcome* di interesse con valutazioni operate al basale, a 6 e a 12 mesi dall'inizio dello studio. Al primo *follow-up* di 6 mesi, il 9.7% degli individui appartenenti al gruppo SPI era transitato alla psicosi, un valore significativamente inferiore a quello del gruppo NBI che presentava un tasso del 36%. Tuttavia, tale significatività si perdeva al *follow-up* di 12 mesi, a causa della transizione di 3 soggetti appartenenti al gruppo SPI, raggiungendo un tasso del 19% contro il 36% stabile del gruppo NBI. Nel complesso, i sintomi sono migliorati in entrambi i gruppi, mentre il livello di funzionamento è rimasto stabile, suggerendo forse l'esigenza di fornire più interventi volti all'apprendimento di strategie psicosociali (McGorry et al., 2002).

Lo studio presenta però alcune limitazioni: l'assenza di cecità dei valutatori, la piccola dimensione del campione e l'impossibilità di valutare il contributo relativo della terapia farmacologica e della CBT, in quanto erano combinate all'interno del gruppo SPI. Nonostante tali limitazioni, questi risultati suggeriscono che una combinazione di farmaci antipsicotici e terapia CBT può ritardare l'insorgenza della psicosi franca in persone ad alto rischio. Un risultato, per quanto incapace di prevenire completamente la transizione alla psicosi, molto incoraggiante, che stabilisce il trampolino di lancio per la prevenzione selettiva dei disturbi psicotici (Addington & Heinssen, 2012).

Uno studio che sopperisce ad alcune delle limitazioni appena analizzate è lo studio PRIME condotto in Nord America dal gruppo di ricerca di McGlash (2006). Tale studio,

randomizzato, in doppio cieco, valutava la capacità del farmaco olanzapina di prevenire o ritardare l'esordio psicotico franco. I 60 soggetti partecipanti allo studio avevano un'età compresa tra i 14 e i 45 anni, soddisfacevano i criteri COPS, ed erano randomizzati in due gruppi: 31 soggetti appartenevano al gruppo trattato con olanzapina e 29 al gruppo trattato con placebo; inoltre, per entrambi i gruppi i soggetti e le famiglie potevano usufruire di interventi psicosociali di supporto. Il *trial* prevedeva il susseguirsi di quattro fasi: (1) uno screening da 3 a 14 giorni; (2) un anno di trattamento con olanzapina (5-15 mg/die) o placebo; (3) un periodo di *follow-up* di un anno senza trattamento e (4) 6 mesi di trattamento con olanzapina (5-15 mg/die) per i soggetti che avevano sviluppato una psicosi franca, indipendentemente dal gruppo di appartenenza iniziale (McGlashan et al., 2006).

Durante l'anno di trattamento (fase 2) meno della metà dei soggetti trattati con olanzapina avevano sviluppato una psicosi franca (16%) rispetto a quelli trattati con placebo (35%), ma questa differenza non era statisticamente significativa. A 24 mesi (fase 3), il tasso di transizione tra i due gruppi non differiva in modo significativo. Ciò nonostante, il gruppo trattato con olanzapina è stato associato ad un maggior miglioramento dei sintomi prodromici rispetto al gruppo di controllo (McGlashan et al., 2006).

Indubbiamente i risultati degli studi PACE e PRIME hanno dimostrato come la gravità della sintomatologia prodromica possa essere ridotta con farmaci antipsicotici atipici e che, combinando una terapia farmacologica con psicoterapie cognitive comportamentali, sia possibile ritardare l'insorgenza del primo episodio psicotico. Tuttavia, alcune limitazioni persistono e accomunano i due studi: la dimensione del campione e l'accettazione del trattamento farmacologico, che suggeriscono di porre una certa cautela nell'interpretazione di questi risultati. Infatti, la mancata aderenza alla terapia farmacologica era frequente nei partecipanti allo studio australiano (42%) e la maggior parte dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con olanzapina dello studio nordamericano ha abbandonato il trattamento (55%). Per ora, quindi, la comunità scientifica non supporta l'adozione di un trattamento farmacologico come intervento di elezione per soggetti ad alto rischio (NICE, 2014).

Considerate le preoccupazioni pratiche ed etiche riscontrate nell'utilizzo di una terapia farmacologica in soggetti CHR che non necessariamente svilupperanno una psicosi, due importanti gruppi di ricerca si sono concentrati sull'implementazione di trattamenti psicoterapeutici sul prodromo psicotico.

Lo studio *Early Detection and Intervention Evaluation* (EDIE) guidato da Morrison nel 2004 aveva come scopo quello di stabilire se l'intervento psicologico potesse prevenire la transizione verso la psicosi in soggetti definiti ad alto rischio. I 60 partecipanti allo studio presentavano uno stato mentale UHR come definito dai criteri operativi PACE (Yung et al., 1996) ed erano suddivisi in modo randomizzato in due differenti gruppi: 37 soggetti vennero assegnati al gruppo di monitoraggio e terapia cognitiva e 23 al gruppo di solo monitoraggio.

La terapia cognitiva consisteva in un massimo di 26 sedute nell'arco di 6 mesi, fondata sui principi teorizzati da Beck (1976). Si basava su un manuale scritto ed era principalmente orientata problema, promuoveva l'empirismo collaborativo, la scoperta guidata e i compiti a casa. In entrambe le condizioni di ricerca (terapia cognitiva e monitoraggio) erano presenti elementi di *case management*, in modo da fornire un supporto sociale ai soggetti e alle famiglie; a differenza dei due studi precedentemente analizzati, non era prevista la prescrizione di farmaci in nessuna delle due condizioni. La fase iniziale della terapia cognitiva prevedeva una valutazione cognitivo-comportamentale, seguita dalla stesura di un elenco di problemi ed obiettivi condivisi tra paziente e terapeuta. Le tecniche utilizzate basate sulla formulazione del caso comprendevano: l'esame di vantaggi e svantaggi associati a particolari modi di pensare e comportarsi, la considerazione delle prove, la generazione di spiegazioni alterative e l'utilizzo di esperimenti comportamentali per valutare le convinzioni (Morrison & French, 2004).

La transizione verso la psicosi è stata significativamente ridotta nel gruppo trattato con CBT nell'arco di 12 mesi, come dimostrato dai seguenti risultati. I punteggi ottenuti alla *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), utilizzata come misura di esito primaria per determinare la transizione verso la psicosi, erano significativamente inferiori nel gruppo CBT con un tasso del 6%, a differenza del 22% del gruppo trattato con il solo monitoraggio. Inoltre, il gruppo CBT ha mostrato un miglioramento dei sintomi positivi,

della depressione e dell'ansia (French et al., 2007). Un aspetto molto interessante riguarda la percentuale di soggetti che ha acconsentito a partecipare all'RCT, che si aggira intorno al 95%, un valore molto alto che si accosta al basso tasso di abbandono, e che rappresenta una differenza sostanziale rispetto agli studi farmacologici PACE e PRIME. Purtroppo, uno studio *follow-up* a tre anni dalla conclusione della ricerca ha evidenziato come gli effetti positivi della CBT ottenuti al *follow-up* di un anno fossero in gran parte scomparsi, nonostante i tassi di *follow-up* fossero relativi solo al 50% del campione iniziale (Morrison et al., 2007).

Più recentemente, uno studio canadese, *Access, Detection and Psychological Treatments* (ADAPT), ha confrontato l'efficacia della CBT con la terapia di supporto (ST) (Addington et al., 2011). I 51 pazienti reclutati per lo studio avevano un'età compresa tra i 14 e i 30 anni e soddisfacevano i criteri COPS, valutati grazie alla *Structured interview for Prodromal Symptoms* (SIPS) (Miller et al., 2003). La CBT fornita dai terapeuti consisteva in un trattamento manualizzato focalizzato sul problema, di durata limitata, fino a 20 sessioni in 6 mesi. L'intervento si basava sul manuale prodotto dallo studio EDIE che includeva specifiche strategie di cambiamento come la normalizzazione, la generazione e la valutazione di credenze alternative, le credenze di base, l'isolamento sociale e la prevenzione delle ricadute (Morrison & French, 2004)

La terapia di supporto era, invece, un intervento psicologico attivo che aiutava i soggetti a far fronte ai problemi del momento; la terapia consisteva nel capire come era trascorsa la settimana precedente, affrontando le eventuali crisi e offrendo consigli per risolvere problematiche momentanee. Solo tre soggetti hanno sviluppato un disturbo psicotico durante il periodo di studio, e tutti appartenenti al gruppo ST. Ciò nonostante, la differenza tra i tassi di conversione dei due gruppi (0% CBT; 12.5% ST) non era statisticamente significativa. Si evidenziano comunque risultati incoraggianti: in entrambi i gruppi sono stati ugualmente efficaci nel produrre miglioramenti significativi sui sintomi positivi attenuati, sull'ansia e sulla depressione, e nessuno dei due interventi è stato capace di produrre evoluzioni positive sui sintomi negativi e sul livello di funzionamento (Addington et al., 2011).

Diversi sono i motivi a sostegno dell'implementazione della CBT nei programmi di intervento preventivo. Pare che la CBT aiuti le persone a ridurre i sintomi psicotici e



transitori associati al prodromo. Inoltre, la terapia cognitivo-comportamentale è stata inizialmente operazionalizzata per i disturbi dell'umore, e si è dimostrata estremamente utile anche nel trattamento dell'ansia: tali disturbi sono molto frequenti nel gruppo CHR. Pertanto, l'utilizzo di un intervento CBT potrebbe agire su tutta quella sintomatologia aspecifica che caratterizza l'inizio del prodromo (Woods et al., 2009). Un ulteriore vantaggio apportato dall'impiego della CBT riguarda la sua applicazione nel campo dell'uso di sostanze, un problema spesso incontrato nella popolazione a rischio (van Os, 2002). In sostanza, sembra che la CBT possa rappresentare il modello di intervento psicologico più promettente ed efficace nell'affrontare la sintomatologia e le preoccupazioni che caratterizzano il periodo prodromico, ma anche nell'insegnare strategie efficaci per gestire e tollerare fattori di stress ambientale che possono contribuire all'esordio.

Un solo studio, tra quelli finora pubblicati, ha indagato il contributo relativo dei trattamenti farmacologici o psicologici da soli o in combinazione, nel trattamento preventivo di soggetti ad alto rischio. Lo studio in questione, randomizzato controllato in doppio cieco, condotto da gruppo di ricerca di Phillips e colleghi (2009) della clinica PACE di Melbourne, prevedeva come principale misura di esito la transizione verso la psicosi, nonostante i cambiamenti nella sintomatologia, nel funzionamento e nella qualità della vita fossero valutati durante la fase di trattamento di 12 mesi e anche al *follow-up* a 12 mesi in assenza di trattamento. I soggetti reclutati avevano un'età compresa tra i 14 e i 30 anni, vivevano nella zona metropolitana di Melbourne e soddisfacevano i criteri per uno o più dei tre gruppi UHR.

I 115 partecipanti erano stati randomizzati in 3 gruppi di intervento: (1) 43 sono stati assegnati al gruppo di trattamento CBT più 2 mg/die di risperidone; (2) 44 a quello che offriva CBT e placebo; e (3) 28 al gruppo di terapia di supporto e placebo. La CBT offerta consisteva in specifiche strategie cognitivo-comportamentali appositamente sviluppate per agire sulla sintomatologia positiva, concentrandosi sulle preoccupazioni ed esperienze uniche di ogni soggetto. La terapia di supporto riguardava maggiormente la gestione dei problemi attuali. A tutti i gruppi è stato offerto un supporto nell'affrontare questioni più pratiche, relative all'alloggio, l'istruzione o alla ricerca di un lavoro (Phillips et al., 2009).

Al *follow-up* di 6 mesi, otto dei 115 partecipanti avevano sviluppato un disturbo psicotico: due appartenenti al gruppo CBT più risperidone; quattro nel gruppo CBT più placebo, e due nel gruppo terapia di supporto più placebo. Sebbene non siano emerse differenze significative tra i tre gruppi nella transizione verso la psicosi, tutti i gruppi hanno evidenziato un miglioramento significativo relativo alla gravità della psicopatologia e, ad eccezione del gruppo CBT più risperidone, tutti hanno mostrato significativi miglioramenti nel funzionamento generale (Yung et al., 2010).

Un ultimo studio innovativo indaga l'efficacia dell'acido eicosapentaenoico (omega-3) nel prevenire o ritardare la conversione alla psicosi in adolescenti e giovani adulti. Lo studio, randomizzato in doppio cieco, condotto dal Dipartimento di Psichiatria Infantile e dell'Adolescenza dell'Università di Vienna e guidato dal gruppo di ricerca di Amminger (2010), includeva soggetti di età compresa tra i 13 e i 25 anni che soddisfacevano i criteri per almeno uno dei tre gruppi UHR, secondo le definizioni operative del gruppo australiano (Yung et al., 2004). Dopo una valutazione approfondita della sintomatologia, operata attraverso la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), gli 81 partecipanti reclutati sono stati assegnati a due gruppi: il primo trattato per 12 settimane con capsule da 700 mg di acido eicosapentaenoico, 480 mg di acido decosaesaenoico e 7.6 mg di tocoferolo misto (vitamina E); il secondo veniva trattato con placebo (Amminger et al., 2010).

A 12 mesi i risultati ottenuti evidenziano come un trattamento di 12 settimane con acidi omega-3 sia efficace nel ridurre in modo significativo il tasso di transizione verso la psicosi, ma anche nel produrre significativi miglioramenti relativi alla sintomatologia e al livello di funzionamento. Al *follow-up* di 12 mesi solo 2 soggetti del gruppo di trattamento attivo avevano sviluppato una psicosi franca (2/41; 4.9%) a differenza dei 11 nel gruppo placebo (11/40; 27.5%) (Amminger et al., 2010).

In conclusione, nel panorama dell'intervento preventivo rivolto alla popolazione ad alto rischio, è possibile che il trattamento farmacologico con antipsicotici sia potenzialmente utile nelle fasi successive del prodromo, quando i sintomi psicotici attenuati sono già chiaramente evidenti e l'individuo è prossimo all'esordio franco. Relativamente a ciò occorrono ulteriori studi sulle tempistiche e ai dosaggi, inoltre,

emerge la necessità di esplorare nuovi approcci farmacologici inclusi gli antidepressivi, il litio e gli acidi grassi essenziali.

Per quanto riguarda gli interventi psicologici, sebbene fino ad ora la letteratura si sia concentrata esclusivamente sulla CBT, è in corso di studio l'applicazione di diversi approcci terapeutici durante la fase prodromica. I gruppi di psicoterapia, il lavoro con le famiglie, gli interventi di prevenzione sull'uso di sostanze e di recupero cognitivo sono inclusi in questi nuovi approcci (Addington et al., 2006).

Durante la prima fase del prodromo, come ampiamente analizzato, è presente un ampio ventaglio di sintomi meno gravi e aspecifici. I soggetti ad alto rischio psicotico hanno spesso bisogno di comprendere le loro difficoltà percettive, di imparare a gestire lo stress, la depressione, l'ansia, i disturbi del sonno e il declino funzionale. Queste esigenze hanno portato il gruppo di ricerca australiano di McGorry e colleghi (2010) a suggerire un modello di trattamento graduale che accompagni e sostenga l'individuo durante le varie fasi del prodromo. L'iniziale periodo di osservazione sarebbe seguito da trattamenti basati sull'evidenza dei disturbi psichiatrici, affiancato da un costante monitoraggio costante della sintomatologia e della compromissione del funzionamento. Un progressivo declino funzionale e un peggioramento dei sintomi psicotici attenuati porterebbero ad un trattamento più specifico, che potrebbe implicare la CBT per il miglioramento dei sintomi positivi attenuati e un trattamento farmacologico con antipsicotici in caso di rapido peggioramento (McGorry et al., 2010).

#### **4.5 Interventi precoci**

Dopo aver esaminato gli ancora pochi studi pubblicati sulla prevenzione mirata rivolta ai soggetti a rischio, occorre prestare particolare attenzione agli interventi precoci, indirizzati a pazienti che hanno appena sviluppato una psicosi franca. L'obiettivo principale di questi interventi mira a ridurre la durata della psicosi non trattata (*Duration of Untreated Psychosis – DUP*), ovvero l'arco temporale che intercorre tra la manifestazione dei primi sintomi psicotici e l'inizio di un trattamento. Tale intervallo riveste una particolare importanza nell'ambito dell'intervento precoce, e per questo necessita di un più accurato approfondimento.

L'interesse e il tentativo di intervenire il modo preventivo, in una fase precoce della malattia, ha portato la comunità scientifica a porre la propria attenzione sulla durata della psicosi non trattata. Infatti, i primi anni di malattia rivestono un ruolo centrale nella determinazione dell'esito successivo e del livello di funzionamento (Altamura et al., 2010). Numerosi studi hanno poi riportato come una DUP più lunga fosse associata ad un quadro clinico più grave. Già dai primi studi effettuati sul primo episodio psicotico, condotti alla fine degli anni Novanta, emergeva come una durata maggiore della DUP si accompagnava ad una maggiore resistenza al trattamento (Edwards et al., 1998), un tempo maggiore necessario a raggiungere la remissione sintomatologica e ad un più generale minore tasso di remissione (Simonsen et al., 2010). Inoltre, è stato dimostrato che la durata della psicosi non trattata, in aggiunta ad uno scarso *insight*, influisce negativamente sull'adesione e l'efficacia del trattamento CBT (Howes et al., 2021).

È interessante notare come dai risultati di una recente metanalisi sia emerso come ogni raddoppio della durata della DUP preveda un aumento dell'8-12% della gravità dei sintomi e del 3-8% di esiti funzionali più poveri. Di conseguenza, un aumento della DUP da 1 a 4 settimane si associa ad un aumento del 20% della gravità sintomatologica; questo è un dato clinicamente significativo, che evidenzia come la DUP rappresenti un importante fattore prognostico (Howes et al., 2021). Inoltre, al *follow-up*, la dimensione dell'effetto più grande è stata riscontrata nella relazione tra DUP e gravità dei sintomi positivi, ciò suggerisce che il meccanismo alla base dei sintomi positivi potrebbe essere centrale nella relazione con la DUP. Infatti, si ritiene che la disfunzione dopaminergica striatale sia alla base dello sviluppo della psicosi (McCutcheon et al., 2020) e che una psicosi non trattata sia "tossica", ovvero che la malattia stessa agisca come fattore che favorisce una continua e progressiva disfunzione dopaminergica, che aggrava la sintomatologia positiva e rende il sistema meno responsivo all'antagonismo D2 quando viene iniziato un trattamento farmacologico con antipsicotici (Potkin et al., 2020).

Osservando la relazione che intercorre tra la DUP e alcuni fattori come rischio suicidario e depressione, appare ancora più evidente la necessità di ridurre al minimo il periodo di psicosi non trattata. Infatti, le persone che presentano una lunga DUP manifestano una più elevata frequenza di tentati suicidi e sperimentano più frequentemente almeno un episodio depressivo di rilevanza clinica nel periodo successivo

all'episodio psicotico (Altamura et al., 2010). I risultati emersi relativi al rischio suicidario sono stati ampiamente replicati e confermati; in particolare, uno studio condotto da Upthegrove e colleghi nel 2009 valutava la presenza di depressione e pensieri suicidari in relazione alla durata di malattia non trattata. I risultati al *follow-up* di 12 mesi mostravano che l'80% dei pazienti al primo episodio psicotico presentava sintomi depressivi, e che nel 63% dei casi la depressione era associata ad ideazione suicidaria (Upthegrove et al., 2009).

Diversi sono stati poi gli autori che hanno tentato di stabilire una durata media della DUP ottenendo differenti risultati. La durata media della psicosi non trattata è di oltre 2 anni, con una mediana di circa 26 settimane (Lloyd-Evans et al., 2011).

In conclusione, una lunga durata di psicosi non trattata può incidere sulla storia della malattia agendo su diversi aspetti: neurologici, provocando cambiamenti strutturali o funzionali a livello cerebrale; sociali, causando un progressivo ritiro sociale e conseguente perdita di supporto esterno; e psicologici, il cui esito si concretizza in una perdita di fiducia e di autostima (Popolo et al., 2013).

Poste queste premesse, è necessario che vengano implementati interventi precoci volti a ridurre la durata della DUP, con l'obiettivo di fornire ai soggetti all'esordio un trattamento adeguato. Non è infatti sufficiente agire precocemente, occorre anche proporre interventi complessi in un'ottica multidisciplinare e multifocalizzata. Il fulcro dell'intervento precoce è quello di definire un progetto di cura individualizzato strutturato in base alla sintomatologia presentata dall'individuo; è quindi opportuno avvalersi di tutti gli strumenti ed esami clinici che possono aiutare nella definizione delle problematiche sulle quali agire.

L'intervento precoce tenta quindi di migliorare l'esito del primo episodio psicotico attraverso diversi meccanismi: riduzione della DUP; miglioramento della risposta al trattamento, del benessere, del funzionamento e delle abilità sociali con una riduzione del carico sulla famiglia; e trattamento dell'uso di sostanze, frequentemente concomitante. In linea generale, il trattamento dovrebbe includere, oltre al trattamento medico, il coinvolgimento della famiglia, l'insegnamento di abilità sociali e la terapia cognitivo comportamentale.

Diversi sono gli studi che hanno testato l'effetto degli interventi precoci rispetto al trattamento abituale. Grawe e colleghi (2006) hanno confrontato l'efficacia del trattamento integrato (IT) rispetto a quella del trattamento standard (ST) in 50 pazienti che presentavano una diagnosi di schizofrenia da meno di due anni. Il trattamento integrato comprendeva farmacoterapia, gestione del caso, psicoeducazione familiare strutturata, terapia cognitivo comportamentale volta al miglioramento della comunicazione familiare e alla risoluzione dei problemi e addestramento alla gestione delle crisi. Il trattamento standard prevedeva, invece, una gestione regolare del caso in ambito ambulatoriale con farmaci antipsicotici, assistenza diurna e breve psicoeducazione e psicoterapia di supporto. La dose dei farmaci antipsicotici è stata mantenuta al livello minimo di efficacia, tenendo in considerazione la sensibilità dei pazienti al primo episodio, ma anche i possibili effetti collaterali dei farmaci. La metà dei pazienti assegnati al gruppo ST è stata ricoverata in ospedale nel corso dei due anni di trattamento, rispetto a un terzo del gruppo IT. In entrambe le condizioni la maggior parte dei pazienti ha aderito ai programmi di trattamento, sebbene un numero significativamente maggiore di pazienti IT (97%) ha rispettato il trattamento psicosociale rispetto al gruppo ST (70%). Il doppio dei pazienti IT (53%) ha avuto esiti eccellenti, ovvero nessuna recidiva o psicosi persistente, assenza di ricoveri ospedalieri, assenza di comportamenti suicidari o scarsa aderenza, rispetto ai soggetti assegnati alla condizione ST (25%). I risultati ottenuti suggeriscono che le strategie di trattamento integrato, farmacologico e psicosociale, dimostrate efficaci nelle psicosi conclamate, possono produrre benefici simili nel ridurre la morbilità anche durante le prime fasi del disturbo. I pazienti del gruppo IT per 24 mesi manifestavano sintomi negativi significativamente inferiori e sono rimasti più stabili in termini di sintomatologia positiva rispetto ai pazienti del gruppo ST (Grawe et al., 2006). Tali risultati sono stati confermati anche nel più recente studio di Sigrúnarson e colleghi (2013).

Il più grande studio che ha testato l'effetto dell'intervento precoce è lo studio OPUS (Petersen et al., 2005; Bertelsen et al., 2008). I 547 soggetti di età compresa tra i 18 e i 45 anni, con una diagnosi dello spettro schizofrenico, furono randomizzati in due gruppi; il primo prevedeva un trattamento integrato, definito da una serie di protocolli, il secondo invece comprendeva il trattamento abituale. Il trattamento integrato era fornito da un'*equipe* multidisciplinare e, oltre al trattamento medico, comprendeva un intervento di

*social skills training*, un trattamento assertivo di comunità (ACT) e il coinvolgimento della famiglia. L'intervento psicoeducativo rivolto alle famiglie seguiva il manuale di McFarlane per il trattamento psicoeducativo di gruppo e consisteva in 18 mesi di trattamento – intervento di gruppo, composto da 4-6 pazienti e le loro famiglie, con sedute da 1.5 ore per due volte alla settimana, svolto con due terapeuti – centrato principalmente sulla risoluzione dei problemi e sullo sviluppo di abilità utili per la gestione della malattia (McFarlane, 1995). Il trattamento abituale veniva erogato da un centro di salute mentale, i trattamenti psicosociali come il *counseling* assistito e la psicoeducazione familiare venivano forniti di rado, e in modo meno intensivo e sistematico. Entrambi i gruppi prevedevano un trattamento farmacologico con antipsicotici di seconda generazione a basso dosaggio. Dal *follow-up* a un anno e a due anni è emerso che il trattamento integrato riduce la sintomatologia positiva e negativa, aumenta il livello di funzionamento, diminuisce l'abuso di sostanze e aumenta la soddisfazione del paziente. Inoltre, nel primo anno, i pazienti sottoposti al trattamento integrato hanno trascorso un numero significativamente inferiore di giorni in ospedale (62 giorni di media), rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento abituale (79 giorni di media). Per l'intero periodo di intervento, i pazienti del gruppo del trattamento integrato hanno utilizzato il 22% di giorni in meno di degenza rispetto a quelli sottoposti a trattamento abituale. Tali risultati sono favorevoli al trattamento integrato, che è stato in grado di ridurre maggiormente la sintomatologia positiva e negativa e di garantire una maggiore *compliance* rispetto al trattamento abituale (Petersen et al., 2005).

Uno studio più recente condotto negli Stati Uniti ha testato l'efficacia di un trattamento di intervento precoce implementato all'interno del sistema sanitario. Lo studio RAISE (Kane et al., 2016) ha selezionato 404 pazienti di età compresa tra i 15 e i 40 anni con una diagnosi di psicosi non affettiva al primo episodio, e li ha randomizzati in due gruppi che prevedevano differenti trattamenti. Il trattamento sperimentale *NAVIGATE* consisteva in un programma multicomponente composto da quattro interventi fondamentali: gestione personalizzata dei farmaci, psicoeducazione familiare, formazione individuale centrata sulla resilienza ed istruzione e occupazione assistite (Mueser et al., 2015). Il gruppo di controllo, *Community Care*, prevedeva un trattamento abituale, senza fornire alcuna formazione o supervisione ulteriore degli operatori dei centri di assistenza. Dopo due anni di intervento, i risultati emersi hanno evidenziato come i pazienti assegnati al gruppo

*NAVIGATE* avessero partecipato più a lungo al trattamento, riportassero un miglioramento significativamente maggiore per quanto riguarda la qualità della vita, le relazioni interpersonali e le “basi intrapsichiche” – sottoscala del *Quality of Life Scale* che si riferisce al senso di scopo, motivazione, curiosità e coinvolgimento emotivo – rispetto ai pazienti del gruppo *Community Care*. Inoltre, i pazienti del gruppo *NAVIGATE* presentavano, durante il periodo di trattamento, una maggiore partecipazione alla scuola o al lavoro e livelli più bassi di sintomatologia complessiva. L’importanza di tali risultati ha fatto sì che il trattamento sperimentale fosse implementato in quasi 265 cliniche in tutti gli Stati Uniti (Albert & Weibell, 2019).

Infine, è utile citare l’unico studio condotto in Italia volto ad indagare l’efficacia di un trattamento precoce: lo studio GET UP PIANO, guidato da Ruggeri e colleghi (2015). I 626 pazienti inclusi nello studio, di età compresa tra i 18 e i 54 anni, sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: quello sperimentale prevedeva l’erogazione per 9 mesi di un trattamento composto da terapia cognitivo comportamentale, intervento familiare focalizzato sulla psicosi e *case management*. Il gruppo di controllo forniva solo il trattamento standard, composto da un trattamento psicofarmacologico ambulatoriale personalizzato e una gestione clinica di supporto non specifica da parte del personale dei centri di salute mentale. Al *follow-up* di 9 mesi i pazienti di entrambi i gruppi erano migliorati, ma il gruppo sperimentale presentava un miglioramento significativamente più elevato rispetto alla sintomatologia e al livello di funzionamento generale (Ruggeri et al., 2015).

#### ***4.5.1 Trattamento farmacologico***

Il concetto di esordio psicotico, precedentemente approfondito, è tutt’altro che definito in modo chiaro; infatti, parlare di un quadro psicotico conclamato non esaurisce il problema diagnostico, considerando che questi quadri clinici acuti possono riferirsi a diverse condizioni cliniche. Tale premessa rende evidente come l’intervento aggressivo e immediato basato sulla somministrazione di farmaci antipsicotici a dosaggio medio-alto risulti poco opportuno davanti ad un’incertezza diagnostica che richiede un periodo di osservazione e valutazione.



Purtroppo in letteratura sono poche le indicazioni mirate alla definizione di linee guida per il trattamento degli esordi psicotici. Se con l'avvento dei farmaci ad azione antipsicotica, anche detti neurolettici (NRL), si è verificata un'evoluzione storica nel trattamento farmacologico dei pazienti psicotici, un'ulteriore svolta evolutiva ha avuto luogo con l'introduzione degli antipsicotici di nuova generazione o atipici (AA). Il gruppo di farmaci che risponde a tale nomenclatura risulta assai diversificato al suo interno, con profili di azione molto diversi gli uni dagli altri. Si può affermare, in generale, che gli AA sono caratterizzati da un blocco dopaminergico di tipo D2 associato ad un blocco serotoninergico di tipo 5-HT2a. Tale meccanismo sarebbe alla base del miglioramento dimostrato dagli AA sulla sintomatologia negativa. Inoltre, la mancata induzione di disturbo come la discinesia cronica tardiva, indotta dai NRL tipici, rende il profilo degli AA ancora superiore (Julien et al., 2012).

Gli obiettivi centrali del trattamento farmacologico all'esordio mirano a velocizzare la remissione sintomatologica, prevenire possibili ricadute, ridurre la resistenza al trattamento, evitare effetti collaterali che potrebbero interferire con la *compliance* a medio-lungo termine, migliorare le funzioni cognitive o quantomeno evitare di interferire negativamente con le stesse e infine limitare il rischio di episodi depressivi concomitanti o susseguenti all'episodio (Popolo et al., 2013).

Tendenzialmente i pazienti all'esordio mostrano una migliore risposta al trattamento specifico, rispetto a quelli che presentano una storia di ripetuti episodi psicotici, ma manifestano anche una maggiore sensibilità relativa agli effetti collaterali. Il profilo di collateralità degli AA rende quindi preferibile il loro utilizzo in questo particolare momento di criticità, proprio perché meglio tollerati (NICE, 2014). Nelle tabelle di riferimento delle linee guida dell'*American Psychiatric Association* si trovano indicazioni specifiche per il trattamento all'esordio, evidenziando una preferenza nella somministrazione di antipsicotici atipici con l'avvertimento che tali pazienti rispondono a dosaggi più bassi. Le linee guida raccomandano comunque una prima fase osservativa e di valutazione, durante le prime 24-48 ore dall'esordio, nella quale è opportuno limitarsi alla somministrazione di benzodiazepine a scopo ansiolitico. Successivamente, è possibile procedere con l'inserimento di un trattamento farmacologico specifico, basato su un AA a basso dosaggio, tipicamente Risperidone, Olanzapina, Quetiapina o

Aripiprazolo con dosaggi rispettivamente di 2-8 mg, 5-10 mg, 400-800 mg, 10-15 mg. Solo dopo 2-3 settimane è possibile aumentare il dosaggio, in caso di inefficacia; è poi possibile passare ad un NRL tipico di fronte ad un'ulteriore assenza di effetto da parte dei vari AA. È inoltre consentita, e in molti casi – in presenza di una forte componente affettiva – opportuna, l'associazione dell'AA con uno stabilizzatore del tono dell'umore (APA, 2020).

L'intervento psicofarmacologico da solo risulta in ogni caso insufficiente nel trattamento del paziente all'esordio; tale intervento, infatti, non può essere separato da interventi focalizzati sulla gestione sociale e familiare. Appare opportuno strutturare interventi integrati che coinvolgano tutte le componenti biopsicosociali della malattia, rendendo più efficace e duratura la riabilitazione del paziente.

#### ***4.5.2 Terapia Cognitivo-Comportamentale e approccio psicoeducativo***

L'insufficiente efficacia di un esclusivo trattamento farmacologico ha portato i clinici a prestare maggiore attenzione agli interventi psicosociali e alla psicoterapia individuale. A tal proposito, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) è risultato essere il trattamento d'elezione nei pazienti psicotici, considerando la sua efficacia nella riduzione della gravità della sintomatologia positiva e negativa.

La CBT delle psicosi si articola principalmente lungo tre fasi principali: *engagement*, definizione e ristrutturazione. Nella prima fase di *engagement* il terapeuta si pone come obiettivo quello di costruire un *setting* funzionale, una relazione solida con il paziente, indispensabile per poter lavorare con lui e mettere in atto strategie e tecniche personalizzate per la gestione della sintomatologia. La successiva fase di definizione è invece caratterizzata da un attento *assessment* dei sintomi manifestati, ponendo particolare attenzione a quegli elementi che hanno avuto rilevanza nello sviluppo e nel mantenimento del sintomo psicotico in questione, utilizzando anche la tecnica dell'ABC che si è dimostrata molto utile. L'obiettivo centrale di questa fase emerge nella formulazione del caso, al cui interno verranno specificati i circoli viziosi e i fattori di mantenimento dei sintomi, in modo da aiutare il paziente a comprendere il nesso tra i problemi che manifesta (Morrison et al., 2004). Infine, la fase di ristrutturazione riguarda il tema della normalizzazione delle esperienze atipiche vissute con estrema angoscia.

L'obiettivo è quello di comprendere come il paziente gestisce lo stress e il disagio provocati dagli eventi della vita, e di tentare di collocare l'insieme dei pensieri e delle azioni del paziente all'interno di rappresentazioni dotate di significato, cercando di riattribuire le valutazioni di eventi che paiono provenire dall'esterno a dei propri stati interni (Barrowclough et al., 2003).

Diversi sono gli studi RTC che valutano l'efficacia della CBT nel trattamento precoce dell'esordio psicotico: lo studio che, però, ha valutato con maggior rigore metodologico è Socrates (*Study of Cognitive Reality Alignment Therapy in Early Schizophrenia*) condotto dal gruppo di ricerca di Lewis e colleghi (2002). In tale studio la CBT veniva confrontata con il trattamento standard e la terapia di sostegno, effettuando fino a 15 sedute nelle 5 settimane successive al reclutamento. I risultati emersi dallo studio evidenziavano un miglioramento in tutti e tre i gruppi di ricerca dopo 4 settimane, con un più rapido recupero per il gruppo CBT, soprattutto per quanto riguarda le allucinazioni uditive. A 18 mesi tale miglioramento permaneva immutato rispetto ad una minor efficacia del trattamento standard (Lewis et al., 2002).

La CBT si è dimostrata estremamente utile nel trattamento del paziente all'esordio sia per la sua efficacia nella riduzione della sintomatologia positiva che per la diminuzione dei giorni di ospedalizzazione, del tempo di risposta al trattamento, garantendo una migliore aderenza allo stesso.

Sebbene non siano presenti in letteratura studi randomizzati controllati in merito alla promozione delle competenze metacognitive nel trattamento di pazienti all'esordio, risulta utile porre un rapido sguardo sulla questione. È possibile, infatti, che l'utilizzo della ristrutturazione cognitiva o di altre tecniche cognitivo-comportamentali richieda al paziente un precedente sviluppo di alcune capacità metacognitive sufficienti per poter mettere in discussione le proprie credenze. L'implementazione di strategie CBT appare meno stressante e più efficace quando sono state precedentemente stimulate le competenze autoriflessive del soggetto. Una volta che il paziente sarà in grado di comprendere la propria modalità di articolazione del pensiero potrà adottare strategie di *coping* o di *problem solving* più adattive nella gestione dei sintomi (Lysaker et al., 2007).

Nel panorama del trattamento integrato per pazienti all'esordio emerge anche l'approccio psicoeducativo. Tale approccio mira allo sviluppo di una maggiore consapevolezza di malattia, con l'obiettivo generale di promuovere la gestione autonoma, l'incremento dell'autostima e delle capacità necessarie per recuperare una migliore qualità della vita. L'intervento psicoeducativo si pone tre obiettivi principali: (1) il primo è quello di esplorare, comprendere e accettare il modello di malattia dell'individuo, per poi metterlo a confronto con le definizioni mediche, spiegandone le differenze; (2) il secondo obiettivo consiste nello sviluppare un senso di padronanza nel paziente con lo scopo di acquisire e migliorare le abilità soggettive necessarie per controllare la malattia e i suoi effetti; (3) il terzo obiettivo, che spesso viene tralasciato, riveste invece un ruolo di centrale importanza nell'ottica riabilitativa consiste nella protezione dell'autostima del paziente, minacciata dallo stigma e dagli stereotipi legati alla malattia mentale.

#### ***4.5.3 Interventi sulla famiglia***

L'ultimo tassello, indispensabile all'interno del trattamento integrato, riguarda l'intervento sulle famiglie dei pazienti all'esordio. I clinici hanno compreso sempre di più come l'ambiente familiare costituisca un campo di gioco di fondamentale importanza in un'ottica di recupero e riabilitazione. La famiglia è, infatti, il naturale spazio di espressione della sintomatologia, ovvero il luogo in cui il paziente comunica il proprio disagio più o meno direttamente. Il lavoro con le famiglie appare allora essenziale ed urgente nel trattamento del paziente nella fase acuta.

Verso la fine degli anni Cinquanta Brown, Carstairs e Topping (1958) si resero conto, in seguito all'osservazione di pazienti ricoverati in ospedale, che la prognosi degli stessi appariva correlata alla loro situazione di vita successiva alle dimissioni. Infatti, notarono che i pazienti che tornavano a vivere con i coniugi o con i familiari dopo le dimissioni presentavano una prognosi peggiore, rispetto a coloro che andavano a vivere con fratelli o sorelle o in alloggi con altre persone. Tale osservazione appariva ancora più evidente all'interno di quegli ambienti familiari caratterizzati da alto criticismo, atteggiamento rifiutante nei confronti del paziente e comportamento intrusivo. Si è così definito il costrutto di Emotività Espresa, che è ora alla base degli interventi familiari in tutte le fasi della malattia. Tale costrutto ha ispirato un nuovo intervento psicoeducazionale rivolto alle famiglie, e focalizzato su quei fattori familiari che contribuiscono allo

sviluppo del disturbo e alle possibili ricadute. I due fattori principali riguardano la devianza comunicazionale, definita come la difficoltà nella condivisione di un focus comunicazionale all'interno della famiglia, e lo stile affettivo familiare caratterizzato da criticismo, intrusività e senso di colpa indotto (Miklowitz et al., 1989).

Gli autori sembrano concordi nel sostenere che un intervento psicoeducazionale familiare migliori il funzionamento del paziente. Tale intervento mira ad insegnare ai familiari modalità per ridurre il loro livello di emotività espressa, che può non solo favorire una migliore comunicazione intrafamiliare, ma anche contribuire a limitare quelle tensioni familiari che rappresentano elementi stressanti (Popolo et al., 2013).

Un ampio studio danese condotto su un campione di pazienti al primo episodio psicotico e sulle loro famiglie ha riportato risultati clinicamente importanti. I pazienti che effettuavano un trattamento integrato, che comprendeva anche un intervento psicoeducativo multifamiliare, manifestavano una riduzione della sintomatologia sia positiva che negativa, soprattutto relativa alle allucinazioni. Inoltre, l'effetto sui familiari era altrettanto positivo, in questi si verificava una grande soddisfazione per il trattamento ed una marcata diminuzione dei livelli di distress (Thorup et al., 2005).

Nel concreto, l'intervento psicoeducativo si sviluppa tramite il coinvolgimento delle famiglie nella spiegazione della malattia e del suo trattamento. L'obiettivo principale è quello di facilitare l'acquisizione di una maggiore comprensione e conoscenza del disturbo e dei suoi sintomi. È opportuno fornire ai familiari materiale approfondito sul disturbo, sulla sintomatologia e su come questa influenzi il comportamento del paziente. Oltre a ciò, risulta di estrema importanza anche il lavoro sulla consapevolezza dei propri stati emotivi, i livelli di stress e le conseguenze che ne derivano. Spesso il senso di impotenza verso una malattia che non si comprende appieno genera nei familiari un senso di scoraggiamento, di grande fatica e avvilitamento, che, seppur anche in modo involontario e inconsapevole, viene trasmesso ai pazienti, aumentando così i loro livelli di stress e quindi incrementando i fattori di rischio (Popolo et al., 2013).

In conclusione, a conferma di quanto sostenuto fino ad ora sul trattamento integrato dei pazienti all'esordio, una metanalisi di Bird e colleghi (2010) ha evidenziato come un intervento precoce integrato, composto da farmacoterapia, interventi familiari, CBT,

*social skills training, crisis management e case management* sia in grado di ridurre la DUP e, di conseguenza, di produrre un miglioramento prognostico maggiore rispetto al trattamento integrato delle psicosi già stabilizzate (Bird et al., 2010).

## CONCLUSIONI

Il paradigma dell'intervento preventivo rappresenta una delle più grandi sfide del mondo clinico attuale. L'implementazione di interventi volti all'identificazione, durante la fase prodromica, dei soggetti a rischio di psicosi non solo migliorerebbe la prognosi dei pazienti, consentendogli di accedere ai servizi di salute mentale in un periodo in cui la malattia non è ancora stabilizzata e pervasiva, e quindi rendendo meno marcata la compromissione del funzionamento dell'individuo, ma ridurrebbe in modo esponenziale i costi di una malattia cronica che richiede un enorme dispendio di denaro e assistenza a carico del sistema sanitario nazionale.

I risultati emersi dagli studi longitudinali sono incoraggianti. Se l'intervento psicofarmacologico si è rivelato utile, ma in una fase più tardiva del prodromo, cioè quando l'individuo è prossimo all'esordio, la terapia cognitivo comportamentale ha invece dimostrato una buona efficacia sin dai primi segni prodromici, riducendo la gravità della sintomatologia e ritardando l'esordio. Un dato, questo, di estrema importanza; ritardare l'insorgenza del disturbo significa, infatti, consentire all'individuo di acquisire maggiori capacità cognitive ed abilità sociali, due componenti indispensabili per una più completa riabilitazione. Inoltre, l'intervento nella fase prodromica favorisce una più costante aderenza al trattamento rendendo meno frequenti i *drop-out*. Infine, attraverso interventi psicoeducativi rivolti alla persona e alla famiglia è possibile aumentare il grado di consapevolezza di malattia, sfatando falsi miti, ed insegnando ad entrambi come riconoscere in tempo i segnali di una possibile ricaduta e ad agire di conseguenza, prevenendola.





## BIBLIOGRAFIA

- Addington, J., & Addington, D. (1998). Effect of substance misuse in early psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 172(S33), 134–136. <https://doi.org/10.1192/s0007125000297791>
- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E. F., Woods, S. W., & Heinssen, R. (2007). North American Prodrome Longitudinal Study: A Collaborative Multisite Approach to Prodromal Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 665–672. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl075>
- Addington, J., Francey, S., & Morrison, A. P. (2006). *Working with People at High Risk of Developing Psychosis*. Wiley.
- Addington, J., & Heinssen, R. (2012). Prediction and Prevention of Psychosis in Youth at Clinical High Risk. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1), 269–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143146>
- Aharonovich, E., Nguyen, H. T., & Nunes, E. V. (2001). Anger and Depressive States Among Treatment-Seeking Drug Abusers: Testing the Psychopharmacological Specificity Hypothesis. *American Journal on Addictions*, 10(4), 327–334. <https://doi.org/10.1080/aja.10.4.327.334>
- Altamura A.C., Camuri G. & Dell’Osso B. (2010). Una revisione critica sul ruolo della durata di malattia non trattata nei disturbi psichiatrici. *Rivista di Psichiatria*, 45:197-208.
- Albert, N., & Weibell, M. A. (2019, August 18). The outcome of early intervention in first episode psychosis. *International Review of Psychiatry*, 31(5–6), 413–424. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association. (2020, August 31). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. <https://www.apa.org/>. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., Mackinnon, A., McGorry, P. D., & Berger, G. E. (2010). Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 146. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192>
- Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 715–736. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000466662.89908.e7>
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184(2), 110–117. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.110>

- Asher, C. J., & Gask, L. (2010). Reasons for illicit drug use in people with schizophrenia: Qualitative study. *BMC Psychiatry*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244x-10-94>
- Barale, F., Bertani, M., Gallese, V., Mistura, S., & Zamperini, A. (2009). *Psiche. Dizionario storico di psicologia, psichiatria, psicoanalisi, neuroscienze*. Einaudi.
- Barrowclough, C., Tarrier, N., Humphreys, L., Ward, J., Gregg, L., & Andrews, B. (2003, February). Self-esteem in schizophrenia: Relationships between self-evaluation, family attitudes, and symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(1), 92–99. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.112.1.92>
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Øhlenschläger, J., le Quach, P., Christensen, T. S., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2008, July 7). Five-Year Follow-up of a Randomized Multicenter Trial of Intensive Early Intervention vs Standard Treatment for Patients With a First Episode of Psychotic Illness. *Archives of General Psychiatry*, *65*(7), 762. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.7.762>
- Beck, A. T. (1976) *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press.
- Bion, W. R., & Bordini, S. (2009). *Analisi degli schizofrenici e metodo psicoanalitico*. Armando Editore.
- Birchwood, M., & MacMillan, F. (1993). Early Intervention in Schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *27*(3), 374–378. <https://doi.org/10.3109/00048679309075792>
- Birchwood, M., Smith, J., Macmillan, F., Hogg, B., Prasad, R., Harvey, C., & Bering, S. (1989). Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychological Medicine*, *19*(3), 649–656. <https://doi.org/10.1017/s0033291700024247>
- Birchwood, M., & Spencer, E. (2001, November). EARLY INTERVENTION IN PSYCHOTIC RELAPSE. *Clinical Psychology Review*, *21*(8), 1211–1226. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(01\)00105-2](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(01)00105-2)
- Bird, V., Premkumar, P., Kendall, T., Whittington, C., Mitchell, J., & Kuipers, E. (2010, November). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, *197*(5), 350–356. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.074526>
- Bleuler, E., Cancrini, L., Sciacchitano, A., Vennemann, J., & Nuova Italia scientifica. (1985). *Dementia praecox o il gruppo delle schizofrenie*. La Nuova Italia scientifica.
- Bove, E., & Raballo, A. (2013). Sintomi di base e vulnerabilità esperienziale alla psicosi. *RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIA, 3*, 47–62. <https://doi.org/10.3280/rsf2013-003004>
- Boydell, J. (2001). Risk factors for schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *1*(2), 183–191. <https://doi.org/10.1586/14737175.1.2.183>
- Bromley, S., Choi, M., & Faruqi, S. (2015). *First Episode Psychosis: An Information Guide* (Revised ed.). Centre for Addiction and Mental Health.

- Burgy, M. (2008). The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1200–1210. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm136>
- Cameron, D. E. (1938). EARLY SCHIZOPHRENIA. *American Journal of Psychiatry*, 95(3), 567–582. <https://doi.org/10.1176/ajp.95.3.567>
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L. J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., & Heinssen, R. (2008). Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), 28. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3>
- Cantwell, R., Brewin, J., Glazebrook, C., Dalkin, T., Fox, R., Medley, I., & Harrison, G. (1999). Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 174(2), 150–153. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.2.150>
- Carcione, A., Nicolò, G., & Procacci, M. (2012). La schizofrenia: storia dei trattamenti delle psicosi e classificazione DSM e ICD. In *Manuale di terapia cognitiva delle psicosi* (pp. 25–45). Franco Angeli.
- Carlson, G. A., & Goodwin, F. K. (1973). The Stages of Mania. *Archives of General Psychiatry*, 28(2), 221. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750320053009>
- Carpenter, P. K. (1989). Descriptions of schizophrenia in the psychiatry of Georgian Britain: John Haslam and James Tilly Matthews. *Comprehensive Psychiatry*, 30(4), 332–338. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(89\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0010-440x(89)90058-8)
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58–66. <https://doi.org/10.1056/nejmra1906193>
- Chapman, J. (1966). The Early Symptoms of Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 112(484), 225–251. <https://doi.org/10.1192/bjp.112.484.225>
- Civita, A. (1999). *Psicopatologia. Un'introduzione storica*. Carocci.
- Cocchi, A., & Meneghelli, A. (2012). *Rischio ed esordio psicotico: una sfida che continua. Manuale d'intervento precoce*. Edi. Ermes.
- Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W., Correll, C. U., Auther, A. M., & Nakayama, E. (2003). The Schizophrenia Prodrome Revisited: A Neurodevelopmental Perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 633–651. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007036>
- Cornblatt, B., & Obuchowski, M. (1997). Update of high-risk research: 1987–1997. *International Review of Psychiatry*, 9(4), 437–448. <https://doi.org/10.1080/09540269775303>
- Crow, T. J. (1985). The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 471–488. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.471>
- Colazzo M. (2001). Follia, magia, psichiatria, *Psycophenia* pp. 159-174.
- Dragt, S., Nieman, D. H., Schultze-Lutter, F., van der Meer, F., Becker, H., de Haan, L., Dingemans, P. M., Birchwood, M., Patterson, P., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M.,

- Heinz, A., Juckel, G., Graf Von Reventlow, H., French, P., Stevens, H., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., & Linszen, D. H. (2011). Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01763.x>
- Drake, R. E., Caton, C. L., Xie, H., Hsu, E., Gorroochurn, P., Samet, S., & Hasin, D. S. (2011). A Prospective 2-Year Study of Emergency Department Patients With Early-Phase Primary Psychosis or Substance-Induced Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *168*(7), 742–748. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10071051>
- Edwards, J., Maude, D., McGorry, P. D., Harrigan, S. M., & Cocks, J. T. (1998). Prolonged recovery in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *172*(S33), 107–116. <https://doi.org/10.1192/s0007125000297754>
- Ellenberger, H. F. (1980). *La scoperta dell'inconscio. Storia della psichiatria dinamica (2 Volumi)*. Bollati Boringhieri.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1416–1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1416>
- Falloon, I. R. H. (1992). Early Intervention for First Episodes of Schizophrenia: A Preliminary Exploration. *Psychiatry*, *55*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1080/00332747.1992.11024572>
- Faustman, W. O., Bardgett, M., Faull, K. F., Pfefferbaum, A., & Csernansky, J. G. (1999). Cerebrospinal fluid glutamate inversely correlates with positive symptom severity in unmedicated male schizophrenic/schizoaffective patients. *Biological Psychiatry*, *45*(1), 68–75. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00207-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00207-8)
- Feighner, J. P. (1972). Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry*, *26*(1), 57. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>
- Foucault, M. (1972). *Storia della follia nell'età classica*. Tr. it. Rizzoli, Milano 1976.
- Freud, S. (2014). *La teoria psicoanalitica. Raccolta di scritti 1911–1938. Ediz. integrale*. Bollati Boringhieri.
- Freud, S., Colorni, R., & Veltri, P. (2013). *Casi clinici 6 – Il presidente Schreber: Osservazioni psicoanalitiche su un caso di paranoia (dementia paranoides) descritto autobiograficamente (Italian Edition) (3rd ed.)*. Bollati Boringhieri.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., . . . Yung, A. (2013, January 1). The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry*, *70*(1), 107. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & Kane, J. M. (2017). Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*, *16*(3), 251–265. <https://doi.org/10.1002/wps.20446>

- Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry*, 79(7), 549–556. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>
- Galimberti, U. (2018). *Nuovo dizionario di psicologia. Psichiatria, psicoanalisi, neuroscienze*. Feltrinelli.
- Gottesman, I., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51(1), 93–102. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00245-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00245-6)
- Gottesman, I., I. (1990, September 15). *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness* (1st ed.). W. H. Freeman.
- Grawe, R. W., Falloon, I. R. H., Widen, J. H., & Skogvoll, E. (2006). Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(5), 328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00799.x>
- Gross, G. (1989). The ‘Basic’ Symptoms of Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 21–25. <https://doi.org/10.1192/s0007125000291423>
- Gross, G., & Huber, G. (2010). The history of the basic symptom concept. *Acta Clinica Croatica*, 49(Supplement 2), 47-59.
- Häfner, H., & Maurer, K. (2000). The early course of schizophrenia: new concepts for early intervention. *Unmet Need in Psychiatry*, 218–232. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511543562.017>
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., An Der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., & Riecher-Rössler, A. (1998). The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33(8), 380–386. <https://doi.org/10.1007/s001270050069>
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., der Heiden, W. A., Hambrecht, M., & Schultze-Lutter, F. (2003). Modeling the Early Course of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 325–340. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007008>
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Möller, H. J., Gaebel, W., & Wölwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions\*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2), 117–128. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0508-z>
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., Fätkenheuer, B., Löffler, W., & van der Heiden, W. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(3), 209–223. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90004-o](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90004-o)
- Hambrecht, M., & Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1155–1163. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(95\)00609-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(95)00609-5)

- Hays, P. (1964). Modes of Onset of Psychotic Depression. *BMJ*, 2(5412), 779–784. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5412.779>
- Hecker, E. [(1898) 2003]. Cyclothymia, a Circular Mood Disorder. *History of Psychiatry*, 14(3), 391–399. <https://doi.org/10.1177/0957154x030143008>
- Heinrichs, D. W., & Carpenter, W. T. (1985). Prospective study of prodromal symptoms in schizophrenic relapse. *American Journal of Psychiatry*, 142(3), 371–373. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.3.371>
- Helgason, L. (1990). Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81(3), 231–235. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06486.x>
- Hides, L., Lubman, D. I., & Dawe, S. (2004). Models of co-occurring substance misuse and psychosis: are personality traits the missing link? *Drug and Alcohol Review*, 23(4), 425–432. <https://doi.org/10.1080/09595230412331324545>
- Howes, O. D., Whitehurst, T., Shatalina, E., Townsend, L., Onwordi, E. C., Mak, T. L. A., Arumham, A., O'Brien, O., Lobo, M., Vano, L., Zahid, U., Butler, E., & Osugo, M. (2021). The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis. *World Psychiatry*, 20(1), 75–95. <https://doi.org/10.1002/wps.20822>
- Ingram, R. E., & Luxton, D. D. (2005). Vulnerability-Stress Models. In B. L. Hankin & J. R. Z. Abela (Eds.), *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective* (p. 32–46). Sage Publications, Inc. <https://doi.org/10.4135/9781452231655.n2>
- Janoutová, J., Janáčková, P., Serý, O., Zeman, T., Ambroz, P., Kovalová, M., Varechová, K., Hosák, L., Jirák, V., & Janout, V. (2016). Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro endocrinology letters*, 37(1), 1–8.
- Jaspers, K. (1913). *Psicopatologia generale*. Tr. it. Il Pensiero Scientifico, Torino 2000.
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Julien, R. M., Advokat, C. D., Comaty, J. E., Sala, A., & Buccellati, C. (2012). *Droghe e farmaci psicoattivi*. Zanichelli.
- Kane, J. M., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Mueser, K. T., Penn, D. L., Rosenheck, R. A., Addington, J., Brunette, M. F., Correll, C. U., Estroff, S. E., Marcy, P., Robinson, J., Meyer-Kalos, P. S., Gottlieb, J. D., Glynn, S. M., Lynde, D. W., Pipes, R., Kurian, B. T., Miller, A. L., . . . Heinssen, R. K. (2016, April). Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *American Journal of Psychiatry*, 173(4), 362–372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>
- Kendler, K. S., Karkowski-Shuman, L., & Walsh, D. (1996). Age at Onset in Schizophrenia and Risk of Illness in Relatives. *British Journal of Psychiatry*, 169(2), 213–218. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.2.213>
- Klein, M., & Jones, E. (2006). *Scritti 1921–1958*. Bollati Boringhieri.

- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Gross, G., Huber, G., & Steinmeyer, E. M. (1997). Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *95*(5), 396–404. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09652.x>
- Kring, A. M., Jhonson, S. L., & Davison, G. C. (2017). Schizophrenia. In J. M. Neale (Ed.), *Psicologia clinica* (pp. 247–280). Zanichelli.
- Landreau, F., Galeano, P., Caltana, L. R., Masciotra, L., Chertcoff, A., Pontoriero, A., Baumeister, E., Amoroso, M., Brusco, H. A., Tous, M. I., Savy, V. L., Lores Arnaiz, M. D. R., & de Erausquin, G. A. (2012). Effects of Two Commonly Found Strains of Influenza A Virus on Developing Dopaminergic Neurons, in Relation to the Pathophysiology of Schizophrenia. *PLoS ONE*, *7*(12), e51068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051068>
- Lewis, S., Tarrier, N., Haddock, G., Bentall, R., Kinderman, P., Kingdon, D., Siddle, R., Drake, R., Everitt, J., Leadley, K., Benn, A., Grazebrook, K., Haley, C., Akhtar, S., Davies, L., Palmer, S., Faragher, B., & Dunn, G. (2002, September). Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: Acute-phase outcomes. *British Journal of Psychiatry*, *181*(S43), s91–s97. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.43.s91>
- Lingiardi, V., & Gazzillo, F. (2014). *La personalità e i suoi disturbi. Valutazione clinica e diagnosi al servizio del trattamento*. Cortina Raffaello.
- Lloyd-Evans, B., Crosby, M., Stockton, S., Pilling, S., Hobbs, L., Hinton, M., & Johnson, S. (2011). Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, *198*(4), 256–263. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075622>
- Loeble, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *149*(9), 1183–1188. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1183>
- Luche, R. D., & Maggini, C. (2018). *Genealogia della schizofrenia. Ebefrenia, dementia praecox, neurosviluppo*. Mimesis.
- Lysaker, P. H., Buck, K. D., & Ringer, J. (2007, October 17). The recovery of metacognitive capacity in schizophrenia across 32 months of individual psychotherapy: A case study. *Psychotherapy Research*, *17*(6), 713–720. <https://doi.org/10.1080/10503300701255932>
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*, *62*(9), 975. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975>
- Martínez-Ortega, J. M., Carretero, M. D., Gutiérrez-Rojas, L., Díaz-Atienza, F., Jurado, D., & Gurpegui, M. (2011). Winter birth excess in schizophrenia and in non-schizophrenic psychosis: Sex and birth-cohort differences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(7), 1780–1784. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.07.002>

- Maurer, K., & Häfner, H. (2014). Rasch Scaling of a Screening Instrument. *SAGE Open*, 4(3), 215824401454532. <https://doi.org/10.1177/2158244014545326>
- McCutcheon, R. A., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*, 19(1), 15–33. <https://doi.org/10.1002/wps.20693>
- McFarlane, W. R. (1995, August 1). Multiple-Family Groups and Psychoeducation in the Treatment of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(8), 679. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950200069016>
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, 34(2), 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1961.tb00936.x>
- McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S. W., A. Hawkins, K., E. Hoffman, R., Preda, A., Epstein, I., Addington, D., Lindborg, S., Trzaskoma, Q., Tohen, M., & Breier, A. (2006). Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Placebo in Patients Prodromally Symptomatic for Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 790–799. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.790>
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical Staging: A Heuristic and Practical Strategy for New Research and Better Health and Social Outcomes for Psychotic and Related Mood Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(8), 486–497. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S., & Jackson, H. (2002). Randomized Controlled Trial of Interventions Designed to Reduce the Risk of Progression to First-Episode Psychosis in a Clinical Sample With Subthreshold Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 59(10), 921. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.10.921>
- McGowan, S., Lawrence, A. D., Sales, T., Quedsted, D., & Grasby, P. (2004). Presynaptic Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61(2), 134. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.134>
- McGrath, J. J., Eyles, D. W., Pedersen, C. B., Anderson, C., Ko, P., Burne, T. H., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., & Mortensen, P. B. (2010). Neonatal Vitamin D Status and Risk of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 889. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110>
- Miklowitz, D. J., Goldstein, M. J., Doane, J. A., Nuechterlein, K. H., Strachan, A. M., Snyder, K. S., & Magana-Amato, A. (1989, June). Is Expressed Emotion an Index of a Transactional Process? I. Parents' Affective Style. *Family Process*, 28(2), 153–167. <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.1989.00153.x>
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D., & Woods, S. W. (2003). Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040>



- Modinos, G., Iyegbe, C., Prata, D., Rivera, M., Kempton, M. J., Valmaggia, L. R., Sham, P. C., van Os, J., & McGuire, P. (2013). Molecular genetic gene–environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*, *150*(2–3), 356–365. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.010>
- Molnar, G., Feeney, M. G., & Fava, G. A. (1988). Duration and symptoms of bipolar prodromes. *American Journal of Psychiatry*, *145*(12), 1576–1578. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.12.1576>
- Mueser, K. T., Penn, D. L., Addington, J., Brunette, M. F., Gingerich, S., Glynn, S. M., Lynde, D. W., Gottlieb, J. D., Meyer-Kalos, P., McGurk, S. R., Cather, C., Saade, S., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Rosenheck, R. A., & Kane, J. M. (2015, July). The NAVIGATE Program for First-Episode Psychosis: Rationale, Overview, and Description of Psychosocial Components. *Psychiatric Services*, *66*(7), 680–690. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400413>
- Mustonen, A., Niemelä, S., Nordström, T., Murray, G. K., Mäki, P., Jääskeläinen, E., & Miettunen, J. (2018). Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, *212*(4), 227–233. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.52>
- Nelson, B., Thompson, A., & Yung, A. R. (2012). Basic Self-Disturbance Predicts Psychosis Onset in the Ultra High Risk for Psychosis “Prodromal” Population. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(6), 1277–1287. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs007>
- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline no. 178. London: 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- Olsen, K. A., & Rosenbaum, B. (2006). Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(4), 273–282. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00698.x>
- OMS, Decima Revisione della Classificazione Internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali (ICD-10), Masson, Milano, 1992.
- Paris, J., & Phillips, J. (2013). The History of DSM. In *Making the DSM-5: Concepts and Controversies* (2013th ed., pp. 3–19). Springer.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1785–1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Abel, M. B., Øhlenschläger, J., Christensen, T. S., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2005, September 2). A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ*, *331*(7517), 602. <https://doi.org/10.1136/bmj.38565.415000.e01>
- Phillips, L. J., Nelson, B., Yuen, H. P., Francey, S. M., Simmons, M., Stanford, C., Ross, M., Kelly, D., Baker, K., Conus, P., Amminger, P., Trumpler, F., Yun, Y., Lim, M., McNab, C., Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2009). Randomized Controlled Trial of Interventions for Young People at Ultra-High Risk of Psychosis: Study Design and

- Baseline Characteristics. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(9), 818–829. <https://doi.org/10.1080/00048670903107625>
- Phillips, P., & Johnson, S. (2001). How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36(6), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s001270170044>
- Popolo, R., Balbi, A., & Vinci, G. (2013). *Interventi precoci nelle psicosi*. Alpes Italia.
- Post, R. M. (1975). Cocaine psychoses: a continuum model. *American Journal of Psychiatry*, 132(3), 225–231. <https://doi.org/10.1176/ajp.132.3.225>
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *Npj Schizophrenia*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., & Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, 10(5), 434–449. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Ruggeri, M., Bonetto, C., Lasalvia, A., Fioritti, A., de Girolamo, G., Santonastaso, P., Pileggi, F., Neri, G., Ghigi, D., Giubilini, F., Miceli, M., Scarone, S., Cocchi, A., Torresani, S., Faravelli, C., Cremonese, C., Scocco, P., Leuci, E., Mazzi, F., . . . Meneghelli, A. (2015, May 20). Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1192–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv058>
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., Graf Von Reventlow, H., & Klosterkötter, J. (2010). Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 241. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206>
- Roccatagliata, G. (1986) A history of ancient psychiatry. Greenwood Press, Westport, CT.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sanavio, E. (2016). *Manuale di psicopatologia e psicodiagnostica*. Il Mulino.
- Satel, S. L., & Edell, W. S. (1991). Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *American Journal of Psychiatry*, 148(12), 1708–1711. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.12.1708>
- Schneider, K. (1966). *Psicopatologia clinica*. Tr. it. Città Nuova Editrice, Roma 1983.

- Schultze-Lutter, F., Addington, J., & Ruhrmann, S. (2007). *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Giovanni Fioriti Editore.
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Picker, H., Steinmeyer, E. M., & Ruhrmann, S. (2007). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, 11–22.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2008). Basic Symptoms and Ultrahigh Risk Criteria: Symptom Development in the Initial Prodromal State. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 182–191. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn072>
- Segal, H., & Gaddini, E. (2001). *Introduzione all'opera di Melanie Klein*. G. Martinelli.
- Sigrúnarson, V., Gråwe, R. W., & Morken, G. (2013). Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244x-13-200>
- Simonsen, E., Friis, S., Opjordsmoen, S., Mortensen, E. L., Haahr, U., Melle, I., Joa, I., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Røssberg, J. I., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. H. (2010). Early identification of non-remission in first-episode psychosis in a two-year outcome study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(5), 375–383. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01598.x>
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar De Pablo, G., Il Shin, J., Kirkbride, J. B., Jones, P., Kim, J. H., Kim, J. Y., Carvalho, A. F., Seaman, M. V., Correll, C. U., & Fusar-Poli, P. (2021). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Smith, M. J., Thirthalli, J., Abdallah, A. B., Murray, R. M., & Cottler, L. B. (2009). Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Comprehensive Psychiatry*, 50(3), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.07.009>
- Spitzer, R. L., & Klein, D. F. (1978). Medical and mental disorder: proposed definition and criteria. In *Critical Issues in Psychiatric Diagnosis* (pp. 15–40). Raven Press.
- Tausk, V. (1979). *Scritti psicoanalitici*. Astrolabio Ubaldini.
- Thompson, A., Marwaha, S., & Broome, M. R. (2016). At-risk mental state for psychosis: identification and current treatment approaches. *BJPsych Advances*, 22(3), 186–193. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.115.015487>
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Øhlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jørgensen, P., & Nordentoft, M. (2005, November). Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis—results from the Danish OPUS trial. *Schizophrenia Research*, 79(1), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.020>
- Upthegrove, R., Birchwood, M., Ross, K., Brunett, K., McCollum, R., & Jones, L. (2009). The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(3), 211–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01506.x>

- Valle, R. (2020). Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 13(2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2020.01.002>
- van Os, J. (2002). Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319–327. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf043>
- Winklbaur, B., Ebner, N., Sachs, G., Thau, K., & Fischer, G. (2006). Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 37–43. <https://doi.org/10.31887/dcms.2006.8.1/bwinklbaur>
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., & McGlashan, T. H. (2009). Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings From the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 894–908. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp027>
- World Health Organization. *Schizophrenia*. (2022, January 11). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines* (1st ed.). World Health Organization.
- Wüsthoff, L. E., Waal, H., Ruud, T., & Gråwe, R. W. (2011). A cross-sectional study of patients with and without substance use disorders in Community Mental Health Centres. *BMC Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244x-11-93>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996a). The Initial Prodrome in Psychosis: Descriptive and Qualitative Aspects. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(5), 587–599. <https://doi.org/10.3109/00048679609062654>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996b). The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353–370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Jackson, H. J., Patton, G. C., & Rakkar, A. (1996). Monitoring and Care of Young People at Incipient Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 283–303. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.283>
- Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell’olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the Onset of Psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11–12), 964–971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Nelson, B., Francey, S. M., PanYuen, H., Simmons, M. B., Ross, M. L., Kelly, D., Baker, K., Amminger, G. P., Berger, G., Thompson, A. D., Thampi, A., & McGorry, P. D. (2010). Randomized Controlled Trial of Interventions for Young People at Ultra High Risk for Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(04), 430–440. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04979ora>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features.

*Schizophrenia Research*, 67(2–3), 131–142. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00192-0)

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.86.2.103>