

Università di Pisa

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in MEDICINA E CHIRURGIA

**INTERAZIONE TRA FAMILIARITÀ E
COMPLICANZE OSTETRICHE
NEL RISCHIO DI PSICOSI**

Candidata:

Grazia Rutigliano

Relatrice:

Chiar.ma Prof.ssa

Liliana Dell'Osso

Anno Accademico 2011-2012

“Appraim la ggend tnevn l virm ijnd’ alla vende,

mò la ggend l virm l ten’n n’gàp.”

Nonno Ottavio

Indice

SOMMARIO	5
LISTA DELLE ABBREVIAZIONI	7
INDICE DELLE FIGURE	9
INTRODUZIONE	10
CAPITOLO 1. LA PSICOSI	12
1.1 INTRODUZIONE	12
1.2 I SINTOMI PSICOTICI	13
1.2.1 LE ALLUCINAZIONI	13
1.2.2 I DELIRI	14
1.2.3 LA DISORGANIZZAZIONE	15
1.2.4 L'ALTERAZIONE DELL'ESAME DI REALTÀ	16
1.2.5 I SINTOMI NEGATIVI.....	17
1.3 CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI PSICOTICI	17
1.4 IL CONCETTO DI CONTINUUM	19
1.5 EPIDEMIOLOGIA DELLA PSICOSI	21
1.5.1 PREVALENZA	21
1.5.2 INCIDENZA	24
CAPITOLO 2. LE CAUSE DELLA PSICOSI	28
2.1 INTRODUZIONE	28
2.2 LA GENETICA DELLA PSICOSI	30
2.2.1 STUDI FAMILIARI, SUI GEMELLI E DI ADOZIONE	30
2.2.2 STUDI DI LINKAGE	32
2.2.3 STUDI DI ASSOCIAZIONE	32
2.2.4 STUDI DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE (GWAS).....	34
2.3 FATTORI AMBIENTALI	38
2.3.1 FATTORI PRE- E PERI- NATALI.....	38
2.3.2 FATTORI DI RISCHIO DURANTE L'INFANZIA E L'ADOLESCENZA	40
2.4 MODELLO EZIOPATOGENETICO: LA "VIA FINALE COMUNE" DELLA PSICOSI	43
CAPITOLO 3. LE COMPLICANZE OSTETRICHE	47
3.1 COMPLICANZE OSTETRICHE E PSICOSI	47
3.2 MECCANISMI PATOGENETICI	51

3.3 METODOLOGIA.....	56
<u>CAPITOLO 4. INTERAZIONE GENI X AMBIENTE NELLA PSICOSI.....</u>	<u>60</u>
4.1 DEFINIZIONE DI INTERAZIONE GxE ED ESEMPI.....	60
4.2 G X E NEI DISTURBI PSICOTICI.....	64
4.3 GENI X COMPLICANZE OSTETRICHE.....	67
<u>CAPITOLO 5. INTERAZIONE TRA FAMILIARITÀ E COMPLICANZE OSTETRICHE NEL RISCHIO DI PSICOSI.....</u>	<u>69</u>
5.1 OBIETTIVI	69
5.2 METODI E STRUMENTI	70
5.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	70
5.2.2 RECLUTAMENTO.....	71
5.2.3 VALUTAZIONE	72
5.2.4 RACCOLTA E ANALISI DEL DNA.....	77
5.2.5 ANALISI STATISTICHE	78
5.3 RISULTATI.....	79
5.3.1 CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE DEL CAMPIONE.....	79
5.3.2 CARATTERISTICHE CLINICHE DEL CAMPIONE.....	80
5.3.3 STORIA FAMILIARE DI PSICOSI	81
5.3.4 INTERVISTA ALLA MADRE: CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE DELLE MADRI E OC	82
5.3.5 COMPLICANZE OSTETRICHE	84
5.3.6 COMPLICANZE OSTETRICHE E RISCHIO DI PSICOSI.....	85
5.3.7 INTERAZIONE TRA FAMILIARITÀ E OC NEL RISCHIO DI PSICOSI	85
5.4 DISCUSSIONE	86
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>90</u>
<u>RINGRAZIAMENTI</u>	<u>110</u>
<u>APPENDICE A. STUDI DI GENOME-WIDE ASSOCIATION PER DISTURBO BIPOLARE E SCHIZOFRENIA</u>	<u>I</u>
<u>APPENDICE B. INTERVISTA ALLA MADRE.....</u>	<u>I</u>

Sommario

La psicosi costituisce una dimensione trasversale a diversi disturbi psichiatrici altamente invalidanti, quali i disturbi dello spettro schizofrenico e le psicosi affettive, con manifestazioni che possono comprendere deliri, allucinazioni e/o disorganizzazione psicomotoria. La sindrome psicotica ha prevalenza *lifetime* di 3.06% [153] ed incidenza di 31.7/100000/anno [93] nella popolazione generale, con un enorme peso sociale in termini di morbidità e mortalità. Studi di genetica epidemiologica hanno stimato tassi di ereditarietà dell'80% [36] ma un grosso peso va probabilmente attribuito anche a fattori di rischio ambientali. Probabilmente perciò i fattori genetici operano rendendo alcuni individui selettivamente suscettibili a fattori ambientali (interazione geni x ambiente). Le complicanze ostetriche sono tra i fattori ambientali più estesamente studiati.

Obiettivi: Valutare l'effetto delle complicanze ostetriche sul rischio di sviluppare psicosi. Determinare il ruolo della familiarità e se essa interagisca con le complicanze ostetriche nell'influenzare il rischio di sviluppare schizofrenia e/o psicosi affettive.

Materiali e Metodi: Nell'ambito di uno studio multicentrico di collaborazione tra l'Università di Pisa e l'*Institute of Psychiatry, King's College of London*, è stato raccolto un campione di 374 soggetti, di cui 203 casi e 171 controlli. Il campione è costituito da 207 maschi e 167 femmine, con età media di 31.82 anni (± 7.94). È stata somministrata la SCID-I per l'*assessment* psicopatologico e la PANSS per la valutazione della severità dei sintomi psicotici. Abbiamo usato la FIGS per determinare la storia di disturbi psichiatrici nei familiari di primo grado. Le

informazioni sulle complicanze ostetriche sono state ottenute intervistando le madri, e valutate secondo la Scala di Lewis-Murray. Per il calcolo del sinergismo biologico tra la familiarità per psicosi e le complicanze ostetriche ci siamo avvalsi di un modello statistico additivo di interazione.

Risultati: L'esposizione a complicanze perinatali è più frequente nei soggetti affetti da sindromi psicotiche rispetto al gruppo dei controlli non psicotici: $p=0.012$; OR = 1.79 (95% CI: 1.16 – 2.77). Il 100% dei soggetti con familiarità sono affetti da psicosi: non ci sono soggetti aventi familiarità per psicosi tra i controlli, mentre tra i casi, il 44% ha anamnesi familiare positiva per psicosi. L'analisi del sinergismo biologico rivela che il 13.3%-26.6% di coloro che sono stati esposti sia al carico familiare che alle complicanze ostetriche, potrebbero aver sviluppato psicosi come risultato dell'azione sinergica dei due fattori.

Conclusione: Insieme al carico familiare, le complicanze ostetriche costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi. Varianti genetiche condivise nei parenti rendono alcuni soggetti vulnerabili ad alterazioni del neurosviluppo in seguito all'esposizione ad eventi pre- e peri-natali avversi.

Lista delle abbreviazioni

ÆSOP = Aetiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychosis

ANK3 = Ankyrin 3

BD = Bipolar I Disorder

BPD = Borderline Personality Disorder

CACNA1C = Calcium channel alfa 1 C subunit

COMT = Catechol-O-methyl-transferase

DAT1 = Dopamine active transporter

DHA = DocosaHexaenoic Acid

DISC1 = Disrupted in schizophrenia 1

DRD1-4 = Dopamine receptors D1-D4

DSM-IV TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Text Revision

DTNBP1 = Dystrobrevin-binding protein 1

E = Environment

EU-GEI = The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions

FIGS = Family Interview for Genetic Studies

G = Genes

GABA = gamma-Aminobutyric acid

GAP = Genetics and Psychotic Illness

GWAS = Genome-Wide Association Study

GxE = Genes x Environment

HIF = Hypoxia-Inducible Factor

HPA = Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

IC = Intervallo di Confidenza

IoP = Institute of Psychiatry

ITIH3-ITIH4 = Inter- α (globulin) inhibitors H3 and H4

KCL = King's College of London

LTP = LifeTime Prevalence

MDD = Major Depressive Disorder

MHC = *Major Histocompatibility Complex*

MRC = Medical Research Council Sociodemographic Schedule

NAS = Non Altrimenti Specificato

NRG1 = Neuregulin 1

OC = Complicanze Ostetriche

OR = Odds Ratio

PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale

PAS = Premorbid Adjustment Scale

P-GMC = Psychosis due to General Medical Conditions

PIF = Psychosis In Finland

RM = Risonanza Magnetica

SAD = Schizoaffective Disorder

SCID-I = Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SFD = Schizophreniform Disorder

SIP = Substance-induced Psychosis

SNP = Single-Nucleotide-Polymorphism

SSPD = Schizophrenia Spectrum Personality Disorders

SZ = Schizofrenia

THC = δ -9-TetraHydroCannabinol

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

Indice delle figure

Figura 1. La psicosi come dimensione trasversale alle categorie diagnostiche del DSM-IV-TR.	19
Figura 2. Modello della soglia psicotica.	21
Figura 3. Tassi di incidenza dei disturbi psicotici in Inghilterra, 1950-2009.	25
Figura 4. Curve di incidenza di psicosi specifiche per età e sesso.	27
Figura 5. Distribuzione per età dell'esordio di schizofrenia nei due sessi.	28
Figura 6. Rischio <i>lifetime</i> di schizofrenia nei parenti di probandi affetti.	30
Figura 7. Manhattan plot delle regioni geniche identificate dallo studio dello <i>Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium</i> ..	37
Figura 8. Illustrazione schematica della tempistica dello sviluppo cerebrale, delle abilità funzionali e delle esposizioni ambientali.].	44
Figura 9. La via finale comune dei fattori di rischio per la psicosi.	47
Figura 10. Illustrazione della teoria vascolare-infiammatoria.	56
Figura 11. Il modello di interazione geni-ambiente.	62
Figura 12. Schema delle relazioni geni-ambiente a livello biologico ed epidemiologico.	63
Figura 13. Interazione G x E nella psicosi.	66

Introduzione

“Cosa significa essere matti? Perché si è matti? Una malattia della quale non si sa l’origine né il meccanismo, né perché finisce o perché continua.

E questa malattia, che non si sa se è una malattia, la nostra superbia ha denominato pazzia.”

Perché si è matti? Così Mario Tobino, medico psichiatra nel manicomio di Maggiano, si e ci interroga dalle pagine del suo capolavoro “Le libere donne di Magliano”. È trascorso più di mezzo secolo da quell’inverno del 1953, ma ancora siamo lontani dalla conoscenza esatta dell’eziopatogenesi della malattia mentale. Questa tesi di laurea imbecca il percorso che la ricerca clinica e sperimentale stanno compiendo verso la scoperta dell’*”origine e del meccanismo”* della psicosi. Il fine degli studi riguardanti l’eziologia a sua volta si tramuta in mezzo, imprescindibile, per sviluppare strategie di prevenzione e nuovi strumenti terapeutici.

La storia che racconterò nelle prossime pagine non è che un tassello di un puzzle che il Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie dell’Università di Pisa, si propone di risolvere, insieme ad altri centri italiani ed europei. Il progetto, globalmente, indaga molteplici fattori di rischio ambientali – complicanze ostetriche, livello socio-economico, migrazione, ambiente di vita, traumi infantili, uso di cannabis – e ne studia l’interazione con specifici polimorfismi genetici, nell’evoluzione verso la psicosi. Qui analizzerò uno dei suddetti fattori ambientali, le complicanze della gravidanza e del parto, insieme con la familiarità, epifenomeno della presenza di geni condivisi negli alberi genealogici dei pazienti psicotici.

La tesi è organizzata in cinque capitoli. Nel primo accenno alla clinica della psicosi e presento alcuni dati epidemiologici dei disturbi dello spettro psicotico. L'eterogeneità di prevalenza e incidenza dei disturbi psicotici guida nell'identificazione di esposizioni ambientali che accomunano i soggetti appartenenti a determinati gruppi della popolazione generale.

Il secondo capitolo espone quello che ad oggi sappiamo sulle cause della psicosi: nella prima parte mi soffermo sull'indagine della componente ereditaria, a partire dagli studi su famiglie, fino alle più innovative tecniche di biologia molecolare, quali gli studi GWA ad ampio spettro sul genoma; nella seconda riporto i dati che descrivono l'impatto di diversi fattori ambientali sul rischio di psicosi.

Il terzo capitolo è dedicato alle complicanze ostetriche. Offro una rassegna dettagliata della letteratura che ha valutato l'associazione tra le condizioni pre- e peri-natali e la psicosi e presento le ipotesi patogenetiche circa i meccanismi che fanno sì che eventi tanto precoci nel corso del neurosviluppo conducano, decenni più tardi, all'esordio psicotico.

Il quarto capitolo tratta dell'interazione tra geni e ambiente (G x E). Si apre con la definizione ed esempi esplicativi, per proseguire con l'esposizione dei risultati di gruppi di ricerca che hanno studiato vari fattori ambientali in interazione con la familiarità o con specifici polimorfismi di geni di suscettibilità.

Il quinto capitolo, infine, descrive il progetto sperimentale. Vengono riportati ed analizzati i dati riguardanti la storia familiare di psicosi e quelli raccolti tramite intervista alle madri, circa le complicanze ostetriche. Segue una breve discussione dei risultati.

Capitolo 1

La psicosi

1.1 Introduzione

Dalla sua introduzione nel 1845 ad opera di *von Feuchtersleben* la parola *psicosi* ha designato l'essenza stessa della follia. Nella psicosi si verifica la “perdita dei confini dell'Io e la grossolana alterazione dell'esame di realtà” [163]. Nella quarta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR) [6], al termine sono attribuite diverse definizioni. Le più stringenti sono limitate ai sintomi produttivi o *positivi*, indicativi della distorsione o deformazione della realtà che si esplica nel campo della percezione, tramite le allucinazioni, e del contenuto del pensiero, con i deliri. Le più ampie includono le manifestazioni sintomatiche della disorganizzazione, nelle sue declinazioni ideativa, comportamentale e affettiva, e i sintomi *negativi*, alogia, abulia ed apatia [6].

Il concetto di psicosi va inteso in senso dimensionale. Spesso la psicosi è stata erroneamente considerata una sineddoche della schizofrenia. In realtà si tratta di un cluster di segni e sintomi transnosografici, variamente presenti ed associati nell'ambito dei disturbi sia di asse I (disturbo bipolare, disturbo schizoaffettivo, psicosi acuta, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, disturbo ossessivo-compulsivo) che di asse II (disturbi di personalità schizoide, schizotipico, paranoide, borderline).

1.2 I sintomi psicotici

1.2.1 Le allucinazioni

Le allucinazioni, definite da *Morel* e da *Ball* “percezioni senza oggetto”, sono i fenomeni dispercettivi di più frequente riscontro nelle psicosi. Esse rappresentano “qualcosa di completamente nuovo e spontaneo, svincolato da qualsiasi apporto sensoriale” [164].

Nel passo seguente tratto dal suo “Trattato di Psichiatria” (1924), *Bleuler* descrive magistralmente gli effetti distruttivi che le allucinazioni provocano sulla vita interiore del paziente.

“I pazienti sentono soffiare, ruggire, borbottare, battere, sparare, rombare, piangere e ridere, ma soprattutto bisbigliare, parlare, chiamare; essi vedono oggetti, paesaggi, animali, persone e tutti i tipi di figure possibili; essi avvertono odori e sapori piacevoli o disgustosi di ogni sorta; toccano oggetti, animali e persone e sono colpiti da gocce di pioggia, fuoco, e proiettili, sentono tutte le torture e forse anche tutte le sensazioni piacevoli che il nostro corpo possa trasmettere.”

Le allucinazioni possono interessare tutti i sistemi sensoriali, anche se quelle uditive sono le più frequenti (più del 70% dei pazienti) [163]. I pazienti sentono passi, squilli di telefono, sassolini contro le finestre, elicotteri, bisbigli, musiche, ma nella maggior parte dei casi voci, bisbigliate, mormorate, sussurrate o, più raramente, che si manifestano con il tono di voce normale. Può trattarsi di una voce unica, o di voci di due o più persone che dialogano tra loro o rivolgendosi al paziente, lo chiamano per nome, commentano e criticano i suoi atti, gli danno ordini, spesso con tono offensivo, persecutorio, accusatorio, osceno [38]. Non meraviglia che il paziente partecipi emotivamente all’esperienza allucinatoria, ne

sia angosciato e spaventato, esperisca sentimenti di colpa e tristezza e, nei casi più gravi, sia talmente ossessionato e tormentato da essere indotto al suicidio. Con il passare del tempo, il paziente può elaborare delle strategie di *coping* - urlare contro le voci, bisbigliare, cantare, ascoltare musica – e abituarsi alla presenza della voce. Talora, se c'è un sufficiente distacco emotivo dal fenomeno dispercettivo, il malato può instaurare una convivenza pacifica con la voce, che può diventare una compagna e una guida, sia pratica negli atti quotidiani, che morale, quasi come una sorta di “grillo parlante” [163].

Le allucinazioni visive (~ 55% dei pazienti [163]) assumono la forma di persone e figure non ben definite, ambigue e mutevoli. Esse sono spesso spie di patologie organiche del SNC. Quelle cenestesiche (15-25% dei pazienti [163]) sono sensazioni, per lo più spiacevoli e dolorose, in tutto il corpo (punture di spillo, bruciature, stiramenti e torsioni ai fasci muscolari, trafitture al cervello), e soprattutto nel sesso femminile, incentrate sulla sfera sessuale [38]. Infine le allucinazioni olfattive e gustative, molto rare, e da porre in diagnosi differenziale con crisi uncinata, sono esperienze sgradevoli in cui i pazienti avvertono odore di carne in putrefazione, spazzatura, feci, e sapore metallico o di sangue [163].

1.2.2 I deliri

Il termine delirare, dal verbo latino *delirare*, composto dalla particella *de* indicante allontanamento e *LIRA*, solco, significa “uscire fuori dal solco”, ossia “uscire dalla via della ragione, vaneggiare, farneticare”. Secondo il DSM-IV TR il delirio è: “una convinzione falsa che viene fermamente sostenuta contrariamente a quanto tutti gli altri credono e a quanto costituisce prova ovvia e incontrovertibile del contrario. La convinzione non è di quelle ordinariamente accettate dagli altri membri della cultura o subcultura di appartenenza.” [6]

Jaspers ne individua tre caratteristiche basilari:

1. assoluta certezza soggettiva [164].
2. non influenzabilità da parte del ragionamento e dell'evidenza.
3. manifesta assurdit  del contenuto [39].

Il paziente racconta di essere spiato, controllato, torturato con i mezzi pi  disparati (telepatia, elettricit , magnetismo, radar) da parte di societ  segrete, mafia, camorra, extraterrestri, partiti politici; di essere vittima di veneficio, di essere oggetto di sguardi e ilarit . Egli si dice convinto che le proprie idee possano essere trafugate, "lette" e trasmesse. Pu  ritenere di aver subito un tradimento dal proprio partner o un'ingiustizia ed intraprendere numerose azione legali, iniziative presso autorit  e pubblici uffici, allo scopo di avere soddisfazione dei torti subiti. Talvolta delira a proposito di trasformazioni avvenute nell'ambiente esterno, nelle persone familiari o nel proprio corpo. Sono detti oltimici i deliri congrui al tono affettivo, ad esempio quelli di grandezza, erotomanici, megalomanici, genealogici, inventori, nello stato maniacale, ed al contrario di colpa, di rovina, ipocondriaci, nella fase depressiva.

1.2.3 La disorganizzazione

1.2.3.1 Disturbi della forma del pensiero

L'eloquio dei pazienti psicotici, dal momento che i legami associativi si fanno lassi, risulta mal strutturato, poco concludente, bizzarro, incomprensibile, caotico, da cui la definizione di "pensiero saltellante" degli Autori tedeschi. L'efficacia del discorso   inficiata dall'ecolalia, dai blocchi, dal frequente ricorso a neologismi. La produttivit  ideativa   impoverita: il paziente tende a non parlare spontaneamente o a rispondere solo con monosillabi e con brevi locuzioni verbali,

in maniera evasiva e con aumento della latenza delle risposte. Il paziente psicotico tipicamente ha scarsissime capacità di simbolizzazione ed astrazione. Il discorso procede con l'esposizione di dettagli inutili, divagazioni prolisse e difficilmente si mantiene centrato sull'idea principale dalla quale era partito, risultando illogico, incoerente, oscuro.

1.2.3.2 La disorganizzazione psicomotoria

La disorganizzazione investe anche la psicomotricità. Il paziente riferisce astenia e facile faticabilità, per cui riduce o annulla ogni tipo di attività fisica e tende ad aumentare il tempo passato a letto durante la giornata. Anche la gestualità e la mimica sono impoverite. Al grado estremo si verificano blocchi o si raggiunge uno stato stuporoso. Di segno opposto sono l'irrequietezza motoria, subcontinua, e le improvvisate crisi di agitazione psicomotoria, vere e proprie esplosioni di attività motoria incontrollata ed incontrollabile. Inoltre il comportamento motorio può acquisire connotazione di particolare bizzarria, con la comparsa di stereotipie e manierismi, movimenti rispettivamente ripetitivi e caricaturali, e di catatonìa. In quest'ultima condizione il paziente si presenta rigido, irremovibile dalla sua posizione, completamente immobile e non responsivo a stimoli né esterni né interni.

1.2.4 *L'alterazione dell'esame di realtà*

Negli stati psicotici acuti si hanno perdita dei confini dell'Io e grossolana alterazione dell'esame di realtà: il paziente perde il senso chiaro dei limiti del proprio corpo e della propria mente, si sente fisicamente o mentalmente disintegrato, o fuso con oggetti esterni o con l'intero universo.

1.2.5 I sintomi negativi

Fanno parte della sindrome psicotica anche sintomi negativi, quali apatia, alogia e abulia.

1.3 Classificazione dei disturbi psicotici

La classificazione dei disturbi psicotici nel DSM-IV-TR dipende dal tipo di sintomi, dalla loro durata e dalla presenza di concomitante sintomatologia di natura affettiva. Per esempio i criteri diagnostici per la schizofrenia prevedono che due o più sintomi psicotici siano presenti per una porzione di tempo significativa durante un periodo di un mese. Invece, nel disturbo psicotico breve i sintomi persistono per almeno un giorno, ma meno di un mese. Se questi durano almeno un mese, ma meno di sei mesi, dovrebbe essere posta la diagnosi di disturbo schizofreniforme. Inoltre la presenza di deliri non bizzarri per un mese definisce il disturbo delirante (questo scomparirà nel DSM-V). Il disturbo schizoaffettivo è una condizione morbosa in cui sono associate una componente affettiva (depressione o esaltazione del tono dell'umore) e una componente schizofrenosimile, consistente prevalentemente in deliri e allucinazioni; oltre a ciò è richiesto che il paziente abbia presentato, per almeno due settimane, sintomi psicotici in assenza di rilevanti alterazioni del tono dell'umore. I sintomi psicotici che compaiono esclusivamente nel contesto di disturbi dell'umore sono classificati come psicosi affettive. Queste comprendono: disturbo bipolare I e disturbo depressivo maggiore, gravi con sintomi psicotici. La psicosi può essere secondaria a malattie organiche o a uso di sostanze. Infine le sindromi caratterizzate da sintomi psicotici che non rientrano in nessuna delle suddette

categorie diagnostiche sono codificate come disturbi psicotici non altrimenti specificati (NAS) [APA].

Il sistema di classificazione è in corso di revisione per la preparazione del DSM-V (<http://www.dsm5.org>). Le attuali categorie saranno accompagnate dalle dimensioni, ed accanto alle caratteristiche cliniche compariranno i fattori di rischio, a costituire una “meta-struttura”.

Nella classificazione categoriale delle malattie psichiatriche ogni disturbo viene considerato in modo “indipendente” dagli altri ed identificato da una serie di segni e sintomi. Di fatto nella clinica, gran parte dei quadri clinici sono difficilmente inquadrabili in uno schema categoriale predefinito e spesso si rende necessario introdurre il concetto di “comorbidità”. Al contrario, le dimensioni psicopatologiche costituiscono aree alterate di funzionamento, sottese da meccanismi fisiopatologici specifici e quindi target di terapie farmacologiche altrettanto specifiche [38]. Le strutture dimensionali riescono meglio a predire il decorso, la richiesta di assistenza psichiatrica, il risultato del trattamento, l’adattamento sociale e la prognosi globale della malattia.

La dimensione psicotica risulta dominio di sovrapposizione tra diverse malattie psichiatriche (Fig.1). Diversi paradigmi sperimentali dimostrano che essa sia più direttamente riconducibile a fattori eziologici, ad esempio di natura genetica. Inoltre dall’esperienza clinica, corroborata da trial di sperimentazione farmacologica controllati, si evince come la dimensione psicotica mantenga caratteristiche di risposta farmacologica costanti, anche se declinata in categorie diagnostiche diverse, quali la schizofrenia, il disturbo bipolare, la depressione con psicosi, le psicosi indotte da sostanze e varie psicosi organiche.

Nel campione studiato in questa tesi sono inclusi tutti i disturbi psicotici, essendo l'obiettivo dello studio quello di valutare la psicosi come dimensione transdiagnostica.



Figura 1. La psicosi come dimensione trasversale alle categorie diagnostiche del DSM-IV-TR.
[Modificata da *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (ninth edition)*]

1.4 Il concetto di continuum

Sintomi dello spettro psicotico, quali illusioni, esperienze allucinatorie, idee di riferimento, pensiero magico, credenze insolite, fanno parte del bagaglio esperienziale anche di individui appartenenti alla popolazione non-clinica, perciò la loro presenza non è di per sé indicativa di un disturbo [196]. Alcuni studi longitudinali hanno dimostrato che le esperienze psicotiche sub-cliniche sono comuni nella popolazione generale. Ad esempio Freeman et al. nel 2005 hanno dimostrato, in una popolazione di studenti reclutati in diversi *college* del Regno Unito, che pensieri a contenuto sospettoso si presentano con frequenza settimanale: 30-40% degli individui coinvolti pensavano di essere oggetto di

commenti negativi; 10-30% avevano pensieri persecutori, più comunemente di intensità lieve (“Gli altri cercano deliberatamente di farmi irritare”) piuttosto che grave (“Qualcuno cerca di farmi del male”); una minima percentuale, il 5%, aveva idee assurde o bizzarre (“C’è una cospirazione contro di me”) [59]. Come spesso si riscontra clinicamente l’evoluzione verso un’ideazione delirante persecutoria e/o di autoriferimento può partire da un quadro di ansia sociale con spiccata sensibilità interpersonale che, se non trattata, può evolvere in ideazione di autoriferimento fin verso quadri psicotici conclamati [59].

Attualmente il modello eziologico più accreditato è quello multifattoriale secondo cui geni diversi, ciascuno con un piccolo effetto, interagiscono tra loro e con fattori ambientali [81], determinando una condizione di maggior rischio di sviluppare psicosi rispetto alla popolazione generale. Si è visto, peraltro, che questa diatesi è presente anche nei familiari di primo grado di soggetti psicotici anche se non mostrano evidenze a livello fenotipico (Fig.2).

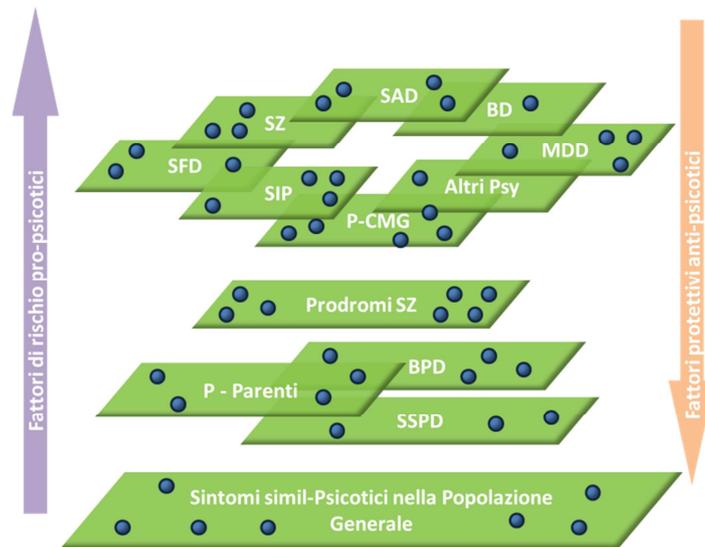


Figura 2. Modello della soglia psicotica. È stato dimostrato che sintomi psicotici transitori, privi di impatto funzionale, compaiono anche nella popolazione generale. Quando questi acquistano caratteri di severità e persistenza, si manifestano come prodromi di schizofrenia e disturbi di personalità dello spettro schizofrenico. In una proporzione di soggetti, la psicosi può raggiungere manifestazioni cliniche floride, tali da soddisfare i criteri diagnostici. Fattori genetici e ambientali possono promuovere o prevenire l'evoluzione verso la psicosi conclamata.

● = Geni di suscettibilità.

[Modificata da Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (ninth edition)]

1.5 Epidemiologia della psicosi

1.5.1 Prevalenza

Lo studio *Psychosis in Finland* (PIF), basato sul *Health 2000 study* (sondaggio sulla popolazione generale finlandese <http://www.ktl.fi/terveys2000/index.uk.html>

[7]) ha registrato tassi di prevalenza *lifetime* (LTP)¹ di psicosi elevati, del 3.06%

[153].

¹ La prevalenza è il rapporto fra il numero di eventi rilevati in una popolazione in un definito momento (prevalenza *puntuale* o *puntiforme*) o in un breve arco temporale (prevalenza *periodale*) e il numero degli individui della popolazione. È sempre utile stimare la prevalenza *lifetime*, cioè completare la valutazione con dati relativi ai precedenti episodi di malattia, per non perdere i casi di psicosi in remissione prolungata.

Nello specifico delle singole diagnosi, secondo questo studio la schizofrenia ha LTP di 0.87%. La maggior parte degli studi di prevalenza puntuale della schizofrenia hanno prodotto stime nel range 2.4-6.7/1000 nei Paesi sviluppati e 1.4-6.8/1000 in quelli in via di sviluppo [163]. Una review sistematica di 188 studi in 46 nazioni, condotta tra il 1965 ed il 2002, ha stimato un valore di prevalenza puntuale di 4.6/1000 e di prevalenza lifetime di 7.2/1000 [163]. Il PIF, al contrario di quanto emerso da indagini epidemiologiche precedenti, non ha rilevato tassi di prevalenza significativamente più elevati nel genere maschile [153].

La LTP del disturbo schizoaffettivo è circa la metà di quella della schizofrenia, ed è maggiore nelle femmine. La LTP del disturbo delirante è risultata dello 0.18%. Si noti che questo valore, nella fascia di età >45 anni in cui il disturbo viene prevalentemente diagnosticato, potrebbe essere una stima per difetto del valore reale, in quanto i pazienti, fintanto che le loro capacità funzionali sono preservate, e dato lo scarso *insight*, sono poco inclini a ricorrere al medico. Il disturbo schizofreniforme ed il disturbo psicotico breve sono rari [153].

Passando alle psicosi affettive, nel PIF il disturbo bipolare risulta avere LTP dello 0.24%, inferiore rispetto a studi precedenti, che riportavano valori compresi tra 0.2% e 3.3%; anche per il disturbo depressivo maggiore, i dati di prevalenza cadono in un range più basso rispetto a studi precedenti, con un valore di 0.35% [153].

I disturbi psicotici indotti da sostanze si riscontrano soprattutto nei soggetti maschi di età compresa tra 35 e 54 anni. Si tratta principalmente di disturbi indotti da alcool, mentre la prevalenza di psicosi indotta da altre sostanze è solo dello 0.03%.

Infine la LTP dei disturbi psicotici dovuti a condizione medica generale subisce un incremento nel gruppo di età uguale o superiore a 65 anni e raggiunge valori di 1.71% negli ottantenni. La maggior parte di questi pazienti è affetto da demenza [153] (Tab.1).

Tabella 1. Stime di Prevalenza *Lifetime* dei Disturbi Psicotici e del Disturbo Bipolare *

Diagnosi	Num. di soggetti	Tutti i soggetti	Maschi	Femmine	Tutti i soggetti, inclusi i <i>non-responder</i>
Disturbi psicotici non affettivi	153	1.94 (1.63-2.29)	1.64 (1.24–2.17)	2.19 (1.78–2.70)	2.29 (1.95–2.69)
Schizofrenia	67	0.87 (0.68-1.11)	0.82 (0.56-1.19)	0.91 (0.65-1.27)	1.00 (0.79-1.25)
Disturbo schizoaffettivo	24	0.32 (0.21- 0.46)	0.14 (0.06-0.34)‡	0.47 (0.30-0.72)	
Disturbo schizofreniforme	5	0.07 (0.03-0.16)	0.11 (0.04-0.30)	0.02 (0.00-0.17)	
Disturbo delirante	15	0.18 (0.11-0.30)	0.16 (0.07-0.34)	0.21 (0.11-0.40)	
Disturbo psicotico breve	4	0.05 (0.02-0.14)	0.08 (0.03-0.26)	0.02 (0.00-0.17)	
Disturbo psicotico NAS	38	0.45 (0.33-0.62)	0.33 (0.19-0.56)	0.56 (0.39-0.82)	
Disturbi psicotici affettivi	49	0.59 (0.45-0.77)	0.72 (0.50-1.04)	0.49 (0.32-0.72)	0.62 (0.47-0.80)
Disturbo bipolare	20	0.24 (0.16-0.37)	0.31 (0.18-0.55)	0.18 (0.09-0.36)	
Disturbo depressivo maggiore con sintomi psicotici	29	0.35 (0.24-0.51)	0.41 (0.24-0.69)	0.29 (0.17-0.50)	
Disturbi psicotici indotti da sostanze	32	0.42 (0.30-0.59)	0.82 (0.58-1.17)‡	0.07 (0.02-0.23)	0.43 (0.31-0.60)
Indotti da alcool	31	0.41 (0.29-0.57)	0.79 (0.55-1.14)‡	0.07 (0.02-0.23)	
Indotti da altre sostanze	2	0.03 (0.01-0.11)	0.06 (0.01-0.23)	0	
Disturbi psicotici dovuti a condizione medica generale	23	0.21 (0.14-0.32)	0.04 (0.01-0.18)‡	0.36 (0.23-0.55)	0.22 (0.15-0.34)
Qualsiasi disturbo psicotico	249	3.06 (2.66-3.51)	3.11 (2.53-3.82)	3.01 (2.54-3.57)	3.48 (3.06-3.96)

* I dati sono forniti in percentuali, e sono presentati come prevalenze lifetime (intervallo di confidenza al 95%)
‡ Le differenze tra i generi sono statisticamente significative, P<0.05.
[Modificata da *Perälä J. et al., 2007*]

1.5.2 Incidenza

L'incidenza² è una misura epidemiologica di grande interesse perché stima il rischio *lifetime*, cioè la probabilità di ammalarsi, e la sua variabilità in relazione all'esposizione a fattori di rischio o protettivi. Il calcolo dipende in modo cruciale dalla determinazione affidabile dell'esordio del disturbo, compito non semplice nella psicosi a causa del lungo periodo prodromico, e della mancanza di marker biologici obiettivi che guidino nella distinzione tra stato pre-morboso e malattia conclamata. Gli indicatori approssimativi comunemente utilizzati, cioè l'epoca del primo ricovero o del primo contatto con un medico generico o uno psichiatra, non tengono conto della latenza intercorrente tra l'insorgenza dei sintomi ed il ricorso al medico o l'ospedalizzazione e di tutti quei casi che non giungono affatto all'attenzione del medico.

Il primo studio globale di incidenza, il *WHO 10-nation study*, calcolò che l'incidenza di schizofrenia variava nel range 16-40/100000/anno [79, 165] o 7-14/100000/anno [206], a seconda che si utilizzassero criteri diagnostici rispettivamente più (ICD-9; World Health Organization, 1978) o meno (CATEGO class S+ identifying nuclear schizophrenia) ampi [190]. I tassi di incidenza erano omogenei nei diversi Paesi, a sostegno dell'ipotesi che la schizofrenia sia "indipendente dall'ambiente e dalle caratteristiche delle popolazioni umane" [190].

Al contrario, una review sistematica di 160 studi condotti in 30 nazioni e pubblicati tra il 1965 ed il 2001, ha riscontrato una variabilità consistente dei tassi di incidenza di schizofrenia, di circa 5 volte intorno ad un valore mediano di 15/100000/anno (CI 80%: 8-43/100000/anno) [123]. Sebbene differenze

² L'incidenza esprime il numero di nuovi casi di malattia in un determinato lasso di tempo.

metodologiche e fattori confondenti possano in parte spiegare l'eterogeneità dei risultati, questa sembra essere reale e correlata al sesso maschile, al livello di urbanizzazione dell'ambiente di vita ed allo stato di migrante.

Nel marzo 2012 *Kirkbride J.B. et al.* hanno pubblicato una meta-analisi di studi di incidenza di psicosi, globalmente intesa, condotti in Inghilterra in un periodo di sessant'anni, dal 1950 al 2009.

L'incidenza di tutti i disturbi psicotici è risultata di 31.7/100000/anno (CI 95%: 24.6-40.9). Le psicosi non-affettive hanno incidenza maggiore (23.2, CI 95%: 18.3-29.5) di quelle affettive (12.4, CI 95%: 9.0-17.1). In particolare, per la schizofrenia è stato calcolato un tasso di incidenza di 15.2 (CI 95%: 11.9-19.5), per il disturbo bipolare di 3.7 (CI 95%: 3.0-4.5) e per il disturbo depressivo con sintomi psicotici di 5.3 (CI 95%: 3.7-7.6) (Fig.3) [93].

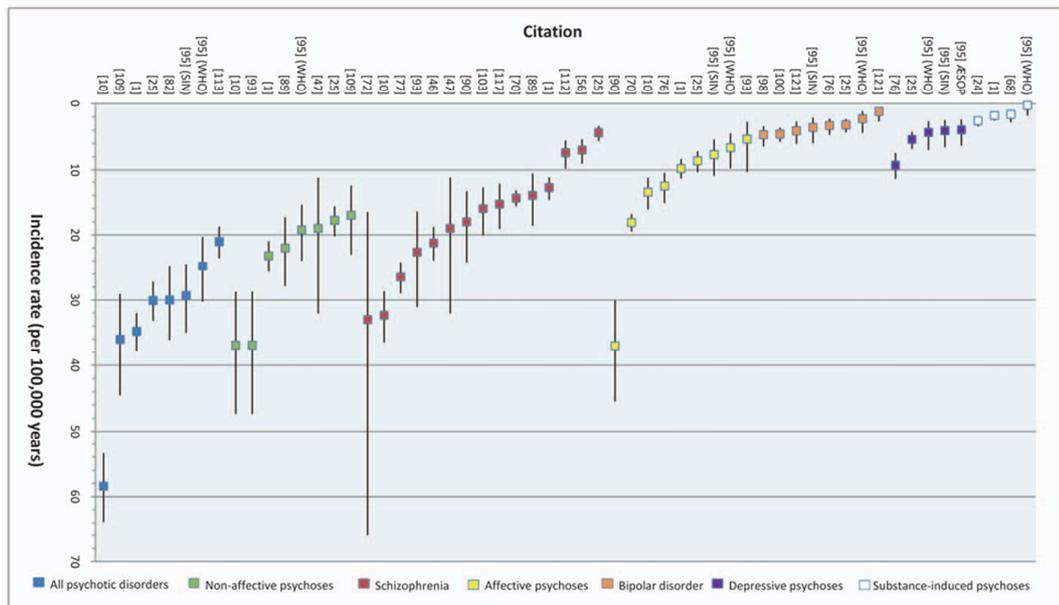


Figura 3. Tassi di incidenza dei disturbi psicotici in Inghilterra, 1950-2009. Passando dalle categorie diagnostiche più ampie (es. tutti i disturbi psicotici), a quelle più ristrette (es. schizofrenia o disturbo bipolare) i tassi di incidenza tendono a decrescere [93].

[Legenda. blu = tutti i disturbi psicotici; verde = psicosi non affettive; rosso = schizofrenia; giallo = psicosi affettive; arancio = disturbo bipolare; viola = depressione con sintomi psicotici; bianco = Psicosi indotta da sostanze.]

Lo studio *ÆSOP (Aetiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychosis)* ha studiato l'impatto di alcuni parametri epidemiologici – età, sesso, stato di migrante, livello di urbanizzazione - sull'incidenza di psicosi. È emerso che l'età media di esordio psicotico è significativamente inferiore nei maschi (29.6 anni [CI 95%: 28.4-30.7]) che nelle femmine (32.6 anni [CI 95%: 31.1-34.0]). Più del 76% degli uomini e del 63% delle donne hanno il primo contatto con i servizi di salute mentale prima dei 35 anni. I valori diventano superiori rispettivamente a 85% e 75% all'età di 40 anni. Il rischio di psicosi è risultato maggiore di 1.8 volte (CI 95%: 1.4-2.2) tra i maschi. La curva che descrive l'andamento dell'incidenza di psicosi raggiunge il picco nella fascia d'età tra i 20 e i 24 anni per i maschi, e tra i 16 e i 19 anni per le femmine, e quindi descrive un declino, più ripido per il genere maschile. Dopo i 35 anni, le differenze di genere scompaiono, tranne che per un modesto picco tra le donne ultraquarantenni. Le differenze sono meno evidenti per le psicosi affettive (Fig.4) [94].

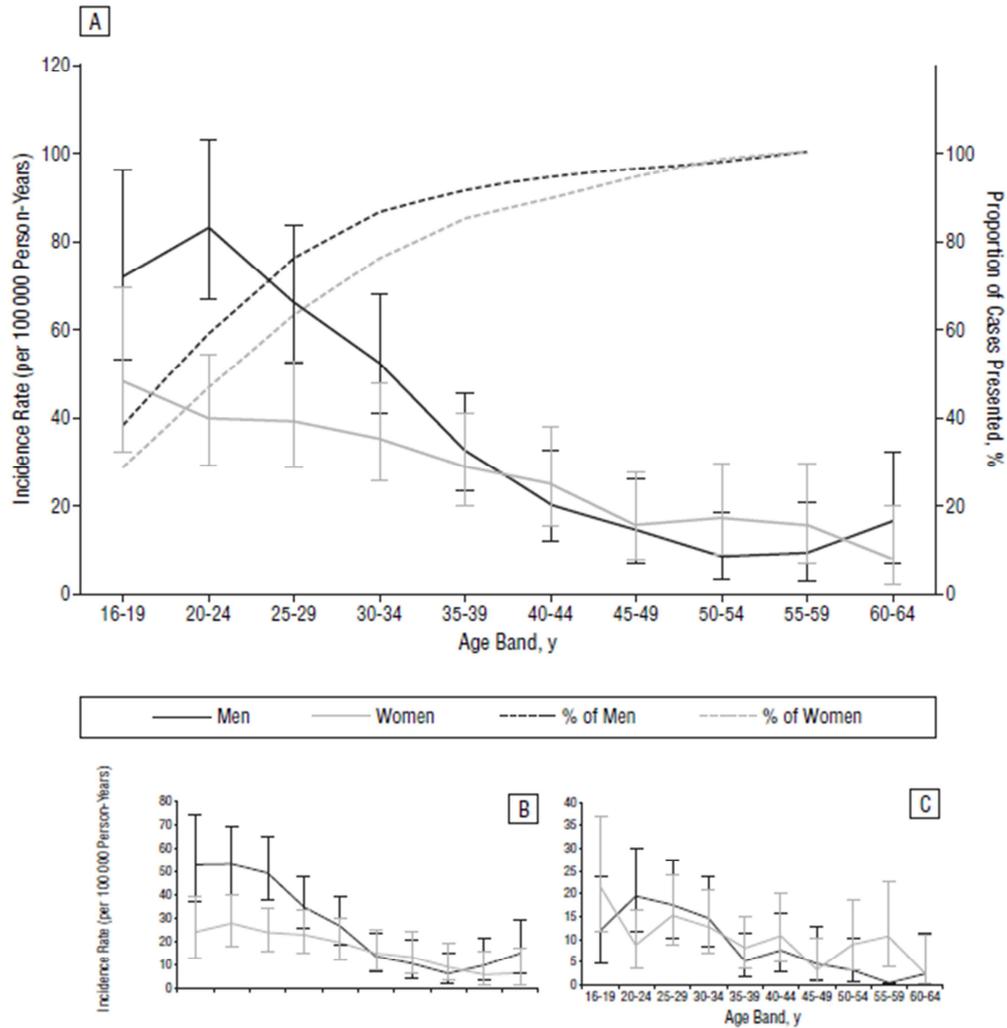


Figura 4. Curve di incidenza di psicosi specifiche per età e sesso. A. Tutte le psicosi. B. Psicosi non affettive. C. Psicosi affettive [94].

Fattori biologici e ormonali potrebbero essere implicati nell'andamento descritto. Il picco che si registra nella popolazione femminile in menopausa è riconducibile sia a fattori biologici, quali la perdita del ruolo protettivo degli estrogeni o modifiche nella reattività alla dopamina, che socio-culturali, come lo stress sociale derivante dal cambiamento di identità e di status (Fig. 5) [67].

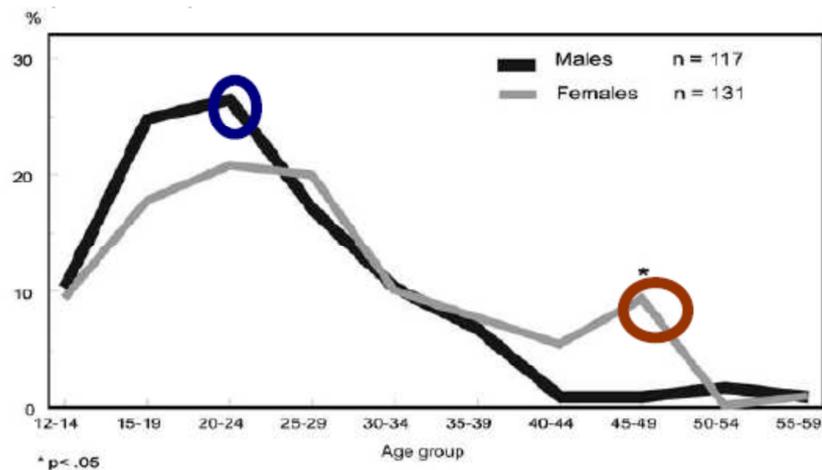


Figura 5. Distribuzione per età dell'esordio di schizofrenia nei due sessi. [67]

La review evidenzia che si registrano tassi di incidenza maggiori nelle minoranze etniche, ed in particolare tra i migranti di origine caraibica o africana ed i loro discendenti, soprattutto di seconda generazione.

Infine, è stata rilevata una significativa eterogeneità dei risultati tra i tre centri coinvolti: i tassi di incidenza a Londra (sud-orientale) sono più alti che a Bristol e Nottingham, probabilmente a causa di fattori psicologici, socio-economici, inquinanti, dietetici, infettivi dipendenti dal livello di urbanizzazione [94].

Capitolo 2

Le cause della psicosi

2.1 Introduzione

I fattori genetici contribuiscono al rischio di psicosi per circa l'80%, ed interagiscono con diversi fattori ambientali (Tab.2). I fattori ambientali che agiscono nelle fasi precoci del neurosviluppo inducono alterazioni che saranno slatentizzate anni più tardi, a causa dell'intervento di ulteriori agenti di danno [31,

118, 203]. Identificare i fattori ambientali permette di tracciare dei profili di rischio già in età infantile ed adolescenziale, e perciò di implementare degli interventi per prevenire il disturbo, ritardarne l'esordio o mitigarne la severità [118].

Tabella 2. Rischio relativo di schizofrenia legato a fattori genetici e ambientali

Fattore di rischio	Rischio medio relativo di schizofrenia se il fattore di rischio è presente	Riferimenti bibliografici
Storia familiare di schizofrenia	2-70	[64, 88, 182]
Gemelli monozigoti	50-70	
Entrambi i genitori affetti	40-60	
Gemelli dizigoti o parente di 1° grado	9-18	
Parente di 2° grado (es. nonno)	3-6	
Parente di 3° grado (es. cugino)	2-3	
Qualsiasi variante genetica specifica	1.1-1.5	[3]
Ambiente urbano	2-3	[151]
Migrazione	2-3	[35]
Infezione materna o malnutrizione nel 1° o 2° trimestre di gestazione	2-3	[152]
Nascita in inverno	1.1	[49]
Complicanze ostetriche e perinatali	2-3	[60, 61]
Cannabis e altre sostanze d'abuso	2-3	[171]
Età del padre >35 anni	1.5-3	[207]
Sesso maschile	1.4	[2]

2.2 La genetica della psicosi

2.2.1 Studi familiari, sui gemelli e di adozione

Il primo passo per poter attribuire una base genetica ad una malattia, è dimostrare che i parenti dei probandi abbiano un maggior rischio di ammalarsi. Il primo studio familiare sistematico è stato pubblicato da Ernst Rüdin nel 1916. Alcuni anni dopo lo stesso autore e *Gottesman I.I.*, riesaminando la monumentale mole di dati raccolti da decine di migliaia di famiglie, trovarono che il rischio di malattia è maggiore nei fratelli ed ancor di più nei figli dei probandi schizofrenici (10% di rischio *lifetime*), che nella popolazione generale (1% di prevalenza *lifetime*) (Fig.6) [163]. Si poteva ragionevolmente concludere che la schizofrenia fosse una malattia ad elevata impronta familiare.

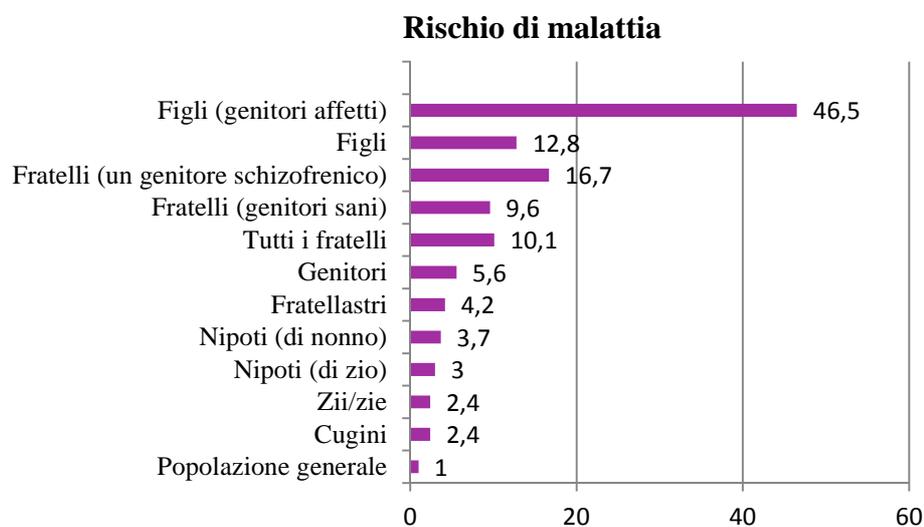


Figura 6. Rischio *lifetime* di schizofrenia nei parenti di probandi affetti. Gli studi familiari hanno stabilito che la schizofrenia ha un elevato carico ereditario: nei fratelli dei probandi il rischio è 8-10 volte superiore che nella popolazione generale.

[Modificata da *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (ninth edition)*].

I membri di una famiglia, oltre a ricevere in eredità gli stessi geni, condividono fattori ambientali di ordine psicologico, socio-economico, culturale, infettivologico. Per discriminare l'impatto di ciascuna delle due fonti di rischio sono necessari studi su gemelli e studi di adozione.

Gli studi su gemelli mettono a confronto i tassi di concordanza di malattia (la proporzione di coppie di gemelli in cui entrambi sono affetti) tra gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ). Posto che i gemelli MZ condividono il 100% del materiale genetico, e i gemelli DZ il 50%, l'assenza di una completa concordanza tra gemelli MZ indica che altri fattori, oltre a quelli genetici, debbano essere presi in considerazione nella patogenesi della malattia. Gli studi su gemelli hanno calcolato tassi di concordanza tre volte maggiori nei MZ che nei DZ [64, 182, 190]. Se in una coppia di gemelli DZ uno è affetto da schizofrenia, il rischio per l'altro è del 10-15%; tra gemelli MZ il rischio assume un valore di 40-50%. [190]

A partire dai tassi di concordanza si calcola l'ereditabilità di una malattia, ossia la proporzione della varianza della distribuzione normale della vulnerabilità che è spiegata da fattori genetici. L'ereditabilità della schizofrenia è dell'80%. [32, 36, 182, 190].

I soggetti adottati, i quali condividono parte del patrimonio genetico con i genitori biologici e l'ambiente con la famiglia adottiva, offrono il miglior mezzo di indagine sperimentale per separare le influenze genetiche da quelle ambientali. Il numero di casi di malattia è maggiore nei genitori biologici (15.8%) rispetto ai genitori adottivi (1.8%) di soggetti adottati affetti da schizofrenia cronica [163].

2.2.2 Studi di linkage

Gli studi di *linkage* analizzano i genotipi di famiglie servendosi di microsatelliti, ripetizioni di nucleotidi di diversa lunghezza distribuite nel genoma. Questi, rendendo gli alleli in cui sono inseriti altamente polimorfici, fungono da marker: è possibile seguire la trasmissione degli alleli e determinare se essi segregano insieme alla malattia. Recentemente la genotipizzazione è stata resa molto più rapida dall'introduzione di *array* con 5-10000 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP).

Meta-analisi degli studi di linkage hanno portato all'identificazione di un elevatissimo numero di loci genici (4000, ossia circa un quarto del totale di geni noti), nessuno dei quali tuttavia specifico per la schizofrenia. Sono stati descritti geni di suscettibilità sui cromosomi 8p, 13q e 22q da *Badner J.A. e Gershon E.S.* nel 2002 [10], sul 2q da *Lewis C.M. et al.* nel 2006 [106], e, con legame più debole su 1q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 20q, e 22q [106]. Lo strumento manca di precisione a causa dell'inadeguatezza della potenza statistica: dato che all'eziologia della schizofrenia partecipano molti geni, ciascuno con un piccolo contributo, si stima che siano necessari almeno 4900 pedigree per identificare un locus che renda conto del 5% della varianza della suscettibilità alla schizofrenia con $\alpha < 0.001$, con potenza statistica dell'80% [159]. In conclusione, gli studi di linkage si sono rivelati inconcludenti.

2.2.3 Studi di associazione

Gli studi di associazione sono condotti su campioni costituiti da soggetti affetti o non affetti, e valutano la relazione tra specifiche varianti genetiche, selezionate a priori sulla base del requisito di plausibilità biologica, e rischio di malattia.

Dapprima si verifica se specifiche sequenze geniche siano più frequenti tra i soggetti affetti; successivamente si stabilisce se i loro prodotti siano espressi nel cervello, quale funzione svolgano, se forme diverse del gene diano luogo a diverse proteine, se ci sia una differente espressione del prodotto genico nei soggetti schizofrenici e se tutto questo possa essere rilevante nella fisiopatologia del disturbo.

Ad oggi, i risultati che hanno ottenuto le maggiori conferme sperimentali riguardano tre geni: DTNBP1 (*dystrobrevin-binding protein 1*) o *dysbindin*, sul cromosoma 6p22.3 [52, 110]; NRG1 (*neuregulin 1*), sul cromosoma 8p21-22 [68, 189]; DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) [42]. I prodotti di questi geni partecipano ai processi dello sviluppo neuronale. In particolare *dysbindin* è espressa a livello pre-sinaptico nei neuroni glutammatergici, soprattutto a livello dell'ippocampo; NRG1 codifica proteine con un'ampia gamma di funzioni a livello cerebrale, quali segnalazione intercellulare, guida degli assoni, sinaptogenesi, differenziazione gliale, mielinizzazione, segnalazione recettoriale e neurotrasmissione. Altri geni sono stati studiati in associazione con la schizofrenia perché coinvolti nella trasmissione dopaminergica: COMT (*catechol-O-methyltransferase*) [105]; DAT1 (*dopamine active transporter*); DRD1-4 (*dopamine receptors D1-D4*) [187].

Molti altri geni sono stati oggetto di studio negli anni: DAOA, G72/G30, RGS4, CAPON, PRODH, ERBB4e AKT1. Tuttavia nessuno di questi ha ottenuto risultati replicabili, quindi il loro ruolo resta da definire [68, 135, 141, 169, 179].

2.2.4. Studi di Associazione Genome-Wide (GWAS)

Lo studio delle piccole regioni cromosomiche ha rivelato l'esistenza di blocchi di SNP in *linkage disequilibrium*, cioè associati in modo non casuale tra loro e con alleli genici [150]. Questa scoperta ha avviato nel 2002 il progetto internazionale HapMap (www.hapmap.org), nel quale sono stati scoperti e sequenziati, in quattro popolazioni (europea, africana, cinese e giapponese), 1.3 e 2.1 milioni di geni in due fasi successive, cioè il 25-30% degli SNP più comuni [62, 76]. Poiché la maggior parte degli SNP tendono ad essere altamente correlati con quelli vicini, non è necessario catalogarli tutti, ma ne basta circa mezzo milione per individuare le varianti geniche comuni nel gruppo etnico (minima frequenza allelica di 0.05), ad essi correlate con $r^2 > 0.8$. I nuovi *microarrays* progettati dalle compagnie *Affymetrix* (Santa Clara, California) e *Illumina* (San Diego, California) coprono rispettivamente l'82% e l'89% degli SNP necessari. Per minimizzare i falsi positivi, il valore di p che definisce l'associazione tra marker genetici e fenotipo deve essere inferiore al valore soglia di 7.2×10^{-8} [53]. Il *2007 Wellcome Trust Case Control Consortium*, uno dei più ampi studi che ha utilizzato la nuova tecnologia dei *microarrays*, ha calcolato che, nel caso di una malattia con prevalenza dell'1%, sono necessari almeno 2000 casi ed altrettanti controlli per identificare alleli che conferiscono rischio relativo di 1.5-2. Nessun gruppo di lavoro è in grado di reclutare un numero così elevato di soggetti, perciò gli studi GWA sono realizzati da consorzi. La tabella nell'**Appendice A. Studi di Genome-Wide Association per disturbo bipolare e schizofrenia** illustra i risultati degli studi di GWA condotti fino ad oggi per i due principali disturbi psicotici, il disturbo bipolare e la schizofrenia [102].

Nel settembre 2011 lo *Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium* ha identificato sette loci genici di suscettibilità per la schizofrenia, di cui cinque nuovi (Fig.7). Lo studio è stato articolato in due stadi. Il primo è consistito di una mega-analisi di 17 studi GWAS, per un totale di 21856 individui (9394 casi e 12462 controlli); è emersa l'associazione con 136 loci ($p < 5 \times 10^{-8}$) [53], dei quali la maggior parte mappano nel complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, 6p21.32-p22.1), e gli altri in regioni sia nuove, come 10q24.33 e 8q21.3, sia già riportate in letteratura, quali 18q21.2 (TCF4) e 11q24.2 (NRGN) [180]. Nel secondo sono stati analizzati 81 degli SNP in associazione più significativa ($p < 2 \times 10^{-5}$) in un campione indipendente di 29839 soggetti (8442 casi e 21397 controlli). Dall'analisi combinata del primo e del secondo stadio, sono emersi sette loci, di cui cinque sono nuovi (Tab. 3) [158].

SNP	Chr.	Mb	Alleles	Frequency	P (GC-adjusted P)	OR (95% CI)	Consistency of direction	Gene	Distance (kb)
rs1625579	1p21.3 ^a	98.3	TG	0.80	5.72×10^{-7} (5.62×10^{-6})	1.14 (1.08-1.19)	+++++	<i>MIR137</i>	Intragenic
					2.65×10^{-8} (n.a.)	1.11 (1.07-1.16)			
					1.59×10^{-11} (6.87×10^{-10})	1.12 (1.09-1.16)			
rs17662626	2q32.3 ^a	193.7	AG	0.91	3.09×10^{-5} (2.60×10^{-5})	1.22 (1.13-1.30)	+--+	<i>PCGEM1</i>	343
					1.70×10^{-3} (n.a.)	1.16 (1.06-1.27)			
					4.65×10^{-8} (1.25×10^{-5})	1.20 (1.13-1.26)			
rs2021722	6p21.3-p22.1	30.3	CT	0.78	4.30×10^{-11} (2.76×10^{-8})	1.18 (1.13-1.23)	+++--	<i>TRIM26</i>	Intragenic
					1.55×10^{-3} (n.a.)	1.10 (1.03-1.17)			
					2.18×10^{-12} (2.88×10^{-10})	1.15 (1.11-1.19)			
rs10503253	8p23.2 ^a	4.2	AC	0.19	3.84×10^{-7} (4.71×10^{-5})	1.14 (1.09-1.19)	+++--	<i>CSMD1</i>	Intragenic
					7.60×10^{-3} (n.a.)	1.08 (1.01-1.14)			
					4.14×10^{-8} (8.98×10^{-7})	1.11 (1.07-1.15)			
rs7004633	8q21.3 ^a	89.8	GA	0.18	1.45×10^{-8} (3.22×10^{-7})	1.16 (1.11-1.21)	+++++	<i>MMP16</i>	421
					0.011 (n.a.)	1.05 (1.01-1.10)			
					2.75×10^{-8} (7.03×10^{-7})	1.10 (1.07-1.14)			
rs7914558	10q24.32 ^a	104.8	GA	0.69	1.58×10^{-7} (2.27×10^{-5})	1.11 (1.07-1.15)	+++	<i>CNNM2</i>	Intragenic
					1.07×10^{-3} (n.a.)	1.08 (1.03-1.13)			
					1.82×10^{-8} (3.11×10^{-8})	1.10 (1.07-1.13)			
rs11191580	10q24.33 ^a	104.9	TC	0.91	2.23×10^{-8} (4.68×10^{-7})	1.22 (1.15-1.29)	+++++	<i>NT5C2</i>	Intragenic
					5.09×10^{-3} (n.a.)	1.09 (1.02-1.16)			
					1.11×10^{-8} (3.72×10^{-7})	1.15 (1.10-1.20)			
rs548181	11q24.2	125.0	GA	0.88	2.91×10^{-8} (5.69×10^{-7})	1.20 (1.13-1.26)	+++++	<i>STT3A</i>	1
					0.068 (n.a.)	1.04 (0.98-1.11)			
					8.87×10^{-7} (1.74×10^{-5})	1.11 (1.07-1.16)			
rs12966547	18q21.2	50.9	GA	0.58	1.00×10^{-5} (1.03×10^{-5})	1.10 (1.06-1.14)	+++++	<i>CCDC58</i>	126
					2.29×10^{-5} (n.a.)	1.08 (1.04-1.12)			
					2.60×10^{-10} (5.99×10^{-8})	1.09 (1.06-1.12)			
rs17512836	18q21.2	51.3	CT	0.02	2.35×10^{-8} (4.78×10^{-7})	1.40 (1.28-1.52)	+++++	<i>TCF4</i>	Intragenic
					0.085 (n.a.)	1.08 (0.96-1.20)			
					1.05×10^{-5} (2.85×10^{-5})	1.23 (1.14-1.31)			

Tabella 3. La tabella mostra i 10 SNP risultati in associazione significativa ($p < 5 \times 10^{-8}$) con la schizofrenia nello studio dello *Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium*. Ai 10 SNP corrispondono 8 loci genici, poiché ci sono 2 SNP per ciascuno dei loci 10q24.32-q24.33 e 18q21.2. Per ogni SNP sono riportati il *p-value* e l'OR dello stadio 1 (in alto), dello stadio 2 (in mezzo), e dell'analisi combinata dei due stadi (in basso). Nelle ultime due colonne sono elencati i geni o i microRNA più vicini allo SNP, e la distanza in kb.

^a Locus di nuova scoperta.

L'associazione più forte ($p = 1.6 \times 10^{-11}$) riguarda il locus 1p21.3, nell'introne del trascritto primario di miR-137 (microRNA-137) [15]. miR-137 ha un ruolo importante nella neurogenesi e nel neurosviluppo: esso agisce sia sul versante pre-sinaptico che post-sinaptico dei neuroni, dove regola la traduzione di diverse proteine coinvolte nella plasticità sinaptica, nella morfogenesi dei dendriti, nella maturazione fenotipica, nello sviluppo delle spine [174, 177, 186]. Inoltre quattro dei geni di suscettibilità per la schizofrenia (TCF4, CACNA1C, CSMD1 e C10orf26) [80, 98, 109] sono bersagli di miR-137. Perciò un meccanismo

eziopatogenetico del disturbo potrebbe consistere nell'alterazione della regolazione dell'espressione genica mediata da miR-137.

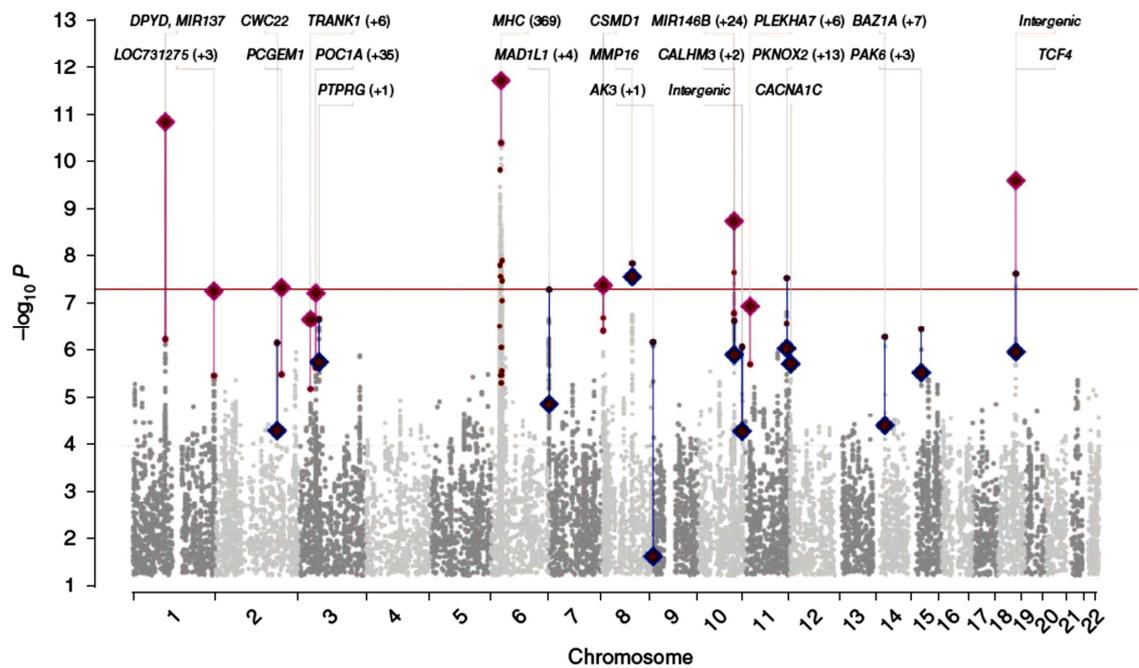


Figura 7. Manhattan plot delle regioni geniche identificate dallo studio dello *Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium*. Sono evidenziate e contrassegnate con i nomi dei geni più vicini 16 regioni contenenti uno o più SNP risultati in associazione significativa ($p < 10^{-6}$) nello stadio 1. I risultati dell'analisi combinata dei due stati sono raffigurati da diamanti, blu se la forza dell'associazione si riduce, rossi se aumenta [158].

È degno di nota, nell'ottica di uno studio della psicosi come dimensione trasversale alle diverse categorie diagnostiche, che nel primo stadio dello studio abbiano raggiunto la significatività statistica tre regioni precedentemente identificate da studi GWAS per il disturbo bipolare: CACNA1C (subunità $\alpha 1C$ del canale del calcio), ITIH3-ITIH4 (inter- α globulin inhibitors H3 and H4) e AKT3 (anchirina 3, nodi di Ranvier). La potenza del segnale in queste regioni è diventata ancora maggiore in un'analisi congiunta condotta con il *Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (PGC) for bipolar disorder*. Questi risultati suggeriscono che la suscettibilità genetica per la schizofrenia e il disturbo

bipolare sia parzialmente sovrapposta, e sia mediata da molteplici varianti genetiche comuni, ciascuna con effetto lieve sul fenotipo, piuttosto che da una singola mutazione genica rara [95, 181].

2.3 Fattori ambientali

Nonostante il valore stimato per l'ereditabilità (80%), indichi una forte influenza genetica, l'eterogeneità dei tassi di incidenza tra luoghi e gruppi di persone suggerisce che possano avere un ruolo eziologico rilevante alcuni fattori ambientali. Questi comprendono sia fattori biologici che psicosociali, che agiscono nei periodi pre- e peri-natale e successivamente durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta [190].

2.3.1 Fattori pre- e peri- natali

2.3.1.1 Età del padre

Diversi studi di coorte hanno dimostrato un legame tra l'età del padre ed il rischio di schizofrenia nel figlio [28, 56, 115, 118, 207]. La relazione tra l'età del padre ed il rischio psicotico è descritta da una curva J: il rischio è aumentato tra i figli di padri di età <25 anni e >35 anni, e ancor di più, di circa 2-3 volte, >50 anni. L'effetto dell'età paterna è più marcato nei pazienti senza familiarità. Si suppone che nelle cellule germinali con l'avanzare dell'età si accumulino mutazioni ex novo o si verifichino interferenze nella regolazione epigenetica dell'espressione genica [28, 40, 154].

2.3.1.2 Stagione di nascita

Dati epidemiologici robusti sostengono che le persone nate nel periodo invernale/primaverile hanno rischio di psicosi maggiore del 5-10% rispetto a

coloro che sono nati nel periodo estivo/autunnale [122, 192]. La stagione media l'effetto di altri fattori ambientali: infezioni virali in gravidanza, variazioni di luce, temperatura, fattori atmosferici o tossine esterne.

La relazione varia con la latitudine, con andamento a U: diventa più forte fino a 50° di latitudine, per poi indebolirsi [122].

2.3.1.3 Infezioni in gravidanza

Diversi studi hanno rilevato un rischio relativo di schizofrenia di 1.5-2.0 tra i figli di donne esposte alla pandemia influenzale del 1957 durante il secondo trimestre di gestazione [44, 55, 78, 86, 121, 130, 144, 191]. Anche altre infezioni (infezioni respiratorie comuni, rosolia, toxoplasmosi, poliovirus) sembrano indurre vulnerabilità alla schizofrenia [22, 23, 185]. Sono state chiamate in causa le citochine, le chemochine e aberrazioni della risposta immune alle infezioni, che potrebbero interferire con il normale sviluppo del cervello fetale [8].

2.3.1.4 Stress in gravidanza

Diversi gruppi hanno studiato il rischio di schizofrenia in relazione ad eventi stressanti vissuti dalla madre durante la gravidanza, ed in particolare durante il primo trimestre. Alcuni studi riportano un incremento del rischio relativo in seguito a perdita del compagno, catastrofe naturale, invasione militare e gravidanza non desiderata [48, 91, 138, 197]. Questi eventi determinano “sensibilizzazione allo stress” e predispongono allo stato iperdopaminergico [190]. I risultati non sono stati universalmente riproducibili, e di conseguenza l'associazione rimane dubbia [118].

2.3.1.5 Dieta in gravidanza

Deficit nutrizionali in gravidanza possono aumentare il rischio di schizofrenia nella prole. La carestia cinese del 1959-1961 e quella olandese del 1944-1945 (*Dutch Hunger Winter*) hanno offerto l'occasione per osservazioni naturalistiche: in entrambi i casi nelle generazioni nate da donne esposte alla carestia nel primo periodo gestazionale si sono registrati tassi di prevalenza di malattia di circa due volte superiori [73, 183, 184, 178, 190].

Oltre alla malnutrizione protido-calorica molti studi si sono interessati a deficit di specifici alimenti o fattori nutrizionali. Così è emerso che un minor consumo di pesce, ricco in acidi grassi $\Omega 3$ (DHA, acido docosoesaenoico), di vitamine A e D, minerali (ferro, rame, zinco), folati ed omocisteina da parte della madre si associa ad un aumentato rischio di schizofrenia per il figlio [18, 24, 41,70, 90, 92, 112, 113].

2.3.1.6 Complicanze della gravidanza e del parto.

Vedi **Capitolo 3**.

2.3.2 *Fattori di rischio durante l'infanzia e l'adolescenza*

2.3.2.1 Traumi infantili

Diversi fattori che agiscono durante l'infanzia - traumi cerebrali, separazione o morte dei genitori, infezioni e traumi infantili - sono stati studiati in associazione alla psicosi, ma per nessuno di questi sono stati raggiunti risultati conclusivi [118]. I traumi infantili comprendono un ventaglio di esperienze avverse di abuso sessuale, fisico ed emotivo, di trascuratezza e di abbandono.

2.3.2.2 Ambiente urbano

Il rischio di psicosi è doppio in ambiente urbano piuttosto che rurale [85, 97, 117, 195]. In particolare, è più importante l'esposizione prima dell'esordio che al momento della comparsa dei sintomi. Uno studio olandese ha dimostrato infatti che il rischio è più elevato nei soggetti nati in aree urbane, indipendentemente dal luogo di vita al momento della presentazione clinica; viceversa, coloro che vivono in città sono a rischio solo se vi sono anche nati. Da una serie di studi longitudinali naturalistici si evince inoltre che il cambiamento ambientale durante l'infanzia, ad esempio il trasferimento dalla città alla campagna, comporta una riduzione del rischio di evoluzione psicotica [151]. Il rischio è risultato cumulativo; i periodi critici sono la gestazione ed i primi 15 anni di vita. L'associazione livello di urbanizzazione-rischio psicotico è spiegata da fattori sociali ed individuali. I primi rimandano alla struttura socio-economica del quartiere di appartenenza, descritta attraverso tre indicatori: la deprivazione materiale, l'organizzazione del quartiere (la "frammentazione sociale"), la composizione etnica. Recentemente si è osservato che il rischio di schizofrenia è minore nei quartieri in cui esiste un buon *capitale sociale*, inteso come fiducia ed aiuto reciproci, rispetto delle norme sociali, collaborazione e coesione, indipendentemente dal livello di povertà. La densità etnica esercita effetto protettivo. A livello individuale rappresentano fattori di rischio: famiglie con un solo genitore, stato civile di celibe/nubile, problemi di domicilio, familiarità per psicosi, uso di cannabis, appartenenza a minoranze e stato di migrante. Il rischio aumenta in quelle circostanze in cui la discrepanza tra caratteristiche individuali e ambiente sociale (es. essere divorziato in un quartiere popolato da famiglie) alimenta sentimenti di isolamento, ostilità, discriminazione [210].

2.3.2.3 Migrazione

I tassi di incidenza sono maggiori nelle minoranze etniche, ed in particolare tra i migranti di origine caraibica o africana ed i loro discendenti, soprattutto di seconda generazione [35]. Questo dato epidemiologico rimane controverso, in quanto nonostante sia stato replicato di frequente, non tutti i gruppi di migranti mostrano lo stesso profilo di rischio. Le esperienze migratorie e post-migratorie sono complesse da un punto di vista socio-culturale, richiedono il superamento di barriere logistiche, politiche ed economiche. Quindi i gruppi appartenenti a minoranze etniche da una parte subiscono una grave esposizione a fattori sociali di stress, quali il razzismo, la discriminazione, la diversità. Dall'altra viene loro a mancare un'importante sorgente di protezione, cioè il capitale sociale di coesione e condivisione di valori e stile di vita [93].

2.3.2.4 Uso di cannabis

Studi sperimentali randomizzati mostrano che il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), il principale componente psicotropo della cannabis, provoca sintomi psicotici e disturbi cognitivi transitori in volontari sani [134]. Inoltre studi caso-controllo hanno rilevato un più cospicuo uso di cannabis tra i pazienti psicotici che tra i soggetti sani. Uno studio prospettico svedese, svoltosi nell'arco di 27 anni, ha dimostrato che il consumo di cannabis prima dell'arruolamento era associato a tassi più elevati di schizofrenia, con OR di 1.5 (IC 95%: 1.1-2.0) [5]. Inoltre una meta-analisi ha confermato tassi ugualmente elevati di *outcome* psicotico (sia disturbo che sintomi psicotici) in soggetti che avevano fatto uso di cannabis, con OR di 1.4 [133]. Questi risultati resistono alla correzione per fattori confondenti: disturbi del comportamento, basso QI, nascita e crescita in ambiente urbano, e scarso adattamento sociale. L'uso di cannabis può precipitare l'esordio

psicotico in soggetti geneticamente vulnerabili, ad esempio portatori di uno specifico polimorfismo funzionale (sostituzione di una metionina con la valina) nel gene COMT [37, 163].

2.4 Modello eziopatogenetico: la “via finale comune” della psicosi

Nel corso dello sviluppo cerebrale esistono delle finestre di suscettibilità agli stimoli ambientali, essenziali perché si stabiliscano le adeguate connessioni tra neuroni e si acquisiscano le capacità funzionali da esse sottese. Se da una parte sono i fattori genetici a modulare la sensibilità di cellule e circuiti nervosi all’ambiente, dall’altra diversi meccanismi biologici agiscono in parallelo per mediare l’imprinting che l’esperienza esercita sul neurosviluppo ed in ultima analisi sulla rappresentazione del mondo sociale. La relazione temporale tra la biologia dello sviluppo cerebrale e l’esposizione ai fattori ambientali implicati nel rischio di psicosi spiega le alterazioni nei domini cognitivo ed emozionale che sono tipiche del fenotipo psicotico (Fig.8).

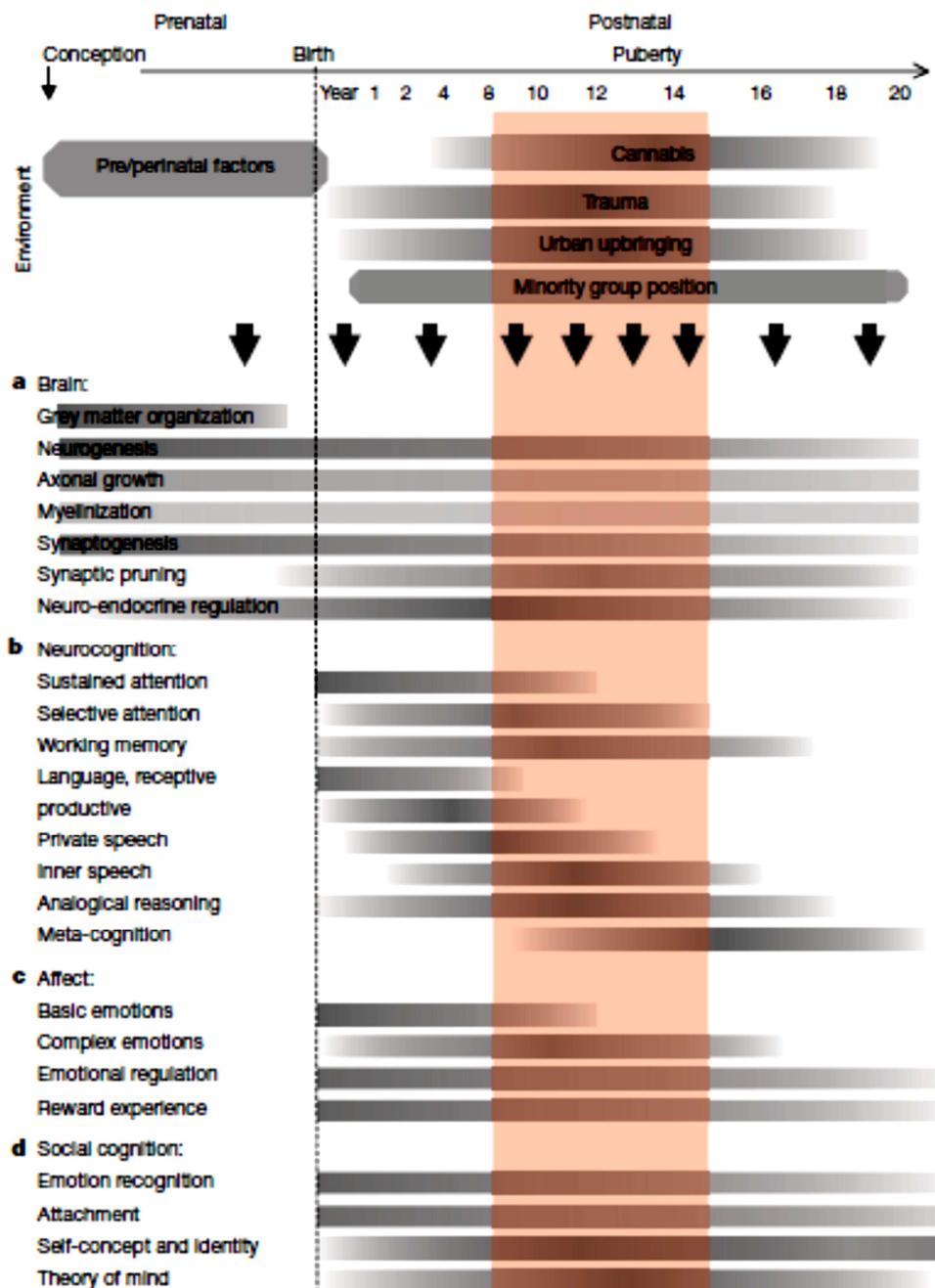


Figura 8. Illustrazione schematica della tempistica dello sviluppo cerebrale, delle abilità funzionali e delle esposizioni ambientali. Le frecce descrivono l'impatto dei fattori ambientali implicati nel rischio di psicosi. Le barre grigie indicano i periodi dello sviluppo durante i quali avvengono i processi (a) o compaiono le funzioni (b, c, d) elencati in colonna. La striscia rossa evidenzia la finestra in cui i fattori ambientali agiscono in modo additivo, esercitando il massimo effetto [195].

Si realizza un meccanismo di sensibilizzazione, per cui il verificarsi di eventi vitali stressanti durante l'infanzia comporta una maggiore sensibilità allo stress ambientale e la comparsa di esperienze psicotiche subcliniche in età adolescenziale. Queste ultime sono per lo più transitorie, ma il perpetuarsi dell'esposizione a fattori di rischio può causarne la persistenza e aggravarne l'entità, fino all'esordio della psicosi franca. *Kapur et al.* propongono che il corrispettivo neurobiologico della fenomenologia psicotica possa essere l'iperreattività del sistema dopaminergico [83, 84]. Studi sui modelli animali hanno dimostrato che i principali fattori di rischio ambientale, infezioni, stress e malnutrizione prenatale, eventi avversi precoci, uso di cannabis e psicostimolanti durante l'adolescenza, esperienze di emarginazione sociale, hanno impatto sulla trasmissione dopaminergica a diversi livelli: a livello di biologia molecolare, dove alterano la struttura della cromatina ed inducono fattori di trascrizione; a livello biochimico, con influenza sulla scarica tonica e fasica dopaminergica, sui sistemi di trasduzione del segnale, sul numero di recettori per la dopamina ad alta affinità e sul rapporto tra recettori D1 e D2; a livello elettrofisiologico ed infine a livello della struttura delle spine dendritiche. L'"ipotesi dopaminergica" postula che i diversi fattori genetici ed ambientali interagiscano nel corso dello sviluppo fino ad incanalarsi nella via finale comune dello stato "iperdopaminergico" (Fig.9). Il sistema dopaminergico mesolimbico, secondo *Berridge e Robinson*, assegna la *salienza* motivazionale agli stimoli esterni, mediando la conversione della rappresentazione neurale di uno stimolo esterno da pacchetto di informazione neutrale ad un'entità appetitiva o avversiva: questo processo fa sì che determinati eventi e pensieri catturino l'attenzione, assegna un vantaggio decisionale, influenzando le valutazioni e le scelte da compiere, guida il comportamento

finalizzato in virtù dell'associazione degli stimoli con un premio o una punizione, impone un “marchio” allo stimolo, che farà da guida per il comportamento futuro [17]. In condizioni normali, il sistema dopaminergico media l'assegnazione della salienza motivazionale appropriata alle esperienze del soggetto: la dopamina cioè media, ma non crea, salienza. *Kapur et al.* ipotizzano che nella psicosi, il concorso di fattori genetici ed ambientali alteri la trasmissione dopaminergica, rendendo la scarica e il rilascio di dopamina indipendenti dagli stimoli e dal contesto. Oggetti esterni e rappresentazioni interne, altrimenti irrilevanti, sono investiti di salienza in modo aberrante [83, 84]: la dopamina cioè crea salienza, diventa, con un'espressione coniata da Laruelle “il vento che alimenta il fuoco psicotico”. [100]

Il sistema dopaminergico mesolimbico riceve input dall'ippocampo e dall'amigdala, che hanno le rispettive funzioni di organizzare gli stimoli ambientali sulla base della pregressa esperienza e di assegnare loro il valore affettivo. L'ippocampo e l'amigdala sono a loro volta sotto la supervisione della corteccia prefrontale, la quale mitiga le reazioni agli stimoli e assicura che le risposte siano appropriate al contesto. Sia l'input eccessivo a partire dalle strutture limbiche sia la perdita dell'azione di “freno” esercitata su queste dalla corteccia prefrontale provoca un rilascio di dopamina, esagerato, indipendente e asincrono rispetto al contesto, a causa del quale alcune percezioni ed idee sono investite di *salienza* aberrante [21].

Le opinioni più recenti tendono ad ampliare la complessità della teoria, aprendo all'intervento dei sistemi del GABA, del glutammato, degli endocannabinoidi, ed incorporando le eventuali alterazioni della mielinizzazione, della genesi delle

sinapsi, del sistema immunitario e del metabolismo energetico mitocondriale [195].

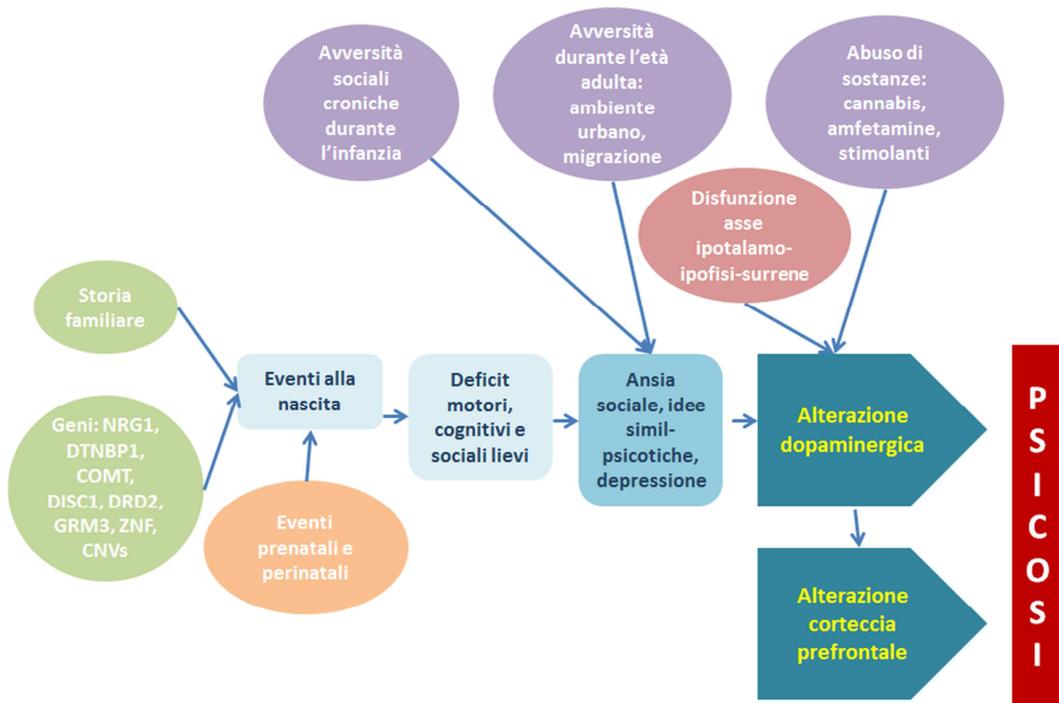


Figura 9. La via finale comune dei fattori di rischio per la psicosi.

Capitolo 3

Le complicanze ostetriche

3.1 Complicanze ostetriche e psicosi

Le complicanze della gravidanza e del parto sono tra i fattori ambientali più estensivamente studiati in relazione al rischio di psicosi. Secondo la letteratura le complicanze ostetriche (OC) hanno un piccolo effetto sul rischio di sviluppare disturbi psicotici. Gli studi condotti da diversi gruppi di ricerca hanno stimato un OR di circa 2.0 (IC 95%: 1.6-2.4) [28, 30, 60, 201].

Il debutto delle complicanze ostetriche tra i fattori di rischio per la psicosi è avvenuto ad opera di *Rosanoff A.J. et al.* i quali nel 1934 pubblicarono

sull'*American Journal of Psychiatry* un articolo intitolato "The Etiology of So-Called Schizophrenic Psychosis". Gli autori, sulla base dei dati ottenuti da 142 coppie di gemelli concordanti o discordanti per schizofrenia, interpretarono la schizofrenia come una "sindrome da decerebrazione risultante da un trauma alla nascita" [160]. La ricerca in questo campo ha avuto un'evoluzione molto lenta: bisogna aspettare ben 22 anni perché *Pasamanik B. et al.* nel 1956 proponessero la tesi del "continuum di incidenti della riproduzione" secondo la quale il verificarsi di complicanze della gravidanza e del parto porti ad un gradiente di lesioni, che vanno da morte fetale o neonatale, a paralisi cerebrale, epilessia, ritardo mentale, fino a disordini comportamentali [149]. Queste osservazioni inizialmente ebbero una ricaduta soprattutto nel campo della neuropsichiatria infantile: nei primi anni '60 comparve qualche segnalazione di psicosi ad esordio infantile associata a complicanze della gravidanza, ed in particolare tossiemia gravidica, emorragie e gravi malattie della madre [29].

Nel 1966 che l'attenzione si spostò finalmente sulla schizofrenia dell'adulto, grazie ad uno studio di *Lane E.A. ed Albee G.W.*, dal quale emergeva che i pazienti schizofrenici avevano peso alla nascita inferiore ai loro fratelli. Si noti che soltanto pochi dei pazienti rispondevano ai criteri della categoria "basso peso alla nascita" (<2500 g); si osservava piuttosto uno *shift* di circa 175 g della distribuzione del peso alla nascita dei casi rispetto ai controlli [99].

Il decennio dal 1970 al 1980 è stato caratterizzato dagli studi su gruppi ad alto rischio. Questa fase è stata inaugurata dal *Copenhagen High-Risk Study*, in cui il gruppo a rischio era quello dei figli di pazienti schizofrenici, che hanno un rischio di sviluppare schizofrenia 10-15 volte più alto rispetto alla popolazione generale. *Mednick S.A.* osservò che nel contesto di tale gruppo, la frequenza di complicanze

ostetriche era stata del 70% nei soggetti con *outcome* psicotico, contro il 15% dei soggetti che erano rimasti sani. Egli concludeva che le complicanze durante la gravidanza ed il parto potessero provocare, attraverso l'induzione di uno stato anossico, lesioni cerebrali, e nello specifico ippocampali [129].

Con lo sviluppo di nuove tecniche di imaging cerebrale (TC), fu possibile osservare il caratteristico allargamento dei ventricoli cerebrali dei pazienti schizofrenici. Questo reperto in origine fu interpretato come un segno di neurodegenerazione [136], tuttavia, i ricercatori si accorsero che l'allargamento è presente fin dall'esordio, non è progressivo, ed è positivamente correlato ad anamnesi ostetrica positiva per complicanze. Ciò indusse *Murray R.M. et al.* [137] ad ipotizzare che la dimensione dei ventricoli fosse una conseguenza di un insulto ambientale precoce, in epoca neonatale. Ancora, *Andreasen N. et al.* [4], in uno studio con RM su 38 pazienti schizofrenici e 49 controlli, riportarono che i pazienti hanno lobi frontali significativamente più piccoli, e ridotte dimensioni sia del cervello che del cranio. L'interpretazione che essi diedero di questo risultato fu che "un'anomalia precoce dello sviluppo può ritardare la crescita del cervello, e di conseguenza del cranio". Iniziò così a prendere piede l'ipotesi della schizofrenia come "disordine del neurosviluppo".

Nel 1987 *Lewis S.W. e Murray R.M.* pubblicarono uno studio caso-controllo, che dimostrava una maggiore frequenza di complicanze ostetriche nei pazienti schizofrenici, piuttosto che di pazienti con altri disturbi psichiatrici [107]. Durante la prima metà degli anni '90 si susseguirono altri studi caso-controllo: tra questi, per quanti dimostravano un effetto significativo delle complicanze ostetriche [54, 66, 74, 142, 200], tanti altri lo escludevano [72, 120]. Data l'esigua numerosità campionaria, e di conseguenza la potenza statistica insufficiente, si resero

necessari degli studi di meta-analisi. *Geddes J.R. et al.* nel 1995, in una meta-analisi su 16 studi caso-controllo, confermarono l'esistenza della relazione tra psicosi e le complicanze ostetriche, con OR di 2.0 (95% CI=1.6-2.4) [60]. Nel 1999, raggruppando i dati di 12 studi caso-controllo, dimostrarono che le specifiche complicanze associate con la schizofrenia sono: rottura prematura delle membrane, nascita pretermine <37 settimane, rianimazione o incubazione, peso alla nascita <2500 g, pre-eclampsia, uso del forcipe [61]. Essendo gli studi caso-controllo retrospettivi, la raccolta di un'anamnesi ostetrica affidabile è difficile; inoltre ovviamente non si tratta di studi *in cieco*, in quanto sia la madre del paziente sia il ricercatore sono a conoscenza dello stato di malattia del soggetto e non si può escludere che ciò infici l'informazione [51]. Si pensò di superare questo limite con studi di popolazione, in cui si segue un ampio campione dalla raccolta della storia ostetrica alla nascita, all'eventuale sviluppo di psicosi in età adulta. Le grandi aspettative circa gli studi di popolazione furono disattese, in quanto i loro risultati furono per la maggior parte negativi e contraddittori [27, 46, 47, 75, 82, 87, 162]. Nel 2002 *Cannon M., Jones P.B. e Murray R.M.* condussero una meta-analisi degli studi di popolazione pubblicati fino a quel momento, con la quale confermarono il ruolo delle complicanze ostetriche come fattore di rischio per la schizofrenia [30], e le suddivisero in tre categorie:

1) complicanze della gravidanza:

- Pre-eclampsia.
- Emorragia gravidica. Le cause di emorragia sono diverse a seconda del periodo gestazionale: nel primo trimestre prevalgono minacce d'aborto, malattie del trofoblasto e sanguinamenti da impianto; nel secondo, incompetenza cervico-istmica; nel terzo, placenta previa ed distacco

intempestivo di placenta normalmente inserita. Alcuni autori hanno ipotizzato che il sanguinamento sia la conseguenza e non la causa del danno, ossia che fattori genetici od immunitari avviino il rigetto uterino [157].

- Diabete mellito di tipo I. *Wright P. et al.* hanno dimostrato che nei parenti di primo grado dei pazienti schizofrenici c'è una maggiore prevalenza di DM tipo 1 (OR=9.65; IC 95%: 1.3-429.2) [209] e di altre malattie autoimmuni (OR=6.1, 95% CI=2.3-16.5) [209].
- Incompatibilità Rh. Il rischio relativo associato con l'incompatibilità Rh è 2.6 (IC 90%: 1.1-6.1) [147] La malattia emolitica del neonato può provocare aborto spontaneo, ipossia fetale cronica, asfissia neonatale ed edema polmonare, iperbilirubinemia e kernittero.

2) anomalie di crescita e sviluppo: basso peso alla nascita, malformazioni congenite, piccola circonferenza cranica.

3) complicanze del parto: rottura prematura delle membrane, atonia uterina, parto cesareo in emergenza, rianimazione o incubazione alla nascita.

3.2 Meccanismi patogenetici

Lo sforzo dei ricercatori è quello di identificare il meccanismo patogenetico che fa da anello di congiunzione tra le complicanze ostetriche e la psicosi. Le OC sono state raggruppate in tre gruppi, sulla base della modalità d'azione:

- 1) Ritardo di crescita fetale. I neonati che avranno *outcome* psicotico hanno peso alla nascita significativamente minore dei controlli sani, anche se pochi soddisfano i criteri della categoria "basso peso alla nascita" (<2500 g), e si verifica piuttosto uno *shift* della distribuzione dei valori di peso

[99]. In genere il basso peso alla nascita è dovuto a prematurità o a ritardo di crescita intrauterina. Qualsiasi fattore nocivo per il feto ne rallenta la crescita, quindi il basso peso alla nascita può essere la manifestazione di altri eventi che influenzano lo sviluppo fetale. Poiché i neonati di madri schizofreniche hanno più frequentemente basso peso alla nascita, alcuni autori hanno attribuito al ritardo di crescita un'origine genetica [44]. D'altro canto le donne schizofreniche sono più inclini a comportamenti rischiosi in gravidanza, come fumo di sigaretta, assunzione di farmaci, scarso ricorso alle cure mediche [30], in grado di alterare lo sviluppo fetale. Alcuni hanno ipotizzato infine che il ritardo di crescita fetale sia una delle spie più precoci della traiettoria evolutiva della schizofrenia, che porterà all'instaurarsi durante l'infanzia di deficit del linguaggio e delle funzioni motorie e cognitive [29].

- 2) Ipossia fetale/perinatale. È il meccanismo al quale è stata ricondotta la maggior parte delle complicanze ostetriche. Se i problemi che si verificano nel corso della gravidanza - pre-eclampsia, emorragie, malattia emolitica del neonato - essi riducono cronicamente l'apporto di nutrienti, ossigeno e glucosio, interferendo con lo sviluppo cerebrale. D'altro canto, un bambino può svilupparsi in maniera del tutto normale, ma subire un danno ipossico acuto durante il parto - parto cesareo in emergenza, distacco di placenta, prolasso del funicolo, presentazione podalica, travaglio prolungato e utilizzo del forcipe - o il periodo peri-natale - punteggio Apgar <7 a 5 min [46, 47], frequenza cardiaca fetale <100 o >160 bpm, cianosi neonatale, apnea neonatale, incubazione e rianimazione [47]. I segni di asfissia alla nascita sono significativamente associati al rischio di

schizofrenia (OR 4.4; IC 95%: 1.9-10.3) [47], e ciò risulta ancor più evidente nei disturbi psicotici ad esordio precoce. Per questi ultimi il rischio aumenta di 2.16 (IC 95%: 1.31-3.53) volte per ogni complicanza ostetrica, e quindi di circa dieci volte per tre o più OC [161]. L'effetto neurotossico dell'ipossia si manifesta soprattutto come riduzione del volume della sostanza grigia in alcune regioni corticali e subcorticali, nuclei del tronco ed ippocampo, e si pensa sia mediato da acidosi e prodotti di scarto, tra cui amminoacidi e radicali liberi. L'esposizione all'ipossia in epoca prenatale determina, in modelli animali: riduzione della capacità di legame dei recettori NMDA, aumento dell'espressione della subunità NR1 nelle regioni frontali e temporali, nel *nucleus accumbens* e nell'ippocampo, e riduzione dell'espressione della subunità NR21 in subregioni ippocampali [168]; incremento del rilascio di dopamina, alterazioni persistenti della funzione delle vie di segnalazione mesolimbica e mesostriatale; morte neuronale in cervelletto, ippocampo e corteccia cerebrale; danneggiamento della sostanza bianca; distruzione delle vie mesotelencefaliche che mediano il comportamento sonno/veglia; deficit di locomozione e cognitivi (*working memory*). Secondo la teoria più accreditata, l'ipossia induce l'eccessiva potatura delle sinapsi corticali nel cervello in via di sviluppo. Ciò costituisce una condizione di vulnerabilità costituzionale che si renderà evidente anni dopo, quando il cervello raggiungerà il livello di maturazione e sarà esposto ad agenti stressogeni ambientali tali da chiamare all'opera i sistemi danneggiati. Normalmente, il picco di densità sinaptica si raggiunge all'età di due anni ed è seguito da un declino lento durante l'infanzia e più ripido in

adolescenza. Molte connessioni sinaptiche sono superflue, e si pensa che la potatura sinaptica che si verifica durante l'adolescenza, soprattutto nelle regioni prefrontali, sia necessaria per l'efficienza delle capacità di ragionamento dell'adulto. Le OC riducono la riserva di neuroni e delle loro connessioni ad un livello tale che la perdita di sinapsi che si verifica in età adolescenziale raggiunge facilmente il valore soglia responsabile di psicosi [132, 161].

- 3) Auto-immunità. La maggiore prevalenza di diabete mellito I e di altri disordini auto-immuni nei parenti di primo grado dei pazienti schizofrenici, insieme al fatto che parte della vulnerabilità genetica sia sostenuta da geni appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità (cromosoma 6p22.25), suggerisce che la schizofrenia segua un modello eziopatogenetico autoimmune [209]. Anche nell'incompatibilità Rh materno-fetale sono implicati meccanismi auto-immuni [146]. Si parla di auto-immunità quando l'organismo produce anticorpi contro antigeni esogeni che cross-reagiscono con auto-antigeni. L'ipotesi degli anticorpi teratogeni di *Laing* afferma che, in risposta a diversi stimoli, quali il contatto con antigeni paterni nell'incompatibilità materno-fetale [63, 209, 146], o l'esposizione all'influenza e ad altre infezioni [63], la donna gravida produca anticorpi che attraversano la placenta e la barriera ematoencefalica fetale immatura [146]. Il processo autoimmune attiva il rilascio di citochine, rompendo l'equilibrio tra citochine pro- ed anti-infiammatorie nel tessuto cerebrale fetale. Il cervello del feto esprime costitutivamente recettori per le citochine, che assumono infatti un ruolo importante nella regolazione dello sviluppo cerebrale normale, ad esempio

controllando i processi di apoptosi, espressione genica e sintesi proteica. Livelli anomali di citochine durante finestre critiche di suscettibilità possono influenzare il neurosviluppo e conferire vulnerabilità alla psicosi in età adulta.

- 4) L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'esposizione a stress prenatale, sia di natura psicologica, sia dovuto a infezioni, riprogramma l'asse HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) e riduce la capacità di inibire la secrezione di glucocorticoidi indotta dallo stress. Gli ormoni glucocorticoidi aumentano l'attività dopaminergica a diversi livelli, in virtù della presenza dei propri recettori sui neuroni: accelerano il metabolismo della dopamina nello striato ed il suo rilascio nel *nucleus accumbens*. Essi modificano anche lo sviluppo di altri sistemi di trasmissione, della serotonina, del GABA, della noradrenalina [96]. Si noti che gli agenti stressanti determinano anche il rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF) e che queste a loro volta stimolano la secrezione adrenergica. I livelli di ormoni glucocorticoidi sono inoltre influenzati da stimoli ipossici.

Da questo excursus sommario, si intuisce che i diversi meccanismi patogenetici, lungi dall'essere mutuamente esclusivi, sono invece altamente embricati tra loro in una via finale comune che coinvolge sia il sistema immunitario che quello vascolare. La "teoria vascolare/infiammatoria" sostiene che i diversi tipi di complicanze ostetriche, di natura infettiva, traumatica, o anossica, evocano, in soggetti geneticamente predisposti, la risposta infiammatoria, che danneggia il sistema microvascolare cerebrale, costituito di capillari, neuroni e glia (Fig.10). Il sito critico dell'infiammazione

è il microcircolo: i micro-vasi infiammati si disaccoppiano dagli astrociti, la barriera emato-encefalica si altera, la regolazione del flusso di sangue, dell'apporto energetico e di ossigeno è distrutta. Il danno si accumula con esposizioni ripetute agli agenti nocivi, fino a che la disfunzione cerebrale non raggiunge un'entità tale da manifestarsi come psicosi [69].

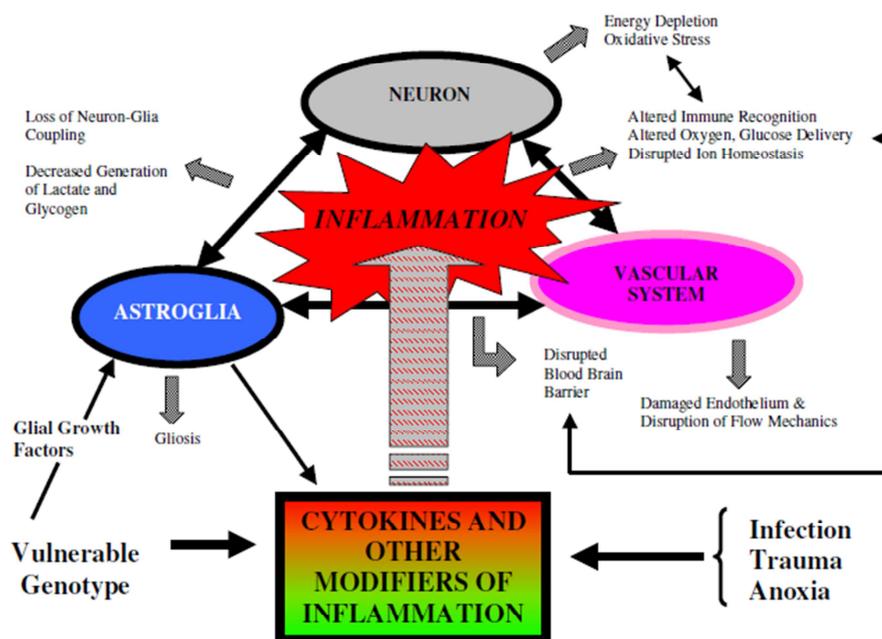


Figura 10. Illustrazione della teoria vascolare-infiammatoria. Lo schema mostra la triade neuroni-glia-vasi. Infezioni, traumi, ipossia, evocano, in soggetti geneticamente suscettibili, la risposta infiammatoria a livello del microcircolo. L'alterazione dei meccanismi omeostatici che provvedono al rifornimento energetico delle cellule nervose, danneggia le funzioni cerebrali [69].

3.3 Metodologia

Sono stati elaborati diversi sistemi per attribuire uno *score* alle complicanze ostetriche riferite dalle madri dei pazienti. Nel presente studio è stata utilizzata la *scala di Lewis-Murray* [108]: essa consiste di 17 OC, che possono essere descritte come determinate o incerte. A ciascun individuo è assegnato un punteggio binario, a seconda della presenza/assenza di una o più OC determinate o incerte (Tab.4). Il punteggio massimo si raggiunge con la presenza di almeno una delle

OC elencate. Lo svantaggio di questa scala consiste nell'impossibilità di registrare gli effetti cumulativi di anomalie e traumi pre- o peri-natali, cosicché, quando presenti diverse OC, molti casi riceveranno il punteggio più alto possibile, ossia "presente", ma senza possibilità di discriminazione tra i soggetti costituenti il campione [126].

Tabella 4. La Scala di Lewis-Murray [108]

Determinata	Incerta
Antepartum	
1. Rosolia o sifilide	—
2. Incompatibilità Rhesus	—
3. Preeclampsia: Grave e/o che porta a induzione precoce e ospedalizzazione	Preeclampsia NAS
4. Emorragia ante-partum o minaccia d'aborto	
Intrapartum	
5. Rottura prematura delle membrane, >24 ore	—
6. Durata travaglio >36 ore (o <3 ore)	Durata travaglio >24 ore o prolungato/difficile/precipitoso
7. Parto gemellare complicato	Parto gemellare NAS
8. Prolasso del cordone ombelicale	Cordone annodato o attorno al collo
9. Età gestazionale <37 sett o >42 sett	"Prematuro"/"Postmaturo" NAS
10. Parto cesareo complicato o in emergenza	Parto cesareo NAS
11. Presentazione podalica o anomala	—
12. Forcipe "complicato"	Forcipe o altro parto strumentale
13. Peso alla nascita <2000g	<2500g o "piccolo" NAS
14. Incubatrice >4sett	Rianimazione/Incubatrice/Cianotico NAS
15. Malformazioni evidenti	—

La scala di *McNeil-Sjostrom* consiste di diverse centinaia di OC, del primo, secondo e terzo trimestre di gestazione, del travaglio, del parto e delle prime otto settimane del periodo neonatale. Il punteggio è assegnato in base della severità delle OC: per ciascuna complicanza esistono sei livelli di severità, che riflettono l'entità del potenziale danno per il sistema nervoso centrale [128].

Infine la scala di *Parnas* è costituita da 25 OC, ciascuna con severità variabile da 1 a 4. A partire dai punteggi si calcolano tre indici sintetici: numero di OC, livello di severità per ogni OC, punteggio globale, cioè somma dei punteggi di severità assegnati a ciascuna delle OC [148].

La stessa informazione, codificata come "OC determinata" secondo la scala di *Lewis-Murray*, corrisponde nelle altre scale a punteggi estremamente variabili. Questo può generare risultati diversi nello studio delle OC come fattore di rischio per l'*outcome* psicotico, da sole o, come dimostrato da *McNeil et al.* nel 1997, in associazione con altri fattori eziologici, ad esempio la familiarità e la stagione di nascita [126, 127]. Questo *bias* metodologico potrebbe spiegare l'incoerenza della letteratura sul tema. Sarebbe auspicabile perciò una standardizzazione degli strumenti per la misurazione delle OC [126].

Un limite metodologico è rappresentato dalla dubbia affidabilità dei dati che la madre fornisce retrospettivamente relativamente a gravidanza, parto ed eventi perinatali. Non c'è dubbio che i registri medici e ospedalieri siano la fonte d'informazione più accurata, soprattutto dal momento che la madre a volte non è messa completamente al corrente delle procedure mediche o delle difficoltà incontrate nel corso delle stesse [202]. Tuttavia è complesso da un punto di vista logistico reperire i registri, che d'altronde sono spesso deficitari di dettagli. Di conseguenza, dato che ci si deve affidare alla memoria della madre, l'accuratezza

del *maternal recall* e il relativo *recall bias* sono diventati temi di grande rilevanza. Tra i primi ad occuparsi del problema del *maternal recall* in ambito di psicosi furono alla fine degli anni '90 *O'Callaghan et al.*, che riportarono un alto livello di concordanza tra i dati ottenuti per gli stessi pazienti tramite consultazione di registri ospedalieri ed intervista alla madre [143], e *Cantor-Graae et al.*, i quali, aggiungendo come gruppo di controllo le madri di soggetti sani, non confermarono l'ipotesi secondo la quale le madri dei pazienti sarebbero più inclini a errori per commissione ("falsi positivi") rispetto alle madri dei controlli [34]. L'opinione che le madri dei pazienti affetti da psicosi siano più propense a ruminazioni circa le possibili cause della malattia del proprio figlio e tendano a ricostruzioni erranee della propria storia ostetrica riportando un numero di OC superiore a quello realmente verificatosi, fu smentita. Al contrario, tra le madri dei pazienti, risultarono più frequenti gli errori per "omissione" (falsi negativi) [25]. Si poteva escludere che le associazioni positive tra OC e psicosi emerse fino a quel momento dagli studi caso-controllo, fossero da attribuire a *recall bias* sistematico, e si poteva affermare che il *maternal recall* fosse una fonte di informazione affidabile. Si trovano in letteratura anche studi ad indirizzo opposto. *McIntosh et al.*, rilevarono *recall bias* per le madri di pazienti ad alto rischio di psicosi o al primo episodio psicotico [124], risultati che tuttavia furono ricondotti a differenze metodologiche, avendo questo gruppo di ricerca utilizzato la scala *McNeil- Sjöström* anziché la scala di *Lewis-Murray* [202]. Recentemente, allo scopo di minimizzare potenziali fattori di sbilanciamento tra gruppi, uno studio ha esaminato il *maternal recall* in uno stesso campione di madri, per i figli schizofrenici e per i loro fratelli sani, dimostrandone l'affidabilità [19]. In prospettiva, sarebbe opportuno identificare i fattori che hanno impatto sulla

validità delle informazioni desunte dall'intervista alla madre per assicurarne uno standard di qualità. Qualche passo in questa direzione è stato compiuto da *Walshe et al.* che hanno studiato l'effetto di cinque parametri: anni di istruzione, numero di gravidanze, classe sociale, storia di malattie psichiatriche ed alterazioni neuropsicologiche, e hanno trovato che gli errori di *recall* sono più frequenti tra le donne con memoria verbale peggiore [202]. Se questo fosse vero, si potrebbe migliorare la qualità dei dati sottoponendo i partecipanti a test cognitivi, nella fattispecie di memoria verbale.

Capitolo 4

Interazione geni x ambiente nella psicosi

4.1 Definizione di interazione GxE ed esempi

La ricerca epidemiologica tradizionale misura l'associazione lineare tra fattori di rischio e esordio e persistenza di psicosi. È emerso tuttavia che gli individui rispondono in maniera differente alla medesima esposizione: alcuni sembrano avere rischio minore di sviluppare la malattia in risposta a determinati insulti ambientali, mentre altri appaiono più vulnerabili; inoltre, in alcune circostanze è la predisposizione alla malattia che aumenta l'esposizione ad agenti ambientali nocivi. I fattori genetici creano sottogruppi di individui selettivamente vulnerabili a determinati fattori di rischio ambientale, secondo un meccanismo di interazione geni x ambiente (G x E).

In termini statistici, si parla di interazione geni x ambiente quando: "Il rischio di malattia dovuto all'esposizione a fattori genetici (G) e fattori ambientali (E) è significativamente diverso da quello predetto dal modello statistico utilizzato."

[65]. È importante, perché gli studi di interazione siano validi e replicabili, scegliere il modello statistico corretto, tra quello additivo e moltiplicativo. Secondo il modello additivo l'interazione risulta significativa se il rischio di *outcome* in presenza di entrambi i fattori genetico (G) ed ambientale (E) è diverso, maggiore o minore, dalla somma ($G + E$) dei rischi associati al singolo G e al singolo E [188]. Si consideri l'esempio in tabella, in cui la pressione arteriosa è l'*outcome*, e il fumo di sigaretta è il fattore ambientale (Tab.5).

Tabella 5. Modello additivo di interazione.

Ambiente	Genotipo	BP (mmHg)	BP (mmHg)
Fumo : NO	AA	100	100
	SI	130	130
NO	AB + BB	120	120
	SI	150	160
		Interazione assente: effetto additivo	Interazione presente: deviazione dall'effetto additivo

Secondo il modello moltiplicativo l'interazione risulta significativa se il rischio di *outcome* in presenza di entrambi i fattori genetico (G) ed ambientale (E) è diverso, maggiore o minore, dal prodotto ($G \times E$) dei rischi associati al singolo G e al singolo E [188]. Si consideri l'esempio in tabella in cui la malattia coronarica (CHD) è l'*outcome*, e la dieta ad elevato contenuto di grassi è il fattore ambientale (Tab.6).

Tabella 6. Modello moltiplicativo di interazione

Ambiente	Genotipo	OR di CHD	OR di CHD
Dieta grassa : NO	AA	1.00	1.00
	SI	2.00	2.00
NO	AB + BB	3.00	3.00
	SI	6.00	7.50
		Interazione assente: effetto moltiplicativo	Interazione presente: deviazione dall'effetto moltiplicativo

È stato dimostrato che il modello statistico additivo fornisce una stima migliore del grado di sinergismo biologico [193].

Ciascun individuo occupa una posizione nei *range* di rischio genetico ed ambientale, a seconda rispettivamente del numero di alleli “difettivi” ereditati e dello stile di vita prescelto. I fattori ambientali sono modificabili, quelli genetici no. Gli effetti sul fenotipo sono evidenti solo quando un individuo con profilo genetico ad alto rischio entra in un ambiente ad alto rischio (Fig.11) [188].

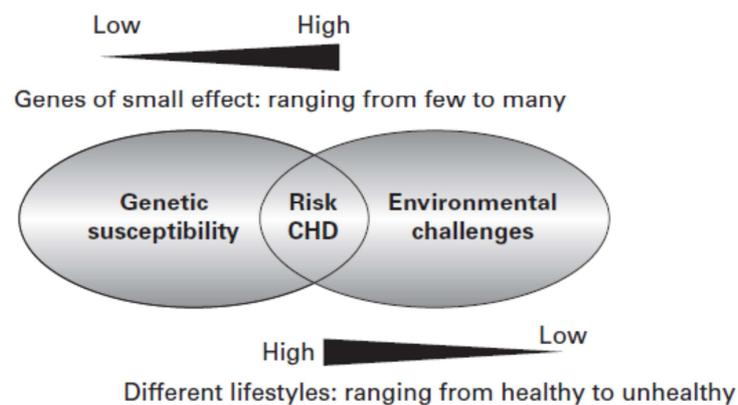


Figura 11. Secondo il modello di interazione geni-ambiente ciascun individuo ha un dato rischio genetico, variabile in base al numero di varianti genetiche ereditate, e un dato rischio ambientale, a seconda dello stile di vita scelto. La malattia (nell'esempio CHD) si manifesta solo se un individuo ad elevato rischio genetico incontra un ambiente ad alto rischio [188].

La relazione genotipo-ambiente si può declinare in diversi modi. Per correlazione geni-ambiente si intende la situazione in cui il genotipo aumenta la probabilità per un individuo di essere esposto ad un fattore di rischio. Per esempio, i genitori biologici trasmettono ai figli il proprio genotipo, ma nello stesso tempo plasmano l'ambiente di vita in cui avviene la loro crescita; o ancora il temperamento di un bambino, in parte geneticamente determinato, influenza il modo in cui egli modella l'ambiente intorno a sé. L'interazione o sinergismo geni-ambiente si

riferisce al fatto che un soggetto non eredita la malattia in quanto tale, ma una serie di fattori genetici di suscettibilità che agiscono modulando gli effetti delle esposizioni ambientali causali. Esiste anche la relazione di causalità inversa, secondo la quale il fenotipo determina delle ricadute ambientali: è il caso dei soggetti che iniziano a consumare cannabis nella fase di psicosi emergente o dei prodromi della schizofrenia, per alleviare la preoccupazione derivante dai sintomi. Infine l'ambiente può talora indurre mutazioni epigenetiche (Fig.12) [163, 195].

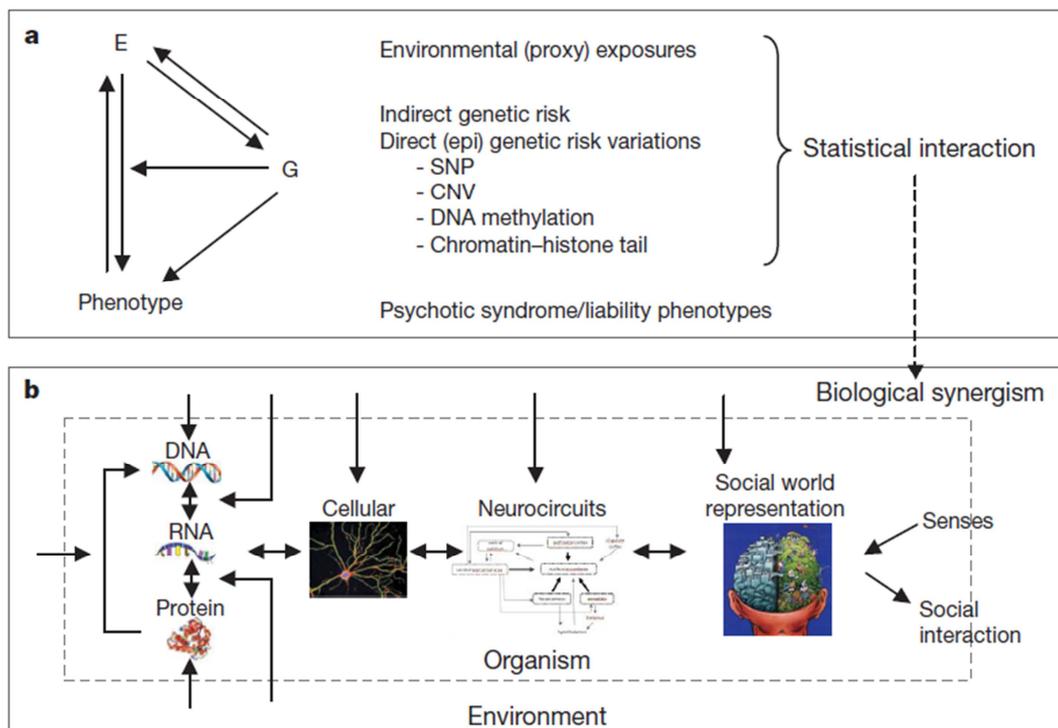


Figura 12. Schema delle relazioni geni-ambiente a livello biologico ed epidemiologico. La parte sinistra della figura rappresenta le relazioni tra i fattori ambientali (E), la vulnerabilità genetica (G) e il fenotipo, cioè la sindrome psicotica. I geni possono controllare l'esposizione ambientale (correlazione; freccia da G ad E), i geni possono controllare la sensibilità ai fattori ambientali (sinergismo o interazione; freccia diretta da G verso la freccia da E al fenotipo), il fenotipo può indurre causalità inversa (freccia dal fenotipo a E) e l'ambiente può essere responsabile di mutazioni epigenetiche (freccia da E a G). Le variazioni genetiche ed epigenetiche comprendono SNP, CNV, metilazione del DNA, alterazioni nella struttura della cromatina e degli istoni. L'evidenza di interazione statisticamente significativa tra varianti genetiche e fattori ambientali indica la presenza di sinergia a livello biologico. Il pannello b mostra i diversi livelli biologici ai quali i fattori ambientali possono intervenire per modulare la rappresentazione mentale del mondo sociale [195].

4.2 G X E nei disturbi psicotici

I fattori di rischio genetici e ambientali sono sempre stati esaminati in modo dicotomico. Finalmente, negli ultimi decenni i ricercatori hanno iniziato ad esplorare il campo dell'interazione tra gli elementi genetici e fattori ambientali. Urbanizzazione, uso di cannabis, traumi in età infantile e adolescenziale e appartenenza a minoranze sono situazioni complessivamente molto comuni nella popolazione, mentre il tasso di prevalenza della sindrome psicotica è basso. Ciò suggerisce l'esistenza di sottogruppi che, a causa della propria diatesi genetica, manifestano effetti fenotipici più ampi in risposta a determinati fattori di rischio ambientale. Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un disturbo psicotico se si cresce in ambiente urbano risulta maggiore nei parenti di primo grado dei pazienti psicotici (Fig.13.A) [97, 194]. Allo stesso modo l'effetto psicomimetico della cannabis è più forte in soggetti geneticamente suscettibili (Fig.13.B-C) [37, 198]. Un polimorfismo funzionale nel gene COMT modera l'influenza dell'uso di cannabis in età adolescenziale sullo sviluppo di psicosi in età adulta: la mutazione *mis-sense* di una G con una A provoca la sostituzione di una valina con una metionina nel codone 158 (Val158Met); i consumatori di cannabis portatori dell'allele COMT Val manifesteranno sintomi psicotici in età adulta con probabilità maggiore degli individui con due copie dell'allele COMT Met (Fig.13.B) [37]. Più recentemente, è emerso il ruolo del gene AKT1, che codifica per una proteinkinasi facente parte della cascata di trasduzione del segnale della dopamina e dei cannabinoidi. Uno studio ha dimostrato che tra coloro che fanno uso di cannabis, i portatori del genotipo C/C in AKT1 rs2494732 hanno rischio di psicosi circa due volte superiore rispetto ai portatori di T/T

(Fig.13.C) [198]. Un'interazione G x E significativa è stata dimostrata anche tra i traumi in età infantile e il gene per il trasportatore della serotonina 5-HTTLPR: sono stati riportati per i portatori dell'allele breve (s-) nella regione del promotore del gene, rispetto a quelli con allele lungo (l-), livelli di rilascio ormonale più elevati e reazioni psicologiche peggiori in conseguenza ad eventi vitali stressanti gravi [1]. Da altri studi è emerso che l'*outcome* psicotico legato allo stress psicosociale è moderato dal polimorfismo Val158Met nel gene COMT, nel senso che i pazienti aventi l'allele Met in duplice copia presentano il più ampio incremento nel rischio di esperienze psicotiche [199]. Inoltre, la presenza di un polimorfismo a singolo nucleotide nel gene NRG1 (SNP8NRG243177/rs6994992), e nello specifico il genotipo T/T (vs C/C o T/C), definisce un sottogruppo di pazienti vulnerabili allo stress derivante da relazioni conflittuali con i *caregiver* (emotività espressa, critiche familiari) (Fig.13.D) [89].

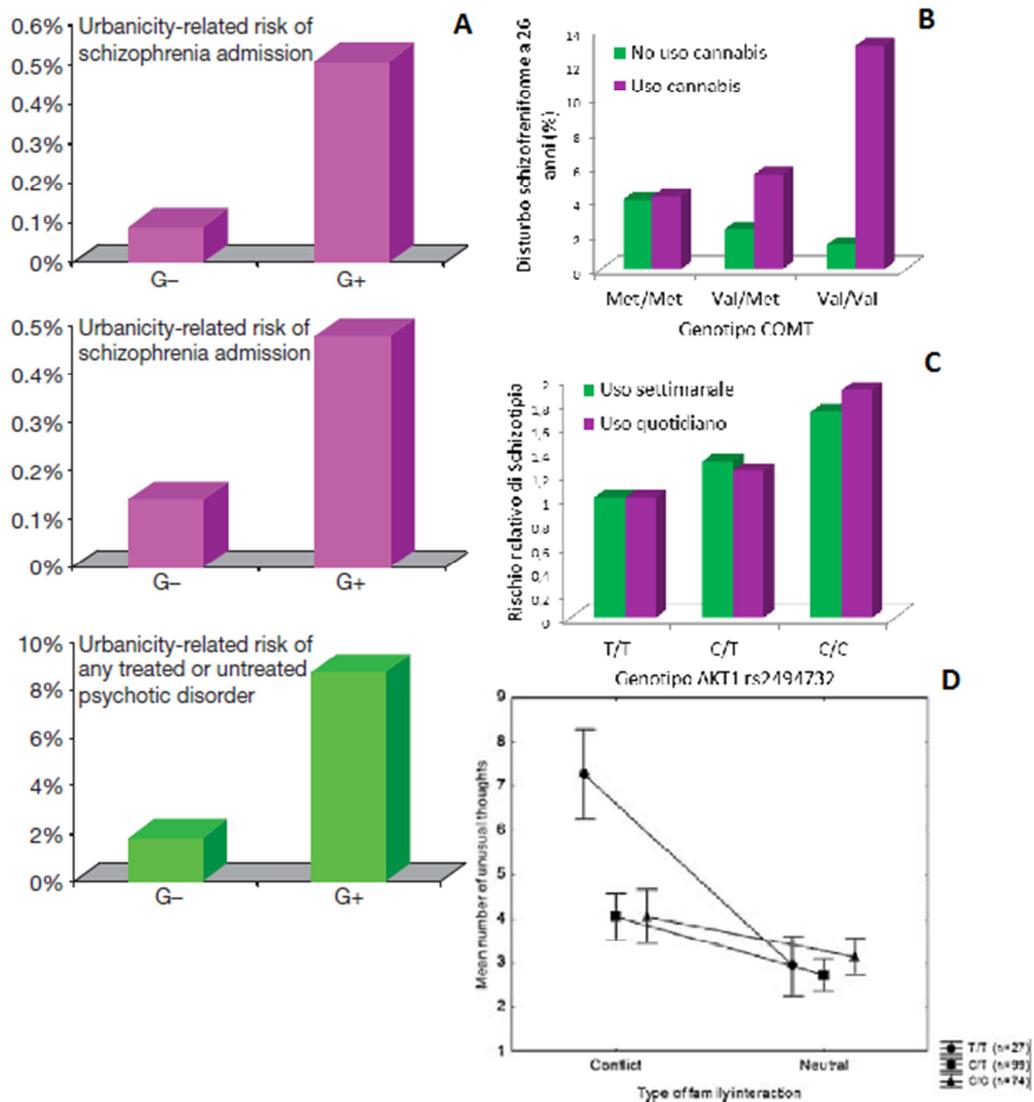


Figura 13. Interazione G x E nella psicosi. A. Interazione tra ambiente urbano e genotipo nel rischio di psicosi. G+ e G- si riferiscono a gruppi rispettivamente con o senza storia di disturbi psicotici in familiari di primo grado (fattore genetico indiretto o epidemiologico) [195]. B. L'effetto psicomimetico della cannabis è moderato da mutazioni nel gene COMT nel codone 158: gli adolescenti portatori del genotipo Val/Val presentano rischio più alto di sviluppare psicosi come conseguenza del consumo di cannabis rispetto ai portatori dei genotipi Met/Met e Val/Met [37]. C. Interazione cannabis x AKT1 rs2494732: il grafico mostra il rischio relativo di psicosi derivante dal consumo settimanale o quotidiano di cannabis a seconda del genotipo di AKT1 rs2494732 [198]. D. Interazione stress psicosociale x gene NRG1 (SNP8NRG243177/rs6994992): il grafico illustra il numero medio di pensieri dal contenuto insolito/bizzarro espressi nel corso di relazioni familiari neutrali o conflittuali da pazienti con genotipi differenti a livello di NRG1 [89].

4.3 Geni x complicanze ostetriche

L'interazione tra fattori genetici e complicanze ostetriche è stata analizzata per la prima volta da *Nicodemus et al.* nel 2008, i quali, in 116 triplete familiari (soggetto affetto e genitori sani), hanno messo in associazione le complicanze ostetriche con vari SNP in 13 geni, selezionati tra quelli che conferiscono suscettibilità alla schizofrenia e contemporaneamente sono regolati dall'ipossia o espressi a livello vascolare: AKT1, BDNF, CAPON, CHRNA7, COMT, DTNBP1, GAD1, GRM3, NOTCH4, NRG1, PRODH, RGS4, TNF- α [167]. L'interazione è risultata statisticamente significativa per quattro di questi geni: AKT1 (tre SNP), BDNF (due SNP), DTNBP1 (uno SNP), e GRM3 (uno SNP) (Tab.7) [140].

Tabella 7. Interazione SNP-OC

SNP	Gene	OC	OR	CI 95%	OR p-value	N famiglie ^a	N trasmissione degli alleli minori	LRT p-value ^b
rs2494735	AKT1	Assenti	1.0	— (0.91-56.75)	— 0.062	59 17	36 (61.0) 15 (88.29)	— 0.037
		Presenti	7.18					
Rs3803300	AKT1	Assenti	1.0	— (0.83-18.20)	— 0.085	78 24	11 (14.1) 14 (58.3)	— 0.012
		Presenti	3.89					
Rs1130233	AKT1	Assenti	1.0	— (1.13-13.92)	— 0.031	71 24	31 (43.7) 16 (66.7)	— 0.02
		Presenti	3.97					
Rs2049046	BDNF	Assenti	1.0	— (0.032-0.73)	— 0.019	73 21	23 (31.5) 3 (14.3)	— 0.011
		Presenti	0.15					
Rs76882600	BDNF	Assenti	1.0	— (1.63-94.60)	— 0.015	74 23	39 (52.7) 17 (73.9)	— 0.028
		Presenti	12.45					
Rs875462	DTNBP1	Assenti	1.0	— (1.23-73.30)	— 0.031	61 18	39 (63.9) 14 (77.8)	— 0.025
		Presenti	9.49					
Rs7808623	GRM3	Assenti	1.0	— (0.95-12.17)	— 0.061	72 23	22 (30.6) 12 (52.2)	— 0.035
		Presenti	3.39					

^aIl numero di famiglie è diverso per ciascun SNP perché sono state incluse nelle analisi solo le famiglie genotipizzate completamente.

^bLikelihood Ratio Test
[140]

Il meccanismo implicato nell'interazione G x OC sarebbe la perdita, a causa di varianti geniche, dei sistemi di protezione contro il danno ipossico che le complicanze ostetriche esercitano sul neurosviluppo. Prima della formazione del proprio sistema vascolare, l'embrione è esposto fisiologicamente a basse tensioni di ossigeno. In questa condizione, vengono indotti fattori di trascrizione responsivi all'ipossia, come HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*), che a loro volta controllano l'espressione di VEGF (*vascular endothelial growth factor*), importante per lo sviluppo vascolare embrionale. In caso di mutazioni dei geni responsivi all'ipossia, i loro prodotti perdono la funzione protettiva, e se l'ambiente intrauterino diventa eccessivamente ipossico, le cellule subiscono un forte stress. Risulta altresì alterata la normale angiogenesi, e come diretta conseguenza la neurogenesi, essendo stato dimostrato che i due processi sono legati a doppio filo: accanto alle funzioni dei vasi di trasportare ossigeno e nutrienti ai neuroni e rimuovere i prodotti del catabolismo, le cellule endoteliali generano segnali trofici per le cellule nervose. Più del 50% dei geni identificati alla base dei disturbi psicotici sono regolati dall'ipossia/ischemia o sono espressi nel sistema vascolare cerebrale. Le loro mutazioni conferiscono maggiore suscettibilità ad agenti stressogeni ambientali, soprattutto nel corso del neurosviluppo, quando essi sono massimamente espressi, come dimostrato in studi su modello animale murino. Il verificarsi del danno in fase pre-natale non causa la malattia, ma la predisposizione alla malattia. Questa raggiungerà forma conclamata soltanto per l'intervento di ulteriori fattori ambientali nel periodo post-natale [167].

Capitolo 5

Interazione tra familiarità e complicanze ostetriche nel rischio di psicosi

5.1 Obiettivi

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'effetto di complicanze ostetriche sul rischio di sviluppare psicosi in un campione caso/controllo. In seconda istanza ci riproponiamo di studiare l'effetto interattivo di complicanze ostetriche e familiarità sul rischio di sviluppare psicosi. Più in dettaglio ci riproponiamo di testare le seguenti ipotesi:

1. Valutare se l'esposizione a complicanze perinatali sia più frequente in soggetti affetti da sindromi psicotiche rispetto ad un gruppo di controlli non psicotici.
2. Valutare se la storia familiare di schizofrenia e/o psicosi affettive influenzi il rischio di sviluppare psicosi.
3. Valutare se l'esposizione a complicanze ostetriche interagisca con la familiarità nell'influenzare il rischio di sviluppare psicosi.

L'obiettivo finale del progetto di ricerca in cui questo lavoro di tesi si inserisce, come da protocollo approvato dal Comitato Etico, sarà quello di studiare l'effetto interattivo di complicanze ostetriche e di variazioni genetiche nei geni *CCDC68*, *CNNM2*, *CSMD1*, *MIR137*, *MMP16*, *NT5C2*, *PCGEM1*, *STT3A*, *TCF4*, *TRIM26* sul rischio di sviluppare schizofrenia e/o psicosi affettive. Essendo le analisi dei dati genetici in corso al momento della stesura di questa tesi, ho utilizzato un parametro epidemiologico per definire indirettamente il ruolo di

fattori genetici ereditari nel rischio di psicosi, ossia la storia di psicosi nei parenti di primo grado dei pazienti affetti.

5.2 Metodi e strumenti

5.2.1 Disegno dello studio

Questo studio si basa su un disegno caso-controllo. Esso si inserisce in uno studio multicentrico, coordinato dall'*Institute of Psychiatry (IoP)* del *King's College of London (KCL)*, che coinvolge un ampio *network* sul territorio italiano ed inglese. In Italia i centri coinvolti sono le Università di Pisa, Bologna, Palermo, Roma, Verona. Nel Regno Unito, i dati provengono da diversi studi afferenti al dipartimento *Psychosis Studies* dell'IoP:

- *Genetics and Psychotic Illness (GAP)*. Questo progetto intende verificare se esistano geni che, da soli o attraverso l'interazione con fattori di rischio ambientale, aumentino il rischio o modifichino il decorso del disturbo psicotico. Vengono raccolti dati genetici, biologici, neurofisiologici, neuropsicologici, socio-demografici e clinici di soggetti all'esordio psicotico.
- *Aetiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychosis (AESOP)*. Lo studio ha l'obiettivo di identificare i fattori predittori di decorso e *outcome* della psicosi. I partecipanti vengono valutati all'esordio e dopo dieci anni. Si raccolgono dati riguardanti: decorso clinico, disabilità sociale, necessità di assistenza, soddisfazione per l'assistenza, uso di sostanze, storia familiare, strategie di *coping*. Si procede anche alla valutazione di fattori neurocognitivi e ad analisi di imaging con RM.
- *Maudsley Family Psychosis Study*. L'obiettivo dello studio è quello di individuare geni di predisposizione e fattori di rischio ambientali per la

psicosi. Allo scopo si analizzano i marker biologici che identificano l'endofenotipo psicotico: potenziali evocati, RM, dermatoglifi, inseguimento sguardo, test neuropsicologici.

Lo studio convoglia anche i dati di EU-GEI (*The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions*, <http://www.eu-gei.eu/>), un importante studio multicentrico, coordinato dal Professor Jim van Os della Maastricht University, che vede coinvolti numerosi istituti di ricerca in diversi Paesi: UK, Olanda, Francia, Spagna, Turchia, Germania, Austria, Belgio, Irlanda, Italia, Svizzera, Hong Kong/Cina e Australia. Iniziato a Maggio 2010 è volto allo studio delle interazioni fra i geni ed i diversi fattori ambientali nelle psicosi all'esordio nell'ambito di un periodo di studio di cinque anni.

5.2.2 Reclutamento

5.2.2.1 Criteri di inclusione/esclusione per i pazienti:

I casi sono stati reclutati (da settembre 2010 – reclutamento in corso) tra i pazienti afferenti alla Clinica Psichiatrica Universitaria dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa sia in regime di ospedalizzazione che di Day Hospital/ambulatorio, previa lettura e firma di un modulo di consenso informato. Sono stati invitati a partecipare allo studio tutti i pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni che manifestavano sintomi psicotici al momento dell'osservazione (ICD-10 F20, F21, F22, F23, F24, F25, F28, F29, F30.2, F31.2, F31.5, F32.3, F33.3 [208]). Sono stati esclusi i casi di psicosi dovuta a patologia medica generale e indotta da intossicazione e/o astinenza da sostanze. Ai fini della ricerca non rappresentano criteri di esclusione: la comorbidità con altre patologie psichiatriche; un'anamnesi positiva per

pregresso abuso o dipendenza da sostanze psicoattive (cannabis, cocaina, eroina, alcool, amfetamine etc); patologie internistiche (diabete, ipertensione etc); lo stato di gravidanza o di allattamento. Non è stata considerata rilevante l'anamnesi farmacologica dei pazienti.

5.2.2.2 Criteri di inclusione/esclusione per i controlli:

I controlli sono stati reclutati in maniera random tra gli studenti ed il personale dell'Università e dell'Ospedale. Alcuni dei controlli sono stati reclutati tra i donatori di sangue afferenti ai centri di raccolta Avis dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa e di Cisanello. Il campione di controlli è stato selezionato in modo da essere rappresentativo della popolazione locale per età, genere, gruppo etnico, livello di istruzione e stato socio-economico. Il reclutamento è avvenuto previa lettura e firma del consenso informato. Sono stati esclusi soggetti con diagnosi attuale o passata di psicosi, o con anamnesi farmacologica passata o presente positiva per farmaci anti-psicotici. Anche per i controlli non è stato considerato criterio di esclusione la comorbidità con altri disturbi psichiatrici, un'anamnesi positiva per patologie internistiche, lo stato di gravidanza e/o allattamento, l'uso/abuso di alcol o sostanze stupefacenti.

5.2.3 Valutazione

Per quanto riguarda l'*assessment* psicopatologico è stata somministrata l'Intervista Semi-strutturata SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM Disorders*) [58], limitatamente alle sezioni relative alla psicosi e ai disturbi dell'umore, da parte di personale medico specializzato. Le informazioni così ottenute sono state integrate con informazioni desunte dalle cartelle cliniche.

La severità dei sintomi psicotici è stata valutata tramite la versione italiana della *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) [101].

La familiarità per disturbi psichiatrici è stata indagata utilizzando la versione italiana della *Family Interview for Genetic Studies* (FIGS) [119] e raccogliendo informazioni sia dai pazienti/controlli sia dalle loro madri.

I dati socio-demografici sono stati raccolti con la *Medical Research Council Sociodemographic Schedule* (MRC) [116].

L'esposizione a complicanze ostetriche è stata valutata intervistando le madri dei pazienti e dei controlli, previa lettura e firma di un consenso informato sia da parte della madre sia da parte del caso/controllo che ha autorizzato l'intervista.

L'intervista alla madre (**Appendice B. Intervista alla madre**) è strutturata in otto sezioni:

- La prima sezione è volta alla raccolta di informazioni di ordine generale circa gli aspetti socio-demografici della famiglia del paziente.

Nello specifico vengono richieste:

- Età della madre al momento dell'intervista;
- Luogo di nascita della madre ed eventuali processi migratori;
- Luogo di nascita del padre del paziente;
- Prima lingua;
- Stato sociale alla nascita del paziente;
- Condizione abitativa alla nascita del paziente;
- Condizione lavorativa materna alla nascita del paziente;
- Titolo di lavoro principale del padre alla nascita del paziente.

Queste domande hanno lo scopo di introdurre la persona intervistata alle successive sezioni dell'intervista, rievocando informazioni circa la

condizione familiare, abitativa e lavorativa relative al periodo della nascita del paziente. Questi dati sono di grande interesse, dal momento che evidenze sperimentali dimostrano che alcune di queste condizioni, ad esempio l'età dei genitori ed il livello socio-economico, aumentano il rischio di incorrere in OC [11, 33, 155].

- Generalità. Si raccolgono informazioni socio-demografiche più dettagliate riferite al periodo gestazionale, ed in particolare:
 - data di nascita della madre, età materna alla nascita del paziente;
 - data di nascita del padre, età paterna alla nascita del paziente;
 - numero totale dei figli e livello di parità alla nascita del paziente;
 - anamnesi patologica personale della madre: rilievo di eventuali patologie ereditarie, disordini endocrino-metabolici, condizioni ipertensive preesistenti alla gravidanza, patologie respiratorie, neurologiche o ginecologiche di rilievo prima della gravidanza.
- Complicanze della gravidanza.
 - data del rilievo della condizione gravidica;
 - ricordi particolari circa la gestazione, con particolare riferimento ad eventuali eventi stressanti;
 - peso del bambino alla nascita in grammi;
 - età gestazionale in settimane;
 - anamnesi delle gravidanze precedenti con particolare attenzione a problemi quali incompatibilità Rh, minaccia d'aborto/aborto spontaneo, rosolia, sifilide;
 - problemi nella gravidanza in esame specificando il trimestre di insorgenza ed il numero di episodi: cadute, traumi, iperemesi,

minaccia d'aborto/emorragia ante-partum, albuminuria, ipertensione, pre-eclampsia, eclampsia, alterazioni nell'incremento ponderale o nella crescita dell'addome, infezioni.

- abitudini all'uso di sostanze della madre durante la gravidanza, specificando il tipo di sostanza, il trimestre e la quantità di utilizzo: alcool, droghe, fumo, numero di fumatori in casa.
- utilizzo di farmaci in gravidanza specificando il tipo, il trimestre e le quantità utilizzate.

Relativamente all'allattamento, si pongono alla madre domande riguardanti:

- durata dell'allattamento in mesi;
 - consumo di alcool, unità e durata;
 - consumo di droghe, tipo, quantità e durata;
 - fumo, quantità e durata;
 - utilizzo di farmaci, tipo, dosaggio e durata.
- Complicanze del parto. Si raccolgono informazioni dettagliate sul parto:
 - parto gemellare;
 - travaglio: durata in ore (> di 24 ore, o > 36 ore, o <3 ore) ed eventuale induzione;
 - rottura prematura delle acque (<24 ore o <12 ore prima del parto);
 - parto vaginale o cesareo. Se cesareo, motivazione e rilievo della condizione di urgenza;
 - presentazione del bambino;
 - utilizzo del forcipe;
 - sanguinamenti materni;

- complicanze placentari (ablatio placentare, placenta previa);
 - complicanze funicolari (prolasso, cordone attorno al collo del bambino);
 - incompatibilità Rh.
- Complicanze neonatali. Le domande di questa sezione si riferiscono alle condizioni del bambino alla nascita:
 - colore del meconio;
 - problemi respiratori alla nascita (distress respiratorio, cianosi, polmoni non formati);
 - punteggio Apgar a 1-5-10 minuti;
 - necessità di rianimazione, intubazione, ventilazione;
 - durata di utilizzo dell'incubatrice;
 - malformazioni;
 - infezioni neonatali;
 - necessità di trattamenti farmacologici o di trasfusione di sangue.
 - Prime fasi dello sviluppo. Si ricercano problemi nella prima infanzia o nel periodo scolastico, ed in particolare:
 - infezioni del sistema nervoso quali encefaliti o meningiti;
 - traumi cranici.
 - problemi dell'apprendimento, e specifici bisogni educativi;
 - problemi comportamentali;
 - problemi scolastici in generale, per i quali si sia richiesto un consulto specialistico.

Si chiede alla madre di indicare l'età in cui il bambino ha raggiunto le diverse tappe dello sviluppo, quali l'inizio dell'attività motoria o della produzione del linguaggio.

Infine si richiede di specificare la eventuale presenza di patologie di rilievo nei primi anni della vita del bambino, con dettagli circa l'età, eventuali ricoveri, trattamenti; e l'eventuale presenza di eventi traumatici o significativi nell'età infantile.

- Adattamento premorbo. Si valuta utilizzando la versione italiana della *Premorbid Adjustment Scale* (PAS) [20]. Si pongono alla madre domande relative alle capacità di interazione sociale, relazione con compagni, rendimento ed adattamento scolastico, interessi, con riferimento a due fasce d'età, dai 5 agli 11 anni e dai 12 ai 16 anni. Nel periodo dai 16 ai 20 anni si indaga anche il livello di adattamento socio-sessuale.
- Tratti schizoidi/schizotipici di personalità. Si usa la versione italiana della *Structured Interview for Schizotypy-Revised* (SIS-R) [131].

5.2.4 Raccolta e analisi del DNA

Sangue, in provette da 8 ml in EDTA, è stato raccolto dai pazienti nell'ambito dei comuni prelievi di routine e dai controlli come aliquota aggiuntiva rispetto alla quantità regolarmente donata dagli afferenti al centro Avis. Per quanto riguarda i controlli che non afferivano al centro Avis è stata prelevata della saliva tramite appositi tamponi. Il DNA proveniente dai campioni di sangue è stato estratto utilizzando metodi standard nel laboratorio di analisi genetiche del Dipartimento di Anatomia patologica dell'Università di Pisa. Tutti i campioni sono contrassegnati con un codice per garantirne l'anonimato e conservati in un

frigorifero a -80°C per le successive analisi. Per quanto riguarda la saliva, l'estrazione del DNA è stata condotta presso l'IoP.

La genotipizzazione degli SNP si sta svolgendo presso l'IoP, ad opera del Dott. Conrad Iyedgbe e della Dott.ssa Alessandra Paparelli. Gli SNP sono stati selezionati dai geni in esame utilizzando un tagging approach in modo da coprire >80% della variabilità genetica di ogni gene e utilizzando database pubblici (HapMap populations, <http://www.hapmap.org/>). Gli SNP vengono genotipizzati utilizzando la TaqMan. Probe e primer sono ordinati sull'Applied Biosystems. I risultati sono analizzati utilizzando ABI Prism 7900HT sequence detector (Applied Biosystems).

5.2.5 *Analisi statistiche*

I dati provenienti dalle interviste sono stati inseriti in un database realizzato attraverso il programma computerizzato SPSS, e qui studiati, elaborati ed analizzati. Le elaborazioni sono state realizzate con i software statistici SPSS 17.0 e Stata 8.0 per windows.

I metodi per il confronto tra i gruppi includono il test *chi-square* per variabili categorie-dipendenti, analisi t-test indipendente (one way analysis of variance) e analisi di covarianza per variabili dipendenti continue. I modelli di regressione logistica sono stati utilizzati per analizzare le associazioni tra variabili indipendenti e dipendenti, in modo da stimare gli Odds Ratio (OR) e gli Intervalli di Confidenza al 95%. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Per studiare l'effetto sinergico della familiarità e dell'esposizione a complicanze ostetriche, abbiamo stratificato i dati in base alla storia familiare di psicosi e abbiamo esaminato l'effetto delle OC all'interno dei due strati. Abbiamo calcolato

l'interazione statistica additiva tra la familiarità e l'esposizione a OC (come *risk difference* piuttosto che *risk ratio*) utilizzando la regressione "risk difference". È stata impiegata la funzione BIN-REG del software Stata. La significatività statistica delle interazioni è stata valutata attraverso il test di Wald. Abbiamo stimato l'entità del sinergismo biologico tra i due fattori, utilizzando il metodo elaborato da *Darroch* [49] e precedentemente utilizzato da *van Os et al.* [193] e *Clarke et al.* [45].

5.3 Risultati

5.3.1 Caratteristiche socio-demografiche del campione

Il campione è costituito da 374 soggetti, di cui 35 reclutati a Pisa nel periodo che va dal settembre 2010 al giugno 2012. Sul totale dei partecipanti, 203 sono pazienti, 65 sono controlli e 106 sono fratelli dei pazienti, reclutati nell'ambito del Maudsley Family Study. Il campione pisano comprende 21 pazienti e 14 controlli. La maggior parte dei soggetti è di sesso maschile, in numero complessivo di 207 (55.3%), mentre le femmine sono 167 (44.7%). Considerando i sottogruppi di pazienti/controlli si calcola che tra i pazienti c'è predominanza di maschi (63%); il contrario si verifica nei controlli, dove le femmine sono il 54%. Questa distribuzione, in cui la differenza di prevalenza della psicosi nei generi raggiunge la significatività statistica ($p < 0.001$) risulta in linea con i dati epidemiologici [2, 118]. L'età media è di 31.82 anni (± 7.94). Il gruppo etnico predominante è quello caucasico ($n=336$; 90.1%). Nel campione londinese si registra una prevalenza significativamente più alta negli Afro-caraibici ($p < 0.002$). La distribuzione per classe socio-economica – definita dall'occupazione del padre al momento della nascita del paziente – suggerisce che l'appartenenza agli strati meno abbienti della

popolazione rappresenti un fattore di rischio per l'*outcome* psicotico. Infatti il 14.9% (n=26) dei pazienti vs il 3.8% (n=6) dei controlli appartiene al livello sociale più basso, ossia alla nascita del paziente il padre era inquadrato in un'occupazione di routine, era disoccupato da lungo tempo o non aveva mai lavorato, e questi due valori risultano significativamente diversi ($p < 0.003$). La tabella 8 riassume le caratteristiche socio-demografiche del campione di studio.

Tabella 8. Caratteristiche socio-demografiche del campione	
Casi totali, N (%)	374 (100.0)
Studio, N (%)	
GAP	31 (8.3)
Maudsley Family Study	272 (72.7)
EU-GEI	9 (2.4)
Pisa	35 (9.4)
AESOP	27 (7.2)
Pazienti	203 (54.3)
Controlli	65 (17.4)
Parenti	106 (28.3)
Sesso, N (%)	
Maschi	207 (55.3)
Femmine	167 (44.7)
Età d'esordio ($\mu \pm SD$)	22.02 \pm 5.68
Gruppo etnico, N (%)	
Caucasico	336 (90.1)
Africano	8 (2.1)
Caraibico	15 (4.0)
Indiano	6 (1.6)
Altro	8 (2.1)
Classe socio-economica, N (%)	
Classe alta	171 (51.7)
Classe intermedia	128 (38.7)
Classe bassa	32 (9.7)

5.3.2 Caratteristiche cliniche del campione

Nel campione di pazienti psicotici, più della metà dei pazienti hanno ricevuto diagnosi di schizofrenia (n=122; 67.0%). Seguono il disturbo bipolare con sintomi psicotici (n=30; 16.5%) ed il disturbo schizoaffettivo (n=15; 8.2%). La restante porzione di pazienti si distribuisce tra episodi di alterazione del tono dell'umore di

entrambe le polarità con sintomi psicotici e psicosi NAS (Tab.9). Per 21 pazienti non sono disponibili informazioni attendibili sulla diagnosi di ammissione.

Tabella 9. Diagnosi psichiatrica

Diagnosi	Numero	Percentuale	Percentuale cumulativa
Schizofrenia	122	67.0	67.0
Psicosi NAS	6	3.3	70.3
Disturbo bipolare, con sintomi psicotici	30	16.5	86.8
Disturbo schizoaffettivo	15	8.2	95.1
Depressione, con sintomi psicotici	4	2.2	97.3
Mania, con sintomi psicotici	5	2.7	100.0

L'età media all'esordio è di 22.02 anni (± 5.68).

5.3.3 Storia familiare di psicosi

Nelle analisi sulla familiarità è stato escluso dal campione il gruppo dei fratelli dei pazienti (N=106), in quanto introduce un elemento di confusione. Infatti i soggetti affetti (casi) senza storia familiare di psicosi sarebbero stati classificati come “familiarità assente”, mentre i loro fratelli sani sarebbero stati classificati come “familiarità presente”.

Dato che da 15 dei soggetti reclutati non è stato possibile ottenere informazioni attendibili riguardanti la familiarità per psicosi, le analisi sono state condotte su un totale di 253 soggetti. In 83 (32.8%) di questi, la FIGS ha evidenziato la presenza di psicosi nel primo grado di parentela. L'anamnesi familiare è invece muta per psicosi in 170 soggetti (67.2%).

In particolare tutti coloro che hanno riferito storia familiare di psicosi appartengono al gruppo dei casi. Quindi, non ci sono soggetti aventi familiarità per psicosi tra i controlli, mentre tra i casi, il 44% (N=83) ha almeno un familiare

di primo grado affetto da psicosi (Tab.10). Questi risultati dimostrano che la familiarità per schizofrenia e/o psicosi affettive influenza in modo molto rilevante il rischio di sviluppare psicosi, e rimandano a varianti geniche che si trasmettono nel contesto di gruppi familiari. La ricerca di tali polimorfismi è già in corso nei laboratori dell'IoP, ed auspicabilmente fornirà le basi biologiche dell'aggregazione familiare da me osservata.

Tabella 10. Familiarità e psicosi

Familiarità per psicosi	Totale		Psicosi		OR	IC 95%	p-value
	N	%	N	%			
Positiva	83	32.8	83	44.1	1.79	1.58-2.03	<0.001
Negativa	170	67.2	105	55.9			

5.3.4 Intervista alla madre: caratteristiche socio-demografiche delle madri e OC

L'età media della madre alla nascita del paziente è risultata di 27.36 (± 4.83); il parametro è stato poi stratificato in tre fasce - <20; 20-33; >34 - come in articoli precedenti [33]; le madri giovanissime, con età alla nascita del paziente <20 anni, sono 28 (7.5%), mentre le madri in età avanzata, con età alla nascita del paziente >34, sono 39 (10.5%).

L'età della madre è un importante fattore predittivo di complicanze ostetriche. Il rischio di complicanze ostetriche è significativamente più alto nelle madri di età <20 anni (N=12; 42.9%) rispetto alle madri di età compresa tra i 21 ed i 34 anni (N=110; 35.9%), o >34 anni (N=7; 17,9%). La letteratura riporta che i figli di madri molto giovani hanno più spesso basso peso alla nascita (<2000g) o sono piccoli per l'età gestazionale e che, viceversa, le donne che affrontano una gravidanza in età più avanzata, più frequentemente vanno incontro ad emorragie ante-partum e minacce d'aborto [155].

L'età media del padre alla nascita del paziente è risultata di 31.23 (± 5.79) anni; anche questo parametro è stato stratificato in tre fasce: <35; 35-44; >45. 2.0% (N=5) dei padri avevano età >45 anni alla nascita del paziente. Nel nostro campione, a differenza di quanto osservato da altri [11], l'età del padre non sembra aumentare il rischio di OC.

Nel nostro campione, alla nascita del soggetto in esame 104 madri erano nullipare (47.5%), 65 erano primipare (29.7%) e 50 erano multipare (22.8%). In accordo con i dati della letteratura [33], tra le madri nullipare si rileva una maggiore incidenza di complicanze ostetriche (N=52; 50.0%) rispetto alle primipare (N=24; 36.9%) ed alle multipare (N=13; 26.0%): $p=0.014$. In particolare le nullipare risultano più frequentemente affette da pre-eclampsia (N=11; 10.6%) rispetto alle primipare (N=4; 6.3%) ed alle multipare (N=0): $P=0.05$. Si nota inoltre una tendenza al prolungamento del travaglio (>36 ore), ed al ricorso al parto cesareo in emergenza. I dati della nostra popolazione non sembrano confermare l'osservazione del peso alla nascita inferiore per i neonati di madri nullipare rispetto alle multipare [33].

L'appartenenza allo strato socio-economico più basso della popolazione determina un aumentato rischio di complicanze ostetriche. Queste si verificano infatti nel 65,6% delle donne di estrazione sociale bassa (N=21), e solo nel 35,9% (N=46) e nel 27,5% (N=47) delle donne di livello rispettivamente intermedio ed alto: $P<0.05$. Tale risultato potrebbe essere spiegato dalle peggiori condizioni generali di vita delle gestanti, esposte a maggiori rischi ambientali e meno attente agli effetti potenzialmente lesivi sul prodotto del concepimento di sostanze voluttuarie quali fumo ed alcool, oltre che dall'atteggiamento in relazione all'assistenza medica in gravidanza.

5.3.5 Complicanze ostetriche

Si sono rilevate complicanze ostetriche in 129 soggetti (34.5%). Fra queste rivestono particolare importanza in termini di frequenza la pre-eclampsia, sia grave ad punto da giustificare l'ospedalizzazione o l'induzione precoce di gravidanza (N=26; 7%), sia non altrimenti specificata (N=23; 6.2%), le minacce d'aborto (N=20; 5.4%), la rottura prematura delle membrane (N=13; 13.1%), la prolungata durata del travaglio (N=22; 6.1%), il parto cesareo eseguito in emergenza (N=11; 2.9%), le presentazioni podaliche o anomale (N=13; 3.5%), la necessità del forcipe (N=56; 15.2%), il cordone annodato o attorno al collo del bambino (N=21; 5.6%), la necessità di trattamenti neonatali quali rianimazione, ventilazione o incubatrice (N=16; 4.3%). Infine per 9 neonati (2.4%) si riporta un peso alla nascita <2000 g, 34 (9.3%) sono nati prima delle 37 settimane di età gestazionale e 51 (14%) dopo le 42 settimane di età gestazionale. La tabella 11 riporta i dati relativi alle complicanze ostetriche rilevate nel nostro campione.

Tabella 11. Complicanze ostetriche

Casi valutati, N (%)	374 (100%)
Complicanze assenti	245 (65.5)
Complicanze presenti	129 (34.5)
Complicanze in gravidanza	
Rosolia	0
Sifilide	0
Incompatibilità Rh	1 (2)
Pre-eclampsia: grave e/o che porta a induzione precoce o ospedalizzazione	26 (7)
Pre-eclampsia non altrimenti specificata	23 (6.2)
Minaccia d'aborto – Emorragia ante-partum	20 (5.4)
Complicanze del parto	
Rottura prematura delle membrane (>24 ore)	13 (13.1)
Travaglio >36 ore	22 (6.1)
Parto Cesareo, complicato o in emergenza	11 (2.9)
Parto Cesareo NAS	21 (5.7)
Prolasso del cordone ombelicale	1 (0.3)
Cordone annodato o attorno al collo	21 (5.6)
Presentazione podalica o anomala	13 (3.5)
Forcipe	56 (15.2)

Complicanze neonatali	
Età gestazionale <37 settimane	34 (9.3)
Età gestazionale >42 settimane	51 (14)
Peso alla nascita <2000g	9 (2.4)
Incubatrice	16 (4.3)
Incubatrice >4 settimane	4 (0.11)

5.3.6 Complicanze ostetriche e rischio di psicosi

Nell'anamnesi gravidica delle madri di pazienti con sintomi dello spettro psicotico si riscontrano complicanze ostetriche, secondo la definizione della *Lewis Murray Scale* [108], con frequenza significativamente maggiore (N=82; 40.4%) che tra le madri dei controlli sani (N=47; 27.5%): $p=0.012$; OR = 1.79 (95% CI: 1.16 – 2.77). In particolare il rischio di psicosi è significativamente associato al parto cesareo eseguito in condizioni di emergenza ($p=0.014$), mentre la pre-eclampsia grave con necessità di ospedalizzazione o induzione del parto e la necessità dell'incubatrice per più di una settimana determinano solo una tendenza all'aumento del rischio ($p=0.1$).

5.3.7 Interazione tra familiarità e OC nel rischio di psicosi

I risultati dell'analisi di interazione sono presentati nella tabella 12. L'effetto dell'esposizione a OC è risultato maggiore nei soggetti con storia familiare di disturbi psicotici. L'analisi stratificata rivela che la differenza, tra soggetti esposti e non esposti a OC, di rischio di sviluppare psicosi è circa doppia (1.979) nel gruppo con familiarità positiva per disturbi psicotici (interazione $\chi^2=2.18$, $df=1$, $p=0.029$).

Abbiamo calcolato l'entità del sinergismo tra i due fattori. Le percentuali di rischio per ciascuno strato sono le seguenti: no OC/no familiarità, 45.6% (62/136); solo OC, 55.1% (43/78); solo familiarità, 51.9% (54/104); e

OC/familiarità, 70.7% (29/41). Le percentuali sono state inserite in una formula standard per calcolare l'entità del sinergismo biologico tra due fattori di rischio [49]. Questa analisi dimostra che tra il 13.3% e il 26.6% dei soggetti del nostro campione hanno sviluppato psicosi come risultato dell'azione sinergica tra la familiarità e l'esposizione a OC.

Tabella 12. Interazione tra familiarità e complicanze ostetriche nel rischio di psicosi

	Totale (N)	Psicosi (N)	Risk Difference (%)	IC 95%
Familiarità positiva			0.188	[0.019-0.357]
Esposti a OC	41	29		
Non esposti a OC	104	54		
Familiarità negativa			0.095	[-0.431-0.234]
Esposti a OC	78	43		
Non esposti a OC	136	62		

5.4 Discussione

Nonostante la psicosi sia stata estesamente studiata nell'ultimo secolo, i meccanismi eziopatogenetici che ne spiegano l'esordio e la persistenza non sono stati ancora definiti. Esistono almeno due possibili spiegazioni di questo "fallimento". Innanzitutto la maggior parte degli studi nell'ambito dei disturbi psicotici si sono basati su un approccio categoriale alla patologia psichiatrica, e di conseguenza si sono specificamente rivolti alla schizofrenia, piuttosto che alla psicosi, intesa come dimensione trasversale ai diversi disturbi della mente. I sistemi di classificazione internazionale attualmente utilizzati (DSM-IV-TR e ICD-10) non rendono giustizia alla complessità delle condizioni psicopatologiche che si osservano nella pratica clinica, ma anche nella popolazione generale. Essi non considerano il continuum tra le manifestazioni sintomatiche conclamate della malattia e le caratteristiche prodromiche, atipiche, residuali, subcliniche. Il modello di spettro, elaborato dallo "*Spectrum Project*", progetto di collaborazione

internazionale che ha visto coinvolte *Università di Pisa, University of Pittsburgh, University of New York, University of San Diego*, individua dei profili dimensionali che possono più facilmente essere spiegati da meccanismi biologici eziopatogenetici ed essere bersaglio di terapie specifiche [166]. La seconda spiegazione può essere l'atteggiamento dicotomico della ricerca scientifica, da sempre interessata a comprendere se la schizofrenia fosse una malattia di origine "genetica" o "ambientale". La letteratura riguardante la genetica della schizofrenia ha impiegato enormi risorse, identificando una grandissima quantità di loci genici. Tuttavia nessuno dei risultati è stato replicato in maniera costante, quindi al momento per nessuno degli alleli si può affermare con certezza che sia un gene eziologicamente legato alla schizofrenia. Ugualmente dispendiosi, ma privi di consistenza sono stati gli studi sui fattori ambientali. Nella fattispecie, per le complicanze ostetriche i risultati degli studi sono stati spesso contraddittori ed inconcludenti. Inoltre i dati ottenuti da diversi gruppi in diverse parti del mondo in queste due aree di ricerca hanno trovato grosse difficoltà ad integrarsi. Ciascuno utilizza i propri paradigmi metodologici, e si finisce, citando *Tandon*, [190] per "essere sepolti vivi da una pletora di scoperte non correlate ed indigeribili".

Il nostro studio tenta di superare entrambi questi limiti. Il nostro oggetto di studio è stato la dimensione psicotica: i pazienti sono stati arruolati tra quelli che manifestavano sintomi psicotici, indipendentemente dalla categoria diagnostica di appartenenza. Inoltre si tratta di uno studio multi-centrico, che mette in comunicazione diversi gruppi in Italia e nel Regno Unito. La creazione di un network permette di integrare i dati, aumentando la numerosità campionaria e quindi la potenza delle analisi statistiche, e nello stesso tempo di confrontare informazioni provenienti da contesti geografici e socio-culturali diversi. I

campioni italiano ed inglese differiscono per caratteristiche climatiche e di rapporto luce/buio, per livello di urbanizzazione, per multiethnicità, tutti aspetti ambientali di grande rilievo in uno studio eziologico sulla psicosi. Infine questo studio, dopo aver definito in modo indipendente il ruolo dei fattori familiari ed ambientali, si è proposto di valutarne l'interazione. I risultati ottenuti devono essere considerati preliminari, in quanto, essendo la genotipizzazione *in fieri* al momento della stesura di questa tesi, ho utilizzato un indicatore genetico indiretto, epidemiologico, ossia l'anamnesi di psicosi in familiari di primo grado. Data questa premessa, i tre obiettivi dello studio sono stati raggiunti. Abbiamo confermato i dati della letteratura secondo cui l'esposizione a complicanze ostetriche determina un incremento del rischio di sindromi psicotiche (OR = 1.79; 95% CI: 1.16 – 2.77); abbiamo confermato il ruolo della familiarità; infine abbiamo dimostrato che esiste un sinergismo tra i due fattori. La conclusione che ne possiamo trarre è che la psicosi è un disturbo ad altissima connotazione ereditaria, ma che quello che si trasmette non è la malattia, ma la diatesi genetica alla malattia. In altre parole i fattori genetici operano rendendo gli individui selettivamente vulnerabili a fattori di rischio ambientale. I geni che stiamo analizzando in interazione con le complicanze ostetriche sono quelli emersi dallo *Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study* pubblicato su *Nature Genetics* nel settembre 2011. Le associazioni più forte trovate in questo studio riguardano miR-137, un micro-RNA importante nei processi di neurosviluppo [174, 177, 186] e alcuni geni bersaglio della sua regolazione. Perciò la dimostrazione di interazione significativa tra polimorfismi in questi loci genici e complicanze ostetriche fornirebbe supporto all'ipotesi patogenetica del neurosviluppo, secondo la quale la psicosi sarebbe una patologia legata allo

sviluppo neurologico [203]. In questa cornice teorica, varianti nei geni importanti per lo sviluppo del cervello, compromettono la funzionalità dei sistemi di protezione nei confronti di danni cerebrali indotti dall'insorgenza di complicanze ostetriche. Si realizza così un danno precoce durante il periodo gestazionale, che non darà manifestazioni conclamate fino all'adolescenza o all'età adulta, quando i sistemi neuronali, già alterati, si dimostreranno incapaci di far fronte a nuovi agenti stressanti psico-sociali [136].

Lo studio è affetto da alcuni limiti metodologici. Il primo è rappresentato dalla numerosità del campione, che impedisce di ottenere la potenza statistica ottimale per una malattia complessa multifattoriale: occorrono numeri molto alti per fare inferenze valide circa condizioni, come le complicanze ostetriche, molto diffuse nella popolazione, ma responsabili solo di un lieve effetto sull'*outcome* psicotico. L'altro è la modalità con cui si procede alla raccolta delle informazioni a proposito dell'anamnesi ostetrica, interrogando la madre ed affidandosi alla sua capacità di ricordare eventi verificatisi almeno vent'anni prima. Tuttavia il metodo del *recall* materno è stato convalidato da diverse fonti e ciò ci conforta nel suo utilizzo.

Le future prospettive dello studio sono quelle di ampliare il campione e di proseguire con le analisi genetiche, che potranno fare luce sui correlati molecolari della familiarità, ed offrire una migliore comprensione delle basi eziopatogenetiche della psicosi. Inoltre l'indagine si sta estendendo ad ulteriori fattori di rischio ambientale - livello socio-economico e ambiente di vita, esperienze di abuso e traumi infantili, discriminazione, uso di cannabis e altre sostanze stupefacenti - e ad antecedenti della malattia psicotica - raggiungimento

delle principali tappe dello sviluppo, caratteristiche premorbose, tratti di personalità.

L'individuazione di cause ambientali è presupposto fondamentale per l'implementazione di programmi di prevenzione, diretti a gruppi a rischio elevato di sviluppare psicosi, volti a ritardare l'esordio di malattia, alleviare la severità delle manifestazioni sintomatiche, e rallentare la progressione verso l'invalidità.

Bibliografia

1. Aas M., Djurovic S., Athanasiu L., Steen N.E., Agartz I., Lorentzen S., Sundet K., Andreassen O.A., Melle I. 2012. Serotonin transporter gene polymorphism, childhood trauma, and cognition in patients with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 38(1):15-22.
2. Aleman A., Kahn R.S., Selten J.P. 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60:565–571.
3. Allen N.C., Bagade S., Tanzi R., Bertram L. 2008. The Schizophrenia Gene Database. Schizophrenia Research Forum. Available at <http://www.schizophreniaforum.org/res/schgene/default.asp>.
4. Andreasen N., Nasrallah H.A., Dunn V., Olson S.C., Grove W.M., Ehrhardt J.C., Coffman J.A., Crossett J.H.W. 1986. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43:136–144.
5. Andréasson S., Allebeck P., Engström A., Rydberg U. 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2(8574):1483-6.
6. APA. DSM IV TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – text revision. 2007, Elsevier.
7. Aromaa A., Koskinen S. 2004. Health and functional capacity in Finland: baseline results of the Health 2000 Health Examination Survey. Helsinki, Finland: National Public Health Institute. Publication B12/2004. <http://www.ktl.fi/terveys2000/index.uk.html>.
8. Ashdown H., Dumont Y., Ng M., Poole S., Boksa P., Luheshi G.N. 2006. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection in the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 11:47–55.
9. Athanasiu L., Mattingsdal M., Kähler A.K., Brown A., Gustafsson O., Agartz I., Giegling I., Muglia P., Cichon S., Rietschel M., Pietiläinen O.P., Peltonen L., Bramon E., Collier D., Clair D.S., Sigurdsson E., Petursson

- H., Rujescu D., Melle I., Steen V.M., Djurovic S., Andreassen O.A. 2010. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. *J Psychiatr Res.* 44:748–753.
10. Badner J.A., Gershon E.S. 2002 Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(4):405-11.
 11. Balasch J., Gratacós E. 2012. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 24(3):187-93.
 12. Baum A.E., Akula N., Cabanero M., Cardona I., Corona W., Klemens B., Schulze T.G., Cichon S., Rietschel M., Nöthen M.M., Georgi A., Schumacher J., Schwarz M., Abou Jamra R., Höfels S., Propping P., Satagopan J., Detera-Wadleigh S.D., Hardy J., McMahon F.J. 2008a. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13:197–207.
 13. Baum A.E., Hamshere M., Green E., Cichon S., Rietschel M., Nothen M.M., Craddock N., McMahon F.J. 2008b. Meta-analysis of two genome-wide association studies of bipolar disorder reveals important points of agreement. *Mol Psychiatry* 13:466–467.
 14. Belmonte Mahon P., Pirooznia M., Goes F.S., Seifuddin F., Steele J., Lee P.H., Huang J., Hamshere M.L., Bipolar Genome Study (BiGS) Consortium, The Wellcome Trust Case Control Consortium Bipolar Disorder Group, et al. 2011. Genomewide association analysis of age at onset and psychotic symptoms in bipolar disorder. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet.* 156B:370–378.
 15. Bemis L.T., Chen R., Amato C.M., Classen E.H., Robinson S.E., Coffey D.G., Erickson P.F., Shellman Y.G., Robinson W.A. 2008. MicroRNA-137 targets microphthalmia-associated transcription factor in melanoma cell lines. *Cancer Res.* 68(5):1362-8.
 16. Benjamin J. Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ninth Edition.
 17. Berridge KC, Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev.* 28:309–369.
 18. Black M.M. 2008. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 29(2 Suppl): S126–S131.
 19. Borrajo R.H., Zandio M., Zarzuela A., Serrano J.F., Peralta V., Cuesta M.J., Rosa A., Fañanás L. 2011. Validity of maternal recall of obstetric complications in mothers of patients with schizophrenia spectrum disorders and their healthy siblings. *Schizophr Res.* 126(1-3):308-9.
 20. Brill N., Reichenberg A., Weiser M., Rabinowitz J. 2008. Validity of the premorbid adjustment scale. *Schizophr Bull.* 34:981-983.

21. Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, Johns LC, Bramon E, Murray GK, Pariante C, McGuire PK, Murray RM. 2005. What causes the onset of psychosis? *Schizophr Res.* 79:23–34.
22. Brown A.S., Cohen P., Greenwald S., Susser E. 2000. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 157:438–443.
23. Brown A.S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., Goetz R., Begg M.D., Gorman J.M., Susser E.S. 2000. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull.* 26:287–295.
24. Brown A.S., Susser E.S. 2008. Prenatal Nutritional Deficiency and Risk of Adult Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34:1054–1063.
25. Buka S.L., Goldstein J.M., Seidman L.J., Tsuang M.T. 2000. Maternal recall of pregnancy history: accuracy and bias in schizophrenia research. *Schizophr Bull.* 26(2):335-50.
26. Byrne M., Agerbo E., Ewald H., Eaton W.W., Mortensen P.B. 2003. Parental age and risk of schizophrenia: a case–control study. *Arch Gen Psychiatry* 60:673–678.
27. Byrne M., Browne R., Mulryan N., Scully A., Morris M., Kinsella A., Takei N., McNeil T., Walsh D., O’Callaghan E. 2000. Labour and delivery complications and schizophrenia: case-control study using contemporaneous labour ward records. *Br J Psychiatry* 176:531–536.
28. Byrne M., Agerbo E., Bennedsen B., Eaton W.W., Mortensen P.B. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res.* 97:51–59.
29. Cannon M., Caspi A., Moffitt T.E., Harrington H., Taylor A., Murray R.M., Poulton R. 2002. Evidence for early-childhood, pandedevelopmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59:449–456.
30. Cannon M., Jones P.B., Murray R.M. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159:1080–1092.
31. Cannon T.D., van Erp T.G., Bearden C.E., Loewy R., Thompson P., Toga A.W., Huttunen M.O., Keshavan M.S., Seidman L.J., Tsuang M.T. 2003. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull.* 29(4):653-69.
32. Cannon, T.D., Kaprio, J., Lonnqvist, J., et al., 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 55:67–74.
33. Cantor-Graae E., McNeil T.F., Sjostrom K., Nordstrom L.G., Rosenlund T. 1997. Maternal Demographic Correlates of increased history of obstetric complications in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 31(3):347-57.

34. Cantor-Graae E., Cardenal S., Ismail B., and McNeil T.F. 1998. Recall of obstetric events by mothers of schizophrenic patients. *Psychol Med.* 28:1239-1243.
35. Cantor-Graae, E., Selten, J.P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162:12–24.
36. Cardno, A.G., Marshall, E.J., Coid, B., et al., 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56:162–168.
37. Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., Taylor A., Arseneault L., Williams B., Braithwaite A., Poulton R., Craig I.W. 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57(10):1117-27.
38. Cassano GB, Pancheri P. Trattato italiano di psichiatria, II edizione. 1999, Masson.
39. Cassano GB, Tundo A. Psicopatologia e clinica psichiatrica. 2006, UTET.
40. Cheng J.Y., Ko J.S., Chen R.Y., Ng E.M. 2008. Meta-regression analysis using latitude as moderator of paternal age related schizophrenia risk. *Schizophr Res.* 99:71–76.
41. Chowanadisai W., Kelleher S.L., Lonnerdal B. 2005. Maternal zinc deficiency reduces NMDA receptor expression in neonatal rat brain, which persists into early adulthood. *J Neurochem.* 94:510–519.
42. Chubb, J.E., Bradshaw, D.C., Soares, D.J., et al., 2008. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 13:36–64.
43. Cichon S., Mühleisen T.W., Degenhardt F.A., Mattheisen M., Miró X., Strohmaier J., et al. 2011. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet.* 88:372–381.
44. Clarke M.C., Harley M., Cannon M. 2006. The Role of Obstetric Events in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32(1):3-8.
45. Clarke M.C., Tanskanen A., Huttunen M., Whittaker J.C., Cannon M. 2009. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(9):1025-30.
46. Dalman C., Allebeck P., Cullberg J., Grunewald C., Köster M. 1999. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 56:234–240.
47. Dalman C., Thomas H.V., David A.S., Gentz J., Lewis G., Allebeck P. 2001. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 179:415–416.
48. Dalman C., Wicks S., Allebeck P. 2005. Prenatal loss of father and subsequent psychosis—a national cohort study. Abstract no. 113923.

Abstract Viewer. Savannah, GA: International Congress on Schizophrenia Research; 2005.

49. Darroch J. 1997. Biologic synergism and parallelism. *Am J Epidemiol.* 145(7):661-8.
50. Djurovic S., Gustafsson O., Mattingsdal M., Athanasiu L., Bjella T., Tesli M., vAgartz I., Lorentzen S., Melle I., Morken G., Andreassen O.A. 2010. A genome-wide association study of bipolar disorder in Norwegian individuals, followed by replication in Icelandic sample. *J Affect Disord.* 126:312–316.
51. Done D.J., Johnstone E.C., Frith C.D., Golding J., Shepherd P.M., Crow T.J. 1991. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ* 302:1576-80.
52. Duan, J., Martinez, M., Sanders, A.R., et al., 2007. DTNBP1 and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Hum Hered.* 64:97–106.
53. Dudbridge, F., Gusnanto, A., 2008. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol.* 32:227–234.
54. Eagles J.M., Gibson I., Bremner M.H., Clunie F., Ebmeier K.P., Smith N.C. 1990. Obstetric complications in DSM-III schizophrenics and their siblings. *Lancet* 335:1139–1141.
55. Erlenmeyer-Kimling L., Folnegovic Z., Hrabak-Zerjavic V., Borcic B., Folnegovic-Smalc V., Susser E. 1994. Schizophrenia and prenatal exposure to the 1957 A2 influenza epidemic in Croatia. *Am J Psychiatry* 151:1496–1498.
56. El-Saadia O., Pedersen C.B., McNeil T.F., Sahaa S., Welhama J., O'Callaghan E., Cantor-Graae E., Chanta D., Mortensen P.B., McGrath J. 2004. Paternal and maternal age as risk factors for psychosis: findings from Denmark, Sweden and Australia. *Schizophr Res.* 67:227– 236.
57. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., Jones I.R., Ruderfer D.M., Jones L., Fan J., Kirov G., Perlis R.H., Green E.K., Smoller J.W., Grozeva D., Stone J., Nikolov I., Chambert K., Hamshere M.L., Nimgaonkar V.L., Moskvina V., Thase M.E., Caesar S., Sachs G.S., Franklin J., Gordon-Smith K., Ardlie K.G., Gabriel S.B., Fraser C., Blumenstiel B., Defelice M., Breen G., Gill M., Morris D.W., Elkin A., Muir W.J., McGhee K.A., Williamson R., MacIntyre D.J., MacLean A.W., St C.D., Robinson M., Van Beck M., Pereira A.C., Kandaswamy R., McQuillin A., Collier D.A., Bass N.J., Young A.H., Lawrence J., Ferrier I.N., Anjorin A., Farmer A., Curtis D., Scolnick E.M., McGuffin P., Daly M.J., Corvin A.P., Holmans P.A., Blackwood D.H., Gurling H.M., Owen M.J., Purcell S.M., Sklar P., Craddock N. 2008. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 40:1056–1058.

58. First M.B., Spitzer R.L., Williams J.B.W., Gibbon M. 1995. Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patient Edition (SCID-P). Washington, DC: American Psychiatric Press.
59. Freeman D, Garety PA, Bebbington PE, Smith B, Rollinson R, Fowler D, Kuipers E, Ray K, Dunn G. 2005. Psychological investigation of the structure of paranoia in a non-clinical population. *Br J Psychiatry* 186:427-435.
60. Geddes J.R., Lawrie S.M. 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 167:786–793.
61. Geddes J.R., Verdoux H., Takei N., Lawrie S.M., Bovet P., Eagles J.M., Heun R., McCreadie R.G., McNeil T.F., O’Callaghan E., Stöber G., Willinger U., Murray R.M. 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual-patient data meta-analysis. *Schizophr Bull.* 25:413–423.
62. Gibbs R.A., Belmont J.W., Hardenbol P., Willis T.D., Yu F.L., Yang H.M., Ch'ang L.Y., Huang W., Liu B., Shen Y., Tam P.K.H., Tsui L.C., Waye M.M.Y., Wong J.T.F., Zeng C.Q., Zhang Q.R., Chee M.S., Galver L.M., Kruglyak S., Murray S.S., Oliphant A.R., Montpetit A., Hudson T.J., Chagnon F., Ferretti V., Leboeuf M., Phillips M.S., Verner A., Kwok P.Y., Duan S.H., Lind D.L., Miller R.D., Rice J.P., Saccone N.L., Taillon-Miller P., Xiao M., Nakamura Y., Sekine A., Sorimachi K., Tanaka T., Tanaka Y., Tsunoda T., Yoshino E., Bentley D.R., Deloukas P., Hunt S., Powell D., Altshuler D., Gabriel S.B., Qiu R.Z., Ken A., Dunston G.M., Kato K., Niikawa N., Knoppers B.M., Foster M.W., Clayton E.W., Wang V.O., Watkin J., Gibbs R.A., Belmont J.W., Sodergren E., Weinstock G.M., Wilson R.K., Fulton L.L., Rogers J., Birren B.W., Han H, Wang H.G., Godbout M., Wallenburg J.C., L'Archeveque P., Bellemare G., Todani K., Fujita T., Tanaka S., Holden A.L., Lai E.H., Collins F.S., Brooks L.D., McEwen J.E., Guyer M.S., Jordan E., Peterson J.L., Spiegel J., Sung L.M., Zacharia L.F., Kennedy K., Dunn M.G., Seabrook R., Shillito M., Skene B., Stewart J.G., Valle D.L., Clayton E.W., Jorde L.B., Belmont J.W., Chakravarti A., Cho M.K., Duster T., Foster M.W., Jasperse M., Knoppers B.M., Kwok P.Y., Licinio J., Long J.C., Marshall P.A., Ossorio P.N., Wang V.O., Rotimi C.N., Royal C.D.M., Spallone P., Terry S.F., Lander E.S., Lai E.H., Nickerson D.A., Abecasis G.R., Altshuler D., Bentley D.R., Boehnke M., Cardon L.R., Daly M.J., Deloukas P., Douglas J.A., Gabriel S.B., Hudson R.R., Hudson T.J., Kruglyak L., Kwok P.Y., Nakamura Y., Nussbaum R.L., Royal C.D.M., Schaffner S.F., Sherry S.T., Stein L.D., Tanaka T. 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426:789–796.
63. Gilvarry C.M., Sham P.C., Jones P.B., Cannon M., Wright P., Lewis S.W., Bebbington P., Toone B.K., Murray R.M. 1996. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr Res.* 19:33–40.

64. Gottesman, I.I., McGuffin, P., Farmer, A.E., 1987. Clinical genetics as clues to the “real” genetics of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13:23–47.
65. Greenland S. 2009. Interactions in epidemiology: relevance, identification, and estimation. *Epidemiology* 20(1):14-7.
66. Gunther-Genta F., Bovet P., Hohlfield P. 1994. Obstetric complications and schizophrenia: a case-control study. *Br J Psychiatry* 164:165–170.
67. Hafner, H. (2003). "Gender differences in schizophrenia." *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 2: 17-54.
68. Hanninen, K., Katila, H., Saarela, M., et al., 2008. Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuroregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 258:10–15.
69. Hanson D.R., Gottesman I.I. 2005. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 11;6:7.
70. Harper K.N., Hibbeln J.R., Deckelbaum R., Quesenberry C.P. Jr, Schaefer C.A., Brown A.S. 2011. Maternal serum docosahexaenoic acid and schizophrenia spectrum disorders in adult offspring. *Schizophr Res.* 128:30-36.
71. Hattori E., Toyota T., Ishitsuka Y., Iwayama Y., Yamada K., Ujike H., Morita Y., Kodama M., Nakata K., Minabe Y., Nakamura K., Iwata Y., Takei N., Mori N., Naitoh H., Yamanouchi Y., Iwata N., Ozaki N., Kato T., Nishikawa T., Kashiwa A., Suzuki M., Shioe K., Shinohara M., Hirano M., Nanko S., Akahane A., Ueno M., Kaneko N., Watanabe Y., Someya T., Hashimoto K., Iyo M., Itokawa M., Arai M., Nankai M., Inada T., Yoshida S., Kunugi H., Nakamura M., Iijima Y., Okazaki Y., Higuchi T., Yoshikawa T. 2009. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet.* 150:1110–1117.
72. Heun R., Maier W. 1993. The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 181:220–226.
73. Hoek H.W., Susser E., Buck K.A., Lumey L.H., Lin S.P., Gorman J.M. 1996. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psychiatry* 153:1637–1639.
74. Hultman C.M., Öhman A., Cnattingius S., Wieselgren I-M., Lindström L.H. 1997. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 170:128–133.
75. Hultman C.M., Sparen P., Takei N., Murray R.M., Cnattingius S. 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *Br Med J.* 318:421–426
76. International HapMap Consortium, Frazer K.A., Ballinger D.G., Cox D.R., Hinds D.A., Stuve L.L., Gibbs R.A., Belmont J.W., Boudreau A., Hardenbol P., Leal S.M., Pasternak S., Wheeler D.A., Willis T.D., Yu F., Yang H., Zeng C., Gao Y., Hu H., Hu W., Li C., Lin W., Liu S., Pan H., Tang X., Wang J.,

- Wang W., Yu J., Zhang B., Zhang Q., Zhao H., Zhao H., Zhou J., Gabriel S.B., Barry R., Blumenstiel B., Camargo A., Defelice M., Faggart M., Goyette M., Gupta S., Moore J., Nguyen H., Onofrio R.C., Parkin M., Roy J., Stahl E., Winchester E., Ziaugra L., Altshuler D., Shen Y., Yao Z., Huang W., Chu X., He Y., Jin L., Liu Y., Shen Y., Sun W., Wang H., Wang Y., Wang Y., Xiong X., Xu L., Wayne M.M., Tsui S.K., Xue H., Wong J.T., Galver L.M., Fan J.B., Gunderson K., Murray S.S., Oliphant A.R., Chee M.S., Montpetit A., Chagnon F., Ferretti V., Leboeuf M., Olivier J.F., Phillips M.S., Roumy S., Sallée C., Verner A., Hudson T.J., Kwok P.Y., Cai D., Koboldt D.C., Miller R.D., Pawlikowska L., Taillon-Miller P., Xiao M., Tsui L.C., Mak W., Song Y.Q., Tam P.K., Nakamura Y., Kawaguchi T., Kitamoto T., Morizono T., Nagashima A., Ohnishi Y., Sekine A., Tanaka T., Tsunoda T., Deloukas P., Bird C.P., Delgado M., Dermitzakis E.T., Gwilliam R., Hunt S., Morrison J., Powell D., Stranger B.E., Whittaker P., Bentley D.R., Daly M.J., de Bakker P.I., Barrett J., Chretien Y.R., Maller J., McCarroll S., Patterson N., Pe'er I., Price A., Purcell S., Richter D.J., Sabeti P., Saxena R., Schaffner S.F., Sham P.C., Varilly P., Altshuler D., Stein L.D., Krishnan L., Smith A.V., Tello-Ruiz M.K., Thorisson G.A., Chakravarti A., Chen P.E., Cutler D.J., Kashuk C.S., Lin S., Abecasis G.R., Guan W., Li Y., Munro H.M., Qin Z.S., Thomas D.J., McVean G., Auton A., Bottolo L., Cardin N., Eyheramendy S., Freeman C., Marchini J., Myers S., Spencer C., Stephens M., Donnelly P., Cardon L.R., Clarke G., Evans D.M., Morris A.P., Weir B.S., Tsunoda T., Mullikin J.C., Sherry S.T., Feolo M., Skol A., Zhang H., Zeng C., Zhao H., Matsuda I., Fukushima Y., Macer D.R., Suda E., Rotimi C.N., Adebamowo C.A., Ajayi I., Aniagwu T., Marshall P.A., Nkwodimmah C., Royal C.D., Leppert M.F., Dixon M., Peiffer A., Qiu R., Kent A., Kato K., Niikawa N., Adewole I.F., Knoppers B.M., Foster M.W., Clayton E.W., Watkin J., Gibbs R.A., Belmont J.W., Muzny D., Nazareth L., Sodergren E., Weinstock G.M., Wheeler D.A., Yakub I., Gabriel S.B., Onofrio R.C., Richter D.J., Ziaugra L., Birren B.W., Daly M.J., Altshuler D., Wilson R.K., Fulton L.L., Rogers J., Burton J., Carter N.P., Clee C.M., Griffiths M., Jones M.C., McLay K., Plumb R.W., Ross M.T., Sims S.K., Willey D.L., Chen Z., Han H., Kang L., Godbout M., Wallenburg J.C., L'Archevêque P., Bellemare G., Saeki K., Wang H., An D., Fu H., Li Q., Wang Z., Wang R., Holden A.L., Brooks L.D., McEwen J.E., Guyer M.S., Wang V.O., Peterson J.L., Shi M., Spiegel J., Sung L.M., Zacharia L.F., Collins F.S., Kennedy K., Jamieson R., Stewart J. 2007. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449:851–861.
77. International Schizophrenia Consortium. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460:748–752.
78. Izumoto Y., Inoue S., Yasuda N. 1999. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 46:119–124.

79. Jablensky, A., N. Sartorius, et al. 1992. "Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study." *Psychol Med Monogr Suppl.* 20: 1-97.
80. John B., Enright A.J., Aravin A., Tuschl T., Sander C., Marks D.S. 2004. Human MicroRNA targets. *PLoS Biol.* 2, e363.
81. Johns L. C., van Os J. 2001. "The continuity of psychotic experiences in the general population." *Clin Psychol Rev.* 21(8):1125-41.
82. Jones P.B., Rantakallio P., Hartikainen A-L., Isohanni M., Sipila P. 1998. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 155:355–364.
83. Kapur S, Mizrahi R, Li M. 2005. From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.* 79:59– 68.
84. Kapur S. 2003. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:13–23.
85. Kelly B.D., O'Callaghan E., Waddington J.L., Feeney L., Browne S., Scully P.J., Clarke M., Quinn J.F., McTigue O., Morgan M.G., Kinsella A., Larkin C. 2010. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res.* 116(1):75-89.
86. Kendell R.E., Kemp I.W. 1989. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46:878–882.
87. Kendell R.E., McInnery K., Juszczak E., Bain M. 2000. Obstetric complications and schizophrenia: two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry* 174:516–522.
88. Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., et al., 1993. The Roscommon family study. 1. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50:527–540.
89. Kéri S., Kiss I., Seres I., Kelemen O. 2009. A polymorphism of the neuregulin 1 gene (SNP8NRG243177/rs6994992) affects reactivity to expressed emotion in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*150B(3):418-20.
90. Kesby J.P., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W. 2006. Developmental Vitamin D Deficiency Alters MK801-Induced Hyperlocomotion in the Adult Rat: An Animal Model of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60:591–596.
91. Kinney D.K., Hyman W., Greetham C., Tramer S. 1999. Increased relative risk for schizophrenia and prenatal exposure to a severe tornado. *Schizophr Res.* 36:45–46.
92. Kinney D.K., Teixeira P., Hsu D., Napoleon S.C., Crowley D.J., Miller A., Hyman W., Huang E. 2009. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role

- for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophr Bull.* 35(3):582-95.
93. Kirkbride J.B., Errazuriz A., Croudace T.J., Morgan C., Jackson D., Boydell J., Murray R.M., Jones P.B. 2012. Incidence of Schizophrenia and Other Psychoses in England, 1950–2009: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One* 7(3):e31660.
 94. Kirkbride J.B., Fearon P., Morgan C., Dazzan P., Morgan K., Tarrant J., Lloyd T., Holloway J., Hutchinson G., Leff J.P., Mallett R.M., Harrison G.L., Murray R.M., Jones P.B. 2006. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry.* 63(3):250-8.
 95. Kirov G., Zaharieva I., Georgieva L., Moskvina V., Nikolov I., Cichon S., Hillmer A., Toncheva D., Owen M.J., O'Donovan M.C. 2009. A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Mol Psychiatry* 14(8): 796-803.
 96. Koenig J.I., Kirkpatrick B., Lee P. 2002. Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27(2):309-18.
 97. Krabbendam L., van Os J. 2005. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 31(4):795-9.
 98. Krek A., Grün D., Poy M.N., Wolf R., Rosenberg L., Epstein E.J., MacMenamin P., da Piedade I., Gunsalus K.C., Stoffel M., Rajewsky N. 2005. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat. Genet.* 37:495–500.
 99. Lane E.A., Albee G.W. 1966. Comparative birth weights of schizophrenics and their siblings. *J Psychol.* 64:227–231.
 100. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R.1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46:56–72.
 101. Lay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13(2):261-76.
 102. Lee K.W., Woon P.S., Teoc Y.Y., Sima K. 2012. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: What have we learnt? *Neurosci Bio.behav Rev* 36:556–571.
 103. Lee M.T., Chen C.H., Lee C.S., Chen C.C., Chong M.Y., Ouyang W.C., Chiu N.Y., Chuo L.J., Chen C.Y., Tan H.K., Lane H.Y., Chang T.J., Lin C.H., Jou S.H., Hou Y.M., Feng J., Lai T.J., Tung C.L., Chen T.J., Chang C.J., Lung F.W., Chen C.K., Shiah I.S., Liu C.Y., Teng P.R., Chen K.H., Shen L.J., Cheng C.S., Chang T.P., Li C.F., Chou C.H., Chen C.Y., Wang K.H., Fann C.S., Wu J.Y., Chen Y.T., Cheng A.T. 2011. Genomewide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol Psychiatry* 16:548–556.

104. Lencz T., Morgan T.V., Athanasiou M., Dain B., Reed C.R., Kane J.M., Kucherlapati R., Malhotra A.K. 2007. Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12:572–580.
105. Lewandowski, K.E., 2007. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv Rev Psychiatry* 15:233–244.
106. Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., DeLisi L.E., Straub R.E., Hovatta I., Williams N.M., Schwab S.G., Pulver A.E., Faraone S.V., Brzustowicz L.M., Kaufmann C.A., Garver D.L., Gurling H.M., Lindholm E., Coon H., Moises H.W., Byerley W., Shaw S.H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S., Ekelund J., Paunio T., Lönnqvist J., Peltonen L., O'Donovan M.C., Owen M.J., Wildenauer D.B., Maier W., Nestadt G., Blouin J.L., Antonarakis S.E., Mowry B.J., Silverman J.M., Crowe R.R., Cloninger C.R., Tsuang M.T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J.M., Svrakic D.M., Bassett A.S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoëga T., Helgason T. 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 73(1):34-48.
107. Lewis S.W., Murray R.M. 1987. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 21:413–421.
108. Lewis S.W., Owen M.J., Murray R.M. 1989. Obstetric complications and schizophrenia: methodology and mechanisms. In SC Schulz, C.A. Tamminga (Eds), *Schizophrenia: scientific progress* (pp. 55-68). New York: Oxford University Press.
109. Lewis, B.P., Burge, C.B. & Bartel, D.P. 2005. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 120: 15–20.
110. Li, D., He, L., 2007. Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res.* 96:112–118.
111. Liu Y., Chen G., Norton N., Liu W., Zhu H., Zhou P., Luan M., Yang S., Chen X., Carroll L., Williams N.M., O'Donovan M.C., Kirov G., Owen M.J. 2009. Whole genome association study in a homogenous population in Shandong peninsula of China reveals JARID2 as a susceptibility gene for schizophrenia. *J Biomed Biotechnol.* 536918.
112. Lozoff B., Georgieff M.K. 2006. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 13:158–165.
113. Maden M. 2002. Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 3:843–853.
114. Mah S., Nelson M.R., DeLisi L.E., Reneland R.H., Markward N., James M.R., Nyholt D.R., Hayward N., Handoko H., Mowry B.,

- Kammerer S., Braun A. 2006. Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 11:471–478.
115. Malaspina D., Harlap S., Fennig S., Heiman D., Nahon D., Feldman D., Susser E.S. 2001. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:361–367.
116. Mallett R., Left J., Bhugra D., Pang D., Zhao J.H. 2002. Social environment ethnicity and schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 37:329-335.
117. March D., Hatch S.L., Morgan C., Kirkbride J.B., Bresnahan M., Fearon P., Susser E. 2008. Psychosis and place. *Epidemiol Rev.* 30:84-100.
118. Matheson S.L., Shepherd A.M., Laurens K.R., Carr V.J. 2011. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res.* 133(1-3):133-42.
119. Maxwell M.E. 1992. Family Interview for Genetic Studies (FIGS): Manual for FIGS, in Edited by, Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.
120. McCreadie R.G., Hall D.J., Berry I.J., Robertson L.J., Ewing J.I., Geals M.F. 1992. The Nithsdale schizophrenia surveys, X: obstetric complications, family history and abnormal movements. *Br J Psychiatry* 160:799–805.
121. McGrath J.J., Premberon M.R., Welham J.L., Murray R.M. 1994. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr Res.* 14:1–8.
122. McGrath J.J., Welham J.L. 1999. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res.* 35:237–242.
123. McGrath, J., Saha, S., Welham, J., et al., 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia. *BMC Med.* 2, 13.
124. McIntosh A.M., Holmes S., Gleeson S., Burns J.K., Hodges A.K., Byrne M.M., Dobbie R., Miller P., Lawrie S.M., Johnstone E.C. 2002. Maternal recall bias, obstetric history and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 181:520-5.
125. McMahon F.J., Akula N., Schulze T.G., Muglia P., Tozzi F., Detera-Wadleigh S.D., Steele C.J., Breuer R., Strohmaier J., Wendland J.R., Mattheisen M., Mühleisen T.W., Maier W., Nöthen M.M., Cichon S., Farmer A., Vincent J.B., Holsboer F., Preisig M., Rietschel M., Bipolar Disorder Genome Study (BiGS) Consortium. 2010. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat. Genet.* 42:128–131.
126. McNeil T.F., Cantor-Graae E., Nordström L.G., Rosenlund T. 1997. Does choice of scale for scoring obstetric complications influence

- their relationship to other etiological risk factors in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis.* 185(1):27-31.
127. McNeil T.F., Cantor-Graae E., Sjöström K. 1994. Obstetric complications as antecedents of schizophrenia: empirical effects of using different obstetric complication scales. *J Psychiatr Res.* 28(6):519-30.
 128. McNeil T.F., Sjostrom K. 1995. McNeil-Sjostrom scale for obstetric complications. Malmö: Lund University Department of Psychiatry, Malmö University Hospital.
 129. Mednick S.A. 1970. Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: possible predispositional perinatal factors. *Ment Hyg.* 54:51–63.
 130. Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonett D. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 45:189–192.
 131. Meinte G.V., Joham O. 2000. The Reliability of the Structured Interview for schizotypy-Revised. *Schizophr Bull.* 26(3):619-629.
 132. Mittal V.A., Ellman L.M., Cannon T.D. 2008. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull.* 34(6):1083-94.
 133. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370(9584):319-28.
 134. Morrison P.D., Zois V., McKeown D.A., Lee T.D., Holt D.W., Powell J.F., Kapur S., Murray R.M. 2009. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* 39(10):1607-16.
 135. Munafò, M.R., Atwood, A.S., Flint, J., 2008. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34:9–12.
 136. Murray R. M., Lewis S.W. 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295(6600): 681-2.
 137. Murray R.M., Lewis S.W., Reveley A.M. 1985. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1:1023–1026.
 138. Myhrman A., Rantakallio P., Isohanni M., Jones P., Partanen U. 1996. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *Br J Psychiatry* 169:637–640.
 139. Need A.C., Ge D., Weale M.E., Maia J., Feng S., Heinzen E.L., Shianna K.V., Yoon W., Kasperavičiute D., Gennarelli M., Strittmatter W.J., Bonvicini C., Rossi G., Jayathilake K., Cola P.A., McEvoy J.P., Keefe R.S.E., Fisher E.M.C., St. Jean P.L., Giegling I., Hartmann A.M., Möller H.J., Ruppert A., Fraser G., Crombie C., Middleton L.T., St. Clair D., Roses A.D., Muglia P., Francks C., Rujescu D., Meltzer H.Y., Goldstein D.B. 2009. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet.* 5, e1000373.

140. Nicodemus K.K., Marengo S., Batten A.J., Vakkalanka R., Egan M.F., Straub R.E., Weinberger D.R. 2008. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 13(9):873-7.
141. Nicodemus, K.K., Kolachana, B.S., Vakkalanka, R., et al., 2007. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72, GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum. Genet.* 120:889–906.
142. O’Callaghan E., Gibson T., Colohan H.A., Buckley P., Walshe D.G., Larkin C., Waddington J.L. 1992. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *Br Med J.* 305:1256–1259.
143. O’Callaghan E., Larkin, C., Waddington J. 1990. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med.* 20:89-94.
144. O’Callaghan E., Sham P., Takei N., Glover G., Murray R.M. 1991. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 337:1248–1250.
145. O’Donovan M.C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvina V., Nikolov I., Hamshere M., Carroll L., Georgieva L., Dwyer S., Holmans P., Marchini J.L., Spencer C.C.A., Howie B., Leung H.-T., Hartmann A.M., Moller H.-J., Morris D.W., Shi Y., Feng G., Hoffmann P., Propping P., Vasilescu C., Maier W., Rietschel M., Zammit S., Schumacher J., Quinn E.M., Schulze T.G., Williams N.M., Giegling I., Iwata N., Ikeda M., Darvasi A., Shifman S., He L., Duan J., Sanders A.R., Levinson D.F., Gejman P.V., Cichon S., Nothen M.M., Gill M., Corvin A., Rujescu D., Kirov G., Owen M.J., 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 40:1053–1055.
146. Palmer C.G. 2010. Evidence for maternal-fetal genotype incompatibility as a risk factor for schizophrenia. *J Biomed Biotechnol.* 2010:576318.
147. Palmer C.G., Turunen J.A., Sinsheimer J.S., Minassian S., Paunio T., Lönnqvist J., Peltonen L., Woodward J.A. 2002. RHD maternal-fetal genotype incompatibility increases schizophrenia susceptibility. *Am J Hum Genet.* 71(6):1312-9.
148. Parnas J., Schulsinger F., Teasdale T.W., Schulsinger H., Feldman P.M., Mednick S.A. 1982. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 140:416-420.
149. Pasamanick B., Rogers M.E., Lilienfield A.M. 1956. Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 112:613–618.

150. Pe'er I, Chretien Y.R., de Bakker P.I., Barrett J.C., Daly M.J., Altshuler D.M. 2006. Biases and reconciliation in estimates of linkage disequilibrium in the human genome. *Am J Hum Genet.* 78:588–603.
151. Pedersen C.B., Mortensen P.B. 2001. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 58(11):1039-46.
152. Penner, J.D., Brown, A.S., 2007. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of schizophrenia. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 7:797–805.
153. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64(1):19-28.
154. Perrin M.C., Brown A.S., Malaspina D. 2007. Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophr Bull.* 33:1270–1273.
155. Preti A., Cardascia L., Zen T., Marchetti M., Favaretto G., Miotto P. 2000. Risk for obstetric complications and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 96(2):127-39.
156. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. 2009. Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry* 166:540–556.
157. Rieder R.O., Broman S.H., Rosenthal D. 1977. The offspring of schizophrenics, II: perinatal factors and IQ. *Arch Gen Psychiatry* 34:789–799.
158. Ripke, S., A. R. Sanders, et al. 2011. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 43(10):969-976.
159. Risch, N., Merikangas, K., 1996. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273:1516–1517.
160. Rosanoff A.J., Handy L.M., Plesset I.R., Brush S. 1934. The etiology of so-called schizophrenic psychoses: with special reference to their occurrence in twins. *Am J Psychiatry* 91:247–286.
161. Rosso I.M., Cannon T.D., Huttunen T., Huttunen M.O., Lönnqvist J., Gasperoni T.L. 2000. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry* 157(5):801-7.
162. Sacker A., Done D.J., Crow T.J., Golding J. 1995. Antecedents of schizophrenia and affective illness: obstetric complications. *Br J Psychiatry* 166:734–741.
163. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. 2009. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (ninth edition).
164. Sarteschi G, Maggini C. Manuale di psichiatria. 1982, Monduzzi.
165. Sartorius, N., A. Jablensky, et al. 1986. "Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A

preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders." *Psychol Med.* 16(4):909-28.

166. Sbrana A., Dell'Osso L., Benvenuti A., Rucci P., Cassano P., Banti S., Gonnelli C., Doria M.R., Ravani L., Spagnoli S., Rossi L., Raimondi F., Catena M., Endicott J., Frank E., Kupfer D.J., Cassano G.B. 2005. The psychotic spectrum: Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for the Psychotic Spectrum. *Schizophr Res.* 75:375-387.
167. Schmidt-Kastner R., van Os J., W M Steinbusch H., Schmitz C. 2006. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res.* 84(2-3):253-71.
168. Schmitt A., Fendt M., Zink M., Ebert U., Starke M., Berthold M., Herb A., Petroianu G., Falkai P., Henn F.A. 2007. Altered NMDA receptor expression and behavior following postnatal hypoxia: potential Gene-Environment Interaction and Covariation relevance to schizophrenia. *J Neural Transm.* 114:239–248.
169. Schwab, S.G., Plummer, C., Albus, M., et al., 2008. DNA sequence variants in the metabotropic glutamate receptor 3 and risk to schizophrenia: an association study. *Psychiatr Genet.* 18:25–30.
170. Scott L.J., Muglia P., Kong X.Q., Guan W., Flickinger M., Upmanyu R., Tozzi F., Li J.Z., Burmeister M., Absher D., Thompson R.C., Francks C., Meng F., Antoniadis A., Southwick A.M., Schatzberg A.F., Bunney W.E., Barchas J.D., Jones E.G., Day R., Matthews K., McGuffin P., Strauss J.S., Kennedy J.L., Middleton L., Roses A.D., Watson S.J., Vincent J.B., Myers R.M., Farmer A.E., Akil H., Burns D.K., Boehnke, M., 2009. Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106:7501–7506.
171. Semple, D.M., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol.* 19:187–194.
172. Shi J., Levinson D.F., Duan J., Sanders A.R., Zheng Y., Péér I., Dudbridge F., Holmans P.A., Whittemore A.S., Mowry B.J., Olincy A., Amin F., Cloninger C.R., Silverman J.M., Buccola N.G., Byerley W.F., Black D.W., Crowe R.R., Oksenberg J.R., Mirel D.B., Kendler K.S., Freedman R., Gejman P.V. 2009. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 460:753–757.
173. Shifman S., Johannesson M., Bronstein M., Chen S.X., Collier D.A., Craddock N.J., Kendler K.S., Li T., O'Donovan M., O'Neill F.A., Owen M.J., Walsh D., Weinberger D.R., Sun C., Flint J., Darvasi A. 2008. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS Genet.* 4, e28.

174. Silber J., Lim D.A., Petritsch C., Persson A.I., Maunakea A.K., Yu M., Vandenberg S.R., Ginzinger D.G., James C.D., Costello J.F., Bergers G., Weiss W.A., Alvarez-Buylla A., Hodgson J.G. 2008. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med.*6, 14.
175. Sklar P., Smoller J.W., Fan J., Ferreira M.A.R., Perlis R.H., Chambert K., Nimgaonkar V.L., McQueen M.B., Faraone S.V., Kirby A., De Bakker P.I.W., Ogdie M.N., Thase M.E., Sachs G.S., Todd-Brown K., Gabriel S.B., Sougnez C., Gates C., Blumenstiel B., Defelice M., Ardlie K.G., Franklin J., Muir W.J., McGhee K.A., MacIntyre D.J., McLean A., VanBeck M., McQuillin A., Bass N.J., Robinson M., Lawrence J., Anjorin A., Curtis D., Scolnick E.M., Daly M.J., Blackwood D.H., Gurling H.M., Purcell S.M. 2008. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 13:558–569.
176. Smith E.N., Bloss C.S., Badner J.A., Barrett T., Belmonte P.L., Berrettini W., Byerley W., Coryell W., Craig D., Edenberg H.J., Eskin E., Foroud T., Gershon E., Greenwood T.A., Hipolito M., Koller D.L., Lawson W.B., Liu C., Lohoff F., McInnis M.G., McMahon F.J., Mirel D.B., Murray S.S., Nievergelt C., Nurnberger J., Nwulia E.A., Paschall J., Potash J.B., Rice J., Schulze T.G., Scheftner W., Panganiban C., Zaitlen N., Zandi P.P., Zöllner S., Schork N.J., Kelsoe J.R., 2009. Genomewide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol. Psychiatry* 14:755–763.
177. Smrt R.D., Szulwach K.E., Pfeiffer R.L., Li X., Guo W., Pathania M., Teng Z.Q., Luo Y., Peng J., Bordey A., Jin P., Zhao X. 2010. MicroRNA miR-137 regulates neuronal maturation by targeting ubiquitin ligase mind bomb-1. *Stem Cells* 28:1060–1070.
178. St Clair D., Xu M., Wang P., Yu Y., Fang Y., Zhang F., Zheng X., Gu N., Feng G., Sham P., He L. 2005. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 294:557–562.
179. Stefanis N.C., Hatzimanolis A., Smyrnis N., Avramopoulos D., Evdokimidis I., van Os J., Stefanis C.N., Straub R.E., Weinberger D.R. 2011. Schizophrenia Candidate Gene ERBB4: Covert Routes of Vulnerability to Psychosis Detected at the Population Level. *Schizophr Bull.* doi:10.1093/schbul/sbr169.
180. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O., Mortensen P.B., Sigurdsson E., Gustafsson O., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Børghlum A.D., Hartmann A., Fink-Jensen A., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Böttcher Y., Olesen J., Breuer R., Möller H.J., Giegling I., Rasmussen H.B., Timm S., Mattheisen M., Bitter I., Réthelyi J.M., Magnusdottir B.B., Sigmundsson T., Olason P., Masson G., Gulcher

- J.R., Haraldsson M., Fossdal R., Thorgeirsson T.E., Thorsteinsdottir U., Ruggeri M., Tosato S., Franke B., Strengman E., Kiemeny L.A., Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Sanjuan J., de Frutos R., Bramon E., Vassos E., Fraser G., Ettinger U., Picchioni M., Walker N., Touloupoulou T., Need A.C., Ge D., Yoon J.L., Shianna K.V., Freimer N.B., Cantor R.M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Carracedo A., Arango C., Costas J., Jönsson E.G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nöthen M.M., Rietschel M., Matthews P.M., Muglia P., Peltonen L., St Clair D., Goldstein D.B., Stefansson K., Collier D.A., Genetic Risk, Outcome in Psychosis (GROUP). 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460:744–747.
181. Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y., van den Oord E., Perkins D., Stroup T.S., Wagner M., Lee S., Wright F.A., Zou F., Liu W., Downing A.M., Lieberman J., Close S.L. 2008. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry* 13:570–584.
182. Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187–1192.
183. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W., Brown A.S., Lin S., Labovitz D., Gorman J.M. 1996. Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 53:25–31.
184. Susser E.S., Lin S.P. 1992. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry* 49:983–988.
185. Suvisaari J., Haukka J., Tanskanen A., Hovi T., Lonnqvist J. 1999. Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1100–1102.
186. Szulwach K.E., Li X., Smrt R.D., Li Y., Luo Y., Lin L., Santistevan N.J., Li W., Zhao X., Jin P. 2010. Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis. *J. Cell Biol.* 189:127–141.
187. Talkowski, M.E., Kirov, G., Bamne, M., et al., 2008. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 17, 747–758.
188. Talmud P.J. 2004. How to identify gene-environment interactions in a multifactorial disease: CHD as an example. *Proc Nutr Soc.* 63(1):5–10.
189. Tan, W., Wang, Y., Gold, B., et al., 2007b. Molecular cloning of abrain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *J. Biol. Chem.* 282:24343–24351.

190. Tandon R., Keshavan M.S. , Nasrallah H.A. 2008. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 102 (2008) 1–18.
191. Torrey E.F., Bowler A.E., Rawlings R. 1992. Schizophrenia and the 1957 influenza epidemic. *Schizophr Res.* 6:100–107.
192. Torrey E.F., Miller J., Rawlings R., Yolken R.H. 1997. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 28:1–38.
193. van Os J., Pedersen C.B., Mortensen P.B. 2004. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 161(12):2312-4.
194. van Os J., Hanssen M., Bak M., Bijl R.V., Vollebergh W. 2003. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* 160(3):477-82.
195. van Os J., Kenis G., Rutten B.P. 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 11;468(7321):203-12.
196. van Os J., Linscott R.J., Myin-Germeys I., Delespaul P., Krabbendam L. 2009. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 39(2): 179-95.
197. van Os J., Selten J.P. 1998. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia: the May 1940 invasion of the Netherlands. *Br J Psychiatry* 172:324–326.
198. van Winkel R., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. 2011. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 68(2):148-57.
199. van Winkel R., Henquet C., Rosa A., Papiol S., Fananás L., De Hert M., Peuskens J., van Os J., Myin-Germeys I. 2008. Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 147B(1):10-7.
200. Verdoux H., Bourgeois M. 1993. A comparative study of obstetric history in schizophrenics, bipolar patients, and normal subjects. *Schizophr Res.* 9:67–69.
201. Verdoux H., Geddes J.R., Takei N., Lawrie S.M., Bovet P., Eagles J.M., Heun R., McCreadie R.G., McNeil T.F., O'Callaghan E., Stöber G., Willinger M.U., Wright P., Murray R.M. 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154:1220–1227.
202. Walshe M., McDonald C., Boydell J., Zhao J.H., Kravariti E., Touloupoulou T., Fearon P., Bramon E., Murray R.M., Allin M. 2011. Long-term maternal recall of obstetric complications in schizophrenia research. *Psychiatry Res.* 30;187(3):335-40.

203. Weinberger D.R. 1995. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 26;346(8974):552-7.
204. Wellcome Trust Case Control Consortium. 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661–678.
205. Williams H.J., Norton N., Dwyer S., Moskvina V., Nikolov I., Carroll L., Georgieva L., Williams N.M., Morris D.W., Quinn E.M., Giegling I., Ikeda M., Wood J., Lencz T., Hultman C., Lichtenstein P., Thiselton D., Maher B.S., Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS) International Schizophrenia Consortium (ISC), SGENE-plus GROUP, Malhotra A.K., Riley B., Kendler K.S., Gill M., Sullivan P., Sklar P., Purcell S., Nimgaonkar V.L., Kirov G., Holmans P., Corvin A., Rujescu D., Craddock N., Owen M.J., O'Donovan MC. 2011. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 16:429–441.
206. Wing, J.K., Cooper, J.E., Sartorius, N. 1974. The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms. Cambridge University Press, London.
207. Wohl M., Gorwood P. 2007. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur. Psychiatry* 22:22–26.
208. World Health Organization, 1978. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision (ICD-9)—Section V. Mental and Behavioral Disorders. World Health Organization, Geneva.
209. Wright P., Sham P.C., Gilvarry C.M., Jones P.B., Cannon M., Sharma T., Murray R.M. 1996. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr Res.* 20:261–267.
210. Zammit S., Lewis G., Rasbash J., Dalman C., Gustafsson J.E., Allebeck P. 2010. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67(9):914-22.

Ringraziamenti

Poche righe per ringraziare quanti mi hanno accompagnata in questo percorso. Ringrazio la prof.ssa Liliana Dell’Osso, per avermi dato la possibilità di partecipare a questo entusiasmante progetto.

Un sentitissimo grazie va alla dott.ssa Paola Landi, per i preziosi suggerimenti, per la supervisione puntuale, per essere così contagiosamente appassionata del proprio lavoro.

Non posso non condividere i frutti di questi mesi di lavoro con il gruppo per lo studio della psicosi, augurandomi che si possa ancora lavorare insieme proficuamente.

Di fondamentale importanza per me è stata l’esperienza presso l’IoP del *King’s College* di Londra. Ringrazio il prof. Sir Robin M. Murray, la dott.ssa Alessandra Paparelli, la dott.ssa Marta Di Forti, e il resto dello staff dei *Psychosis Studies*, per avermi accolta nei loro laboratori, e per avermi fornito gli strumenti per destreggiarmi in questo affascinante settore della ricerca scientifica.

Ed ora, vorrei ringraziare le persone che mi hanno tenuta per mano e che ora mi guardano, con un misto di soddisfazione ed apprensione, camminare sulle mie gambe. Ringrazio i miei genitori, per avermi insegnato l’onestà, la dignità, il sacrificio, l’ambizione, la generosità. Perché ho riconosciuto l’amore, che sono restii a dimostrare con le parole e con le carezze, nei tentativi di preservarmi nella serenità, lontana dagli affanni. Spero che oggi possano essere fieri di me, come io lo sono di loro.

Mia sorella Ottavia la ringrazio per la sua bontà e per la sua umiltà. E per la pronta assistenza durante le crisi isteriche dello scorso torrido agosto pugliese. È d’obbligo un pensiero alla mia meravigliosa famiglia, che mi ha insegnato tutto quello che conta e tutto quello che vale.

Un posto d’onore spetta a Benedetta, per essere il mio Dino Giuffrè. E alle mie amiche, la saggia Emiliana, la gioiosa Daria, la ta...lentuosa Antonella. Le ringrazio perché sono state capaci di non farmi mai avvertire la loro mancanza. Quello che possediamo ha un valore inestimabile.

È quindi il turno della mia seconda famiglia. Ringrazio Sara, per le riflessioni con le gambe penzoloni tra le grate del balconcino della Crociera e con le

mani imbrattate del succo zuccherino delle pesche. Noi abbiamo capito. A Davide sono grata per i consigli, per la pazienza, per le scorribande alla Coop e per le *tiricche*.

Rivolgo un ringraziamento a tutti coloro che in questi anni alla Scuola mi hanno regalato anche un solo momento di gioia. La Scuola Sant'Anna mi ha garantito, come da sua missione, una formazione eccellente, ma il Collegio Sant'Anna mi ha fornito occasioni significative di crescita personale. Dio solo sa quanto l'ho odiato e quanto mi mancherà.

Ringrazio i Beatles, per l'album *Sgt. Peppers Lonely Hearts Club Band*, che è stato il sottofondo musicale dell'elaborazione di questa dissertazione. Mentre scrivo le voci di Lennon e McCartney cantano “*And Mr. H. will demonstrate/ Ten summersets he'll undertake on solid ground/ Having been some days in preparation/ A splendid time is guaranteed for all/ And tonight Mr. Kite is topping the bill.*” e mi sembra un buon auspicio.

Last but not least, vorrei ringraziare me stessa, perché, è vero, spesso sono insopportabile, però tutto sommato, sono una *ganza*.

Appendice A. Studi di *Genome-Wide Association* per disturbo bipolare e schizofrenia

Tabella I. Studi GWA per disturbo bipolare e schizofrenia.

Autori	Anno di pubblicazione	Disturbo	Casi	Controlli	SNP	Geni di interesse	Cromosomi/Loci	p-value
WTCCC	2007	BPD	1868	2938	rs420259	PALB2/NDUFAB1/DCTN5	16p12	6.3x10 ⁻⁸
Sklar et al.	2008	BPD	1461	2008	rs4939921 rs1705236	MYO5B TSPAN8	18q21 12q14.1-q21.1	1.66x10 ⁻⁷ 6.11x10 ⁻⁷
Ferreira et al.	2008	BPD	4387	6209	rs10994336 rs1006737	ANK3 CACNA1C	10q21 12p13.3	9.1x10 ⁻⁹ 7.0x10 ⁻⁸
Baum et al.	2008 ^o	BPD	1233	1439	rs1012053	DGKH	13q14.11	1.5x10 ⁻⁸
Baum et al.	2008b	BPD	3101	4377	rs4806874; rs10791345	SLC39A3/JAM3	19p13.3/11q25	9x10 ⁻⁶ /5x10 ⁻⁶
ISC	2009	BPD	3322 (2176 M; 1146 F)	3587 (1642 M; 1945 F)	rs5761163	MYO18B	22q11.2	3.4 x10 ⁻⁷
Hattori et al.	2009	BPD	107 (53 M; 54 F)	107 (53 M; 54 F)	rs6540451	PLXNA2	1q32.2	7.5x10 ⁻³
Scott et al.	2009	BPD	2076	1676	rs1042779	ITIH1	3	1.8x10 ⁻⁷
Smith et al.	2009	BPD	1001 (E)/345 (A)	1033 (E)/670 (A)	rs5907577 rs10193871 (E)/rs2111504; rs2769605; (A)	Intergenico/NAP5 (E)/DPY19L3/NTRK2 (A)	Xq27.1/2q21.2 (E)/19q13.11/ 9q21.33 (A)	1.6 x10 ⁻⁶ /9.8 x10 ⁻⁶ (E)/1.5 x10 ⁻⁶ /4.5x10 ⁻⁵ (A)
McMahon et al.	2010	BPD	6683	9068	rs2251219	PBRM1	3p21	1.7 x10 ⁻⁹
Djurovic et al.	2010	BPD	194	336	rs1750565, rs1798968, rs1750567; rs11617400	DLEU2/GUCY1B2	13q14.2-14.3	2.4x10 ⁻⁵ / 3.7x10 ⁻⁵
Lee et al.	2010	BPD	1000	1000	rs270936; rs8040009; rs2073831; rs11013860	SP8/ STOSIA2/ KCTD12/ CACNB2	7p21/ 15q26/ 13q22.3/ 10p12	4.9 x10 ⁻⁷ / 6.1 x10 ⁻⁶ / 9.7 x10 ⁻⁶ / 5.2x10 ⁻⁵
Belmonte Mahon et al.	2011	BPD	2836	2744	rs16883399; rs455219;	MBOAT1/ FAT1/ MAD1L1/ SYNE1/ ECHDC1	Cromosomi 6/ 4/ 7/ 6/ 6	6.8x10 ⁻⁵ / 1.5x10 ⁻⁴ / 2.3x10 ⁻⁴ / 9.7x10 ⁻⁴ /

					rs10267593; rs2623968; rs17054536			1.9x10 ⁻⁴
Cichon et al.	2011	BPD	2411	3613	rs1064395	NCAN	19p13.11	3.0x10 ⁻⁸
Mah et al.	2006	SZ	320	325	rs752016	PLXNA2	1q32.2	6.0x10 ⁻³
Lencz et al.	2007	SZ	178 (113 M; 65 f)	144 (81 M; 63 F)	rs4129148	CSF2RA	Xp22.32/Yp11.3	3.7x10 ⁻⁷
Shifman et al.	2008	SZ	2274	4401	rs7341475	RELN	7q22	2.9x10 ⁻⁵
Sullivan et al.	2008	SZ	738	733	rs221533; rs752016	NRG1/ PLXNA2	8p12/ 1q32.2	9.1x10 ⁻⁴ / 1.3x10 ⁻²
O'Donovan et al.	2008	SZ	479	2937	rs1344706	ZNF804A	2q32.1	1.61x10 ⁻⁷
Shi et al.	2009	SZ	8008	19077	rs6913660; rs1851196	HIST1H2AG ERBB4	6p22.1 2q34	2.4x10 ⁻⁸ 2.1x10 ⁻⁶
Kirov et al.	2009b	SZ	574	605	rs11064768	CCDC60	12q24.23	1.2x10 ⁻⁶
ISC	2009	SZ	3322 (2176 M; 1146 F)	3587 (1642 M; 1945 F)	rs5761163	MYO18B	22q11.2	3.4x10 ⁻⁷
Stefansson et al.	2009	SZ	12945	34591	rs6913660 rs13219354 rs6932590 rs13211507 rs3131296 rs12807809 rs9960767	Regione MHC NRGN TCF4	6p21 11q24 18q21	<1.1x10 ⁻⁹ 2.4x10 ⁻⁹ 4.1x10 ⁻⁹
Liu et al.	2009	SZ	119	119	rs2235258	JARID2	6p23	8.7x10 ⁻³
Need et al.	2009	SZ	861	863	rs2135551	ADAMTSL3	15q25.2	1.34x10 ⁻⁶
Williams et al.	2010	SZ	18945	38675	rs1344706	ZNF804A	2q32.1	2.5x10 ⁻¹¹
Athanasu et al.	2010	SZ	201	305	rs7045881; rs433598; rs10761482	PLAA/ ACSM1/ ANK3	9p21; 16p12; 10q21	2.1x10 ⁻⁶ / 3.3x10 ⁻⁶ / 7.7x10 ⁻⁶

Appendice B. Intervista alla madre

INTERVISTA ALLA MADRE

Numero di ID	Iniziali della madre	Madre di un:			
.....	Controllo	Caso	Fratello	Fratellastro
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iniziali del ricercatore	Data di Completamento				
..... / /				

N.B. Tutte le domande sono rivolte alla madre

	Si	No	Commenti
Generalità (Sezione A)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Complicanze ostetriche (Sezioni B.1, B.2 e B.3)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Prime fasi dello sviluppo (Sezione C)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Adattamento premorbo (Sezione D)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Tratti schizoidi – Schizotipici di Personalità (Sezione E)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

SEZIONE A - GENERALITÀ

1. Data di nascita (gg/mm/aaaa)...../...../.....
2. Età
3. Etnia
- | | | | |
|--------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| Bianca | <input type="checkbox"/> 0 | Asiatica | <input type="checkbox"/> 3 |
| Nera | <input type="checkbox"/> 1 | Nord Africana | <input type="checkbox"/> 4 |
| Mista | <input type="checkbox"/> 2 | Altro | <input type="checkbox"/> 5 |
- [Specificare_____]
4. Nata in
- | | | | |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
| Italia | <input type="checkbox"/> 0 | Altro | <input type="checkbox"/> 1 |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
- [Specificare_____]
5. Età in cui si è trasferita in Italia (se applicabile)
6. Luogo di nascita della madre
- | | | | |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
| Italia | <input type="checkbox"/> 0 | Altro | <input type="checkbox"/> 1 |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
- [Specificare_____]
7. Luogo di nascita del padre
- | | | | |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
| Italia | <input type="checkbox"/> 0 | Altro | <input type="checkbox"/> 1 |
|--------|----------------------------|-------|----------------------------|
- [Specificare_____]
8. Prima lingua italiano?
- | | | | |
|----|----------------------------|----|----------------------------|
| No | <input type="checkbox"/> 0 | Sì | <input type="checkbox"/> 1 |
|----|----------------------------|----|----------------------------|
- [Specificare_____]
9. Con chi abitava alla nascita del figlio?
- | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Sola | <input type="checkbox"/> 0 | Genitori | <input type="checkbox"/> 4 |
| Sola con altri figli | <input type="checkbox"/> 1 | Altri membri della famiglia | <input type="checkbox"/> 5 |
| Partner, marito | <input type="checkbox"/> 2 | Amici | <input type="checkbox"/> 6 |
| Partner, marito – con altri figli | <input type="checkbox"/> 3 | Altro (specificare) [_____] | <input type="checkbox"/> 7 |
10. Alla nascita del figlio la casa in cui abitavate era di sua proprietà o in affitto?
- | | | | |
|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|
| Proprietaria | <input type="checkbox"/> 0 | Affitto (statale) | <input type="checkbox"/> 3 |
| Proprietaria (di famiglia) | <input type="checkbox"/> 1 | Altro (specificare) | <input type="checkbox"/> 4 |
| Affitto (da privato) | <input type="checkbox"/> 2 | [_____] | |
11. Alla nascita del figlio quale era il suo stato civile?
- | | | | |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Single | <input type="checkbox"/> 0 | Divorziata, separata | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sposata, convivente | <input type="checkbox"/> 1 | Vedova | <input type="checkbox"/> 4 |
| In un relazione stabile | <input type="checkbox"/> 2 | | |

12. Qual è il suo titolo di studio?

Nessuna qualificazione	<input type="checkbox"/> 0	Diploma professionale	<input type="checkbox"/> 3
Licenza elementare	<input type="checkbox"/> 1	Diploma superiore	<input type="checkbox"/> 4
Licenza media	<input type="checkbox"/> 2	Università	<input type="checkbox"/> 5

13. Lavorava alla nascita del figlio?

Disoccupata	<input type="checkbox"/> 0	Part-time	<input type="checkbox"/> 3
Economicamente inattiva*	<input type="checkbox"/> 1	Full-time	<input type="checkbox"/> 4
Studente	<input type="checkbox"/> 2	Attività propria	<input type="checkbox"/> 5

Titolo di lavoro.....
Di che cosa si occupava?.....

14. Lavoro del padre alla nascita del figlio (riferirsi al padre del figlio in esame)?

Disoccupato	<input type="checkbox"/> 0	Part-time	<input type="checkbox"/> 3
Economicamente inattivo*	<input type="checkbox"/> 1	Full-time	<input type="checkbox"/> 4
Studente	<input type="checkbox"/> 2	Attività propria	<input type="checkbox"/> 5

Titolo di lavoro.....
Di che cosa si occupava?.....

*(i.e. casalinga, disabile, assistente di un familiare, in pensione)

SEZIONE B – COMPLICANZE OSTETRICHE

GENERALITÀ

Data di nascita della madre del figlio in esame/...../.....

Data di nascita del padre del figlio in esame/...../.....

Numero totale di figli

Data di nascita di ogni figlio
(clicca la casella del figlio in esame)

		M	F
<input type="checkbox"/> / /	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

<input type="checkbox"/> / /	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
--------------------------	-----------------------	----------------------------	----------------------------

<input type="checkbox"/> / /	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
--------------------------	-----------------------	----------------------------	----------------------------

<input type="checkbox"/> / /	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
--------------------------	-----------------------	----------------------------	----------------------------

Ordine di nascita del figlio in esame

..... (1=primo genito, 2=secondo genito , etc)

Luogo di nascita del figlio in esame

Nazione

Citta'

Popolazione.....

STATO DI SALUTE

Ha mai sofferto di una delle seguenti malattie?

1. Endocrinologiche e/o metaboliche 0 1 -77

- 1a. Qualsiasi disturbo tiroideo
- 1b. Qualsiasi disordine ghiandolare
- 1c. Diabete Tipo I
- 1d. Altro

Se si, annota dettagli

.....
.....

2. Cerebro-cardiovascolari 0 1 -77

- 2a. Cuore reumatico
- 2b. Malattia congenita del cuore
- 2c. Pressione alta
- 2d. Pressione bassa
- 2e. Difetti della coagulazione
- 2f. Difetti dell'emostasi
- 2g. Anemia
- 2h. Altro

Se si, annota dettagli

.....
.....

3. Respiratorie 0 1 -77

- 3a. Asma idiopatico
- 3b. Asma allergico
- 3d. Altro

Se si, annota dettagli

.....
.....

4. Del sistema nervoso 0 1 -77

- 4a. Epilessia

Se si, annota dettagli

.....
.....

5. Ginecologiche 0 1 -77

Se si, annota dettagli

.....

6. Qualsiasi altra malattia

0

1

-77

Se si, annota dettagli

.....
.....

SEZIONE B.1 – COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA

1. Quando ha saputo di essere in stato interessante?

No Si Non so

2. Ricorda qualcosa in particolare della gravidanza?

0 1 -77

3. Peso del bambino alla nascita

.....grammi

4. Età gestazionale

..... settimane

5. Ha mai avuto uno dei seguenti problemi nelle gravidanze precedenti?

No Si Non so

5.1 Incompatibilità Rhesus (Rh)

0 1 -77

5.2 Aborto spontaneo/minaccia d'aborto

0 1 -77

5.2a. Durante quale trimestre?

.....trimestre

5.2b. Numero totale di episodi

.....

5.3 Rosolia

0 1 -77

5.4 Sifilide

0 1 -77

6. Durante la gravidanza del figlio in esame ha mai avuto uno di questi problemi?

No Si Non so Trimestre N di episodi

6.1 Caduta, trauma

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.2 Iperemesi

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.3 Minaccia d'aborto / qualsiasi emorragia ante-partum

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.4 Albuminuria

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.5 Pressione alta

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.6 Pre- eclampsia o gestosi

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.7 Eclampsia

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.8 Scarso incremento ponderale

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.9 Crescita dell' addome inferiore a quanto previsto

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.10 Eccessivo incremento ponderale

0 1 -77 1 2 3 Tot

6.11 Altro

0 1 -77 1 2 3 Tot

Se si, annota dettagli

.....
.....

INFEZIONI GESTAZIONALI

7. Durante la gravidanza, ha mai sofferto di una delle seguenti malattie/infezioni?

	No	Si	Non so	Trimestre
7.1 Herpes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.1. Varicella	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.2. Rosolia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.3. Cytomegalovirus	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.4. Morbillo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.5. Toxoplasmosi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.6. Malaria	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.7. Tuberculosi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.8. Tifo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.9. Listeria	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.10. Salmonella	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.11. Sifilide	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.12. Infezioni dell'apparato respiratorio	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.13. Gastro-enteriti	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.14. Infezioni dell'apparato urinario	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.15. Ittero	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.16. Febbre/iperpiressia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
7.17. Qualsiasi altra infezione/malattia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>

Se si, annota dettagli

.....

.....

.....

.....

USO DI SOSTANZE

ALCOL

8.1 Durante la gravidanza quanto spesso faceva uso di sostanze alcoliche?

- Mai
- 2-3 volte a settimana
- Mensilmente o meno
- 4 o piu' volte a settimana
- 2-4 volte al mese
- Tutti i giorni

8.2 Quante UNITA' di alcol consumava abitualmente in un giorno?

- 1 o 2
- 10 a 14
- 3 o 4
- 15 a 19

- 5 o 6
- 20 a 29
- 7 a 9
- 30 o piu'

Unita' di alcol

Numero di unita' di alcol = volume (ml) x Alcol per unita' di volume/1000.

Alcol per unita' di volume e' una percentuale che esprime il contenuto di alcol per unita' di volume .

Birra:

2 unita' = Una pinta (568 ml) di Birra a bassa concentrazione di alcol (e.g. 3.5%)

3 unita' = una pinta (568 ml) di Birra ad alta concentrazione di alcohol (e.g. 5.2%)

2.5 unita' = 500 ml di birra al 5%

6 unita' = Un litro di birra a 6%

Superalcolici

1 unita'= bicchierino (25 ml) di grappa di superalcolico (40%)

1.4 unita'=un bicchiere piu' grande (35ml) al 40%.

Vino:

1= Un bicchiere piccolo (125 ml) di vino a 8%

2= Un bicchiere medio (175 ml) di vino a 12% (di solito vini bianchi)

3= Un bicchiere grande (250 ml) di vino a 12% (di solito vini bianchi)

3.5= Un bicchiere grande (250 ml) di vino a 14% (si solito vino rosso)

9 unita'= 750 ml al 12%

10 unita'=750 ml al 14%

1.5 = Bottiglia di Smirnoff Ice (Bacardi breezer etc)

SIGARETTE

9.1 Quante sigarette al giorno fumava durante la gravidanza?

- Mai fumato
- 6-9
- 10-20
- >20

9.2 Qualcuno fumava in casa durante la gravidanza?

No 0 Si 1

- Numero totale dei fumatori
- 6-9 sigarette
- 10-20 sigarette
- >20 sigarette

DROGHE

10. Quanto spesso faceva uso delle seguenti sostanze durante la gravidanza?

	Anfetami na	LS D	Eroi na	Metado ne	Cocai na	PCP/ ketami na	Canna bis	Kh at	Inala nti
Mai	<input type="checkbox"/>								
Mensilmente o meno	<input type="checkbox"/>								

Poche volte al mese	<input type="checkbox"/>								
Piu di una volta al mese	<input type="checkbox"/>								
Settimanalmente	<input type="checkbox"/>								
Piu' di una volta a settimana	<input type="checkbox"/>								
Quotidianamente	<input type="checkbox"/>								

MEDICINE

11. Durante la gravidanza ha fatto uso di farmaci? No 0 Si 1

	No	Si	Non so	Trimestre			Dose e durata
11.1 Anti-infiammatori, Analgesici e/o anestetici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Anti-reumatici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.3 Eemicrania	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.4 Rilassanti muscolari	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.5 Anticonvulsivanti	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.6 Ormoni	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.7 Anti-istaminici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.8 Immunosoppressori	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Anticoagulanti	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Pressione	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Psicofarmaci	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Antibiotici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Vaccinazioni	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Vitamine	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11.2 Acido Folico /B9	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

12. Ha allattato?

No 0

Si 1

Se sì, annota la durata esatta.....

12a. Se si, ha mai fatto uso di una delle sostanze precedenti durante l'allattamento?

	No	Si	Non so	Dose e durata
<u>ALCOL</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77
<u>SIGARETTE</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77
<u>DROGHE</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77
Amfetamine	<input type="checkbox"/>		
LSD	<input type="checkbox"/>		
Eroina	<input type="checkbox"/>		
Metadone	<input type="checkbox"/>		
Cocaina	<input type="checkbox"/>		
PCP/ ketamina	<input type="checkbox"/>		
Cannabis	<input type="checkbox"/>		
Khat	<input type="checkbox"/>		
Inalanti	<input type="checkbox"/>		

<u>MEDICINE</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> -77
Anti-infiammatori, Analgesici e/o anestetici		<input type="checkbox"/>
Anti-reumatici		<input type="checkbox"/>
Emicrania		<input type="checkbox"/>
Rilassanti muscolari		<input type="checkbox"/>
Anticonvulsivanti		<input type="checkbox"/>
Ormoni		<input type="checkbox"/>
Anti-istaminici		<input type="checkbox"/>
Immunosoppressori		<input type="checkbox"/>
Anticoagulanti		<input type="checkbox"/>
Pressione		<input type="checkbox"/>
Psicofarmaci		<input type="checkbox"/>

- Antibiotici
- Vaccinazioni
- Vitamine
- Acido Folico /B9

SEZIONE B.2 – COMPLICANZE DEL PARTO

1. Ricorda che si sia verificato un qualsiasi problema durante il parto? 0 1 -77
Se sì, annota dettagli

2. E' stato un parto gemellare? 0 1 -77
- 2a. se sì, chi è nato prima?
- 2b. Quanti minuti dopo?min
3. Quanto è durato il travaglio?ore
- 3a. > 24 ore 0 1 -77
- 3b. > 36 ore 0 1 -77
- 3c. < 3 ore 0 1 -77
4. Il travaglio è' stato indotto? 0 1 -77
Se sì, annota dettagli

5. Ha avuto una rottura premature delle acque? 0 1 -77
- 5a. > 24 ore prima del parto? 0 1 -77
- 5b. > 12 ore prima del parto? 0 1 -77
6. È' stato un parto cesareo? 0 1 -77
- 6a. Se sì, perchè è stato fatto?
- 6b. È' stato fatto in emergenza? 0 1 -77
7. Il bambino è uscito di testa? 0 1 -77

- | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 7a. Se no, di faccia? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 7b. Di fronte? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 7c. Podalico? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 7d. Altro? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| | <i>Se si, annota dettagli</i> | | |
| | | | |
| | | | |
| 8. E' stato usato il forcipe? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 9. Ha avuto un sanguinamento durante il parto? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 10. Ha avuto un sanguinamento dopo il parto? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 11. Ha avuto qualche problema con la placenta? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 11a. Ablatio placentae? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 11b. Placenta praevia? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 12. Il cordone era prolassato? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 13. Il cordone era intorno al collo del bambino? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 14. Incompatibilita' Rh? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |

SEZIONE B.3 – COMPLICANZE NEONATALI

- | | No | Si | Non so |
|---|---|----------------------------|------------------------------|
| 1. Il bambino ha avuto qualche problema appena nato? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 2. Il meconio era di un colore anomalo? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 3. Ha avuto qualche problema respiratorio alla nascita? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 3a. Distress fetale? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 3b. Il bambino era blu/ cianotico? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 3c. Aveva i polmoni non formati? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| 4. Conosce il punteggio Apgar di suo figlio? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> -77 |
| | <i>Se si, annota il punteggio a 1, 5, 10 minuti</i> | | |
| | | | |

5. Ha avuto bisogno di essere rianimato? 0 1 -77
6. E' stato ventilato? 0 1 -77
7. E' stato intubato? 0 1 -77
8. E' stato in incubatrice? 0 1 -77

.....giorni

9. Aveva qualche malformazione alla nascita? 0 1 -77

Se si, annota dettagli

.....

10. Aveva qualche infezione alla nascita? 0 1 -77

10.1 Sifilide congenita 0 1 -77

10.2 Toxoplasmosi 0 1 -77

10.3 Listeria 0 1 -77

10.4 Rosolia 0 1 -77

10.5 Cytomegalovirus 0 1 -77

10.6 Herpes 0 1 -77

10.7 Smallpox 0 1 -77

10.8 Epatite A o B 0 1 -77

10.9 Coxsackie A o B 0 1 -77

10.10 HIV 0 1 -77

10.11 Malaria 0 1 -77

10.12 Enterovirus 0 1 -77

10.13 Tifo 0 1 -77

10.14 Polmonite 0 1 -77

10.15 Tuberculosi 0 1 -77

10.16 Parvovirus 0 1 -77

10.17 Virus respiratorio sinciziale 0 1 -77

10.18 Altro 0 1 -77

Se si, annota dettagli

.....

13. Appena nato ha avuto bisogno di qualche trattamento/ medicamento?

0 1 -77
Se sì, annota dettagli

.....
.....

14. Appena nato ha avuto bisogno di trasfusione di sangue?

0 1 -77
Se sì, annota dettagli

.....
.....

SEZIONE C – PRIME FASI DELLO SVILUPPO

- 1 Ha allattato? No 0 Si 1 Non so -77
- 1.1 se sì, quali mesi Da..... A.....
- 2 Nelle prime settimane dopo la nascita, o da piccolo, ha sofferto di infezioni che colpiscono il sistema nervoso centrale, come la meningite o l'encefalite? 0 1 -77
- 2.1 Se sì, cosa?
- 2.1 A quale età?settimane
- 2.2 E' stato ricoverato? 0 1 -77
- 2.3 Se sì, dove?
- 2.4 Ci sono stati effetti a lungo termine? (tipo epilessia, convulsioni, problemi di apprendimento etc.) 0 1 -77
- 2.5 Se sì, cosa?
- 2.6 Sono stati trattati?
- 2.7 Sono stati prescritti anticonvulsivi, fisioterapia, altro?
- Se sì, annotare I dettagli*
-
.....
.....
- 3 Da bambino, quando già andava a scuola, ha sofferto di infezioni che colpiscono il sistema nervoso centrale, come la meningite o l'encefalite? 0 1 -77
- 3.1 Se sì, cosa?
- 3.2 A quale età?settimane

3.3 E' stato ricoverato? 0 1 -77

3.4 Se sì, dove?

2.2 Ci sono stati effetti a lungo termine? Tipo epilessia, convulsioni, problemi di apprendimento) 0 1 -77

3.5 Se sì, cosa?

3.6 Sono stati trattati?

3.7 Sono stati prescritti anticonvulsivi, fisioterapia, altro?

Se sì, annotare I dettagli

.....

.....

.....

4 Da bambino ha mai avuto un trauma cranico? 0 1 -77

14.1 Se sì, a che età?mesi /anni

14.2 Ha perso coscienza? 0 1 -77

14.3 Per quanto tempo?minuti/ore

14.4 È stato ricoverato? 0 1 -77

14.5 Dove?

14.6 È stata fatta una TAC? 0 1 -77

14.7 Ci sono stati effetti a lungo termine? (tipo epilessia, convulsioni, problemi di apprendimento, problemi con il linguaggio o per camminare? 0 1 -77

14.8 Sono stati prescritti anticonvulsivi, fisioterapia, o un aiuto per l'apprendimento? 0 1 -77

14.9 Cosa?

14.10 Dove?

5 Ha mai ricevuto un aiuto a scuola o ha seguito una scuola particolare? Per esempio, alcuni bambini hanno bisogno di aiuto con la lettura, o aritmetica/matematica. 0 1 -77

14.1 Cosa?

14.2 Quanti anni aveva?anni

14.3 Chi l'ha aiutato, dove?

14.4 Quanti anni aveva quando ha finito?anni

6 Ha mai avuto bisogno di uno psicologo o psicopedagogo per valutare la situazione? 0 1 -77

14.1 Quanti hanno aveva?anni

14.2 Chi ha visto?

- 14.3 Dove?
- 14.4 Perché?
- 7 Ha mai avuto bisogno di uno psicologo, un dottore, o un altro specialista per via del suo comportamento? 0 1 -77
- 14.1 Perché?
- 14.2 Quanti anni aveva?anni
- 14.3 Dove?
- 14.4 Gli è stato dato un aiuto speciale? 0 1 -77
- 14.5 Cosa?
- 8 Ha mai avuto bisogno di uno psicologo, un medico o un altro specialista per problemi a scuola? 0 1 -77
- 14.1 Cosa?
- 14.2 A che età?anni
- 14.3 Dove?
- 14.4 Gli è stato dato un trattamento particolare? 0 1 -77
- 14.5 Cosa?
- 9 Ha mai avuto bisogno di uno psicologo, un dottore o un altro specialista per altro? 0 1 -77
- 14.1 Perché?
- 14.2 A che età?anni
- 14.3 Dove?
- 14.4 Gli è stato dato un trattamento particolare? 0 1 -77
- 14.5 Cosa?
- 10 Ha cominciato a gattonare, camminare, parlare, smettere di bagnare il letto, etc nello stesso tempo dei suoi fratelli, o altri bambini della stessa età? 0 1 -77
- 14.1 Se no, è stato precoce o tardivo? 0 Prima
1 Dopo
- 14.2 Se dopo, cosa ha notato?
- 14.3 Che cosa dopo?
- 11 Ha mai avuto bisogno di un dottore, o un altro specialista durante lo sviluppo, ad esempio perché ha camminato o parlato più in ritardo? 0 1 -77
- 14.1 Perché?
- 14.2 A quanti anni?anni
- 14.3 Dove?
- 14.4 Gli è stato dato qualche trattamento in particolare? 0 1 -77

- 14.5 Cosa?
- 12 Nello specifico quando:
- 14.1 Si è seduto? 1 3-6 mesi
2 7-12 mesi
3 > 12 mesi
-77 non so
- 14.2 Ha gattonato? 1 6-12 mesi
2 12-18 mesi
3 > 18 mesi
-77 non so
- 14.3 Ha camminato? 1 < 1 anno
2 1-2 anni
3 3-4 anni
4 > 4 anni
-77 non so
- 14.4 Ha detto la prima parola (a parte "mamma" o "papà")? 1 9-13 mesi
2 14-18 mesi
3 19-24 mesi
4 2-3 anni
5 3-4 anni
6 > 4 anni
-77 non so
- 14.5 Ha detto più parole insieme? 1 9-13 mesi
2 14-18 mesi
3 19-24 mesi
4 2-3 anni
5 3-4 anni
6 > 4 anni
-77 non so
- 13 Ha mai avuto qualche malattia grave, da bambino o durante i primi anni di scuola, a parte le solite malattie infantili? 0 1 -77
- 14.1 Cosa?
- 14.2 A che età?mesi/anni
- 14.3 È stato ricoverato? 0 1 -77
- 14.4 Dove?
- 14.5 Gli è stato dato un trattamento particolare?
- 14.6 Cosa?
- 14 Mentre cresceva ha notato qualcosa di diverso rispetto agli altri bambini? 0 1 -77
- 14.1 Cosa?
- 14.2 Quanti anni aveva?mesi/anni
- 14.3 Lei o la sua maestra avete fatto qualcosa?

15 Durante l'infanzia, c'è qualcosa che ritiene importante o significativo, e che non è stato menzionato?

0 1 -77

Se sì, indichi i dettagli

.....
.....
.....

SEZIONE D – ADATTAMENTO PREMORBOSO

INFANZIA

* Ci riferiamo all'età compresa da 5 a 11 anni di età

1. Socievolezza e ritiro sociale nella fanciullezza

* *Aveva piacere nella compagnia di altri, o era timido e introverso?*

Non appartato, ricerca i contatti sociali attivamente e frequentemente 0

1

Leggero ritiro sociale, apprezza la socializzazione quando è coinvolto, occasionalmente cerca opportunità per socializzare 2

Moderatamente appartato 3

Moderatamente appartato, tende a fantasticare e ad avere fantasie eccessive, può lasciarsi trascinare passivamente nel contatto con gli altri, ma non cerca il contatto 4

Marcatamente appartato 5

Non ha rapporti con gli altri, appartato e isolato, evita i contatti 6

2. Rapporti con i coetanei

* *Come erano i rapporti con i coetanei tra i 5 e 11 anni?*

Faceva amicizia facilmente?

Aveva tanti amici?

Aveva un amico stretto?

Quanti?

Usciva con persone più giovani/vecchie rispetto alla sua età?

Molti amici (più di 5), rapporti stretti ("migliori amici" o persone con cui poteva confidarsi) con diversi 0

2-5 amici 1

Rapporti stretti con alcuni amici (1 o 2), amicizie 2

casuali con gli altri

Solo amici casuali 3

Modelli di amicizia deviant (insoliti): amicizia solo con bambini più piccoli o più grandi, o parenti soltanto, o rapport casuali soltanto 4

Amicizie superficiali e insolite 5

Socialmente isolato, senza amici, neppure rapporti superficiali 6

3. Performance scolastica

* *Come andava a scuola?*

* *Che tipo di studente era?*

Trovava la scuola difficile?

Come erano i suoi voti?

Come erano le sue pagelle?

Era il migliore/peggiore della classe?

Eccellente 0

Bravissimo 1

Bravo 2

Medio 3

Sufficiente 4

Falliva in qualche materia 5

Falliva in tutte le materie 6

4. Adattamento a scuola

* *A parte il rendimento come andava a scuola?*

Gli piaceva?

Si è mai messo nei guai?

È mai stato sospeso?

È stato punito? (quante volte e perché)

Buon adattamento, ama la scuola, nessun problema o problemi rari di disciplina, ha amici a scuola, ama la maggior parte degli insegnanti 0

Ama la scuola, pochi problemi disciplinari 1

Buon adattamento, problemi disciplinary occasionali, non molto interessato alla scuola, ma non marina la scuola o lo fa raramente. Ha amici a scuola, ma non partecipa spesso ad attività extrascolastiche 2

A volte marina la scuola 3

Adattamento scadente, non gli piace la scuola, marina spesso la scuola, problemi disciplinary frequenti 4

(probabilmente sospeso)

Espulso 5

Rifiuta di avere a che fare con la scuola – delinquenza o vandalism diretti contro la scuola 6

ADOLESCENZA

* Ci riferiamo all'età compresa tra i 12 e 16 anni di età

5. Socievolezza e ritiro sociale nella fanciullezza

* *Aveva piacere nella compagnia di altri, o era timido e introverso?*

Non appartato, ricerca i contatti sociali attivamente e frequentemente 0

1

Leggero ritiro sociale, apprezza la socializzazione quando è coinvolto, occasionalmente cerca opportunità per socializzare 2

Moderatamente appartato 3

Moderatamente appartato, tende a fantasticare e ad avere fantasie eccessive, può lasciarsi trascinare passivamente nel contatto con gli altri, ma non cerca il contatto 4

Marcatamente appartato 5

Non ha rapporti con gli altri, appartato e isolato, evita i contatti 6

6. Rapporti con i coetanei

* *Come erano i rapporti con i coetanei tra i 5 e 11 anni?*

Faceva amicizia facilmente?

Aveva tanti amici?

Aveva un amico stretto?

Quanti?

Usciva con persone più giovani/vecchie rispetto alla sua età?

Molti amici (più di 5), rapporti stretti (“migliori amici” o persone con cui poteva confidarsi) con diversi 0

2-5 amici 1

Rapporti stretti con alcuni amici (1 o 2), amicizie casuali con gli altri 2

Solo amici casuali 3

Modelli di amicizia deviant (insoliti): amicizia solo con bambini più piccoli o più grandi, o parenti soltanto, o rapport casuali soltanto 4

Amicizie superficiali e insolite 5

Socialmente isolato, senza amici, neppure rapporti superficiali 6

7. Performance scolastica

- * *Come andava a scuola?*
- * *Che tipo di studente era?*

*Trovava la scuola difficile?
Come erano i suoi voti?
Come erano le sue pagelle?
Era il migliore/peggiore della classe?*

Eccellente	<input type="checkbox"/> 0
Bravissimo	<input type="checkbox"/> 1
Bravo	<input type="checkbox"/> 2
Medio	<input type="checkbox"/> 3
Sufficiente	<input type="checkbox"/> 4
Falliva in qualche materia	<input type="checkbox"/> 5
Falliva in tutte le materie	<input type="checkbox"/> 6

8. Adattamento a scuola

- * *A parte il rendimento come andava a scuola?*

*Gli piaceva?
Si è mai messo nei guai?
È mai stato sospeso?
È stato punito? (quante volte e perché)*

Buon adattamento, ama la scuola, nessun problema o problemi rari di disciplina, ha amici a scuola, ama la maggior parte degli insegnanti	<input type="checkbox"/> 0
Ama la scuola, pochi problemi disciplinari	<input type="checkbox"/> 1
Buon adattamento, problemi disciplinari occasionali, non molto interessato alla scuola, ma non marina la scuola o lo fa raramente. Ha amici a scuola, ma non partecipa spesso ad attività extrascolastiche	<input type="checkbox"/> 2
A volte marina la scuola	<input type="checkbox"/> 3
Adattamento scadente, non gli piace la scuola, marina spesso la scuola, problemi disciplinari frequenti (probabilmente sospeso)	<input type="checkbox"/> 4
Espulso	<input type="checkbox"/> 5
Rifiuta di avere a che fare con la scuola – delinquenza o vandalismo diretti contro la scuola	<input type="checkbox"/> 6

9. Aspetti socio-sessuali della vita durante la prima adolescenza

- * *Aveva amici di sesso opposto, dello stesso sesso o entrambi?*

Usciva con la sua ragazza/il suo ragazzo?

- Ha iniziato ad avere relazioni con il ragazzo/la ragazza, mostrato un "interesse sano" nell'altro sesso, ha avuto un rapporto stabile, può includere una certa attività sessuale 0
- Affetto per gli altri e interesse negli altri, può essere affetto per lo stesso sesso, può essere un membro di un gruppo, interessato nel sesso opposto, anche se può non essere un rapporto stretto, emotivo con qualcuno del sesso opposto, "cotte" e flirt 1
- Interesse profondo continuo con persone dello stesso sesso con interesse limitato o nessun interesse nel sesso opposto 2
- Contatti casuali con lo stesso sesso con tentativi inadeguati in relazioni con il sesso opposto. Contatti casuali con entrambi i sessi 3
- Contatti casuali con lo stesso sesso, nessun interesse nel sesso opposto 4
- Solitario(a), nessun contatto o contatti rari con ragazzi o ragazze 5
- Nessun interesse 6

SECTION E – TRATTI SCHIZOIDI – SCHIZOTIPICI DI PERSONALITÀ

* Casi: *Vogliamo sapere come era Prima di ammalarsi*

* Controlli: *Vogliamo sapere come è*

1. Isolamento sociale

* *Quanto era socievole?*

* *Aveva molti amici?*

- Molti amici, non isolamento 1
- Amici casuali 2
- Moderatamente appartato, tende a fantasticare e ad avere fantasie eccessive, amicizie con persone più grandi/piccole 3
- Incapace di formare relazioni, nessun amico, isolamento 4

2. Affetto

* *Quanto era caloroso, affezionato?*

- Affettuoso 1
- Affettuoso con la famiglia, freddo e distaccato con gli estranei 2
- Difficilmente dimostra affetto 3
- Freddo e distaccato 4

3. Suspiciousness/Sensitivity

* *Si trovava a suo agio con la gente o a volte appariva sospettoso?*

* *Lo feriva essere criticato?*

Nè sospettoso nè ansioso 1

Occasionalmente sospettoso o sensibile alle critiche 2

Marcata ansia sociale, sospettoso e ipersensibile a critiche immaginarie 3

Tutte le caratteristiche di qui sopra, più la credenza che qualcuno voglia deliberatamente fargli del male 4

4. Contenuto del pensiero

* *ha mai espresso idee strane o insolite, o si è comportato stranamente?*

No 1

Meno di una volta al mese 2

Spesso 3

Quotidianamente 4

5. Linguaggio

* *I suoi discorsi erano strani, vaghi, difficili da seguire?*

* *Utilizzava strane parole o in un ordine strano?*

Normale 1

Meno di una volta al mese 2

Spesso 3

Quotidianamente deviante 4

(Deviante: digressivo, troppo elaborato, vago, circostanziale. Difficile da capirne il significato)

6. Comportamento antisociale (in gruppo)

* *ha mai: mentito, rubato, appiccato il fuoco, commesso violenza, usato droga, commesso atti vandalici, offese sessuali?*

No 1

Medio 2

Moderato (si lamentano i vicini, i professori, la polizia) 3

Severo e ripetuto (arrestato più di una volta ci si affida ad un'agenzia esterna) 4

7. Comportamento antisociale (solo)

NB. Dai un punteggio a quelli di cui sopra commessi da solo.

No 1

Medio 2

- Moderato (si lamentano i vicini, i professori, la polizia) 3
Severo e ripetuto (arrestato più di una volta ci si affida ad un'agenzia esterna) 4

8. Altro

** come lo descriveresti prima di ammalarsi?*

Come era il suo umore?

- Normale 1
Mediamente diverso 2
Moderatamente diverso 3
Severamente anormale 4