



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN  
PSICOLOGIA E NEUROSCIENZE  
CICLO XXVI

COORDINATORE Prof. RENATO CORRADETTI

***Eventi di vita stressanti, asse HPA e  
psicopatologia: un'indagine sugli antecedenti  
del disturbo psichiatrico***

Settore Scientifico Disciplinare M-PSI/08

**Dottorando**

Dott. (Lo Sauro Carolina)

**Tutore**

Prof. (Faravelli Carlo)

**Coordinatore**

Prof. (Corradetti Renato)

Anni 2011/2013

## **Indice**

### **Capitolo 1: Introduzione**

- 1.1 Fattori di rischio in psichiatria
- 1.2 Familiarità
- 1.3 Stile genitoriale
- 1.4 Temperamento
- 1.5 Eventi (stressanti) di vita
- 1.6 Stress e funzionamento dell'asse HPA
- 1.7 Interazioni reciproche tra vari fattori di rischio
- 1.8 Obiettivi

### **Capitolo 2: Metodo**

- 2.1 Protocollo di ricerca
  - 2.1.1 Strumenti
  - 2.1.2 Dosaggio del cortisolo salivare
- 2.2 Procedura di analisi dei dati

### **Capitolo 3: Risultati**

- 3.1 Confronto tra campione clinico e di controllo per le variabili socio-demografiche
- 3.2 Confronto tra campione clinico e di controllo per familiarità psichiatrica
- 3.3 Confronto tra campione clinico e di controllo per stile genitoriale
- 3.4 Confronto tra campione clinico e di controllo per eventi precoci
- 3.5 Confronto tra campione clinico e di controllo per temperamento
- 3.6 Confronto tra campione clinico e di controllo per livelli di cortisolo salivare
- 3.7 Confronti tra singoli gruppi diagnostici e controlli e tra pazienti appartenenti ai diversi gruppi diagnostici, per le variabili esaminate
- 3.8 Associazioni tra sintomi e variabili esaminate, nel campione clinico
- 3.9 Modelli di regressione
  - 3.9.1 Modello di regressione gerarchica con variabile dipendente: appartenenza al gruppo clinico o di controllo
  - 3.9.2 Modelli di regressione lineare per le variabili esaminate, nel gruppo clinico
  - 3.9.3 Modelli di regressione gerarchica con variabile dipendente: presenza/assenza di una specifica diagnosi, nel gruppo clinico

3.9.4 Modelli di regressione lineare delle variabili esaminate sulle scale sintomatologiche, nel gruppo clinico

3.10 Effetto dell'età dell'evento di perdita o di abuso sulla comparsa delle scale sintomatologiche

#### **Capitolo 4: Discussione**

4.1 Confronti fra gruppo clinico e di controllo

4.2 Associazioni tra fattori di rischio e sintomi

4.3 Modelli di regressione lineare

#### **Capitolo 5: Conclusioni e prospettive future**

#### **Bibliografia**

## **Capitolo 1: Introduzione**

### **1.1 Fattori di rischio in Psichiatria**

Nel corso degli anni la letteratura scientifica ha individuato e studiato un numero elevatissimo di fattori potenzialmente associati ai disturbi psichiatrici. Ad oggi, tuttavia, solo per pochi è stata dimostrata una relazione significativa con lo sviluppo di psicopatologia in età adulta e, oltretutto, nessuno di questi sembra essere un fattore di rischio specifico per un preciso disturbo.

La presenza di un familiare di primo grado affetto da patologia psichiatrica è sicuramente una variabile osservata spesso e nella maggior parte dei disturbi psichiatrici di Asse I (Burmeister, McInnis, & Zöllner, 2008). Possibili interpretazioni di questo dato si basano sia su una componente genetica che su una componente ambientale (Rutter, Moffitt, & Caspi, 2006).

A conferma del ruolo della genetica, studi su gemelli o su bambini adottati sono stati svolti per la maggior parte dei disturbi psichiatrici, come ad esempio il disturbo bipolare (Kieseppä, Partonen, Haukka, Kaprio, & Lönngqvist, 2004), la depressione maggiore (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000), i disturbi d'ansia (Hettema, Neale, & Kendler, 2001), i disturbi del comportamento alimentare (Klump, Kaye, & Strober, 2001), il disturbo ossessivo compulsivo (Van Grootheest, Cath, Beekman, & Boomsma, 2005), e la schizofrenia o altri disturbi psicotici (Jablensky & Kalaydjieva, 2003; Li, Sundquist, & Sundquist, 2007). Tuttavia, la presenza di alcuni polimorfismi genetici è stata più spesso associata a specifici endofenotipi di disturbi psichiatrici, piuttosto che a specifiche diagnosi (es. Burmeister et al, 2008), suggerendo l'utilità di una valutazione dimensionale/sintomatologica piuttosto che categoriale/diagnostica.

La componente ambientale, invece, è costituita dallo stile genitoriale con cui il paziente viene accudito e cresciuto. Ad esempio, nelle famiglie con un genitore depresso o ansioso, il bambino è più a rischio di sviluppare un disturbo di tipo internalizzante, come depressione o ansia o disturbi del comportamento alimentare (Kendler, Myers, & Prescott,

2000; Cumming & Davies 2002; Hammen & Rudolph 2003; Jacobi, Hayward, de Zwaan, Kraemer, & Agras, 2004; Bayer, Sanson & Hemphill, 2006). Per Hammen e Rudolph (2003), ciò sarebbe legato ad uno stile di parenting caratterizzato da una bassa sensibilità e da un livello elevato di rifiuto da parte del genitore, che potrebbe indurre il bambino ad interiorizzare una rappresentazione negativa di sé e degli altri. Queste rappresentazioni avrebbero in seguito un impatto negativo sulla regolazione emozionale e comportamentale del piccolo, che diventerebbe più vulnerabile allo sviluppo di una depressione, sia in modo diretto che attraverso il vissuto di relazioni interpersonali conflittuali, che ne aumentano il livello di stress e ne consolidano le rappresentazioni negative di sé e dell'ambiente circostante.

Eventi di perdita e di separazione da figure di riferimento importanti, oltre che di abuso (emotivo, fisico, sessuale), che si verificano in età infantile o comunque entro i primi 15 anni di vita, sono stati ampiamente studiati in letteratura e descritti come fattori di rischio per molteplici disturbi psichiatrici, come ad esempio disturbi dell'umore (Faravelli, Ambonetti, Pallanti, Sacchetti, Conte, & Vita, 1986), disturbi d'ansia (Bandelow, Spath, Tichauer, Brooks, Hajak, & Ruther, 2002), disturbo da stress post-traumatico (Zlotnick, Johnson, Kohn, Vicente, Rioseco, & Saldivia, 2008), disturbi del comportamento alimentare (De Groot & Rodin, 1999), schizofrenia (Read, van Os, Morrison, & Ross, 2005), disturbi di personalità (Goodman, New & Siever, 2004), disturbi da abuso di sostanze (Reed, Anthony & Breslau, 2007).

Tutti questi fattori contribuiscono all'attivazione della risposta allo stress, che può essere più o meno adeguata, a seconda del funzionamento dell'asse Ipotalamo Ipofisi Surrene [Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA)]. Un'alterazione a questo livello è stata ampiamente riportata in letteratura, a partire dai primi studi eseguiti sulla depressione maggiore, ma anche nel disturbo bipolare, nei disturbi del comportamento alimentare e nella schizofrenia (MacKenzie, Odontiadis, Le Melledo, Prior TI, Baker al, 2007; Lo Sauro, Ravalidi, Cabras, Faravelli & Ricca, 2008). Nel dettaglio, i dati più frequentemente osservati sono: iperattivazione dell'asse con ipercortisolemia, alterazione del ritmo circadiano del cortisolo,

ridotto feedback negativo serale e pertanto ridotta variazione giornaliera dei livelli di cortisolo, ipoattivazione dell'asse con bassi livelli di cortisolo.

Anche il temperamento è considerato un fattore di rischio per patologia psichiatrica (De Pauw & Mervielde, 2010). Ad esempio, una recente meta-analisi ha osservato che la dimensione dell'evitamento del danno (Harm Avoidance-HA) è indiscutibilmente associata con lo sviluppo di sintomi depressivi e alti livelli di HA sono comuni a molti disturbi psichiatrici (Kampman & Poutanen, 2011).

Questi sono solamente alcuni dei fattori di rischio documentati e discussi in letteratura e comunque nessuno di essi ha mostrato un grado di associazione diagnostica specifico. Le possibili spiegazioni sono:

1. Nel DSM IV (APA, 1994), avere i criteri per più di un disturbo è molto comune sia negli studi epidemiologici che in quelli eseguiti su campioni clinici, con la comorbidità che rappresenta la regola piuttosto che l'eccezione (Andrews, Slade, & Issakidis, 2002). Pertanto la capacità del DSM IV di individuare, tramite le diagnosi, dei gruppi realmente omogenei fra loro è seriamente discutibile (Maj, 2005).

2. Le interazioni tra i diversi fattori di rischio sono numerose e il loro effetto reciproco sulla psicopatologia, sia esso additivo o moltiplicativo, non è chiaro.

3. La presenza di un fattore di rischio aumenta la possibilità che vi siano anche altri fattori di rischio e questo a sua volta aumenta la vulnerabilità per altri disturbi.

Nei capitoli introduttivi, alcuni di questi fattori di rischio saranno affrontati e descritti. Una trattazione sistematica dell'argomento è al di là degli obiettivi della tesi e, pertanto, saranno riportati soltanto alcuni esempi di studi che, nel corso degli anni, hanno dato un sensibile contributo alla letteratura sull'argomento.

## 1.2 Familiarità

Per quanto non vi sia un accordo su come avvenga questa trasmissione intergenerazionale, sia i modelli teorici sia gli studi empirici tendono a ritenere che l'esposizione all'ansia e alla depressione dei genitori renda il bambino più vulnerabile allo sviluppo di problemi internalizzanti e che questa vulnerabilità venga trasmessa sia attraverso meccanismi genetici che ambientali. Ad esempio, i figli di madri con patologie ansiose hanno il doppio della probabilità di sviluppare un disturbo d'ansia prima dei 15 anni (McClure, Brennan, Hammen, & Le Brocque, 2001); l'essere esposti alla depressione di un genitore aumenta la probabilità di conflitti all'interno della relazione genitore/bambino e questi conflitti relazionali incrementano la probabilità che il bambino sviluppi una patologia di tipo internalizzante (Hammen & Rudolph, 2003).

Gli studi che permettono di valutare insieme o distintamente le due componenti sono:

- studi sulle famiglie di soggetti affetti, che permettono di esplorare quanto un disturbo sia maggiormente presente nell'ambito familiare rispetto al contesto extra-familiare. Tuttavia, questi studi non consentono di approfondire se l'aggregazione familiare sia dovuta alla componente ambientale o a quella genetica.

- studi sui gemelli, che confrontano la diversa incidenza del disturbo tra gemelli monozigoti e fratelli o gemelli dizigoti, analizzando più nello specifico il contributo genetico della familiarità.

- studi su soggetti adottati, che esaminano la componente ambientale, che si estrinseca nella famiglia adottiva, e quella genetica, osservabile nella famiglia di origine.

In letteratura, gli studi sui gemelli confermano la presenza di una base genetica nel disturbo bipolare, nella schizofrenia (e nelle psicosi in generale), nell'anoressia e bulimia nervosa e nella depressione. Anche per i disturbi d'ansia, un terzo dell'ereditabilità sembra dovuto a fattori genetici, mentre per il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) le evidenze sono minori e più deboli (Shih, Belmonte, & Zandi, 2004; Uher, 2009). Tuttavia, i genitori di pazienti

con DOC presentano un profile temperamentale associate al DOC e spesso rispettano i criteri di un disturbo ossessivo compulsivo di personalità (Calvo, Lázaro, Castro-Fornieles, Font, Moreno, & Toro, 2009).

Tuttavia, i dati circa l'ereditabilità variano tra i diversi studi e tra le diverse patologie psichiatriche. Le ipotesi avanzate per spiegare questa variabilità sono: la frequente comorbidità tra le diagnosi; la presenza di un continuum psicopatologico tra le varie diagnosi; la presenza di altri fattori che, interagendo con i geni, modificano la vulnerabilità e la possibilità di esordio della psicopatologia.

A conferma di queste ipotesi, alcuni autori hanno osservato che la vulnerabilità genetica può essere condivisa tra disturbi. Ad esempio questo è stato documentato per schizofrenia e disturbo bipolare, per disturbo bipolare depressione unipolare, per depressione unipolare e disturbo d'ansia generalizzata (DAG) (Shih et al, 2004; Uher, 2009).

Vi è poi l'aspetto cruciale della risposta individuale e soggettiva all'ambiente, che è legata sia al substrato biologico che a quello ambientale e sociale: se da un lato vi è il controllo genetico della sensibilità all'ambiente e dell'esposizione individuale all'ambiente (Kendler et al, 2000), dall'altro l'individuo processa attivamente le sue esperienze, a volte scegliendole e modificandole, e sicuramente essendone modificato. Leigh (2009) sostiene un modello per cui i geni interagiscono con le esperienze stressanti precoci o con lo stile parentale, determinando uno stato mentale che può causare la comparsa di sintomi o di pattern comportamentali maladattativi.

Tuttavia, l'ipotesi più avvalorata è che la componente genetica crei una vulnerabilità a più disturbi psichiatrici, ed eventi di vita successivi inducano l'esordio di un determinato disturbo (Lau & Eley, 2004). Ad esempio, uno studio condotto su un ampio campione di maschi seguiti dalla nascita all'età adulta ha osservato un significativo effetto geniXambiente sulla comparsa di comportamenti antisociali, solo in quei soggetti che presentavano un determinato polimorfismo genetico del gene della monoaminoossidasi A (MAOA) e che



avevano subito un maltrattamento (fisico o emotivo) nell'infanzia (Caspi et al, 2002). Successivamente, un'altra interazione tra uno specifico polimorfismo per il gene per il trasportatore della serotonina (5-HT) ed eventi di vita stressanti nei 5 anni precedenti l'esordio del disturbo è stata documentata in relazione alla comparsa di sintomi depressivi (Caspi et al, 2003).

In conclusione, sembra che la familiarità per patologia psichiatrica sia da attribuire alla presenza di geni, che creano una vulnerabilità intesa come un fattore di rischio dimensionale, piuttosto che per uno specifico disturbo, e che alcuni effetti genetici siano dipendenti dalla correlazione e dall'interazione geni-ambiente (Rutter et al, 1997; Leigh, 2009; Uher, 2009).

### **1.3 Stile genitoriale**

Lo stile genitoriale è definito come l'insieme degli atteggiamenti verso il bambino, che crea un clima emotivo nel quale i comportamenti dei genitori (siano essi specifici e diretti alla genitorialità, o meno, come la gestualità, il tono di voce, l'espressione delle emozioni) si esprimono. Visto che la famiglia è responsabile della cura del bambino, una famiglia caratterizzata da freddezza, conflittualità e mancanza di cure può compromettere la salute fisica e mentale del bambino.

Per comprendere la possibile traiettoria di sviluppo del bambino bisogna tener conto della bidirezionalità della relazione genitore/figlio, in cui non solo le caratteristiche del genitore, ma anche quelle del figlio concorrono a generare possibili quadri patologici. Inoltre, il concetto di multifinalità suggerisce che differenti profili di sviluppo si generano da un medesimo punto di partenza, e dipendono dall'interazione tra le caratteristiche individuali del bambino e il suo contesto familiare e ambientale. Così, per esempio, un ragazzo che cresce accanto ad un genitore affetto da patologia ansiosa, può sviluppare a sua volta un quadro ansioso in adolescenza, mentre suo fratello, esposto allo stesso ambiente, può non presentare alcuna patologia. È vero anche che uno stesso profilo di sviluppo patologico può prendere

avvio da differenti situazioni di rischio, che lo stesso esito evolutivo può cioè essere raggiunto seguendo traiettorie evolutive diverse (equifinalità). Così abbiamo bambini che sviluppano una patologia ansiosa o depressiva senza che si possano ravvisare nel loro ambiente familiare e sociale alcun fattore di rischio (Piché & Bergeron, 2008).

Altri elementi che influiscono sul modo di essere genitori sono per esempio: la relazione tra lo stile di attaccamento creato come genitori e quello sperimentato come figlio; la trasmissione tra le generazioni di stili, miti, valori, ma anche di abusi e traumi, quindi la propria storia passata e la sua rappresentazione; la sensibilità e l'attenzione ai bisogni del figlio; la creazione di un ambiente familiare sicuro, fornire la "base sicura"; lo stile educativo sperimentato come figli.

E' chiaro quindi che ai genitori sono riconosciute molteplici "funzioni" e "competenze" personali, relazionali e sociali, e che non è facile stabilire i criteri secondo cui valutare la "bontà" di un genitore.

Parker suggerisce che il legame genitore-figlio può essere definito da due dimensioni: "cura" che riguarda gli atteggiamenti genitoriali che vanno dal polo della freddezza a quello dell'affettività, e "iperprotezione" che si riferisce agli atteggiamenti genitoriali che vanno dal polo del controllo a quello dell'autonomia. Parker ritiene che uno stile ottimale sia caratterizzato da alta cura e bassa iperprotezione, mentre uno stile distorto è caratterizzato da alta cura e alta iperprotezione, oppure da bassa cura e bassa protezione, o da bassa cura e alta iperprotezione (Parker, Tupling, & Brown, 1979).

Il primo strumento utilizzato per valutare lo stile genitoriale è stato il *Parental Bonding Instrument (PBI)*, Parker et al, 1979). Esso valuta retrospettivamente le caratteristiche del legame genitoriale, prendendo in considerazione le due dimensioni sopracitate: la prima, quella dell'accudimento (*Care*) che va da un estremo di grande calore ed empatia ad un estremo di freddezza e indifferenza; la seconda quella dell'iperprotettività (*Overprotection*), che va da atteggiamenti di controllo, di repressione,

d'intrusività, di prevenzione del comportamento indipendente da una parte, fino alla promozione dell'autonomia dall'altra. Il PBI è un questionario composto da 50 items, che valutano le percezioni di un soggetto di età superiore ai 16 anni, relative al legame di attaccamento con ciascun genitore durante l'infanzia. Le due scale che compongono il questionario sono: a) la dimensione "cura" (*Care*) (12 items), che si riferisce a gli elementi affettivi della relazione con il genitore (affettuosità, calore, empatia da una parte, e freddezza, indifferenza, incomprendimento, negligenza dall'altra); b) la dimensione "iperprotezione" (*Overprotection*) (13 items), che si riferisce da un lato al controllo, all'intrusione, all'eccessivo contatto e all'inibizione del comportamento autonomo, e dall'altro alla stimolazione dell'indipendenza e dell'esplorazione.

Dal PBI è stato poi sviluppato il questionario autosomministrato *Measure Of Parental Style* (Parker, Roussos, Hadzi-Pavlovic, Mitchell, Wilhelm, & Austin, 1997), più breve e che valuta, oltre alle dimensioni *cura* e *protezione*, anche se si siano verificate condotte di abuso fisico, sessuale o verbale nei confronti del figlio (nonostante sia difficile determinare quando un comportamento da protettivo o controllante, diventi chiaramente abusante). La MOPS è costituita da 30 items e comprende tre scale che si riferiscono alle dimensioni genitoriali indifferenza/"*Indifference*", iperprotezione/"*Overprotection*" e abuso/"*Abuse*", riferite ai primi 16 anni di vita. Parker et al (1997) rileva che i genitori valutati come indifferenti sono più frequentemente anche abusanti rispetto ai genitori percepiti come ipercontrollanti.

I rapporti tra stile genitoriale e psicopatologia sono stati studiati a lungo e in maniera più o meno transnosografica.

Alcuni Autori hanno osservato una modesta associazione tra alcuni disturbi psichiatrici (depressione maggiore, fobie, DAG, disturbo di panico, disturbi del comportamento alimentare-DCA- e abuso di sostanze) e stili parentali di freddezza e autoritarità (es. Kendler et al, 2000; Jacobi et al, 2004).

L'US National Comorbidity Survey, condotto su 5877 soggetti, ha trovato che la mancanza di cure, in particolare materne, è più frequentemente associata con lo sviluppo di psicopatologia in età adulta, e tale effetto sembra generalmente non specifico per diagnosi (Enns, Cox, & Clara, 2002). Nello specifico, uno stile parentale materno ipercontrollante è stato associato a disturbi internalizzanti, mentre uno stile materno ostile è stato associato a disturbi esternalizzanti (Morris, Silk, Steinberg, Sessa, Avenevoli, & Essex, 2002).

Bayer et al (2006) rilevano che fattori, quali la modalità di parenting caratterizzate da ipercoinvolgimento/iperprotezione o da basso impegno, depressione o ansia genitoriale e stress familiari, sono buoni predittori della presenza di difficoltà internalizzanti nei bambini di due e quattro anni. Infatti, nelle famiglie con un genitore depresso o ansioso, il bambino è più a rischio di sviluppare un disturbo di tipo internalizzante, come depressione o ansia (Cumming & Davies 2002; Hammen & Rudolph 2003). Per Hammen e Rudolph (2003), il minore che vive con un genitore depresso è esposto ad uno stile di parenting caratterizzato da una bassa sensibilità e da un livello elevato di rifiuto da parte del genitore e questo potrebbe portarlo ad interiorizzare una rappresentazione negativa di sé e degli altri. Queste rappresentazioni avrebbero in seguito un impatto negativo sulla regolazione emozionale e comportamentale del bambino, portandolo allo sviluppo di una depressione sia in modo diretto, che attraverso il vissuto di relazioni interpersonali conflittuali, che ne aumentano il livello di stress e ne consolidano le rappresentazioni negative di sé e dell'ambiente circostante.

Basse cure e/o alto ipercontrollo sono stati riferiti da pazienti depressi (Parker & Hadzi-Pavlovic, 1992; Mackinnon, Henderson, & Andrews, 1993). Parker parlava di uno stile parentale del tipo "controllo anaffettivo", caratterizzato da freddezza e controllo, che poteva predisporre allo sviluppo di depressione. Irons, Gilbert, Baldwin, Baccus, & Palmer (2006) ha suggerito che il passaggio da uno stile parentale rifiutante o iperprotettivo alla comparsa di sintomatologia depressiva sia mediato dall'auto-criticismo, mentre uno stile genitoriale caldo e accogliente appare protettivo rispetto alla depressione, in quanto mediato dall'auto-

rassicurazione. A conferma di ciò, Parker et al (1997) ha osservato madri maggiormente abusanti nei pazienti affetti da depressione.

Al contrario, lo stesso autore non riscontra elevate condotte di abuso nei genitori di pazienti con disturbi d'ansia (Parker et al, 1997). Tuttavia, soggetti con disturbo di panico descrivono i genitori come più costrittivi/iperprotettivi e meno accudenti o affettuosi rispetto a controlli sani (Faravelli, Panichi, Pallanti, Paterniti, Grecu, & Rivelli, 1991; Bandelow et al, 2002). Minori cure, maggiore neglect e rifiuto da parte della madre è stato osservato anche nei soggetti con DAG (Cassidy, Lichtenstein-Phelps, Sibrava, Thomas Jr, Borkovec, 2009).

Tra i DCA, le pazienti anoressiche riferiscono meno cure materne e paterne rispetto ai controlli (Swanson et al, 2010), mentre i dati circa la presenza di ipercontrollo/iperprotezione, materna o paterna, sono discordanti (Rhodes & Kroger, 1992; Sordelli, Fossati, Devoti, & La Viola, 1996; Jáuregui Lobera, Bolaños Ríos, & Garrido Casals, 2011). Tuttavia, anche il neglect è riportato dalle pazienti e sembra maggiormente implicato in sintomi quali la spinta alla magrezza, l'insoddisfazione per il corpo e i comportamenti bulimici (Jáuregui Lobera et al, 2011).

Nelle famiglie dei soggetti con BED sono stati descritti alti livelli di criticismo relativamente a peso, aspetto fisico e alimentazione, bassa empatia e inadeguato coinvolgimento genitoriale e le madri avevano un atteggiamento iperprotettivo (Striegel-Moore, Fairburn, Wilfley, Pike, Dohm, & Kraemer, 2005; Ricca, Castellini, & Faravelli, 2009). Si è riscontrata anche maggiore incidenza di abuso di alcol da parte dei genitori (Striegel-Moore et al, 2005; Ricca et al, 2009).

Soggetti schizofrenici sembrano descrivere i loro genitori come più indifferenti e iperprotettivi rispetto a quanto riferito dalla popolazione generale (Willinger, Heiden, Meszaros, Formann, & Aschauer, 2002).

Tuttavia, gli stili di parenting non sembrano essere correlati a specifiche e dirette influenze sullo sviluppo del bambino, mentre è manifesto come essi giochino un ruolo

rilevante nel complesso quadro di interazioni fra le variabili associate allo sviluppo di patologie internalizzanti nell'infanzia (come ansia, depressione, inibizione temperamentale, ritiro sociale e attaccamento insicuro, temperamento, eventi di vita avversi nell'infanzia) (Rapee, 1997; Irons et al, 2006). Ad esempio, Parker et al (1997) ha osservato che soggetti depressi che presentano una comorbidità di disturbo di panico o fobia sociale hanno un punteggio più alto alla MOPS nella sottoscala iperprotezione/ipерcontrollo, rispetto ai soggetti privi di comorbidità ansiosa.

#### **1.4 Temperamento**

Il termine "temperamento" si riferisce alle attitudini endogene di pensiero, emozioni e comportamento, che emergono nell'infanzia, sono geneticamente influenzate e si mantengono durante il resto della vita.

La personalità individuale e quindi il temperamento hanno radici profonde in un insieme di disposizioni comportamentali presenti sin dalla nascita, le cui caratteristiche impostano le differenze individuali nella risposta all'ambiente e riflettono una variabilità biologica.

Recentemente, il concetto di temperamento è stato riproposto in vari contesti e da autori di formazione diversa. La maggior parte dei ricercatori concorda nel definirlo come un insieme di tratti che correlano tra di loro piuttosto che come unico tratto.

Secondo Allport (1937) il temperamento ha una base costituzionale, che include e definisce prevalentemente gli aspetti emotivi della personalità e riguarda particolari modalità comportamentali, osservabili nelle risposte individuali alle stimolazioni ambientali (susceptibilità, forza, velocità della risposta).

Secondo Jan Strelau (1983), nella sua Teoria Regolativa del Temperamento (RTT: *Regulative Theory of Temperament*), il temperamento coincide con una serie di caratteristiche relativamente stabili dell'organismo e determinate biologicamente da meccanismi fisiologici

innati. Tuttavia, fattori ambientali (fisici, sociali e culturali) possono provocare dei cambiamenti nei meccanismi fisiologici, che determinano i tratti temperamentali individuali, soprattutto in situazioni estreme, come la continua sovra stimolazione o la prolungata deprivazione.

Anche nella definizione di Buss e Plomin (1984) il temperamento si identifica come un insieme di tratti di personalità relativamente stabili, geneticamente determinati e che si manifestano precocemente nella vita.

Goldsmith e Campos (1980) definiscono il temperamento come differenze individuali nell'espressione delle emozioni primarie e non include fattori cognitivi o percettivi.

Thomas e Chess (1977) considerano il temperamento, alla stregua dello stile comportamentale, come un attributo psicologico che media l'interazione uomo-ambiente: tra temperamento e ambiente vi sarebbe infatti una reciproca influenza. In particolare, gli studi sull'infanzia hanno progressivamente messo in luce come le manifestazioni delle caratteristiche temperamentali del bambino siano fin dall'inizio plasmate e modulate dall'interazione e dai processi di reciproca regolazione tra il bambino e la figura accudente. Infatti, i figli di madri depresse tendono ad imitare le loro attitudini e i comportamenti irritabili e depressi, modificando negativamente la relazione con i genitori e con il contesto sociale (Elgar, McGrath, Waschbusch, Stewart, & Curtis, 2004; Rutter et al, 2006).

Anche lo psicologo clinico inglese Hans Eysenck (1916-1997) ha ipotizzato un modello temperamentale e personologico in cui le componenti biogenetiche si integrano con dimensioni legate a fattori sociali ed emotivi (introversione-estroversione, nevroticismo e psicoticismo).

Infine, Cloninger (1987) ha proposto un modello di integrazione tra i modelli psicologici, biologici e ambientali relativi allo sviluppo del temperamento e del carattere. Tale modello considera la personalità come il risultato di un'integrazione tra aspetti ereditari e neurobiologici più stabili nel tempo (temperamento) ed aspetti relativi all'apprendimento

socio-culturale (carattere). Cloninger definisce il *temperamento* come una disposizione comportamentale presente fin dalla nascita, quindi con un substrato genetico-costituzionale, le cui caratteristiche definiscono le differenze individuali nella risposta all'ambiente, riflettendo una variabilità biologica (Cloninger, 1987; Rutter, 1987; Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993). Il *carattere*, invece, è inteso come una configurazione individuale, che matura nell'età adulta, basata sull'apprendimento per insight di intuizioni e concetti, attraverso la capacità di comprendere le relazioni tra gli eventi e riorganizzando concettualmente le percezioni e l'esperienza sul proprio conto, sulle altre persone e sugli altri oggetti. Quindi in questo modello, le dimensioni temperamentali costituiscono la risposta automatica e l'impulso emozionale che si pensa siano ereditari, mentre i tratti caratteriali riflettono le differenze individuali legate alla consapevolezza di se stessi e alla propria costruzione cognitiva, che si sviluppano attraverso le esperienze di apprendimento e le influenze ambientali.

Il modello di Cloninger (Cloninger, Przybeck, Svrakic, & Wetzel, 1994) si snoda su quattro dimensioni di temperamento e tre dimensioni di carattere, ciascuna con una forte correlazione con l'attività del sistema monoaminergico.

Le quattro scale del temperamento sono:

- *Novelty Seeking - NS* (o ricerca della novità), cioè la tendenza a rispondere con attivazione alla novità o ad alcuni stimoli di gratificazione,
- *Harm Avoidance - HA* (o evitamento del danno), cioè la tendenza a rispondere intensamente a stimoli avversi,
- *Reward Dependence - RD* (o dipendenza dalla ricompensa), cioè la tendenza a rispondere intensamente a segnali di ricerca della ricompensa e a mantenere comportamenti associati ad essa.



Ognuna di queste dimensioni riflette l'attività di tre sistemi cerebrali che regolano, rispettivamente, il comportamento di attivazione, di evitamento e di mantenimento e che sono l'espressione dell'attività dopaminergica, serotoninergica e noradrenergica.

- *Persistence - P* ( o persistenza).

In base a questo modello, uno stesso stimolo ambientale può determinare differenti risposte emotive attraverso l'attivazione di dimensioni temperamentali multiple. Ciò implica che il temperamento coinvolge l'integrazione di spinte emotive multiple che possono essere conflittuali o sinergiche.

Le tre scale del carattere sono:

- *Self Directedness - SD* (o autodirezionalità), che misura tratti che riguardano l'individuo e la sua determinazione,
- *Cooperativeness - C* (o cooperatività), che valuta l'adattamento sociale,
- *Self Transcendence - ST* (o autotrascendenza).

Le dimensioni del carattere si sviluppano secondo una modalità a gradini, dall'infanzia fino alla tarda età adulta. I tempi e i tassi di transizione tra i livelli evolutivi sono funzioni non lineari delle configurazioni temperamentali, dell'educazione socio-culturale e di eventi di vita casuali antecedenti.

In base a questo modello, circa il 50% della personalità può essere attribuito al temperamento, fortemente influenzato da variabili genetiche, e il restante 50% al carattere, ampiamente determinato da variabili ambientali.

Nell'ottica del modello a sette fattori di Cloninger, sia il temperamento che il carattere sono costrutti multidimensionali. Ciascuna dimensione è eziologicamente distinta, ma in interazione funzionale con le altre.

Questo sistema interattivo ha la proprietà di auto-organizzarsi e auto-regolarsi come risultato delle dinamiche collettive tra i processi dei suoi vari componenti. I cambiamenti, in questo caso, non si autoorganizzeranno come conseguenza del solo assetto temperamentale,

ma saranno il risultato di pressioni esterne, eventi casuali, o di una ricerca auto-direzionata di obiettivi che soddisfino i bisogni emotivi del soggetto.

In sintesi, quindi, il modello di Cloninger descrive lo sviluppo della personalità come un sistema adattivo complesso con dinamiche non lineari.

Per quanto concerne la relazione con la psicopatologia, numerosi studi hanno ipotizzato un modello di vulnerabilità/patoplastico, tale per cui il temperamento aumenta la probabilità di sviluppare una determinata psicopatologia, o ne modifica il decorso o la gravità (Clark, Watson, & Mineka S, 1994).

Numerosi studi hanno valutato le dimensioni temperamentali in pazienti depressi e hanno osservato che questi presentano alti livelli di Harm Avoidance (Pelissolo & Corruble, 2002), anche in fase di remissione. Lara, Pinto, Akiskal, & Akiskal (2006) ipotizzano che una bassa HA all'inizio possa essere protettiva per la depressione, ma può indurre a comportamenti che producono situazioni stressanti, che a loro volta influenzano l'umore e l'autostima.

Infine, bassi livelli di SD potrebbero essere predittivi di comportamenti suicidari in pazienti depressi (Pelissolo & Corruble, 2002).

Altri studi hanno osservato elevate livelli di HA in tutti i disturbi dell'umore, unipolari e bipolari, e alti livelli di ST solo nei bipolari (es. Harley, Wells, Frampton, & Joyce, 2011). Questo ha spinto Harley et al (2011) ad ipotizzare che alti livelli di HA predispongono alla comparsa di disturbi affettivi, ma che solo in presenza di altri fattori moderatori, genetici o altro (es. alti livelli di ST), si possa andare incontro all'espressione di un disturbo bipolare.

Janowsky, Morteo, Hong, & Howe (1999) riportano NS più alta nei bipolari rispetto ai depressi unipolari e Osher, Lefkifker, & Kotler(1999) osservano bassa P nei bipolari.

Un tratto temperamentale comune a tutti i disturbi d'ansia è l'inibizione temperamentale (HA), che ha alta aggregazione familiare, anche su base genetica, e ha come correlato neurobiologico l'attivazione dell'asse HPA (Smoller, Gardner-Schuster, & Covino,

2008). In soggetti con panico o altri disturbi d'ansia, è stata trovata una forte associazione tra i sintomi di ansia e alti livelli di HA e bassi livelli di SD (Mochcovitch, Nardi, & Cardoso, 2012).

Alta HA è stata osservata in pazienti affetti da fobia sociale, DOC, disturbo di panico e GAD; mentre basso NS è stato riportato nella fobia sociale e nel DOC (Lara et al, 2006).

Soggetti con fobia sociale, inoltre, rispetto ai controlli, hanno mostrato punteggi significativamente più bassi anche nelle dimensioni P, SD, C e ST (Marteinsdottir, Tillfors, Furmark, Anderberg, & Ekselius, 2003).

Pazienti con DOC hanno mostrato alti livelli di HA e bassa SD, RD e C, rispetto ai controlli; inoltre sembra che bassi livelli di SD e C siano correlate con la maggiore gravità dei sintomi ossessivo-compulsivi misurati alla Y-BOCS (Kim, Kang, & Kim, 2009).

Alti livelli di HA e bassi livelli di SD e C sono stati osservati anche in pazienti con DCA (Fassino, Abbate-Daga, Amianto, Leombruni, Boggio, & Rovera, 2002; Klump et al, 2004). Inoltre, Bulimia nervosa e Anoressia nervosa binge/purging sono state associate con alta NS (e.g., Lara et al, 2006; Krug et al., 2009), mentre alta HA è stata associata ad Anoressia nervosa (Lara et al, 2006).

Pazienti psicotici hanno mostrato maggiori livelli di HA e più bassa RD rispetto a controlli sani (Herrán, Sierra-Biddle, Cuesta, Sandoya, & Vázquez-Barquero, 2006). Hansson, Eklund, & Bengtsson-Tops (2001) hanno osservato che alti livelli di SD sono importanti per la qualità della vita in pazienti con schizofrenia. Infine, alcuni autori hanno osservato che i sintomi negativi e la disorganizzazione sono associati alla HA e al NS, mentre i sintomi positivi sono più associati alla SD e alla ST (Guillem, Bicu, Semkovska, & Debrulle, 2002; Hori et al 2008). Poutska et al (2010) e Hori et al (2008), invece, hanno osservato una relazione negativa tra RD, P e C e sintomi negativi nei pazienti schizofrenici.

Infine, alti livelli di NS e bassi livelli di HA sono stati osservati in alcuni disturbi da abuso o dipendenza da sostanze e alta NS è stata riportata nell'abuso di alcol e sostanze, nel PTSD e nei disturbi da discontrollo degli impulsi (Lara et al, 2006).

Quindi, se il temperamento mostra un alto livello di associazione con le diagnosi e i sintomi psichiatrici, tuttavia non emerge nessuna correlazione specifica per un preciso disturbo. Sembra invece che queste dimensioni siano variamente distribuite in maniera transnosografica, suggerendo la necessità di un approccio più complesso e ampio, come potrebbe essere quello di spettro o dimensionale.

### **1.5 Eventi (stressanti) di vita**

I termini “eventi di vita” o “eventi stressanti” sono tendenzialmente utilizzati come sinonimi per indicare quegli avvenimenti occorsi nella vita di un individuo, oggettivamente identificabili, delimitabili e circoscritti nel tempo, con il potere di modificare in modo variabile, ma sostanziale l’assetto di vita della persona, richiedendo un significativo sforzo di adattamento alla nuova situazione (Biondi & Brunetti, 1988).

È possibile differenziare gli eventi stressanti in: eventi consueti e quotidiani, eventi relativamente rari ma presenti nella vita di ognuno (es. lutti; matrimonio; divorzio), eventi eccezionali (es. catastrofi), ed eventi particolari (es. stupro, rapina).

Da sempre gli studi clinici hanno messo in relazione i fenomeni psichici patologici con l’evenienza di eventi esterni. Questo argomento è stato studiato secondo due ottiche: da una parte si è cercato di valutare i possibili effetti degli eventi stressanti sulla psiche; dall’altra parte si è posto l’accento sulla percezione individuale dell’evento. È una comune osservazione infatti, che, a parità di evento stressante, la quota di disagio o sofferenza riferita, sia molto variabile in soggetti diversi. Un evento non è mai stressante di per sé, ma è sempre il modo in cui un potenziale stressor è percepito e il significato che ad esso viene attribuito dall’individuo, che determina se questo sarà vissuto come stressante o meno. In merito, la letteratura ha cercato di individuare alcune caratteristiche peculiari degli stressor, in base alle quali è possibile distinguere eventi percepiti come più o meno stressanti. Tuttavia, a fronte alla credenza comune che gli eventi negativi mostrano una relazione più forte con il distress

psicologico e i sintomi fisici, rispetto a quelli positivi (Sarason, Johnson, & Siegal, 1978), in letteratura è presente un'osservazione contraria, secondo la quale per le persone con un'immagine di sé negativa, effetti avversi sulla salute sono determinati dagli eventi positivi piuttosto che da quelli negativi; mentre per le persone con alta autostima, gli eventi positivi sono associati ad una salute migliore (Brown & McGill, 1989). Questo porterebbe, per esempio, a pensare che eventi stressanti negativi possano avere implicazioni negative sul concetto di sé, comportando una perdita di autostima, solo nei soggetti che partono da una buona immagine di sé.

Un aspetto che è stato molto studiato è la controllabilità di un potenziale evento, ed è stato riportato che gli eventi non controllabili o imprevedibili sono (e sono percepiti come) più stressanti, rispetto a quelli controllabili o prevedibili (Thompson, 1981). Altro fattore che sembra incidere sulla percezione degli eventi come stressanti, è l'ambiguità dell'evento, descritta da Billings e Moss (1984), secondo cui eventi ambigui sono percepiti come più stressanti rispetto ad eventi definiti, poiché quando un potenziale stressor è ambiguo, il soggetto percepisce una minore capacità di agire per modularlo, in quanto le proprie risorse sono impiegate primariamente nella comprensione dello stressor. Al contrario, eventi ben caratterizzati permettono di superare una prima fase di definizione della problematica e indirizzare le proprie risorse nella ricerca di possibili soluzioni.

Infine, è stato riportato che è probabile percepire gli eventi come maggiormente stressanti se questi incidono su aspetti centrali della propria vita, rispetto a quelli periferici (Swindle & Moos, 1992). Ad esempio, Hammen e collaboratori (1985) affermano che solo per le donne con tratti di personalità dipendenti, eventi negativi che colpiscono le relazioni personali sono i maggiori predittori di depressione. Donne con altri assetti temperamentali, infatti, non sembrano mostrare lo stesso grado di sensibilità a tale tipologia di eventi.

Nonostante tutte queste distinzioni, è possibile comunque affermare che eventi di vita negativi, incontrollabili, ambigui, concernenti aspetti centrali della propria vita, sono

solitamente percepiti come più stressanti rispetto agli eventi positivi, controllabili, chiari, gestibili, o che gravano su aspetti periferici.

Pur tenendo sempre presente il significato specifico che ogni persona attribuisce a un evento in base alla propria esperienza e al proprio background socio-culturale, è possibile però individuare dei criteri oggettivi per stabilire un peso che sia affidabile per pressoché la totalità delle persone (la morte di un figlio ha sicuramente un peso maggiore rispetto al cambiamento di residenza). Faravelli (1985), riferendosi ai disturbi psicotici, ha riportato che il significato individuale di un evento di vita deriva dalla somma di una quota di significato personale, riferito a quell'individuo "qui e ora" e pertanto irripetibile, con una quota di significato di gruppo comune a ogni persona. Quest'ultimo rappresenterebbe la porzione di significato che un individuo ha in comune con le altre persone dello stesso background socio-culturale (pari circa ai 2/3 del significato totale). Tendenzialmente vi è una buona sovrapposizione tra il significato individuale e il significato di gruppo nei soggetti sani, mentre tale concordanza è minore nei pazienti con disturbi psichiatrici, in cui la quota di significato comune si riduce significativamente (Faravelli, 1985).

Un altro aspetto importante è lo stress psicologico indotto dalla reazione individuale legata alla valutazione cognitiva dello stimolo. Secondo il modello di Lazarus e Folkman (1984), quando un individuo si confronta con un ambiente nuovo o in cambiamento, si avviano due distinte forme di valutazione (appraisal): la valutazione primaria, per determinare il significato dell'evento (percepito come positivo, neutrale o negativo in base alle sue conseguenze), e nello stesso tempo la valutazione secondaria, in cui la persona valuta le proprie risorse e capacità (strategie di coping) per far fronte allo stimolo stressante. Secondo gli autori quindi, l'esperienza soggettiva dello stress deriva dall'equilibrio tra i processi di valutazione primaria e secondaria. In altre parole, l'evento sarà tanto più stressante, quanto più l'individuo si percepisce inadeguato e incapace di fronteggiarlo. Tali dati suggeriscono che la reazione abnorme all'evento potrebbe trovare la sua giustificazione oltre che nel carico di eventi

traumatici che eccede la soglia di tolleranza dell'individuo, anche nelle elaborazioni intrapsichiche particolari, che attribuiscono all'evento significati del tutto personali.

Oltre a ciò, acquisisce grande importanza anche il periodo di vita in cui gli eventi stressanti si verificano. Infatti si parla di eventi di vita precoci (*early life events*) ed eventi di vita recenti (*recent life events*). Gli eventi di vita precoci sono quelli che intervengono nei primi 15 anni di vita, durante i quali il sistema nervoso centrale è molto plastico (periodo durante il quale si formano la maggior parte delle connessioni sinaptiche) e quindi maggiormente influenzabile dalle alterazioni neurobiologiche conseguenti alla risposta allo stress (ovvero dell'asse HPA). Questi eventi pertanto, sono tendenzialmente considerati elementi di predisposizione, di vulnerabilità di tipo psicologico, per l'età adulta. Al contrario, gli eventi recenti sono considerati veri e propri fattori scatenanti che occorrono tipicamente in epoca adulta, nei 6-12 mesi precedenti l'episodio di malattia (Brown, 1974; Paykel, Prusoff, & Uhlenhuth, 1971).

In questo lavoro ci concentreremo sugli eventi precoci, come fattori di rischio immediatamente interagenti con lo stile genitoriale e con il temperamento del soggetto, che possono predisporre allo sviluppo di psicopatologia in età adulta.

Un altro elemento da valutare per classificare gli eventi è la gravità, che tuttavia difficilmente si presta a un'argomentazione generale, poiché differisce in base ai metodi utilizzati per la raccolta degli eventi di vita e alla valutazione, sostanzialmente soggettiva, degli sperimentatori.

Tutte le considerazioni fatte fino a questo momento indicano come qualsiasi valutazione degli eventi di vita non possa prescindere da aspetti soggettivi. La registrazione degli eventi da parte dei ricercatori deve essere sempre fatta secondo una logica di buon senso, pur seguendo delle regole che possano standardizzare il più possibile le modalità di raccolta.

Come conseguenza di quanto fin qui riportato, nella valutazione degli eventi di vita, l'intervista rappresenta lo strumento basilare ed essenziale per la raccolta dei dati corrispettivi. Per studiare il ruolo degli eventi di vita nella psicopatologia bisogna quindi considerare alcuni accorgimenti metodologici, tenendo conto che la maggior parte degli studi sugli eventi di vita sono retrospettivi, per cui si basano sul ricordo del soggetto che può essere falsato da problemi di memoria, dovuti alla sintomatologia patologica o da un "search of meaning" (Brown & Harris, 1978), ovvero la ricerca di un legame causa-effetto tra evento e malattia. Inoltre, per poter ipotizzare un'associazione di tipo causale tra eventi e psicopatologia, è necessario che l'esposizione agli eventi preceda temporalmente l'episodio. Questo implica la necessità di datare con precisione l'evento, per evitare di accettare come causa di un disturbo, eventi che in realtà sono conseguenze dell'alterazione dello stato psichico. Deve essere inoltre considerata la difficoltà nel riuscire a definire con precisione l'insorgenza di un episodio di malattia, il quale, presente in forma subclinica, potrebbe indurre proprio quegli eventi, che il soggetto ritiene causa del disturbo. Infine, dovrebbe essere sempre valutato che i soggetti con patologia psichica possono essere "stress-prone", cioè inclini a causare eventi stressanti.

Molti studi hanno valutato il rapporto tra eventi di vita precoci e psicopatologia. Kessler, Davis, & Kendler (1997) hanno osservato che il divorzio e l'abuso sessuale, rispettivamente tra gli eventi di perdita e di abuso, sono i predittori più forti di psicopatologia e che eventi di perdita sono più predittivi di disturbi dell'umore che di ansia. Egli sostiene che nessun evento è specifico per una diagnosi, ma i disturbi dell'umore e di abuso di sostanze sono più influenzati dagli eventi, rispetto ai disturbi d'ansia (Kessler et al, 1997).

Infatti, dalla letteratura emerge come soggetti adulti con depressione, rispetto ad adulti non depressi, siano maggiormente caratterizzati dalla presenza di eventi precoci stressanti (in particolare di separazione o morte dei genitori e abuso fisico) (Faravelli, Ambonetti, Pallanti, Sacchetti, Conte, & Vita, 1986; Brown & Anderson, 1991; Brown, Harris, &



Hepworth, 1995), che una parte di questi eventi possa essere legata alla presenza di un familiare con patologia psichiatrica (Faravelli et al, 1986), e che tali eventi abbiano effetti più negativi se si verificano prima degli undici anni (Kessler, 1997; Agid et al., 1999).

Gli eventi di vita precoci in relazione ai disturbi bipolari presentano una letteratura meno ampia e a volte discorde. Parecchi studi retrospettivi hanno trovato che gli individui con disturbo bipolare presentano un tasso più alto di abuso infantile, di quanto non accada nei soggetti con depressione unipolare (Levitan et al, 1998; Hyun, Friedman, & Dunner, 2000) o controlli sani (Neeren, Alloy, & Abramson, 2008). Rispetto invece agli eventi di separazione o perdita precoce dei genitori, Furukawa, Ogura, Hira, Fujihara, Kitamura, & Takahashi (1999), ha riscontrato come non vi fosse una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti bipolari e il gruppo dei controlli sani.

La relazione fra eventi di vita e disturbo di panico (DP) è stata suggerita sia per il periodo precedente l'esordio del disturbo psichiatrico che per il periodo infantile ed adolescenziale. Faravelli, Webb, Ambonetti, Fonnesu, & Sessarego (1985), ad esempio, ha osservato che il 65% dei pazienti con diagnosi di DP con agorafobia aveva avuto almeno un evento importante in età precedente ai 15 anni, a fronte dell'8% dei controlli. I pazienti, rispetto ai controlli, riferivano in particolare la separazione dalla madre e il divorzio dei genitori. Horesh, Amir, Kedem, Goldberger, e Kotler (1997) hanno confermato questi risultati osservando che in un campione di soggetti con diagnosi di DP, con o senza agorafobia, il numero degli eventi verificatisi nell'infanzia era maggiore rispetto ai controlli, con validità della relazione soprattutto fra eventi negativi e patologia. Inoltre, uno studio di Bandelow et al (2002) ha confermato che pazienti con DP presentavano più spesso problemi familiari legati alla mancanza di impiego dei genitori, a comportamenti violenti dei genitori fra loro e dei genitori verso i figli, ed abusi sessuali.

Il numero di abusi sessuali o fisici nell'infanzia risulta superiore a quanto riportato nei soggetti sani, anche in soggetti con DAG e fobia sociale (Magee, 1999; Safren, Gershuny,

Marzol, Otto, & Pollack, 2002). Da svariati studi è emerso poi che bambini abusati sessualmente presentano maggior rischio di sviluppare PTSD, rispetto a bambini non maltrattati o che hanno subito forme di abuso differenti (McLeer, Callaghan, Henry, & Wallen, 1994; Kendall-Tackett, 2000). Specifici aspetti dell'abuso, come penetrazione, durata e frequenza dell'abuso sessuale, uso della forza e relazione dell'abusante con il bambino, sono in grado di influenzare la sintomatologia del PTSD. Pelcovitz, Kaplan, Goldenberg, Mandel, Lehane, & Guarrera (1994) afferma invece che gli adolescenti che hanno subito abusi fisici sono più a rischio di problemi comportamentali e sociali, piuttosto che di PTSD.

Svariati studi evidenziano come l'abuso fisico e sessuale nell'infanzia rappresentino un rischio anche per lo sviluppo di disturbi del comportamento alimentare (Jacobi et al, 2004). Ad esempio questo è stato osservato per il comportamento bulimico (Wonderlich, Wilsnack, Wilsnack, & Harris, 1996; Welch & Fairburn, 1996; Wonderlich, Brewerton, Jolic, Dansky, & Abbott 1997) e nei pazienti con BED.

Gli studi hanno dimostrato un'alta incidenza di traumi anche nelle vite dei pazienti psicotici. I sintomi positivi della schizofrenia sembrano legati a una storia di traumi infantili, come abusi fisici o sessuali (Janssen et al, 2004; Read et al, 2005). Agid et al (1999) ha evidenziato una maggiore frequenza di lutti genitoriali nel campione schizofrenico, soprattutto per i lutti antecedenti agli 8 anni d'età, rispetto ai controlli sani.

### **1.6 Stress e funzionamento dell'asse HPA**

Come precedentemente anticipato, gli eventi di vita sembrano favorire l'insorgenza di episodi di malattia interagendo con altri fattori, personologici (Henderson, Byrne, & Duncan-Jones, 1981), familiari (Perris, von Knorring, & Perris, 1982) e biologici (Maier & Watkins, 1998).

Appare evidente quindi che lo stress si inserisce prepotentemente nell'ambito di quel dualismo mente-corpo che per anni è stato il centro di ferventi dibattiti in campo psichiatrico.

Se lo stress è mediato dalla percezione individuale dell'evento di vita, tuttavia un individuo "stressato" ha in ogni caso delle alterazioni biologiche come una considerevole attivazione neuroendocrina e immunitaria. Nel lungo periodo, questa reazione allostatica può portare ad un esaurimento dei meccanismi anti-stress e, di conseguenza, ad un'alterazione dello stato di salute generale degli individui.

Uno dei primi contributi alla ricerca su questo argomento è stato offerto da Walter Cannon (1932), il quale introdusse nell'ambito dello stress il concetto di *omeostasi* (coniato da Claude Bernard nel 1865), per indicare l'insieme dei sistemi fisiologici in grado di mantenere un adeguato equilibrio del proprio ambiente interno, fino a renderlo stabile e sotto condizioni costanti. L'autore definiva poi lo *stress* come un qualsiasi meccanismo in grado di alterare i processi omeostatici di un organismo vivente. Secondo Cannon quando un organismo ha una percezione di minaccia, risponde attraverso l'attivazione di sistemi biologici, quali il sistema nervoso simpatico e il sistema endocrino. Questo tipo di risposta sarebbe funzionale nell'ottica di mobilitare l'organismo ad attaccare la minaccia o a fuggire; da qui il nome risposta attacco o fuga (*fight or flight*). Questo tipo di risposta, da un punto di vista etologico, appare adattativa in quanto permette all'organismo di rispondere velocemente alla minaccia, incrementando la prestazione (si pensi agli effetti di una attivazione massiccia del sistema nervoso autonomo). In alcuni casi però la risposta ad uno stressor può risultare "non adattativa", in funzione sia della gravità dell'evento, sia delle capacità intrinseche del soggetto di fronteggiare l'evento stesso. In estrema sintesi, la risposta è adattativa, quando l'individuo riesce a mantenere o a recuperare rapidamente, una condizione di omeostasi, mentre è disadattativa, laddove la risposta non è risolvibile mantenendo l'omeostasi e l'organismo tende a raggiungere un nuovo stato di equilibrio, diverso dall'abituale (detto *allostasi*) che si protrae per lunghi periodi, mettendo l'individuo a rischio di un esaurimento delle riserve (Cannon, 1932).

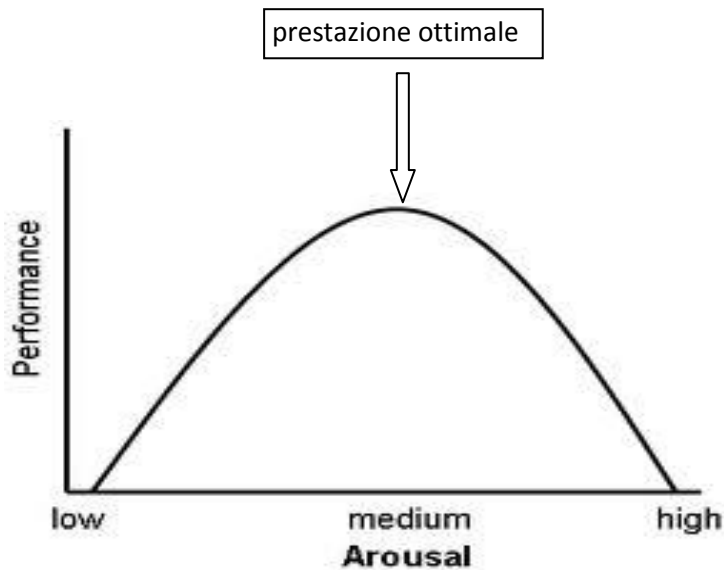
Negli anni successivi le ricerche sullo stress sono state proseguite dal fisiologo viennese Hans Selye (1956), il quale studiò le risposte fisiologiche di ratti esposti a vari tipi di stressor, come ad esempio il freddo e l'affaticamento estremi. Selye riscontrò che tutti gli stressor, indipendentemente dal tipo, producono essenzialmente la stessa tipologia di cambiamenti fisiologici, che descrisse come: un allargamento della corteccia surrenale, un restringimento del timo e delle ghiandole linfatiche, ed un'ulcerazione dello stomaco e del duodeno. Sulla base di queste osservazioni, Selye (1956) giunse alla conclusione che la risposta dell'organismo verso svariati tipi di stressor (fisici, psicologici, sociali o ambientali) è una risposta aspecifica in quanto, indipendentemente dalla causa della minaccia, l'organismo risponde con la stessa tipologia di reazioni fisiologiche. Tale reazione dell'organismo agli stressor venne denominata "*Sindrome generale di adattamento*", caratterizzata da tre fasi distinte: di allarme, di adattamento e di esaurimento.

Nella *fase di allarme*, il principale effettore è il sistema nervoso autonomo, che è in grado di attivare tutti i meccanismi di difesa dell'organismo, sia fisici (ad esempio aumento del battito cardiaco, della pressione sanguigna e del tono muscolare) sia mentali (ad esempio aumento dell'attenzione). Se lo stressor persiste nel tempo, si passa alla *fase di resistenza o adattamento*, in cui l'organismo tenta di contrastare gli effetti negativi dell'affaticamento prolungato, producendo specifiche risposte ormonali, in particolare da parte delle ghiandole surrenali. Selye evidenzia l'importanza della stimolazione corticosurrenale in risposta allo stress, sottolineando come la risposta aspecifica dell'organismo comporti un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente aumento della produzione di cortisolo.

Infine, la terza fase, *di esaurimento*, avviene quando l'organismo non riesce più a far fronte alla minaccia ed esaurisce le proprie risorse fisiologiche. In quest'ultima fase, la prolungata e ripetuta esposizione allo stimolo, con la conseguente ipercortisolemia persistente, può causare l'insorgenza di alterazioni patologiche.

Sembrerebbe quindi che i meccanismi biologici implicati nella risposta allo stress siano aspecifici, ma dobbiamo comunque tenere presente che il modo in cui le persone rispondono allo stress è senza dubbio influenzato dalla loro personalità, dalla loro percezione e dalla loro conformazione biologica (Kemeny, 2003). Lo stress quindi non può essere inteso esclusivamente come una conseguenza a lungo termine di eventi, in quanto nella realtà le persone provano molti degli effetti dello stress sia durante l'evento stressante, sia prima che questo accada, in quanto l'anticipazione di uno stressor può essere stressante almeno quanto la sua vera realizzazione (Wirtz et al, 2006). Conseguentemente a questa osservazione, viene introdotto il concetto di *eustress*, ovvero dell'effetto positivo dello stress, che contribuisce a migliorare la performance dell'individuo, nell'obiettivo di superare il problema che originariamente aveva avuto la funzione di "stressor". Questo duplice aspetto viene descritto nella legge Yerkes e Dodson (1908) (Fig.1), secondo la quale tra stress e livello della prestazione vi è una relazione del tipo ad "U rovesciata": per bassi livelli di stress vi è una totale assenza di motivazione e la performance è minima; con l'aumentare dello stress, migliora la qualità della prestazione fino ad un livello ottimale, oltre il quale un ulteriore incremento dei livelli di stress comporta effetti negativi sulla performance, che tende a peggiorare progressivamente fino al punto massimo di ansia (panico paralizzante) a cui corrisponde l'impossibilità di compiere qualsiasi azione. Non esiste un grado ottimale di stress in assoluto, ma questo tende a differire in funzione del tipo di prestazione richiesta.

**Figura 1.** Legge di Yerkes e Dodson (1908)



Come precedentemente descritto, i principali sistemi fisiologici coinvolti nella risposta allo stress sono il sistema nervoso autonomo (SNA) e l'asse ipotalamico-pituitario-surrenale (HPA). L'azione di questi due sistemi è sinergica (Heuser & Lammers, 2003).

Le componenti centrali dell'asse HPA sono localizzate nell'ipotalamo e nel tronco encefalico e includono i neuroni parvocellulari del nucleo mediale paraventricolare dell'ipotalamo (NPV), i quali, in condizioni di stress, incrementano la secrezione di fattore di rilascio della corticotropina (CRF) e vasopressina (AVP), in contemporanea al rilascio di noradrenalina da parte del locus coeruleus. Il CRF e la vasopressina rilasciati nei vasi sanguigni attivano sinergicamente il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), da parte delle cellule corticotrope dell'ipofisi anteriore. L'ACTH agisce poi sui recettori della corticale del surrene, stimolando la secrezione di glucocorticoidi (cortisolo) da parte di quest'ultima. Vi è un'interazione reciproca tra CRF e vasopressina a livello dell'ippocampo, mediante la quale ognuno dei due neuropeptidi stimola la secrezione dell'altro (Tsigos & Chrousos, 2002). Oltre alle catecolamine, altri neurotrasmettitori implicati nella risposta allo stress sono la serotonina (5-HT) e l'acetilcolina (ACh), che stimolano l'asse HPA; il GABA e l'ossido nitrico (NO) che lo

inibiscono, in quanto bloccano il rilascio di CRF e di vasopressina. Inoltre il cortisolo regola il rilascio delle catecolamine dal NPV e incrementa il rilascio di serotonina, determinando una sorta di adattamento dell'asse HPA a stress nuovi o ripetuti (Pozzi & Frajese, 2004).

L'incremento dei livelli di CRF e di noradrenalina indotti dallo stress stimolano l'attenzione e l'attivazione dell'organismo, facilitando la disponibilità di energia per gli organi vitali, tramite la glicogenolisi e la lipolisi. La risposta allo stress promuove inoltre anche altri processi adattivi, tra cui l'aumento dell'appetito, la risposta immunitaria e la memoria degli eventi (Pozzi & Frajese, 2004). Infine l'attivazione dell'asse HPA ha la capacità di inibire i processi infiammatori per mezzo dei glucocorticoidi e delle catecolamine (Holsboer & Barden, 1996).

La secrezione del cortisolo è comunque mantenuta entro un livello ottimale, grazie alla presenza di un meccanismo di feedback negativo dei glucocorticoidi (Heuser & Lammers, 2003): il cortisolo stesso inibisce il rilascio dell'ACTH da parte dell'ipofisi, della noradrenalina da parte del locus coeruleus, del CRF dall'ipotalamo, e ha un effetto inibente anche sull'ippocampo. D'altra parte, se lo stressor persiste, continua ad indurre un overdrive dell'asse HPA a livello ipotalamico, mantenendo alti i livelli di cortisolo (Heuser & Lammers, 2003). In sintesi quindi, mentre le risposte adattive agli stressor implicano una breve attivazione dell'asse HPA, le risposte disadattive implicano un aumento persistente della produzione dei glucocorticoidi, rendendo inefficace il fisiologico feedback negativo. Allo stesso modo, però, è stato anche evidenziato che la ripetuta esposizione ad uno stimolo può condurre anche ad un'inibizione dell'asse HPA, e quindi a livelli di cortisolo bassi o normali, sviluppando un adattamento cronico agli stressor.

Bisogna comunque ricordare che tendenzialmente l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e dell'asse HPA sono tesi a promuovere l'adattamento e il ristabilimento dell'omeostasi, e che l'allostasi fa anche riferimento alla caratteristica peculiare degli esseri umani di anticipare, adattare o affrontare gli eventi avversi futuri (Schulkin, McEwen, & Gold,

1994). Infatti, le risposte dell'asse HPA allo stress dipendono anche da fattori diversi dallo stressor di per sé, come ad esempio la predittività. L'anticipazione di un evento attiva l'asse HPA esattamente come se l'evento fosse davvero presente (Wiedefeld, O'Leary, Bandura, Brown, Levine, & Raska, 1990).

D'altra parte, laddove i sistemi dell'allostasi sono costantemente attivi, possono provocare un logoramento dei tessuti e accelerare la psicopatologia (il cosiddetto "carico allostatico") (McEwen, 1998).

Una caratteristica distintiva del sistema adibito allo stress è la fluttuazione giornaliera dei livelli ormonali di CRF e vasopressina. Essi hanno infatti un ritmo circadiano, con una frequenza di tre episodi secretori circa ogni ora e in modo pulsatile (Engler, Pham, Fullenon, Ooi, Funder, & Clarke, 1989). Al mattino presto vi è un incremento degli impulsi di CRF e di vasopressina, che comportano livelli aumentati di ACTH e di cortisolo nella circolazione generale; mentre la sera, intorno alle 20, si raggiungono i livelli minimi di produzione (Chrousos, 1995). Queste variazioni diurne vengono perturbate da cambiamenti della luce, dagli orari dell'alimentazione, dall'attività fisica e dallo stress (Tsigos & Chrousos 2002). Ne consegue che normalmente i livelli di cortisolo sono alti al mattino, con un picco di secrezione al momento del risveglio (*cortisol awakening rise*) e diminuiscono durante il giorno, fino ad arrivare a livelli molto bassi la sera. In condizioni di esposizione a stress cronico o ricorrente, invece, si possono presentare elevati livelli di cortisolo durante tutto il giorno (Powell, et al, 2002), con un generale appiattimento della variabilità dei valori. Questa alterazione può essere associata sia ad una risposta esagerata o protratta del cortisolo ad uno stressor, sia ad una risposta assente (McEwen, 1998). Questi modelli indicano nel complesso un funzionamento compromesso dell'asse HPA nel rispondere allo stress e/o nel riprendersi da questo (McEwen, 1998; Pruessner, Hellhammer, Pruessne, & Lupien, 2003).

Una struttura cerebrale che ha importanti legami con l'asse HPA nella risposta allo stress è l'ippocampo, sede di un'elevata concentrazione di recettori per i glucocorticoidi, che



regolano l'attività basale dell'asse HPA e ricoprono un ruolo di rilievo nella modulazione dell'asse, durante l'elevato rilascio di glucocorticoidi in risposta allo stress acuto (Trapp & Holsboer, 1996). Una normale concentrazione di glucocorticoidi è necessaria per una regolare trasmissione sinaptica e per il buon funzionamento dell'ippocampo (Heuser & Lammers, 2003), mentre un'elevazione cronica causa una neuro-degenerazione o una soppressione della neurogenesi, con conseguente riduzione del volume ippocampale (de Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joels, 1998). Nei primati esposti a stress cronico si è visto che l'iperattivazione del recettore per i glucocorticoidi determina un'inibizione della produzione di un fattore neurotrofico (Brain-Derived Neurotrophic Factor - BDNF), implicato nei processi di neurogenesi (McEwen, 1998).

In conclusione, un'alterazione del funzionamento di questo sistema può comportare, nel lungo termine, profonde conseguenze a livello del sistema nervoso centrale.

A conferma di queste osservazioni, un'alterazione del funzionamento dell'asse HPA è stata osservata in pressoché tutti i disturbi psichiatrici. In particolare, dati abbastanza consolidati su questo argomento riguardano la depressione (vedi review Batini et al, 2007), i disturbi del comportamento alimentare (vedi review Lo Sauro et al, 2006) e le psicosi (Phillips et al, 2006). Risultati meno convincenti si riscontrano invece per il disturbo bipolare (Cervantes, Gelber, Ng Ying Kin, Nair, & Schwartz, 2001; Watson, Gallagher, Ritchie, Ferrier, & Young, 2004) e per il disturbo di panico (Garcia-Leal et al, 2003; Erhardt et al, 2006).

Complessivamente è possibile affermare che gli studi evidenziano una tendenza alla non soppressione al test di soppressione al desametasone (DST) in soggetti con un episodio depressivo, ovvero i depressi non hanno un feedback negativo del cortisolo funzionante, ma mostrano un'iperattivazione dell'asse. Negli individui con depressione è stato infatti dimostrato un'alterazione del ritmo circadiano della secrezione di cortisolo con ipercortisolemia e un pattern relativamente piatto (ovvero valori che si mantengono alti la

sera, data la ridotta soppressione fisiologica della secrezione di cortisolo) (Batini et al, 2007). Burke, Davis, Otte, & Mohr (2005) mostra la tendenza ad una minore reattività del cortisolo nei depressi, che sembra correlare significativamente con l'età e con la gravità del disturbo. Inoltre, numerosi autori hanno osservato una differenza di genere nella risposta del cortisolo con alterazioni tendenzialmente maggiori nelle donne depresse (Weber, Lewicka, Deuschle, Colla, & Heuser et al 2000): maggiore risposta dell'ACTH e maggiore persistenza di elevati livelli di cortisolo e maggiore rilascio di ACTH. Inoltre, studi di risonanza magnetica strutturale hanno evidenziato una progressiva riduzione del volume dell'ippocampo (Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999) in pazienti depressi.

Nei pazienti bipolari, sia in fase acuta che in fase di remissione, si osservano concentrazioni basali di cortisolo e di ACTH significativamente maggiori, rispetto ai controlli sani (Cervantes et al, 2001). Alcuni autori hanno ipotizzato che valori elevati di cortisolo salivare rappresentino un marker di tratto, piuttosto che di stato, e che precedano il disturbo bipolare (Cervantes et al, 2001; Watson et al, 2004). Come per la depressione, anche nel disturbo bipolare alcune evidenze suggeriscono una riduzione del volume dell'ippocampo.

Studi sulla reattività dell'asse HPA nel disturbo di panico tendono a riportare risultati tra loro contrastanti. Tuttavia, i dati più recenti documentano livelli più elevati di cortisolo basale, sia plasmatico che salivare, nei pazienti rispetto ai controlli (Wedekind, Bandelow, Broocks, Hajak, & Ruther, 2000) e un'iperattivazione dell'asse HPA dopo somministrazione di CRF, con mancata soppressione dopo DST (Erhardt et al, 2006). Al contrario, Garcia-Leal e collaboratori (2003) hanno osservato una normale regolazione circadiana dell'asse HPA e una normale risposta del cortisolo durante uno stress sociale, in pazienti con panico.

Condren, O'Neill, Ryan, Barrett, & Thakore (2002) riporta che pazienti con fobia sociale generalizzata mostrano un'iperattivazione dell'asse HPA di fronte a uno stress psicologico.

I pazienti con PTSD conservano lo stato di arousal tipico dell'esperienza traumatica, con un peggioramento dei sintomi in presenza di stimoli che ricordano l'esperienza traumatica (Pieraccini et al, 2004). Alcune osservazioni hanno fatto ipotizzare che un aumento dei livelli del cortisolo nel momento dell'esposizione ad un evento traumatico, abbia un effetto protettivo contro i sintomi del PTSD (Yehuda, 2002).

L'overdrive dell'asse HPA (con conseguente elevazione dei livelli plasmatici di cortisolo, mancata soppressione dopo DST e un aumento dell'escrezione del cortisolo libero urinario) sembra essere documentata nell'anoressia e nella bulimia nervosa (con alterazioni più marcate nella prima). Per quanto concerne invece il disturbo da alimentazione incontrollata, la maggior parte degli studi non ha mostrato alcuna significativa alterazione dell'asse HPA (Lo Sauro et al, 2006). Sembra che l'iponutrizione in corso di anoressia nervosa giochi un ruolo significativo nell'indurre un'alterazione dell'asse HPA. Tuttavia, lo stato nutrizionale da solo non è in grado di spiegare le alterazioni riscontrate, come largamente dimostrato da studi condotti su pazienti che avevano ristabilito il loro peso ad un livello normale (Lo Sauro et al, 2006).

Pazienti con diagnosi di disturbi psicotici presentano, in fase acuta, un'iperattività dell'asse HPA (Pariante et al, 2004). Infatti, nei pazienti con schizofrenia sono stati evidenziati: livelli di cortisolo più elevati (plasmatico, salivare e urinario) e anomalie nei ritmi circadiani del cortisolo (Phillips et al, 2006); livelli più alti di non-soppressione del cortisolo (Mück-Seler, Pivac, Jakovljevic, & Brzovic et al, 1999). Infine, anche soggetti con disturbo schizoaffettivo presentano livelli di cortisolo plasmatico significativamente più alti rispetto a soggetti di controllo sani (Phillips et al, 2006).

### **1.7 Interazioni reciproche tra vari fattori di rischio**

Numerosi Autori hanno osservato e studiato l'interazione tra i diversi fattori di rischio, ipotizzando un modello per cui nell'infanzia si crea una vulnerabilità di base che, se sollecitata

durante la vita per esempio in seguito ad un evento stressante, può dar luogo a un disturbo psichiatrico. Nell'infanzia, infatti, si creerebbe un'interazione reciproca tra fattori di rischio genetici e ambientali, che risulterebbe più o meno adattativa a determinati stressor, esprimendosi sia sul piano psicosociale che sul piano biologico.

Bayer et al (2006) rilevano che modalità di parenting caratterizzate da ipercoinvolgimento/iperprotezione o da bassi livelli di cure, depressione o ansia genitoriale e stress familiari, sono buoni predittori dello sviluppo di disturbi internalizzanti nei bambini di due e quattro anni.

Infatti, l'emotività che contraddistingue le madri depresse (tristezza, senso di colpa, disperazione, rabbia, ansia) e la mancanza di interesse, di entusiasmo e di energia, le indirizza verso uno stile comunicativo anaffettivo e non responsivo (Albright & Tamis-LeMonda 2002; Jacob & Johnson, 2001), e quindi ad interazioni distaccate e trascuranti, che costituiscono un significativo fattore di rischio per la psicopatologia infantile (Slesnick & Waldron 1997). La mancanza di supporto emotivo e di una guida nella risoluzione di problemi all'interno di esperienze conflittuali espone maggiormente il bambino al rischio di *acting out*, o di sperimentare sentimenti di insicurezza e inadeguatezza nella gestione dei propri problemi, che può portare allo sviluppo di disturbi internalizzanti o esternalizzanti (McCarty & McMahon, 2003).

Alcuni studi hanno valutato poi l'interazione tra stile parentale e temperamento nel bambino. Bassi livelli di cure parentali sono risultati importanti nel determinare la dimensione della cooperativeness, ma non per la self-directedness (Carter, Joyce, Mulder, & Luty, 2001). Lindhout, Markus, Hoogendijk, & Boer (2009) ha riportato che basse cure e ipercontrollo genitoriale sono associati a più alta HA e a timidezza. Morris et al (2002) ha osservato che bambini allevati con meno cure o maggior controllo sono risultati essere più vulnerabili all'ansia, se hanno un tratto di inibizione comportamentale. Le ipotesi di questa relazione si basano su un effetto moderatore dello stile genitoriale tra il temperamento del bambino e lo

sviluppo di un disturbo di ansia, ma questo dato non è stato replicato da Lindhout et al (2009), che supportano invece un modello additivo, in cui il temperamento di HA e timidezza influirebbe sinergicamente, ma separatamente con uno stile parentale negativo nel determinare un disturbo di ansia. In accordo con quest'ultima ipotesi, Feng, Shaw, & Silk (2008) ha osservato che il temperamento (evitante) è più strettamente associato all'ansia nell'infanzia precoce, mentre lo stile parentale ipercontrollante contribuisce di più all'ansia, che emerge nella tarda infanzia o preadolescenza.

Esistono poi le associazioni con il substrato biologico. Alcune dimensioni temperamentali come l'HA e l'inibizione comportamentale, che risultano elevate e associate ai disturbi d'ansia e depressivi, sono state correlate anche ad alcuni polimorfismi genetici, come quello del gene per il trasportatore della serotonina e il gene per il CRH, rispettivamente (Pelissolo & Corruble, 2002; Smoller et al, 2008). Questo conferma l'ereditabilità di questi tratti, riportata in studi di genetica e familiari (Pelissolo & Corruble, 2002; Smoller et al, 2008). Alti livelli di inibizione comportamentale sono stati associati anche ad iperattivazione dell'asse HPA e del sistema simpatico e ad iperattività dell'amigdala, durante stimoli di novità (Smoller et al, 2008). Le dimensioni RD e HA sono predittive dell'ipercortisolemia al mattino nei soggetti depressi (Pelissolo & Corruble, 2002). Un aumento dei livelli di cortisolo è stato associato anche ad attaccamento insicuro e a inibizione comportamentale (ovvero alta HA) nei bambini (Oosterman & Schuengel, 2007).

Altri fattori contribuenti sono le avversità nell'infanzia, le quali ormai è accertato che inducano una disregolazione dell'asse HPA, modificando persistentemente la risposta allo stress, e quindi aumentando la vulnerabilità individuale alla psicopatologia. Ad esempio, bambini sperimentalmente separati dal genitore mostrano un aumento del cortisolo e del battito cardiaco e una riduzione della frequenza respiratoria (Oosterman & Schuengel, 2007). Elevati livelli di ACTH e di cortisolo, storia di abuso infantile, numero di traumi età adulta e gravità della depressione, sono risultati dei fattori fortemente associati fra loro (Heim,

Newport, Wagner, Wilcox, Miller, & Nemeroff, 2002). In particolare, la presenza di abusi in età infantile ed eventi traumatici nell'età adulta sono risultati essere i migliori predittori di valori elevati di ACTH (Heim et al, 2002). In contrasto con questo dato, Resnick, Yehuda, Pitman, & Foy (1995) ha riscontrato bassi livelli di cortisolo successivi ad uno stupro nelle donne con storia di abusi sessuali durante l'infanzia, mentre elevati livelli di cortisolo in coloro che non ne avevano avuti. Tali risultati suggeriscono che una storia di abuso infantile è di per sé legata alla maggiore reattività neuroendocrina allo stress, che può essere ulteriormente aumentata o attenuata quando traumi supplementari sono vissuti in età adulta. Gerritsen, Geerlings, Beekman, Deeg, Penninx, & Comijs (2010) ha invece osservato livelli più bassi di cortisolo al mattino e appiattimento della variabilità diurna del cortisolo nelle persone, che avevano riportato eventi avversi nei primi anni di vita.

Tutti questi fattori interagiscono tra loro, nel determinare la psicopatologia. Ad esempio, Cumming e Davies (2002) ipotizzano che la depressione materna abbia un'influenza negativa sui conflitti fra coniugi o fra genitori e figli difficili, influenzando fra l'altro negativamente con il funzionamento e la capacità di adattamento del figlio. Ciò avverrebbe in senso bidirezionale: vivere con un bambino ansioso o depresso può a sua volta influire sul conflitto genitoriale e quindi sui sintomi depressivi dei genitori, che di nuovo si riflettono sullo stile genitoriale. I figli di madri depresse tendono ad imitare le loro attitudini e comportamenti irritabili e depressi, modificando negativamente la relazione con i genitori (Elgaret al, 2004; Rutter et al, 2006).

Carter et al (2001) ha individuato un modello per cui alti livelli di HA, basse cure genitoriali, una storia di abuso fisico e/o emotivo e/o di abuso sessuale predicono la comparsa di sintomi di disturbo di personalità. Kessler et al (1997) ha osservato che la psicopatologia del genitore ed eventi di abuso sono predittori più forti di psicopatologia. Analisi di regressione multipla hanno osservato che un attaccamento insicuro media la relazione tra maltrattamenti nell'infanzia e sintomi depressivi e abuso di alcol. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto

che esperienze precoci di abuso rendono il soggetto insicuro e diffidente verso gli altri. Quindi sarà difficile per lui creare rapporti interpersonali stretti e di fiducia e pertanto sarà più predisposto a sviluppare psicopatologia, sia per la mancanza di una rete sociale che lo sostenga e conforti, sia per la presenza di stress nelle relazioni interpersonali (Whiffen & Macintosh, 2005).

Quindi, le avversità nell'infanzia creano una vulnerabilità psicologica, che aumenta la reattività emotiva allo stress, nella vita adulta. Ad esempio, eventi precoci di perdita possono portare non solo a una depressione precoce, ma favoriscono un attaccamento disturbato che crea una reazione depressogena ad altri eventi di perdita futuri (Kessler et al, 1997).

Pope e Hudson (1992) suggeriscono che gli abusi sessuali infantili possono mediare o interagire con gli effetti dovuti alla storia familiare di patologia psichiatrica e aumentare il rischio di bulimia nervosa.

La capacità predittiva del divorzio dei genitori sullo sviluppo di un disturbo dell'umore o di uso di sostanze è aumentata, se vi sono episodi di violenza in casa o c'è un genitore con un disturbo psichiatrico (Kessler et al, 1997).

Read et al (2005) sostengono che gli individui esposti al trauma e che successivamente sviluppano condizioni soddisfacenti i criteri diagnostici per la schizofrenia, avrebbero comunque manifestato tale sintomatologia, grazie alla presenza del rischio genetico; tuttavia è proprio la predisposizione genetica a rendere più precoce la comparsa di questi sintomi.

È possibile quindi concludere che un solo fattore di rischio, i.e. l'evento stressante, non costituisce una condizione sufficiente per sviluppare un disturbo psichiatrico (es. un DCA- Wonderlich et al, 1996; o il PTSD- Pieraccini et al. 2004). Alcuni fattori ambientali possono mostrare una sinergia con il rischio genetico: i geni e l'ambiente si rafforzano infatti a vicenda, cosicché gli effetti dei singoli fattori, di per sé deboli, hanno insieme un impatto maggiore. Questo è stato ipotizzato da Kessler et al (1997), che sostiene l'effetto additivo

dell'esposizione a più avversità nell'infanzia, ovvero un effetto moltiplicativo/esponenziale delle probabilità di sviluppare psicopatologia.

Pertanto è necessario un modello che integri i diversi livelli di analisi fin qui citati e che abbracci un'ottica bio-psico-sociale.

## **1.8 Obiettivi**

Il presente lavoro si propone di indagare il ruolo di alcuni tra i più noti fattori di rischio di patologia psichiatrica: familiarità per patologia psichiatrica, eventi di vita precoci (<15 anni), stile genitoriale, temperamento e funzionamento dell'asse HPA.

In dettaglio, viste le recenti e meno recenti criticità sollevate al DSM IV e 5, in termini di comorbilità e di capacità di discriminare tra le diagnosi, si è voluto indagare il ruolo di questi fattori da una prospettiva transnosografica. Inoltre, a fronte di diversi studi che considerano singolarmente il contributo delle suddette variabili, pochi lavori hanno valutato nell'insieme l'influenza di tali fattori nell'insorgenza degli episodi malattia.

A tale scopo è stato reclutato un campione di pazienti in trattamento presso i servizi psichiatrici della Toscana e un campione di popolazione generale, su cui valutare l'impatto complessivo delle variabili suddette rispetto all'insorgenza di episodi di malattia (in termini di diagnosi e di sintomi), ipotizzando che tali fattori rappresentino congiuntamente un fattore di rischio per tutte o la gran parte delle patologie psichiatriche.

## **Capitolo 2: Metodo**

### **2.1 Protocollo di ricerca**

Il progetto  $\Psi$ -FIELDS (*Factors in Early Life, Diagnoses and Symptoms*) è stato disegnato come uno studio osservazionale, multidisciplinare e transnosografico dei disturbi psichiatrici. Nasce con l'intento di valutare un'ampia casistica di popolazione psichiatrica rappresentata da



pazienti in fase acuta, in trattamento presso le strutture pubbliche e private, accreditate della Toscana, in regime ambulatoriale od ospedaliero di Day-Hospital.

L'attività di raccolta delle informazioni è stata di tipo osservazionale e non ha quindi interferito con le attività di diagnosi e trattamento.

Nel corso della ricerca sono stati indagati il rapporto, il peso e le interazioni reciproche di fattori quali: familiarità per i disturbi psichiatrici, traumi dell'infanzia (come eventi di perdita e di abuso), stile parentale, assetto temperamentale, tratti e disturbi di personalità, eventi stressanti che hanno preceduto l'episodio attuale e ansia da separazione da adulto. I sintomi presenti e passati sono stati esaminati con una prospettiva transnosografica, tramite una raccolta sistematica dei sintomi, con la possibilità di costruire le diagnosi in un secondo momento. Inoltre è stata presa in considerazione anche la variabile biologica relativa al funzionamento dell'asse HPA, tramite la raccolta di cortisolo salivare.

Il principale obiettivo dello studio è stato quello di avere la possibilità di reclutare un numero elevato di soggetti in un breve periodo di tempo (due mesi, fra l'inizio di ottobre e la fine di novembre del 2010). Per raggiungere questo scopo, i dati sono stati raccolti da 39 laureandi in Psicologia appositamente addestrati alla compilazione delle scale di valutazione attraverso un training specifico e la discussione dei casi con psichiatri, presso la clinica psichiatrica universitaria di Firenze.

I criteri d'inclusione dei pazienti sono stati i seguenti: età maggiore di 18 anni, diagnosi di disturbo psichiatrico in fase acuta di malattia. I criteri di esclusione sono stati: età maggiore di 75 anni, compromissione neurologica/neurocognitiva, donne in gravidanza, presenza di problematiche tali da compromettere la capacità di esprimere il consenso informato, abuso/dipendenza da sostanze, copresenza di malattie somatiche di rilievo e/o con trattamento, che potessero alterare il funzionamento dell'asse HPA.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico di Careggi (Firenze) e coloro che hanno preso parte alla ricerca hanno letto e firmato l'informativa e la manifestazione al consenso del trattamento dei dati personali (legge sulla privacy n.196/2003).

### **2.1.1 Strumenti**

Gli strumenti utilizzati nel progetto  $\Psi$ -FIELDS sono stati i seguenti:

- Florence Psychiatric Interview (FPI) (Faravelli et al, 2001);
- Lista degli avvenimenti stressanti di Paykel (Paykel, Prusoff, & Uhlenhut, 1971);
- Measure of Parental Style (MOPS) (Parker et al, 1997);
- Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q) (Bifulco, Bernazzani, Moran, & Jacobs, 2005);
- Adult Separation Anxiety Checklist (ASA-27) (Manicavasagar, Silove, & Curtis, 1997);
- Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1994).

Per quanto concerne la presente tesi, per le analisi dei dati sono stati utilizzati tutti i suddetti strumenti a eccezione della Lista degli avvenimenti stressanti di Paykel (Paykel et al 1971) e della ASA-27 (Manicavasagar et al 1997).

La *Florence Psychiatric Interview* (FPI) (Faravelli et al 2001) è un'intervista clinica semi-strutturata impiegata per raccogliere il maggior numero d'informazioni, rilevanti per la psicopatologia nei campioni clinici e di comunità. Caratteristica specifica della FPI è la focalizzazione sull'episodio psicopatologico, in cui sintomi, malessere o malfunzionamento interrompono il benessere o il corso usuale della vita di una persona. Le informazioni sono raccolte senza riferimento a sistemi diagnostici specifici, ma l'ampiezza dell'indagine rende la FPI in grado di generare diagnosi a posteriori, con un metodo bottom-up. Si compone di diversi moduli, ciascuno dei quali derivato da procedure di ricerca validate. La FPI inizia con una life chart deputata alla raccolta dei principali eventi biografici del soggetto in ordine cronologico. Si prende nota dell'età del soggetto al momento dell'evento considerato, il tipo

di evento e la descrizione dell'eventuale psicopatologia correlata. Principali eventi biografici oggetto d'indagine sono ad esempio l'educazione, la storia sentimentale e lavorativa, i disturbi fisici, il menarca, il matrimonio, il parto ed eventi di lutto. Al fine di definire eventuali episodi psicopatologici sono poste domande di screening a tempo indeterminato. Durante questa fase, infatti, vengono poste domande generali riguardanti la vita dell'intervistato (ad esempio: "ha mai sperimentato un periodo in cui si è sentito male, apatico, triste o più ansioso del solito?") e ripetute a discrezione dell'intervistatore, laddove un cambiamento di vita potrebbe giustificare la ripetizione. Se rilevata una qualche alterazione del normale svolgimento di vita o la presenza di variazioni psicologiche, l'intervistatore ne definisce maggiormente i dettagli andando a compilare il modulo "episodio". Alla life chart è allegata una lista di eventi di vita, da indagare mediante una procedura semi-strutturata (Faravelli & Ambonetti, 1983). Il modulo successivo comprende i dati socio-demografici (data di nascita, sesso, professione, scolarità, stato civile, composizione del nucleo familiare e tipo di abitazione), la storia e una descrizione della famiglia del soggetto durante la sua infanzia/adolescenza (valutando nello specifico: composizione, condizione economica e status sociale della famiglia, professione e attitudini educative dei genitori). Per la costruzione di quest'ultima parte sono stati utilizzati gli item del Parental Bonding Instrument (PBI) (Parker et al, 1979). Inoltre vengono rilevati gli eventi occorsi nei primi 15 anni di vita, in particolare: morte dei genitori, separazione superiore a sei mesi e separazione continua dai genitori, divorzio dei genitori, morte di un parente convivente e malattia grave da bambino (Faravelli et al, 1986). Al termine del suddetto modulo sono rilevate informazioni sull'epoca scolare, comprese la performance, le relazioni e l'adattamento. In seguito sono valutati 29 tratti, assegnando un punteggio da 0 a 4 secondo una scala Likert a 5 punti: 0=assenza del tratto; 1=presenza dubbia; 2=intensità lieve (non tale da essere considerato anormale); 3=moderata gravità (interferisce a volte negativamente con la vita del soggetto); 4=elevata gravità (rende impossibile una vita normale, corrisponde al livello di un sintomo cronico).

Il modulo successivo è costituito da una scheda concernente l'episodio specifico di malattia, somministrata per ogni singolo episodio d'interesse. La sezione iniziale di questo modulo comprende i dati riguardanti l'età del soggetto al momento d'inizio dell'episodio, il tipo di esordio, la durata dell'episodio, il suo decorso e l'esito.

La seconda sezione si concentra sui sintomi presenti durante l'episodio e la loro gravità. Sono indagati 121 sintomi considerati indipendentemente della loro categoria diagnostica, anche se elencate secondo la loro omogeneità clinica. Per costruire questa parte sono state utilizzate varie scale di valutazione. Accanto ad ogni sintomo è descritta: la definizione (del DSM-IV o della scala di valutazione utilizzata), la diagnosi d'interesse (in cui il sintomo è inserito tra i requisiti diagnostici del DSM-IV), la/e domanda/e da porre ed esempi tipici corrispondenti a ciascun punteggio della gravità. Quest'ultima parte è valutata assegnando un punteggio da 0 a 4 secondo una scala Likert a 5 punti: 0=assenza del sintomo; 1=presenza dubbia; 2=intensità lieve; 3=intensità moderata; 4=severa. Al termine di questo modulo sono indagate le misure adottate dal soggetto al fine di ottenere un sollievo dal disturbo (il trattamento ricevuto, le figure consultate, mediche e non, l'esito a breve e lungo termine) e i costi della malattia (giornate di lavoro perse, il numero di visite e test medici, il tempo trascorso dai parenti per accudire il soggetto, percentuale di riduzione delle attività sociali e di lavoro). Infine è presente una scheda anamnestica, utile per una valutazione dei sintomi lifetime, strutturata come la precedente scheda sull'episodio in corso.

La Florence Psychiatric Interview consente di formulare una diagnosi attraverso un algoritmo computerizzato che si basa sui criteri diagnostici del DSM IV.

Per il progetto di ricerca  $\Psi$ -FIELDS è stato elaborato il software FPI5, da usare in alternativa alla scheda cartacea, per riportare i dati raccolti. Le 7 schermate del programma corrispondono a grandi linee ai moduli della versione cartacea: dati sociodemografici, infanzia e adolescenza, tratti, sintomi dell'episodio in corso, eventi recenti, costi, sintomi lifetime.

La *Measure of Parental Style* (MOPS) (Parker et al, 1997) è uno strumento

autosomministrato di valutazione dello stile genitoriale nei primi sedici anni di vita. La valutazione avviene attraverso le percezioni e i ricordi del paziente, quindi in maniera retrospettiva, al fine di ricercare aspetti della relazione familiare che possano costituire fattori di rischio per lo sviluppo di alcuni disturbi psichiatrici. La MOPS è uno strumento breve, costituito da 15 item e presenta domande che, oltre alla cura e protezione da parte dei genitori, valutano anche se si sono verificate esperienze di abuso fisico, sessuale e/o verbale nei confronti del figlio. I 15 item sono distribuiti su tre specifiche sottoscale: *Indifference* (6 item), *Abuse* (5 item) e *Overcontrol* (4 item). Gli item riportano affermazioni riferite a diverse attitudini e comportamenti che possono caratterizzare i genitori e, per ciascuna, il paziente assegna un punteggio che va da 0 a 4 secondo una scala Likert a quattro punti (0=falso; 1=leggermente vero; 2=moderatamente vero; 3=fortemente vero). Uno stile genitoriale patologico sarà indicato dal maggior punteggio attribuito ai singoli item. Tutte le affermazioni sono espresse in forma negativa. La somma dei punteggi assegnati a ciascun item di ogni sottoscala produce un punteggio totale per ognuna delle tre dimensioni. Non è previsto un cut-off per la MOPS e il punteggio totale per ogni sottoscala fornisce una misura dimensionale, mostrando la tipologia di stile genitoriale e l'intensità con cui è stato percepito.

In accordo con il professor Parker è stata costruita una versione italiana dello strumento per analizzarne la validità (MOPS, "Valutazione dello Stile Genitoriale", Piva e Faravelli, 2008) e questo è uno dei primi lavori per studiare lo strumento e il suo utilizzo in Italia.

Il *Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire* (CECA.Q) (Bifulco et al, 2005) è un questionario self-report, che valuta le esperienze vissute nell'infanzia. Il questionario è stato sviluppato sulla base della CECA (Bifulco, Brown, & Harris, 1994), un'intervista semi-strutturata rivolta a soggetti adulti, in cui sono indagate retrospettivamente le esperienze vissute in età infantile. La CECA aveva lo scopo di raccogliere materiale legato a comportamenti oggettivi di trascuratezza o di abuso da parte dei genitori o di altre persone

vicine al bambino. I livelli di gravità sono determinati dalla frequenza, dalla pervasività e/o dall'intensità dell'esperienza e, diversamente dalle misure self-report, è l'intervistatore a decidere se le esperienze riportate dal soggetto soddisfano dei criteri predeterminati per essere inclusi fra le esperienze avverse. È quindi l'opinione dell'intervistatore a definire se un'esperienza può essere considerata abusiva, più che il vissuto emotivo dell'intervistato. Lo svantaggio del CECA è che richiede varie ore per la fase di somministrazione e per quella dello scoring. Necessita inoltre di un lungo addestramento dei valutatori. A partire dagli item dell'intervista della CECA è stato sviluppato il questionario CECA.Q, un breve strumento self-report che indaga le esperienze di maltrattamento nell'infanzia. Il CECA.Q si riferisce alle esperienze avvenute entro i 17 anni di vita e comprende le sottoscale antipatia/ostilità (*antipathy*), negligenza/trascuratezza (*neglect*), percosse/punizioni corporali ed esperienze sessuali indesiderate.

La prima parte del questionario indaga le cure parentali tramite 16 item, ripetuti per la madre e per il padre (o altra figura di riferimento con cui il soggetto ha vissuto per almeno 12 mesi prima dei 17 anni), con formato di risposta su scala likert a 5 punti. Tramite lo scoring dei punteggi, si ottiene una misura delle scale di trascuratezza e negligenza, distinte per padre e madre. La sottoscala *neglect* è definita come disinteresse da parte del genitore per i bisogni materiali, sociali, educativi ed emozionali del bambino. Alcuni esempi di item relativi sono: "Mi lasciava senza la sorveglianza di un adulto prima dei 10 anni" (item 7), "Non si preoccupava dei miei bisogni primari" (item 15). La sottoscala *antipathy* è definita come ostilità, freddezza o rifiuto, mostrate dal genitore verso il bambino. Esempi di relativi item sono: "Era molto critica con me" (item 6), "Spesso mi assillava ingiustamente" (item 10).

Terminata la parte che indaga le cure parentali, si apre il modulo che riguarda le punizioni corporali e le esperienze sessuali indesiderate. Le ferite o punizioni corporali sono definite in termini di percosse inflitte da genitori o da altri familiari. Sono introdotte da una domanda di screening: "Quando eri un bambino o un adolescente sei mai stato colpito

ripetutamente con uno strumento (per esempio una cintura od un bastone) o preso a pugni, a calci, o bruciato da qualcuno di casa?”. Il soggetto può rispondere si/no. In caso affermativo sono previste altre 5 domande per specificare l’età in cui sono iniziate le punizioni, se si sono ripetute più volte (si/no), in quali modalità (calci, pugni, ecc.), se si è stati feriti (si/no) e se il genitore era arrabbiato tanto da sembrare fuori controllo (si/no). Anche in questo caso le risposte sono distinte per la figura materna e paterna.

Le esperienze sessuali indesiderate comprendono il contatto fisico o un qualsiasi approccio di natura sessuale da parte di un adulto sul bambino, escludono invece i contatti sessuali con i pari. Questa parte si apre con tre domande di screening che chiedono se si sono avute esperienze sessuali indesiderate, se si è mai stati persuasi ad avere rapporti sessuali contro la propria volontà e se si ricordano esperienze sessuali traumatiche con adulti o figure autoritarie. Se a queste domande il soggetto risponde “sì” o “incerto” ne seguono poi altre. Si chiede di specificare l’età in cui sono iniziate, le caratteristiche della figura abusante (conosciuto, parente, convivente vs sconosciuto), la frequenza dell’abuso e il grado di contatto (toccare parti intime, avere rapporti sessuali) rispondendo si/no.

Il CECA.Q ha mostrato un elevato grado di concordanza con la misura dell’intervista CECA, nell’identificare pazienti psichiatrici con esperienze precoci avverse. Le domande iniziali di screening del questionario non rilevano falsi negativi nelle risposte né per l’abuso fisico, né per quello sessuale a livelli gravi. Inoltre, i tentativi di quantificare la gravità dell’abuso, sulla base dei dettagli forniti nelle sezioni dell’abuso fisico e sessuale, permette di ridurre i falsi positivi.

Il *Temperament and Character Inventory* (TCI) (Cloninger et al, 1994) consente la valutazione della personalità e dei disturbi della personalità nella popolazione generale e nei pazienti psichiatrici, e valuta l’intero arco di vita. Nel 1987, Cloninger ha proposto un metodo per la descrizione clinica e la classificazione delle diverse caratteristiche, normali e abnormi, di personalità basato su una teoria biosociale generale della personalità (Cloninger, 1987). Nel

modello originale sono descritte tre dimensioni della personalità: la Novelty Seeking (NS), l'Harm Avoidance (HA) e la Reward Dependence (RD). Le diverse combinazioni delle tre dimensioni permettevano di configurare i diversi Disturbi di Personalità. Per valutare le caratteristiche (normali e abnormi) di personalità secondo il suo modello, Cloninger ha definito il Tridimensional Personality Questionnaire – TPQ (Cloninger, 1987b), uno strumento di autovalutazione composto da 100 item valutati su una scala dicotomica (vero/falso). Gli studi normativi effettuati sul TPQ, oltre a confermare la struttura del temperamento proposta da Cloninger, indicano la presenza di una quarta dimensione distinta, indicata come Persistence (P), ritenuta inizialmente una componente della RD e valutata in termini di “perseveranza nonostante la fatica e la frustrazione”. Studi successivi hanno portato a un nuovo sviluppo di questo modello nel quale sono state inserite altre tre dimensioni correlate al concetto di sé: la Self-directedness (SD), la Cooperativeness (C) e la Self-transcendence (ST) (Cloninger et al, 1993). È stato quindi costruito il Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1994), con le tre dimensioni originali (NS, HA e RD) e la Persistence, considerate tratti *temperamentali*, e SD, C e ST rappresentano tratti *caratteriali*, legati allo sviluppo della personalità. Nella sua versione più completa è composto da 240 item: 89 derivano direttamente dal TPQ e 27 sono stati aggiunti ex novo per migliorare l'affidabilità delle scale, ed esplorano i tratti temperamentali (NS, HA, RD e P), 119 valutano i tratti del carattere (SD, C e ST) e ulteriori 5 servono come indicatori della presenza di un disturbo di personalità. Del TCI esiste anche una versione ridotta, di 125 item, di solito utilizzata come strumento di screening. Essendo la valutazione degli item di tipo dicotomico (vero/falso), il punteggio è 1/0 per gli item positivi e 0/1 per quelli negativi. I punteggi grezzi sono in seguito trasformati in punteggi standardizzati T che consentono di tracciare un profilo di personalità.

-*Novelty Seeking* - NS (o ricerca della novità), una tendenza verso l'allegria o l'eccitamento marcati, in risposta a stimoli nuovi o a prospettive di gratificazione o di evitamento delle punizioni, tendenza all'attività esploratoria, alla ricerca di potenziali



gratificazioni, così come all'evitamento attivo della monotonia e della potenziale punizione, all'impulsività decisionale, alla scarsa resistenza alle frustrazioni;

-*Harm Avoidance* - HA (o evitamento del danno), la tendenza a rispondere intensamente a segnali di stimoli avversivi, così come ad imparare ad inibire il comportamento per evitare la punizione, le novità (paura dell'ignoto) e la frustrante mancanza di gratificazione; scarsa resistenza agli stress fisici; tendenza all'anticipazione pessimistica;

-*Reward Dependence* - RD (o dipendenza dalla ricompensa), una tendenza ereditaria a rispondere intensamente a segnali di gratificazione (come segnali verbali di approvazione sociale, affettiva, di aiuto), a mantenere (o ad evitare l'estinzione di) comportamenti che sono stati associati a gratificazioni o all'evitamento della punizione, tendenza al sentimentalismo, ai comportamenti abitudinari; eccessivo attaccamento sociale, dipendenza dall'approvazione;

-*Persistence* - P (Persistenza), ritenuta inizialmente una componente della RD e valutata in termini di "perseveranza nonostante la fatica e la frustrazione", successivamente, si è dimostrata una dimensione indipendente;

-*Self-directedness* - SD (Autodirettività), in rapporto alla identificazione di se stesso come individuo autonomo. Ha come concetto di base la forza di volontà, la capacità del soggetto di controllare, regolare e adattare il comportamento nella misura ottimale per l'individuo e per il raggiungimento degli obiettivi. E' considerata la determinante principale della presenza o assenza di disturbo di personalità;

-*Cooperativeness* - C (Cooperatività) , esprime la tolleranza sociale, l'empatia, la disponibilità all'aiuto o alla compassione. Una bassa *cooperativeness* è presente in tutte le categorie di disturbi di personalità;

-*Self-transcendence* - ST (Trascendenza), si riferisce all'identificazione con un insieme generale, una "coscienza unitaria", nella quale ogni cosa è parte di una totalità; questa può essere descritta come accettazione, identificazione o unione spirituale con la natura e la sua

origine. E' più bassa nei pazienti psichiatrici (indipendentemente dalla presenza o meno di disturbo di personalità) rispetto alla popolazione generale.

Bassi punteggi riportati nei tratti caratteriali riflettono una maggiore difficoltà nell'accettare la responsabilità, l'assenza di obiettivi a lungo termine, una bassa autostima, un basso controllo degli impulsi, un inadeguato adattamento sociale, ostilità interpersonale, intolleranza ed egocentrismo. Bassi punteggi in queste scale risultano, poi, essere correlati con uno stile di coping evitante.

### **2.1.2 Dosaggio del cortisolo salivare**

In tutti i soggetti sono stati prelevati tre campioni di saliva: a 30 e a 60 minuti dal risveglio al mattino e alle ore 20 dello stesso giorno. La saliva è stata raccolta in una provetta utilizzando un campione di cotone, masticato dai soggetti per circa 2 minuti e successivamente inserito in una provetta di plastica a doppia camera. I campioni di saliva sono stati mantenuti a una temperatura di circa 4° (fino a un massimo di 10 ore) ed eventualmente stoccati a -20°. I livelli di cortisolo salivare sono stati analizzati attraverso il ROCHE immunoassays (ELECSYS), un saggio policlonale anticorpale competitivo, attraverso un primo step di separazione magnetica, seguito da elettroluminescenza (Chiu, Collier, Clark, & Wynn-Edwards, 2003). Tutte le analisi sono state condotte in cieco rispetto alla diagnosi o al gruppo di appartenenza.

Il cortisolo salivare è stato impiegato quale indicatore del livello di stress nelle analisi dello studio per la valutazione del funzionamento dell'asse HPA. Infatti, in base a quanto riportato in letteratura, i livelli di cortisolo possono essere misurati nel plasma, nell'urina e nella saliva. In gran parte degli studi è utilizzato il cortisolo plasmatico, il quale fornisce una stima del cortisolo totale, ma in realtà solo il 10% è biologicamente attivo (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Diversamente, i dosaggi effettuati nelle urine e nella saliva sono direttamente proporzionali alla quota di cortisolo biologicamente attivo. Inoltre il cortisolo

salivare non è influenzato dalle frazioni di flusso della proteina che lo trasporta, dalle fluttuazioni ormonali e dall'assunzione di farmaci. Il dosaggio del cortisolo salivare rappresenta una misura valida e affidabile del cortisolo libero (Kahn, Rubinow, Davis, Kling, & Post, 1988) ed è inoltre una metodica poco intrusiva.

Le misurazioni del mattino sono state eseguite in due tempi diversi per poter tener conto della fisiologica attività dell'asse HPA al risveglio. È stato infatti riportato da numerosi studi che nel momento del risveglio si ha il cosiddetto "Cortisol Awakening Rise", caratterizzato da un repentino aumento dei valori di cortisolo, indice dell'attività della corticale del surrene. Il tempo necessario per raggiungere il picco massimo di cortisolo circolante è relativamente breve (entro 30-40 minuti), ma variabile in soggetti diversi (Kunz-Ebrecht, Kirschbaum, Marmot, & Steptoe, 2004).

## **2.2 Procedura di analisi dei dati**

Per la raccolta dei dati della Florence Psychiatric Interview è stato impiegato il software FPI5, in precedenza descritto, il cui output, è stato in seguito trasferito su fogli di lavoro Excel (Microsoft Office Excel 2010). Allo stesso modo anche i dati relativi agli altri strumenti di valutazione e ai livelli del cortisolo (a 30 minuti dal risveglio; a 60 minuti dal risveglio; alle ore 20; variazione giornaliera percentuale  $(\%) = (\text{cortisolo medio della mattina} - \text{cortisolo alle ore 20}) / \text{cortisolo alle ore 20} * 100$ ) sono stati trasferiti su fogli di Excel.

Infine, per sottoporre i dati alle opportune analisi statistiche, i file di Excel sono stati importati sul programma SPSS Statistics 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Per quanto riguarda gli eventi precoci sono state create tre variabili: eventi precoci di perdita, abuso sessuale e abuso fisico. Eventi precoci di perdita includono morte della madre, morte del padre, separazione dai genitori e divorzio dei genitori, rilevati dalla FPI. Per quanto riguarda "abuso sessuale" e "abuso fisico", sono stati considerati gli eventi riportati dai soggetti che hanno risposto in modo affermativo ad almeno uno dei due strumenti che li

indagavano (FPI e CECA.Q). Si è scelto di congiungere i risultati provenienti da tali strumenti partendo dal presupposto che il questionario, autocompilato e specificatamente rivolto a registrare tali eventi, può facilitare risposte positive, mentre l'intervista, a causa della presenza dell'intervistatore, può indurre a sottostimare la frequenza di eventi di abuso sessuale e fisico.

I pazienti psichiatrici sono stati suddivisi nelle principali classi diagnostiche, quali: disturbi psicotici, disturbi depressivi, disturbo bipolare, disturbi d'ansia (disturbo di panico, fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata), disturbo ossessivo compulsivo, e disturbi del comportamento alimentare.

In seguito sono state eseguiti confronti rispetto alle variabili d'interesse:

- pazienti psichiatrici vs controlli della popolazione generale;
- pazienti appartenenti a una specifica classe diagnostica vs controlli della popolazione generale;
- pazienti appartenenti a una specifica classe diagnostica vs pazienti con altra diagnosi.

I suddetti confronti sono stati eseguiti mediante l'utilizzo delle seguenti analisi statistiche: il test del Chi-quadro, per l'associazione fra variabili dicotomiche; l'Odds Ratio, per la stima del rischio; il t-Test di student per campioni indipendenti e l'analisi della varianza (ANOVA), per il confronto delle medie, e la correzione di Bonferroni è stata usata per valutare le analisi post-hoc. In alcuni casi l'esiguo numero di casi non ha permesso di valutare la significatività statistica delle differenze mediante l'uso del test Chi-quadrato, per questo è stato impiegato il test esatto di Fisher adatto per la valutazione di tabelle con frequenze inferiori a 5.

Sono stati impiegati poi modelli di Regressione Lineare per valutare la predittività di alcune variabili nel determinarne altre. In dettaglio, una Regressione logistica lineare backward è stata fatta considerando variabili indipendenti la familiarità e gli eventi di vita avvenuti prima dei 15aa, e variabile dipendente le scale della MOPS. Un'altra Regressione

logistica lineare backward ha incluso come variabili indipendenti la familiarità, lo stile parentale (valutato con CECA.Q e MOPS) e gli eventi di vita avvenuti prime dei 15aa, e come variabile dipendente il temperamento (TCI). Infine, è stata valutata la predittività di familiarità, stile parentale (valutato con CECA.Q e MOPS), eventi di vita avvenuti prime dei 15aa e temperamento (TCI), sui livelli di cortisolo salivare, ovvero sul funzionamento dell'asse HPA. Sono stati impiegati modelli di Regressione Gerarchica mediante i quali le variabili indipendenti (familiarità, eventi precoci, stile genitoriale, temperamento, valori di cortisolo) sono state inserite nell'equazione, secondo un ordine definito, in step successivi. Il contributo di ogni variabile è stato valutato in base a quanto aggiungeva nella spiegazione della varianza, rispetto a quanto già spiegato dalle variabili inserite in precedenza. Come variabile indipendente è stata analizzata sia l'appartenenza al gruppo clinico o di controllo, che la presenza/assenza di una diagnosi.

I sintomi raccolti con la FPI sono stati raggruppati in sottoscale, in base alla suddivisione di essi già prevista dallo strumento: ansia libera, ansia fobica, depressione, mania, ossessioni-compulsioni, psicosi, discontrollo degli impulsi, restrizione alimentare.

Analisi di Regressione lineare Stepwise sono state condotte sulle sottoscale sintomatologiche della FPI, inserendo le stesse variabili indipendenti.

Infine una Regressione di Cox ha permesso di valutare l'effetto dell'età dell'abuso sulla comparsa di una determinata sintomatologia, inserendo come evento/variabile dipendente la positività ad una scala sintomatologica, come covariate l'età dell'evento di abuso e di perdita suddivise in tre classi: da 0 a 6 anni, da 7 a 10 anni e da 11 a 15 anni.

Tutte le analisi statistiche sono stati eseguite col programma SPSS Statistics 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, 2011).

### Capitolo 3: Risultati

Il numero totale dei soggetti reclutati per lo studio  $\Psi$ -FIELDS è stato di 528 soggetti, di cui 351 pazienti ambulatoriali di gravità da moderata a severa, afferenti a qualsiasi struttura psichiatrica della Regione Toscana partecipante al progetto, e 177 soggetti appartenenti alla popolazione generale componenti il gruppo di controllo, bilanciati per età, sesso e istruzione, secondo il modello caso-controllo con matching 2:1.

Per quanto riguarda il dosaggio del cortisolo salivare, il numero di soggetti che hanno fornito prelievi ben eseguiti di tutti e tre i tempi richiesti è stato di 336 soggetti (200 pazienti e 136 controlli). Questa differenza è dovuta principalmente al fatto che la procedura per la raccolta della saliva richiede un certo grado di attenzione e deve essere eseguita in modo scrupolosamente corretto. Questo aspetto spiega anche il fatto che, proporzionalmente, sia stata portata a termine in maniera corretta più frequentemente nei controlli che nei pazienti.

#### 3.1 Confronto tra campione clinico e di controllo per le variabili socio-demografiche

Per valutare adeguatamente il matching eseguito in corso di reclutamento, sono stati confrontati i due gruppi per sesso, età ed educazione. Per queste variabili i due gruppi si sono dimostrati sostanzialmente omogenei (vedi Tabella 1 e 2). È stato inoltre eseguito un confronto rispetto allo stato civile (Tabella 2).

**Tabella 1.** Confronto tra gruppo clinico e controllo in base all'età e agli anni di studio

	Clinico M (DS)	Controllo M (DS)	t	gdl	p
<b>Età (anni)</b>	44.03 (13.22)	42.48 (12.82)	-1.28	526	0.19
<b>Anni di studio</b>	11.23 (4.02)	11.53 (3.57)	0.84	526	0.40

gdl=gradi di libertà

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche: sesso e stato civile.

	<b>Clinico (N = 351 )</b>	<b>Controllo (N = 177)</b>	$\chi^2_{(1)}$	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>
<b>Maschi</b>	126 (35.9%)	69	0.48 <sub>(1)</sub>	0.87	0.60 - 1.27
<b>Single</b>	134 (38.2%)	27	29.17 <sub>(4)</sub> **	3.43	2.15 – 5.45
<b>Separato</b>	43 (12.3%)	6 (3.4%)	10.97 <sub>(4)</sub> *	3.97	1.66 – 9.53
<b>Vedovo<sup>a</sup></b>	14 (4%)	1 (0.6%)	4.99 <sub>(4)</sub>	7.31	0.95 – 56.05
<b>Fidanzato</b>	38 (10.8%)	51	27.16 <sub>(4)</sub> **	0.30	0.18 – 0.47
<b>Coniugato</b>	122 (34.8%)	92 (52.%)	14.47 <sub>(4)</sub> **	0.49	0.34 -0.71

\*p<.01; \*\*p<.001; (1)=gradi di libertà; a=test di fisher.

Emerge una differenza significativa tra il gruppo clinico e di controllo unicamente rispetto allo stato civile: i pazienti sono in misura maggiore single e separati e in misura minore fidanzati o coniugati.

### 3.2 Confronto tra campione clinico e di controllo per familiarità psichiatrica

Per “familiarità” viene intesa la presenza di un familiare di primo o secondo grado affetto da patologia psichiatrica. Più in dettaglio, per “familiarità specifica” viene fatto riferimento alla presenza di un familiare con la stessa patologia del paziente; mentre per “familiarità aspecifica” si intende la presenza di un familiare con patologia diversa dal paziente. I risultati ottenuti dai confronti eseguiti fra pazienti e controlli sono riassunti in Tabella 3.

**Tabella 3.** Prevalenza della familiarità: confronto tra gruppo clinico e di controllo

	<b>Clinico (N = 351 )</b>	<b>Controllo (N = 177)</b>	$\chi^2_{(1)}$	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>
<b>Familiarità</b>	140 (39.9%)	17 (9.6%)	51.64 <sub>(1)</sub> *	6.24	3.62 – 10.75
<b>Familiarità specifica</b>	93 (26.5%)	5 (5.1%)	43.61 <sub>(1)</sub> *	12.4	4.94 – 31.12
<b>Familiarità aspecifica</b>	62 (17.7%)	12 (6.8%)	11.56 <sub>(1)</sub> *	2.95	1.54 – 5.63

\*p<.001; (1)=gradi di libertà.

Dai dati emerge nettamente un eccesso di familiarità sia generale, che specifica, che aspecifica, nel gruppo di pazienti rispetto ai controlli.

### 3.3 Confronto tra campione clinico e di controllo per stile genitoriale

I dati ottenuti dal confronto dello stile genitoriale fra gruppo il gruppo clinico e di controllo sono riassunti in Tabella 4.

**Tabella 4.** Differenze tra gruppo clinico e di controllo nella valutazione dello stile genitoriale

		Clinico M(DS)	Controlli M(DS)	t <sub>(gdl)</sub>	p
MOPS	<b>Mother Indifference</b>	2.41 (3.97)	.84 (1.85)	- 4.95 <sub>(490)</sub>	<.001
	<b>Mother Abuse</b>	2.75 (3.31)	1.24 (2.00)	- 5.49 <sub>(490)</sub>	<.001
	<b>Mother Overcontrol</b>	4.92 (3.02)	3.75 (2.74)	- 4.22 <sub>(490)</sub>	<.001
	<b>Father Indifference</b>	3.72 (4.92)	1.71 (3.02)	- 4.87 <sub>(482)</sub>	<.001
	<b>Father Abuse</b>	3.15 (3.81)	1.28 (2.05)	- 5.98 <sub>(482)</sub>	<.001
	<b>Father Overcontrol</b>	3.80 (2.97)	2.60 (2.32)	- 4.57 <sub>(482)</sub>	<.001
CECA.Q	<b>Mother Antipathy</b>	18.79 (7.29)	14.87 (5.43)	- 6.21 <sub>(490)</sub>	<.001
	<b>Mother Neglect</b>	16.96 (6.05)	13.94 (5.26)	- 5.53 <sub>(490)</sub>	<.001
	<b>Father Antipathy</b>	19.46 (7.64)	15.57 (5.70)	- 5.83 <sub>(481)</sub>	<.001
	<b>Father Neglect</b>	20.50 (7.59)	18.15 (6.27)	- 3.45 <sub>(481)</sub>	.001

gdl=gradi di libertà

I pazienti hanno mostrato punteggi significativamente più elevati a tutte le sottoscale della MOPS e della CECA.Q.

### 3.4 Confronto tra campione clinico e di controllo per eventi precoci

I dati ottenuti da FPI e CECA.Q sono stati organizzati in modo da ottenere tre categorie di eventi utili per le analisi. Gli eventi precoci di separazione e/o morte dei genitori sono stati riuniti nella categoria Perdita.

I risultati mostrano una associazione significativa tra la presenza di eventi precoci, quali perdita della madre, fobia scolare e abusi fisico e sessuale e neglect, e l'appartenenza al gruppo clinico (Tabella 5).

Valutando singolarmente gli eventi di perdita, i pazienti hanno mostrato una frequenza maggiore di eventi di separazione dal padre (46 vs 16;  $\chi^2=8.11$ ,  $p<.01$ ; OR=2.81



[1.34-5.89]); mentre la separazione dalla madre e la morte sia del padre che della madre non hanno mostrato differenza significative (dati non riportati).

**Tabella 5.** Prevalenza eventi precoci: confronto tra gruppo clinico e di controllo

		Clinico N(%)	Controlli N(%)	OR [95%CI]	$\chi^2$	p
FPI	Perdita della madre	47 (13.4)	10 (5.6)	2.58 [1.27-5.24]	7.32	.007
	Perdita del padre	64 (18.2)	22 (12.4)	1.57 [.93-2.65]	2.91	.08
	Abuso fisico	28 (8.0)	0	-	14.91 <sub>a</sub>	<.001
	Abuso sessuale	30 (8.5)	0	-	16.04 <sub>a</sub>	<.001
	Divorzio dei genitori	25 (7.1)	13 (7.3)	.96 [.48- 1.94]	.009	.92
	Gravi malattie nell'infanzia	29 (8.3)	7 (4.0)	2.18 [.94- 5.10]	3.43	.06
	Fobia scolare	53 (15.1)	14 (7.9)	2.07 [1.12-3.84]	5.49	.01
	Disturbi neuropsichiatrici infantili	14 (4.0)	2 (1.1)	3.63 [.82-16.17]	3.27 <sub>a</sub>	.07
	Disturbi dello sviluppo	10 (2.8)	4 (2.3)	1.27 [.39- 4.10]	.16 <sub>a</sub>	.69
CECA.Q	Neglect	78 (25)	21 (12.3)	2.38 [1.41-4.02]	10.96	.001
	Abuso fisico	77 (24.3)	22 (12.6)	2.23 [1.33-3.73]	9.63	.002
	Abuso sessuale	50 (15.8)	2 (1.1)	16.19 [3.89-67.43]	25.53 <sub>a</sub>	<.001

a=test di fisher

### 3.5 Confronto tra campione clinico e di controllo per temperamento

I dati ottenuti dall'analisi del TCI nei controlli e nei pazienti sono riportati in Tabella 6. I pazienti hanno mostrato punteggi più elevati in tutte le scale del TCI, eccetto il novelty Seeking.

**Tabella 6.** Differenze tra gruppo clinico e di controllo nella valutazione del temperamento

	Clinico M(DS)	Controlli M(DS)	t <sub>(gdl)</sub>	p
Novelty Seeking	18.85 (6.17)	19.30 (5.58)	.33 <sub>(489)</sub>	.73
Harm Avoidance	22.78 (6.96)	16.51 (6.25)	- 10.22 <sub>(489)</sub>	<.001
Reward Dependence	13.91 (3.90)	15.09 (3.92)	3.21 <sub>(489)</sub>	.001
Persistence	4.21 (1.89)	4.61 (1.95)	2.37 <sub>(489)</sub>	.01
Self-Directedness	23.79 (7.51)	30.01 (6.56)	9.17 <sub>(489)</sub>	<.001
Cooperativeness	28.41 (6.57)	31.96 (5.97)	6.07 <sub>(489)</sub>	<.001
Self-Transcendence	15.00 (6.88)	13.40 (6.38)	- 2.58 <sub>(489)</sub>	.01

gdl=gradi di libertà

### 3.6 Confronto tra campione clinico e di controllo per livelli di cortisolo salivare

Per quanto riguarda i valori di cortisolo salivare, sono stati oggetto di analisi i seguenti dati: cortisolo salivare a +30' dal risveglio; cortisolo salivare a +60' dal risveglio; cortisolo salivare alle ore 20; variazione giornaliera (cortisolo medio del mattino-cortisolo salivare alle ore 20) e variazione giornaliera percentuale [(cortisolo medio del mattino- cortisolo salivare alle ore 20)/cortisolo salivare alle ore 20\*100]. Tutti i valori relativi al cortisolo salivare sono espressi in micromoli/litro ( $\mu\text{mol/l}$ ). I confronti fra gruppo clinico e di controllo sono riassunti in Tabella 7.

**Tabella 7.** Differenza nei livelli di cortisolo tra il gruppo clinico e di controllo

	Clinico M(DS)	Controlli M(DS)	t <sub>(gdl)</sub>	p
<b>Cortisolo salivare +30'</b>	14.79 (18.67)	11.56 (7.92)	- 2.13 <sub>(321)</sub>	.03
<b>Cortisolo salivare +60'</b>	12.76 (13.77)	10.52 (7.05)	- 1.71 <sub>(314)</sub>	.08
<b>Cortisolo salivare h 20</b>	4.76 (6.10)	2.41 (2.22)	- 4.30 <sub>(334)</sub>	<.001
<b>Variazione giornaliera</b>	9.16 (15.18)	8.56 (6.35)	- .43 <sub>(320)</sub>	.66
<b>Variazione giornaliera percentuale</b>	52.71 (64.25)	69.71 (67.33)	2.28 <sub>(320)</sub>	.02

gdl=gradi di libertà

Il gruppo clinico mostra valori di cortisolo significativamente maggiori per quanto riguarda i valori della mattina e delle ore 20. Inoltre risulta un minore cambiamento percentuale nell'arco della giornata nei pazienti rispetto ai controlli.

### 3.7 Confronti tra singoli gruppi diagnostici e controlli e tra pazienti appartenenti ai diversi gruppi diagnostici, per le variabili esaminate

Attraverso la ricostruzione delle diagnosi dalla FPI, sono stati individuati i seguenti gruppi diagnostici con le rispettive numerosità: psicosi (n=60), episodio depressivo maggiore (EDM) (n=123), disturbo bipolare (DB) (n=71), disturbo di panico (DP) (n= 113), disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) (n= 71), disturbo d'ansia generalizzata (DAG) (n= 32), fobia sociale (n= 53), disturbi del comportamento alimentare (DCA) (n= 57).

Le analisi sono state ripetute confrontando i controlli con i pazienti di ogni singola categoria diagnostica e, all'interno del gruppo clinico, i pazienti con una specifica diagnosi rispetto ad altre categorie diagnostiche (Tabella 8 e 9).

L'abuso fisico e sessuale sono riportati maggiormente da tutti i pazienti di tutte le diagnosi rispetto ai controlli. L'evento di perdita è riportato con la stessa frequenza dai controlli e da pazienti con EDM, disturbo di panico, DAG, fobia sociale e DCA. L'evento di neglect è più frequente per tutte le categorie diagnostiche, rispetto ai controlli, eccetto che per soggetti con DAG e DCA.

Livelli di cortisolo mattutino più alti sono stati riportati da pazienti depressi, psicotici, bipolari e con DCA. Livelli più elevati la sera sono stati osservati in tutte le categorie diagnostiche, eccetto che per il DAG. La variazione giornaliera percentuale è significativamente minore solo per i pazienti bipolari, rispetto ai controlli.

Tutte le scale che valutano lo stile parentale della madre risultano più alte nei pazienti di qualsiasi categoria diagnostica, rispetto ai controlli. Quelle che riguardano lo stile parentale paterno sono maggiori in tutte le categorie diagnostiche, eccetto che per il DAG e per il "father overcontrol" nella fobia sociale, che risultano simili ai controlli.

Per quanto riguarda il temperamento: il NS è risultato significativamente più alto nei bipolari e più basso nei fobici sociali; l'HA è più alto per tutte le diagnosi; la RD è più bassa per tutte le categorie diagnostiche, eccetto il DAG e la fobia sociale; la P è più bassa solo nei depressi e nei pazienti con DCA; la SD è più bassa per tutte le diagnosi; la C è più bassa per tutte le diagnosi eccetto il DAG; la ST è più alta solo nei bipolari e negli psicotici. Per tutti gli altri confronti, i pazienti appartenenti ai diversi gruppi diagnostici sono risultati sovrapponibili ai controlli.

Per quanto riguarda le differenze tra i pazienti all'interno delle diverse categorie diagnostiche, non sono state osservate differenze statisticamente significative per nessuna delle variabili considerate (dati non riportati).

### 3.8 Associazioni tra sintomi e variabili esaminate, nel campione clinico

Nella tabella 10 si osservano le diverse associazioni tra sintomi e la presenza di determinati eventi. Coloro che hanno subito la perdita di un genitore mostrano più spesso sintomi di dimagrimento e grandiosità rispetto a coloro che non hanno vissuto eventi traumatici. Chi ha vissuto di neglect prima dei 15 anni riporta più spesso insonnia tardiva, iporessia, restrizione alimentare, idee di morte, ipertimia, ridotto desiderio e attività sessuale, e deliri, rispetto a chi non ha avuto nessun evento prima dei 15 anni. I pazienti che sono stati abusati sessualmente nell'infanzia hanno più spesso pavor notturno, iporessia, binge eating, restrizione alimentare, idee di morte, sintomi attribuibili al PTSD, ridotto desiderio sessuale, deliri, impulsi aggressivi, abuso di sostanza, ridotta memoria, rispetto a chi non ha subito nessun evento. L'abuso fisico invece è associato a restrizione alimentare, sintomi del PTSD, ridotto desiderio sessuale e abuso di sostanze.

La relazione tra sintomi e le altre variabili è stata valutata e riportata in Tabella 11. Come si vede la presenza di alcuni sintomi è associata positivamente o negativamente ad alcune scale dello stile parentale e ad alcune dimensioni temperamentali, mentre le associazioni con il cortisolo appaiono più deboli. Nel dettaglio:

- Pazienti con insonnia hanno uno stile genitoriale materno più negligente e ostile e paterno più abusante e ipercontrollante, maggiori livelli di ST e cortisolo mattutino più alto;
- Pazienti con sintomi alimentari hanno uno stile parentale più negativo, più alti livelli di NS e HA, più bassi livelli di SD, P e ST;
- Pazienti con sintomi depressivi hanno uno stile parentale più negativo, più alta HA e RD e più bassa ST e NS;
- Pazienti con sintomi maniacali hanno uno stile parentale paterno più ostile, più alto NS e più bassa HA, RD e C, e più alti livelli di cortisolo serale;

- Pazienti con sintomi di ansia hanno più alta HA e C e più bassi livelli di cortisolo al mattino;
- Pazienti con sintomi di PTSD (come flashback e ricordi intrusivi) hanno uno stile materno più indifferente, più alta RD e P;
- Pazienti con ossessioni e compulsioni hanno una madre meno negligente, più bassa NS e C, più alta HA, e più bassi livelli di cortisolo al mattino;
- Pazienti che hanno ridotto desiderio o attività sessuale hanno un padre più abusante, maggiore HA, più bassi SD e cortisolo al mattino;
- Pazienti con deliri hanno minore RD, P e C e maggiore ST;
- Pazienti con impulsi aggressivi e sintomi di discontrollo degli impulsi hanno uno stile parentale più negativo, più alta NS e ST, più bassa RD, SD e C;
- Pazienti ipocondriaci hanno uno stile materno meno negativo e maggiori HA e RD;
- Pazienti che abusano di sostanze hanno maggiore NS e cortisolo serale e minori SD e C.

**Tabella 8.** Confronto tra campione di controllo e pazienti delle singole diagnosi per eventi di vita precoci e cortisolo salivare.

		<b>Controlli</b>	<b>Psicosi</b>	<b>EDM</b>	<b>DB</b>	<b>DP</b>	<b>DOC</b>	<b>DAG</b>	<b>Fobia Sociale</b>	<b>DCA</b>
	<b>N (%)</b>	<b>177</b>	<b>60</b>	<b>123</b>	<b>71</b>	<b>113</b>	<b>71</b>	<b>32</b>	<b>53</b>	<b>57</b>
<b>Eventi di vita precoci</b>	<b>Perdita di un genitore</b>	28 (15.8%)	18 (30%)*	29 (20.9%)	21 (29.6%)*	26 (23.1%)	22 (31.0%)**	5 (15.6%)	13 (24.5%)	13 (22.8%)
	<b>Neglect</b>	21 (12.3%)	17 (28.3%)**	35 (28.5%)**	17 (23.9%)*	33 (29.2%)**	15 (21.1%)*	7 (21.9%)	14 (26.4%)*	9 (15.8%)
	<b>Abuso sessuale</b>	2 (1.1%)	10 (16.7%)**	27 (22%)**	10 (14.1%)**	17 (15%)**	13 (18.3%)**	6 (18.7%)**	10 (18.9%)**	13 (22.8%)**
	<b>Abuso fisico</b>	22 (12.6%)	18 (30.0%)**	34 (27.6%)**	17 (23.9%)*	31 (27.4%)**	21 (29.5%)**	12 (37.5%)**	13 (24.5%)*	16 (28.1%)**
	<b>N (M±DS)</b>	<b>136</b>	<b>45</b>	<b>73</b>	<b>51</b>	<b>82</b>	<b>53</b>	<b>20</b>	<b>44</b>	<b>39</b>
<b>Cortisolo salivare</b>	<b>Cortisolo +30'</b>	11.56±7.92	14.34±12.60*	14.78±18.99***	13.26±9.14	12.03±8.66	12.28±7.83	15.89±10.96	14.22±13.35	14.67±6.48
	<b>Cortisolo +60'</b>	10.52 ± 7.05	13.74±13.74*	12.61 ±13.98	13.23±10.32*	12.35±12.01	10.40±6.53	13.76±9.60	11.75±12.45	18.93±22.05**
	<b>Cortisolo ore 20</b>	2.41 ± 2.22	5.26±5.16**	4.54±5.39**	6.33±8.48**	4.41±6.80*	4.20±4.45**	3.74±5.89	5.49±7.61*	5.84±7.50**
	<b>Variazione giornaliera %</b>	69.71 ± 67.33	50.73±62.54	61.78± 50.30	42.52±75.27*	53.38±71.47	56.78±53.01	66.17± 63.91	47.46±73.81	49.63±66.15

\*p<=.05, \*\*p<=.01, \*\*\* p<=.001

**Tabella 9.** Confronto tra campione di controllo e pazienti delle singole diagnosi per stile parentale (CECA.Q e MOPS) e temperamento (TCI).

		Controlli	Psicosi	EDM	DB	DP	DOC	DAG	Fobia Sociale	DCA
	<b>N</b>	<b>177</b>	<b>60</b>	<b>123</b>	<b>71</b>	<b>113</b>	<b>71</b>	<b>32</b>	<b>53</b>	<b>57</b>
<b>CECA.Q</b>	<b>M antipathy</b>	14.87±5.43	19.32±7.03***	19.19±19.95***	20.16±7.00***	19.04±6.85***	18.79±7.45***	19.43±7.44**	17.51±6.70*	18.22±7.46**
	<b>M neglect</b>	13.94±5.26	17.06±5.12***	17.14±12.05***	18.96±6.00***	17.03±6.45***	16.68±5.43**	17.32±7.88***	15.56±6.09*	16.11±7.08**
	<b>F antipathy</b>	15.57±5.70	20.55±8.08***	19.95±7.31***	19.88±7.48***	20.23±8.37***	19.51±9.16**	17.60±7.70	19.82±8.35**	19.51±7.10***
	<b>F neglect</b>	18.15±6.27	21.25±8.60***	20.67±7.21***	20.43±7.86***	21.55±7.90***	20.78±9.60***	18.50±7.60	20.79±8.00**	20.52±7.12***
<b>MOPS</b>	<b>M indifference</b>	0.84±1.85	2.85±4.67**	2.92±4.30***	1.97±3.21**	2.46±3.88***	2.55±4.70**	2.50±4.15*	2.52±4.75*	2.49±4.42**
	<b>M abuse</b>	1.24±2.00	3.05±3.48***	3.04±3.28***	2.73±3.32**	2.60±3.07***	2.58±3.37**	2.63±2.68**	2.89±3.75*	3.35±3.97***
	<b>M overcontrol</b>	3.75±2.74	4.96±3.04**	4.88±3.18**	5.23±2.91***	4.78±2.99**	5.28±3.05***	5.23±3.62*	5.19±3.22*	5.20±3.26**
	<b>F indifference</b>	1.71±3.03	4.56±6.31**	4.14±5.48***	3.66±4.15**	4.35±5.84***	4.23±5.53**	2.80±4.14	3.59±5.00*	4.00±4.63**
	<b>F abuse</b>	1.28±2.05	3.29±3.54***	3.35±3.85***	3.25±3.56***	3.53±4.12***	3.62±4.22***	2.63±3.74	2.86±4.11*	3.34±4.21**
	<b>F overcontrol</b>	2.60±2.32	3.69±3.05*	4±3.27***	3.57±2.80**	4.08±3.12***	4.09±2.80***	3.70±3.60	3.39±2.97	4.09±3.26**
<b>TCI</b>	<b>NS</b>	19.03±5.59	18.89±7.01	18.40±6.38	20.96±6.64*	18.31±5.71	18.20±7.33	16.93±5.93	16.43±4.95*	20.41±5.90
	<b>HA</b>	16.51±6.26	23.00±8.18***	24.52±6.25***	20.29±7.69***	23.50±7.01***	23.07±7.41***	24.50±7.16***	25.70±5.82***	23.69±6.85**
	<b>RD</b>	15.09±3.92	13.38±4.00**	13.98±4.23*	13.46±4.00**	14.01±4.48*	13.62±4.30**	14.53±4.28	14.36±4.11	13.71±4.23*
	<b>P</b>	4.61±1.66	4.07±1.99	4.09±1.94*	4.63±1.89	4.64±1.99	4.52±1.90	4.43±2.01	4.25±1.88	4.06±1.85*
	<b>SD</b>	30.01±6.56	23.84±7.61***	22.63±7.21***	24.19±7.44***	23.09±7.35***	22.34±7.65***	23.77±7.48***	23.51±7.12***	22.39±7.28**
	<b>C</b>	31.96±5.98	27.20±8.07***	28.53±6.86***	26.41±6.76***	28.19±7.21***	26.87±7.75***	30.10±6.97	29.02±7.12*	28.16±6.36**
	<b>ST</b>	13.40±6.38	17.39±6.86***	14.39±7.10	16.61±6.60**	14.22±6.96	15.28±6.86	12.77±6.60	14.08±6.62	14.12±6.71

\*p<=.05, \*\*p<=.01, \*\*\* p<=.001

**Tabella 10.** Frequenza dei sintomi: confronto tra pazienti psichiatrici che non hanno vissuto nessun evento e pazienti che riportano storia di perdita, neglect, abuso sessuale o fisico.

	Nessun evento	Perdita			Neglect			Abuso sessuale			Abuso fisico		
	(N=136)	(N=78)			(N=78)			(N=52)			(N=79)		
	%	%	OR	95% C.I	%	OR	95% C.I	%	OR	95% C.I	%	OR	95% C.I
<b>Insomnia iniziale</b>	56.6	51.9	.83	.47-1.45	59.7	1.14	.64-2	59.6	1.13	.59-2.16	50.6	.78	.45-1.37
<b>Insomnia centrale</b>	47.1	50.0	1.12	.64-1.96	52.6	1.24	.71-2.17	44.2	.89	.47-1.69	45.6	.94	.54-1.64
<b>Insomnia tardiva</b>	32.6	44.9	1.68	.95-2.98	47.4	1.86*	1.06-3.30	40.4	1.40	.72-2.70	41.8	1.48	.84-2.63
<b>Pavor</b>	10.9	12.8	1.21	.51-2.83	14.1	1.35	.58-3.10	23.1	2.46*	1.03-5.69	13.9	1.32	.57-3.05
<b>Iporessia</b>	25.4	37.2	1.74	.96-3.17	41.0	2.05*	1.13-3.70	40.4	1.99*	1.02-3.91	35.4	1.62	.88-2.94
<b>Dimagrimento</b>	21.7	41.0	2.54*	1.37-4.59	30.8	1.60	.85-2.99	34.6	1.91	.95-3.84	30.4	1.57	.84-2.94
<b>Aumento dell'appetito</b>	39.1	34.6	.82	.46-1.47	25.6	.54	.29-.99	43.2	1.14	.59-2.18	36.7	.90	.51-1.59
<b>Paura di ingrassare</b>	33.3	30.8	.89	.49-1.61	29.5	.84	.46-1.53	30.8	.89	.45-1.77	29.1	.82	.45-1.50
<b>Aumento di peso</b>	32.6	28.8	.81	.44-1.49	20.5	.53	.28-1.03	34.6	1.09	.56-2.14	32.9	1.01	.56-1.83
<b>Binge eating</b>	19.6	21.8	1.14	.58-2.27	19.2	.98	.48-1.97	34.6	2.18*	1.07-4.42	29.1	1.68	.88-3.21
<b>Dist. Immagine corporea</b>	27.5	34.6	1.39	.76-2.53	30.8	1.17	.64-2.15	38.5	1.64	.84-3.22	34.2	1.36	.75-2.48
<b>Restrizione alimentare</b>	6.5	12.8	2.11	.82-5.43	16.7	2.87*	1.16-7.06	17.3	3*	1.2-8.0	17.7*	3.09*	1.27-7.51
<b>Umore depresso</b>	83.1	76.3	.66	.33-1.31	89.6	1.76	.74-4.14	88.2	1.53	.58-3.99	84.8	1.13	.53-2.43
<b>Anedonia</b>	73.2	74.3	1.12	.59-2.12	80.8	1.54	.78-3.03	82.7	1.75	.78-3.94	75.9	1.16	.61-2.19
<b>Ideazione suicidiaria</b>	50.7	46.2	.83	.47-1.45	65.4	1.83*	1.03-3.53	71.2	2.4*	1-21-4.76	59.1	1.43	.82-2.50
<b>Bassa autostima</b>	65.2	64.1	.95	.53-1.70	70.5	1.27	.70-2.32	78.8	1.98	.94-4.22	72.2	1.38	.75-2.53
<b>Sentimenti di colpa</b>	59.9	50.0	.68	.39-1.19	66.7	1.36	.76-2.44	73.1	1.85	.92-3.73	68.4	1.47	.82-2.64
<b>Agitazione</b>	45.7	46.2	1.02	.58-1.78	44.9	.97	.55-1.69	46.2	1.02	.54-1.93	40.5	.81	.46-1.42
<b>Rallentamento psicomotorio</b>	51.1	42.3	.70	.40-1.23	53.8	1.12	.64-1.95	48.1	.88	.47-1.68	49.4	.93	.54-1.63
<b>Ridotta concentrazione</b>	66.7	61.5	.80	.45-1.42	65.4	.94	.53-1.69	78.8	1.86	.87-3.96	70.9	1.22	.66-2.22
<b>Appiattimento affettivo</b>	34.1	32.1	.50	.28-.89	43.2	1.42	.80-2.51	38.5	1.21	.62-2.34	35.4	.06	.59-1.90
<b>Astenia</b>	51.4	52.6	1.04	.60-1.82	56.4	1.22	.69-2.13	51.9	1.02	.54-1.93	57.0	1.24	.72-2.18
<b>Peggioramento al mattino</b>	46.7	41.6	.81	.46-1.42	51.9	1.23	.70-2.15	49.0	1.10	.57-2.08	44.3	.91	.52-1.58



<b>Indecisione</b>	52.9	46.8	.78	.45-1.37	46.3	.76	.44-1.33	57.7	1.21	.64-2.31	44.3	.71	.40-1.23
<b>Ipertimia</b>	26.1	34.6	1.50	.82-2.74	39.7	1.87*	1.03-3.38	30.8	1.26	.62-2.54	29.1	1.16	.63-2.15
<b>Euforia</b>	15.9	21.8	1.47	.73-2.97	21.8	1.47	.73-2.97	21.2	1.41	.63-3.17	17.7	1.14	.54-2.37
<b>Irritabilità</b>	23.9	28.2	1.25	.66-2.35	25.6	1.10	.58-2.08	28.8	1.29	.63-2.64	24.1	1	.53-1.92
<b>Grandiosità</b>	8.7	24.4	3.38*	1.54-7.42	9.0	1.03	.39-2.75	15.4	1.91	.73-4.97	15.2	1.88	.80-4.14
<b>Fobia semplice</b>	31.2	29.5	.92	.50-1.69	24.4	.71	.38-1.34	34.6	1.17	.59-2.30	24.1	.70	.37-1.31
<b>Agorafobia</b>	23.2	21.8	.92	.47-1.80	32.1	1.56	.84-2.90	28.8	1.34	.65-2.75	31.6	1.53	.83-2.84
<b>Fobia sociale</b>	34.1	32.1	.91	.50-1.65	35.9	1.08	.60-1.94	45.1	1.59	.83-3.06	34.2	1	.56-1.80
<b>Panico</b>	35.5	41.0	1.26	.71-2.23	43.6	1.40	.79-2.47	33.3	.91	.46-1.79	39.2	1.17	.66-2.07
<b>Ansia anticipatoria</b>	30.4	30.8	1.01	.55-1.85	34.6	1.21	.67-2.18	33.3	1.14	.57-2.26	35.4	1.25	.69-2.25
<b>Ansia generalizzata</b>	50.7	48.7	.92	.53-1.61	64.1	1.73	.98-3.07	57.7	1.32	.69-2.52	59.5	1.43	.81-2.49
<b>Incubi ricorrenti</b>	4.3	6.4	1.51	.44-5.11	6.4	1.51	.44-5.11	15.4	4*	1.3112.16	12.7	3.19*	1.11-9.14
<b>Memorie intrusive</b>	5.8	10.3	1.86	.67-5.16	9.0	1.60	.56-4.60	15.4	2.96*	1.05-8.34	13.9	2.63*	1.01-6.84
<b>Flashbacks</b>	5.1	7.7	1.56	.50-4.82	9.0	1.84	.62-5.47	15.4	3.4*	1.16-9.92	10.1	2.11	.73-6.05
<b>Ossessioni</b>	32.6	39.0	1.32	.74-2.35	38.5	1.29	.72-2.30	46.2	1.77	.92-3.39	38.0	1.26	.71-2.25
<b>Compulsioni</b>	13.8	20.8	1.64	.79-3.42	16.7	1.25	.58-2.69	25.0	2.08	.94-4.61	21.5	1.71	.83-3.53
<b>Ridotto desiderio sessuale</b>	50.4	56.4	1.27	.73-2.23	67.9	2.09*	1.17-3.74	71.2	2.43*	1.22-4.83	65.8	1.9*	1.07-3.67
<b>Ridotta attività sessuale</b>	32.1	33.3	1.06	.58-1.91	47.4	1.91*	1.08-3.38	46.2	1.81	.94-3.47	41.8	1.51	.85-2.69
<b>Ansia di separazione</b>	10.2	11.8	1.18	.48-2.87	5.3	.48	.15-1.54	10.0	.97	.33-2.86	9.1	.87	.33-2.28
<b>Dolore somatico</b>	10.9	14.1	1.35	.58-3.10	17.4	1.79	.81-3.94	7.7	.68	.22-2.16	16.5	1.61	.72-3.59
<b>Deliri</b>	10.1	17.9	1.94	.87-4.31	19.2	2.11	.96-4.64	17.3	1.85	.75-4.59	19.0	2.07	.94-4.56
<b>Deliri olotimici</b>	6.5	14.1	2.35	.93-5.96	15.4	2.61*	1.04-6.5	19.2	3.41*	1.3-8.96	13.9	2.32	.91-5.86
<b>Pensiero disorganizzato</b>	7.2	11.5	1.67	.65-4.30	10.3	1.46	.55-3.87	7.7	1.07	.32-3.56	7.6	1.05	.36-3.01
<b>Comportamento bizzarro</b>	5.1	6.4	1.28	.39-4.18	11.5	2.44	.87-6.83	5.8	1.14	.28-4.61	6.3	1.26	.38-4.12
<b>Impulsi aggressivi</b>	22.5	34.6	1.83	.99-3.38	19.2	.82	.41-1.64	46.2	2.96*	1.51-5.82	32.9	1.69	.91-3.14
<b>Ipocondria</b>	17.4	12.8	.70	.31-1.55	7.7	.39	.15-1.01	13.5	.74	.29-1.83	13.9	.76	.35-1.67
<b>Abuso di sostanze</b>	10.6	16.7	1.64	.74-3.65	15.4	1.49	.66-3.37	26.9	3.02*	1.39-6.82	21.5	2.25*	1.05-4.8
<b>Disturbo della memoria</b>	27.5	30.8	1.17	.64-2.15	37.2	1.56	.86-2.81	46.2	2.26*	1.16-4.37	34.2	.36	.75-2.48

\* p <.05

**Tabella 11.** Associazione tra sintomi e variabili considerate fattori di rischio, nel gruppo clinico.

	Insonnia centrale	Insonnia terminale	Ipoessia	Paura di ingrassare	Dist. Imm. corporea	Restrizione	Umore depresso	Ideazione suicidiaria	Ridotta autostima	Sentimenti di colpa	Indecisione	Appiattimento affettivo
Familiarità			6.47*	10.97**	19.58***	17.52***			7.39*			
M antipathy		-2.80**				-3.11**	-2.07*			-2.52*		
M neglect		-2.23*		2.00*		-2.41*		-2.87**			1.96*	
F antipathy							-2.09*			-2.33*		
F neglect						-2.21*	-2.36*	-2.08*				-2.21*
M indifference	-2.11*		-2.52*			-2.11*	-1.99*		-2.13*			
M abuse						-2.79**	-4.21***				2.18**	
M overcontrol					-2.23*	-2.03*						
F indifference						-2.19*	-2.20*		-2.08*	-2.39*		-2.68**
F abuse	-2.26*						-3.52**			-2.76**		
F overcontrol	-2.17*											2.58**
NS					-2.25*	-2.27*					2.38*	2.69**
HA			-3.03**		-2.36*	-2.17*	-5.23***	-5.89***	-4.61***	-3.71***	-4.83***	-3.28**
RD									-2.10**		-2.11*	3.21**
P					2.43*							
SD				2.29*	4.26***	3.87***	3.34**	3.04**	3.45**	2.53**	3.26**	
C												
ST	-2.49*			2.27*								
Cortisolo +30'												
Cortisolo +60'		-2.49**										
Cortisolo ore 20												
Variazione giornaliera %												

In tabella si riporta il valore del t di student (laddove il t positivo significa che chi ha il sintomo ha una media più bassa di chi non ce l'ha e laddove t è negativo chi ha il sintomo ha una media più alta di chi non ce l'ha). \*p<=.05, \*\*p<=.01, \*\*\* p<=.001

	Euforia	Grandiosità	Agorafobia	Ansia libera	Sintomi PTSD	Ossessioni compulsioni	Ridotto desiderio/attività sessuale	Deliri	Impulsi aggressivi	Discontrollo impulsi	Ipocondria	Abuso sostanze
Familiarità	8.48**			13.28***		11.62**	6.44*			8.70**		
M antipathy											1.97*	
M neglect						2.61**					3.04**	
F antipathy	-2.21*											
F neglect										-2.80**		
M indifference					-2.07*				-2.11*			
M abuse									-2.47*		2.01*	
M overcontrol									-2.20*	-2.11*		
F indifference										-2.59*		
F abuse							-2.40*			-2.32*		
F overcontrol												
NS	-3.38**	-3.75***				2.10*			-3.76***			-2.33*
HA	3.20**	2.94**	-2.98**	-2.98**		-2.50*	-2.46*				-2.64*	
RD		2.15*			-2.05*			2.14*	2.02*	2.86**	-2.28*	
P					-2.40*			2.01*				
SD							3.17**			2.55*		2.37*
C	3.80***	3.09**		-2.27*		2.11*		2.39*	3.50**			2.34*
ST								-2.89**	-2.72**			
Cortisolo +30'				2.13*			2.25*					
Cortisolo +60'						2.24*	2.14*					
Cortisolo ore 20	-2.85**											-2.15*
Variazione giornaliera %												

In tabella si riporta il valore del t di student (laddove il t positivo significa che chi ha il sintomo ha una media più bassa di chi non ce l'ha e laddove t è negativo chi ha il sintomo ha una media più alta di chi non ce l'ha). \*p<=.05, \*\*p<=.01, \*\*\* p<=.001

### 3.9 Modelli di regressione

#### 3.9.1 Modello di regressione gerarchica con variabile dipendente: appartenenza al gruppo clinico o di controllo

I predittori inclusi nel modello sono stati la familiarità per patologia psichiatrica (specifica e non), lo stile parentale (MOPS e CECA.Q), gli eventi di vita prima dei 15aa (singoli e combinati con altri eventi), il temperamento (TCI) e il funzionamento dell'asse HPA (cortisolo salivare).

**Tabella 12.** Regressione Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio appartenenza al gruppo clinico o di controllo

Predittori	B	SE di B	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	P
<b>Step1</b>					
Familiarità specifica	2.95	0.75	7.03	3.62 – 13.62	.000
<b>Step2</b>					
Familiarità specifica	2.95	0.77	7.03	4.25-90.90	.000
F abuse	0.24	0.10	1.27	1.04 – 1.54	.018
Abuso sessuale	2.43	1.15	11.49	1.18 – 111.11	.035
<b>Step3</b>					
Familiarità specifica	3.35	0.90	2.86	4.83-166.66	.000
F abuse	0.37	0.12	1.46	1.14 – 1.87	.003
Abuso sessuale	2.72	1.30	15.15	1.19-200	.036
NS	0.09	0.04	1.09	1.01 – 1.18	.027
HA	0.25	0.04	1.28	1.18 – 1.40	.000
RD	-0.15	0.06	0.86	0.77 – 0.96	.009
ST	0.11	0.03	1.11	1.05 – 1.19	.001
<b>Step 4</b>					
Familiarità specifica	3.66	0.92	38.46	6.45-250	.000
F abuse	0.36	0.14	1.44	1.09 – 1.89	.009
Abuso sessuale	2.93	1.32	18.87	1.41-250	.026
HA	0.28	0.05	1.32	1.20 – 1.46	.000
RD	-0.16	0.06	0.85	0.75 – 0.96	.007
ST	0.13	0.04	1.14	1.06 – 1.22	.000
SD	0.09	0.04	1.09	1.01-1.19	.029
Cortisolo +30'	0.09	0.04	1.10	1.03-1.18	.007
Variazione giornaliera %	-0.03	0.15	0.97	0.94-0.99	.049

*Nota.* Step 1:  $R^2$  di Cox e Snell = .29,  $R^2$  di Nagelkerke= .39,  $p < .001$ ; Step 2:  $R^2$  di Cox e Snell = .33,  $R^2$  di Nagelkerke= .44,  $p < .001$ ; Step 3:  $R^2$  di Cox e Snell = .47,  $R^2$  di Nagelkerke= .63,  $p < .001$ ; Step 4:  $R^2$  di Cox e Snell = .51,  $R^2$  di Nagelkerke= .68,  $p < .001$

Variabili inserite nei rispettivi step:

Step 1: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol, F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol.

Step 2: Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss.

Step 3: NS, HA, RD, P, SD, C, ST.

Step 4: cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %.

Dai risultati si evidenzia che la familiarità per la stessa diagnosi psichiatrica (step 1) spiega circa il 29% di varianza; l'introduzione degli eventi di vita precoci determina un aumento significativo del 4% della varianza, in cui la familiarità, lo stile genitoriale ("father abuse") e l'abuso sessuale spiegano il 33% della varianza (step 2); l'inserimento del temperamento (NS, HA, RD, ST) porta a un aumento significativo del 14% (step 3); l'introduzione del cortisolo porta un incremento significativo del 4%, in cui familiarità specifica, "father abuse", abuso sessuale, HA, RD, ST, SD, alti livelli di cortisolo al mattino e una minore variazione giornaliera percentuale, spiegano il 51% della varianza.

### **3.9.2 Modelli di regressione lineare per le variabili esaminate, nel gruppo clinico**

Successivamente sono stati analizzati i dati solo del gruppo clinico.

I predittori inseriti nel primo modello sono la familiarità e gli eventi di vita precoci singoli e combinati.

Ciò che emerge è che: la presenza di un familiare di primo grado affetto da patologia psichiatrica predice uno stile parentale abusante e una madre ipercontrollante; vissuti di neglect predicono più alti livelli di indifferenza e abuso genitoriale e minori livelli di ipercontrollo; l'abuso sessuale predice uno stile parentale indifferente di entrambi i genitori e abusante della madre; l'abuso fisico predice uno stile parentale abusante di entrambi i genitori e indifferente della madre; eventi di perdita non hanno potere predittivo singolarmente, ma lo acquisiscono in associazione all'abuso fisico (che predice maggior ipercontrollo parentale) e al neglect (associato ad un minore ipercontrollo materno).

**Tabella 13.** Regressione logistica lineare backward: variabili incluse nel modello con criterio

	Mother indifference		Mother abuse		Mother overcontrol		Father indifference		Father abuse		Father overcontrol	
	p	beta	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta	p	beta
<b>Familiarità</b>			.024	.093	.044	.098			.028	.090		
<b>Perdita di un genitore</b>												
<b>Neglect</b>	.000	.218	.006	.160	.040	-.121	.005	.147	.028	.103	.008	-.169
<b>Abuso sessuale</b>	.011	.118	.004	.138			.001	.191				
<b>Abuso fisico</b>	.001	.196	.000	.270					.000	.234		
<b>Abuso sessuale-neglect</b>												
<b>Abuso fisico-neglect</b>												
<b>Abuso sessuale-loss</b>												
<b>Abuso fisico-loss</b>					.017	.133					.014	.128
<b>Neglect-loss</b>	.000	.198			.004	-.157						
	R <sup>2</sup> .462, Adj R <sup>2</sup> .446, p .000		R <sup>2</sup> .517, Adj R <sup>2</sup> .502, p .000		R <sup>2</sup> .290, Adj R <sup>2</sup> .273, p .000		R <sup>2</sup> .434, Adj R <sup>2</sup> .419, p .000		R <sup>2</sup> .497, Adj R <sup>2</sup> .485, p .000		R <sup>2</sup> .212, Adj R <sup>2</sup> .194, p .000	

stile parentale (scale MOPS).

Successivamente è stata fatta una regressione logistica lineare sulle dimensioni temperamentali, in cui sono state inserite come predittori le variabili familiarità, eventi di vita precoci singoli e combinati e lo stile parentale (MOPS e CECA.Q).

Emerge che l'abuso sessuale associato al neglect o a eventi di perdita predice bassi livelli di NS; l'HA risulta più alta se l'evento di perdita è associato all'abuso sessuale e più bassa se lo stesso è associato all'abuso fisico; la R è più bassa se la madre è abusante e più alta se il padre è ipercontrollante e se ci sono stati abusi sessuali associati a neglect prima dei 15 anni; la P è più bassa se la madre è abusante e più alta se l'abuso fisico è associato a neglect; la SD è più bassa se la madre è indifferente, il padre ostile e ci sono eventi di neglect; la C è più bassa se il padre è indifferente e la madre ostile e più alta se ci sono eventi di abuso sessuale associati a neglect o a perdita di un genitore; la ST è più alta se la madre è abusante e più bassa se ci sono eventi di neglect.

**Tabella 14.** Regressione logistica lineare backward: variabili incluse nel modello con criterio temperamento (scale TCI).

	Novelty seeking		Harm avoidance		Reward Dependence		Persistence		Self-directedness		Cooperativeness		Self-transcendence	
	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta
Familiarità														
Perdita di un genitore														
Neglect									.035	-0.141			.026	-0.145
Abuso sessuale														
Abuso fisico														
Abuso sessuale-neglect	.041	-0.122			.000	0.245					.000	0.241		
Abuso fisico-neglect							.006	0.186						
Abuso sessuale-loss	.045	-0.129	.019	0.151							.027	0.149		
Abuso fisico-loss			.035	-0.139										
Neglect-loss									.041	0.129	.009	0.174		
M indifference									.004	-0.185				
M abuse					.028	-0.207	.012	-0.191					.001	0.203
M overcontrol														
F indifference											.013	-0.145		
F abuse														
F overcontrol					.006	0.185								
M antipathy											.001	-0.203		
F antipathy									.028	-0.128				
	R <sup>2</sup> .050, Adj R <sup>2</sup> .028, p .030		R <sup>2</sup> .045, Adj R <sup>2</sup> .026, p .030		R <sup>2</sup> .094, Adj R <sup>2</sup> .048, p .013		R <sup>2</sup> .053, Adj R <sup>2</sup> .035, p .010		R <sup>2</sup> .093, Adj R <sup>2</sup> .081, p .000		R <sup>2</sup> .108, Adj R <sup>2</sup> .084, p .000		R <sup>2</sup> .053, Adj R <sup>2</sup> .041, p .002	

Infine, è stata valutata la predittività di tutte le variabili indagate (ovvero familiarità, eventi di vita precoci, stile parentale e temperamento) sul funzionamento dell'asse HPA, misurato con i valori del cortisolo salivare.

**Tabella 15.** Regressione logistica lineare backward: variabili incluse nel modello con criterio funzionamento asse HPA (valori di cortisolo salivare).

	Cortisolo +30'		Cortisolo +60'		Cortisolo ore 20		Variazione giornaliera %	
	P	beta	P	beta	P	beta	P	beta
Neglect							.037	-0.204
Abuso fisico-neglect	0.001	0.272						
Abuso sessuale-loss					.043	-0.156		
Abuso fisico-loss					.019	0.183		
Neglect-loss	0.000	0.346						
M overcontrol					.003	-0.222		
F abuse					.012	0.183		

<b>M antipathy</b>							.018	0.216
<b>F antipathy</b>			.028	0.174				
	$R^2$ .125, Adj $R^2$ .099, p .000	$R^2$ .085, Adj $R^2$ .058, p .011	$R^2$ .097, Adj $R^2$ .077, p .001	$R^2$ .095, Adj $R^2$ .063, p .009				

Di tutte le variabile inserite nel modello, in tabella sono riportate solo quelle che sono risultate predittive: più alti livelli di cortisolo al mattino risultano predetti da eventi di neglect associati ad abuso fisico o a perdita e da più alti livelli di ostilità del padre; un cortisolo serale più alto è predetto da eventi di perdita se associati ad abuso fisico e da uno stile più abusante del padre, mentre è più basso se la perdita è associata all'abuso sessuale e se la madre è ipercontrollante; la variazione giornaliera dei livelli di cortisolo è minore (ovvero si ha un'iperattivazione dell'asse HPA) se ci sono eventi di neglect e maggiore (ovvero si ha un'ipoattivazione dell'asse HPA) se la madre era ostile. Apparentemente nessuna scala temperamentale incide sul funzionamento dell'asse HPA.

### **3.9.3 Modelli di regressione gerarchica con variabile dipendente: presenza/assenza di una specifica diagnosi, nel gruppo clinico**

I pazienti psichiatrici sono stati poi suddivisi in base alle diagnosi lifetime e sono stati così ricavati dei modelli di regressione gerarchica, selezionando i soggetti con uno specifico disturbo e utilizzando come variabile dipendente in tutti i casi la presenza/assenza del disturbo, e come predittori le variabili indagate. Per ovviare al problema della multicollinearità tra i predittori (che come evidenziato dalle precedenti analisi di regressione mostrano di influenzarsi reciprocamente), è stato scelto di effettuare una regressione gerarchica inserendo al primo passo la familiarità e lo stile parentale ( MOPS e CECA.Q), al secondo passo gli eventi di vita prima dei 15 anni, al terzo passo il temperamento (TCI) e infine il cortisolo salivare.

Per chiarezza espositiva, si riportano in tabella solo i predittori risultati significativi all'ultimo passo di ciascun modello di regressione.



**Tabella 16.** Regressione lineare gerarchica : variabili incluse nel modello con criterio Diagnosi Disturbo Bipolare

Predittori	B	SE di B	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	P
<b>Step 4</b>					
M indifference	-.257	.106	.774	.629-.952	.015
F indifference	-.264	.116	.768	.611-.964	.023
F abuse	.288	.136	1.33	1.02-174	.035
C	-.158	.059	.854	.761-.958	.007
ST	.170	.055	1.185	1.064-1.320	.002

Nota. Step 4:  $R^2$  di Cox e Snell = .292,  $R^2$  di Nagelkerke= .444,  $p < .01$ .

Variabili inserite nei rispettivi step:

Step 1: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol, F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol.

Step 2: Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss.

Step 3: NS, HA, RD, P, SD, C, ST.

Step 4: cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %.

Uno stile parentale poco indifferente e un padre abusante, associato alla mancanza di cooperatività ed empatia, e di alta self-trascendenza (la tendenza all'identificazione di se stesso come parte integrante dell'insieme di tutte le cose, ad esempio, l'universo, all'accettazione e identificazione spirituale con la natura) risultano predittori del disturbo bipolare. La varianza spiegata dal modello è del 30% circa. Inoltre, solo l'introduzione delle dimensioni temperamentali (step 3-  $R^2$  di Cox e Snell = .269,  $R^2$  di Nagelkerke= .409,  $p < .01$ ) e dei valori di cortisolo (step 4) apportano significatività al modello.

**Tabella 17.** Regressione lineare gerarchica: variabili incluse nel modello con criterio Diagnosi Disturbo di Panico

Predittori	B	SE di B	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	P
<b>Step 4</b>					
M abuse	.287	.138	1.33	1.01-1.74	.038
Abuso fisico-neglect	3.25	1.55	25.64	1.23-500	.036
Cortisolo + 30'	-.096	.037	.908	.945-.976	.009
Cortisolo + 60'	.111	.047	1.117	1.020-1.224	.018
ST	-.084	.035	.919	.86-.98	.014

Nota.  $R^2$  di Cox e Snell = .310,  $R^2$  di Nagelkerke= .422,  $p < .01$ .

Variabili inserite nei rispettivi step:

Step 1: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol, F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol.

Step 2: Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss.

Step 3: NS, HA, RD, P, SD, C, ST.

Step 4: cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %.

Il picco del cortisolo del mattino più alto, associato ad una madre abusante e ad episodi di abuso fisico e neglect nell'infanzia, con bassa Self Transcendence, sono predittori del disturbo di panico, con una varianza spiegata del 31%.

**Tabella 18.** Regressione lineare gerarchica: variabili incluse nel modello con criterio Diagnosi Disturbo del Comportamento Alimentare

Predittori	B	SE di B	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	P
<b>Step 4</b>					
Familiarità specifica	1.297	.630	3.66	1.06-12.65	.040
F abuse	.339	.159	1.403	1.027-1.917	.033

Nota.  $R^2$  di Cox e Snell = .284,  $R^2$  di Nagelkerke = .458,  $p < .05$ .

Variabili inserite nei rispettivi step:

Step 1: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol, F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol.

Step 2: Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss.

Step 3: NS, HA, RD, P, SD, C, ST.

Step 4: cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %.

La presenza di un familiare di primo grado con la stessa patologia psichiatrica e di un padre abusante sono predittori di un disturbo del comportamento alimentare con una varianza spiegata del 28%.

**Tabella 19.** Regressione lineare gerarchica: variabili incluse nel modello con criterio Diagnosi Disturbo Ossessivo-Compulsivo

Predittori	B	SE di B	Exp (B)	95% CI per Exp (B)	P
<b>Step 4</b>					
Familiarità specifica	3.398	1.533	29.900	1.482-603.203	.027
SD	-.150	.061	.861	.765-.970	.014

Nota. Step 4:  $R^2$  di Cox e Snell = .255,  $R^2$  di Nagelkerke = .403,  $p < .05$

Variabili inserite nei rispettivi step:

Step 1: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol, F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol.

Step 2: Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss.  
 Step 3: NS, HA, RD, P, SD, C, ST.  
 Step 4: cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %.

Familiarità per DOC e bassi livelli di self-directedness (la forza di volontà, la capacità del soggetto di controllare, regolare ed adattare il comportamento in modo ottimale per sé e per il raggiungimento dei propri obiettivi) sono predittori di un disturbo ossessivo compulsivo con una varianza spiegata del 25% circa. Anche in questo caso l'introduzione del temperamento (step 3-  $R^2$  di Cox e Snell = .229,  $R^2$  di Nagelkerke= .362,  $p < .05$ ) e del cortisolo salivare apportano significatività al modello.

### 3.9.4 Modelli di regressione lineare delle variabili esaminate sulle scale

#### sintomatologiche, nel gruppo clinico

Visto che i sintomi appaiono più specificatamente distribuiti in base ad alcuni fattori di rischio e vista la relativa capacità esplicativa delle diagnosi, sono state estratte e calcolate dalla FPI le scale sintomatologiche descritte in Tabella 20.

**Tabella 20.** Percentuale di pazienti che riportano almeno un sintomo appartenente alla specifica scala sintomatologica e media e deviazione standard della scala nel gruppo clinico.

Scala	M (DS)	Min-Max
Ansia fobica	2.04 (1.49)	0-6
Ansia libera	2.17 (1.60)	0-5
Depressione	4.12 (1.76)	0-6
Mania	1.42 (1.73)	0-5
Psicosi	0.58 (1.11)	0-4
Impulsi	0.89 (0.96)	0-4
Ossessioni-compulsioni	0.61 (0.80)	0-2
Restrizione alimentare	1.72 (1.63)	0-5

Sono state quindi eseguite analisi di regressione lineare stepwise, in cui sono state introdotte le seguenti variabili indipendenti, inserite nello stesso ordine: familiarità, mother\_antipathy, father\_antipathy, M\_Indifference, M\_Abuse, M\_Overcontrol,

F\_Indifference, F\_Abuse, F\_Overcontrol, Neglect, Perdita\_Genitore, Abuso\_fisico, Abuso\_sessuale, NeglectAndLoss, AbusoFis\_neglect, AbusoSex\_neglect, AbusoSex\_loss, AbusoFis\_loss, NS, HA, RD, P, SD, C, ST, cortisolo +30', cortisolo +60', cortisolo ore 20, Variazione giornaliera %. La variabile dipendente era la sottoscala sintomatologica. In tabella sono riportate solo le variabili risultate significative nei corrispondenti step.

**Tabella 21.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Ansia Fobica

Predittori	B	SE di B	Beta	t	p
<b>Step 1</b>					
F indifference	.046	.023	.161	2.014	.046
<b>Step 2</b>					
F indifference	.046	.022	.158	2.030	.044
HA	.050	.016	.242	3.106	.002
<b>Step 3</b>					
F indifference	.046	.022	.161	2.089	.038
HA	.050	.016	.244	3.171	.002
Cortisolo +30'	-.012	.006	-.171	-2.229	.027

Nota.  $R^2$  al primo Step = .020,  $p < .05$ ;  $R^2$  al secondo Step = .072,  $p < .001$ ;  $R^2$  al terzo Step = .096,  $p < .001$ ;  $\Delta R^2$  (Step 1-Step 2) = .058,  $p < .01$ ;  $\Delta R^2$  (Step 2-Step 3) = .029,  $p < .05$ .

Dai risultati si evidenzia che l'indifferenza del padre (step 1), l'harm avoidance (la tendenza all'inibizione del comportamento, comportamenti passivi di evitamento) (step 2) e bassi livelli di cortisolo al mattino (step 3) sono predittori della scala ansia fobica. L'introduzione di HA determina un incremento significativo del 6% circa di varianza rispetto al modello in cui solo "father indifference" è inclusa; il cortisolo del mattino apporta un incremento significativo della varianza di circa il 3%. La varianza totale spiegata dal modello è di circa il 10%.

**Tabella 22.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Ansia Libera

Predittori	B	SE di B	Beta	t	p
<b>Step 1</b>					
F abuse	.077	.034	.181	2.268	.025
<b>Step 2</b>					
F abuse	.086	.034	.202	2.556	.012
Abuso fisico-perdita di un genitore	1.402	.591	.188	2.371	.019
<b>Step 3</b>					
F abuse	.079	.033	.185	2.375	.019
Abuso fisico-perdita di un genitore	1.236	.585	.165	2.114	.036
RD	.078	.031	.195	2.499	.014
<b>Step 4</b>					
F abuse	.086	.033	.202	2.640	.009
Abuso fisico-perdita di un genitore	1.244	.572	.166	2.174	.031
RD	.081	.031	.202	2.646	.009
Cortisolo +30'	-.016	.006	-.212	-2.795	.006

Nota.  $R^2$  al primo Step = .026,  $p < .05$ ;  $R^2$  al secondo Step = .055,  $p < .01$ ;  $R^2$  al terzo Step = .087,  $p < .001$ ;  $R^2$  al quarto Step = .126,  $p < .001$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 1-Step2})} = .035$ ,  $p < .05$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step2-Step 3})} = .037$ ,  $p < .05$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step3-Step4})} = .045$ ,  $p < .01$ .

Dai risultati si evidenzia che lo stile abusante del padre (step 1), l'abuso fisico associato alla perdita di un genitore (step 2), la reward dependence (la tendenza a essere socialmente distaccati e insensibili a stimoli sociali) (step 3) e bassi livelli di cortisolo al mattino (step 4) sono predittori della scala ansia libera. L'introduzione dell'evento di abuso fisico e perdita di un genitore determina un incremento significativo del 3.5% circa di varianza rispetto al modello in cui solo lo stile genitoriale è incluso; la RD determina un incremento della varianza del 3.7% e il cortisolo del mattino apporta un incremento significativo della varianza del 4.5%. La varianza totale del modello è di circa il 12%.

**Tabella 23.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Depressione

Predittori	B	SE di B	Beta	t	p
<b>Step 1</b>					
M indifference	.088	.030	.235	2.987	.003
<b>Step 2</b>					
M indifference	.074	.029	.198	2.572	.011
HA	.063	.018	.265	3.447	.001
<b>Step 3</b>					
M indifference	.068	.029	.182	2.392	.018
HA	.080	.019	.336	4.097	.000
NS	.052	.023	.185	2.278	.024
<b>Step 4</b>					
M indifference	.075	.028	.200	2.649	.009
HA	.087	.019	.368	4.487	.000
NS	.063	.023	.223	2.733	.007
C	.046	.020	.178	2.320	.022

Nota.  $R^2$  al primo Step = .049,  $p < .01$ ;  $R^2$  al secondo Step = .113,  $p < .001$ ;  $R^2$  al terzo Step = .137,  $p < .001$ ;  $R^2$  al quarto Step = .161,  $p < .001$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 1-Step2})} = .069$ ,  $p < .001$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step2-Step 3})} = .029$ ,  $p < .05$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step3-Step4})} = .030$ ,  $p < .05$ .

Dai risultati si evidenzia che lo stile indifferente della madre (step 1), l'harm avoidance (step 2), il novelty seeking (la tendenza all'impulsività decisionale, la scarsa resistenza alle frustrazioni, l'eccessiva preoccupazione, pessimismo, timidezza, dubbiosità) (step 3) e la cooperativeness (step 4) sono predittori della scala depressione. L'HA determina un incremento significativo del 7% circa di varianza rispetto al modello in cui solo la "mother indifference" è inclusa; il NS apporta un incremento della varianza di circa il 3%; la C determina un incremento della varianza del 3%. La varianza totale del modello è di circa il 16%.

**Tabella 24.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Mania

Predittori	B	SE di B	B	t	p
<b>Step 1</b>					
Perdita di un genitore	.689	.327	.169	2.109	.037
<b>Step 2</b>					
Perdita di un genitore	.684	.310	.167	2.207	.029
C	-.085	.020	-.320	-4.213	.000
<b>Step 3</b>					
Perdita di un genitore	.612	.304	.150	2.015	.046
C	-.076	.020	-.287	-3.285	.000
NS	.062	.022	.216	2.864	.005

Nota.  $R^2$  al primo Step = .022,  $p < .05$ ;  $R^2$  al secondo Step = .119,  $p < .001$ ;  $R^2$  al terzo Step = .159,  $p < .001$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 1-Step 2})} = .102$ ,  $p < .001$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 2-Step 3})} = .045$ ,  $p < .01$ .

Dai risultati si evidenzia che la perdita di un genitore (step 1), la bassa cooperativeness (step 2) e il novelty seeking (step 3) sono predittori della scala mania. La bassa C determina un incremento significativo del 10% circa di varianza rispetto al modello in cui solo la perdita di un genitore è inclusa; il NS apporta un incremento della varianza del 4.5%. La varianza totale del modello è di circa il 16%.

**Tabella 25.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Psicosi

Predittori	B	SE di B	Beta	t	p
<b>Step 1</b>					
ST	.036	.013	.219	2.763	.006
<b>Step 2</b>					
ST	.041	.013	.248	3.115	.002
RD	-.049	.024	-.163	-2.041	.043

Nota.  $R^2$  al primo Step = .042,  $p < .01$ ;  $R^2$  al secondo Step = .061,  $p < .01$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 1-Step 2})} = .026$ ,  $p < .05$ .

Dai risultati si evidenzia che la self-transcendence (step 1) e la bassa reward dependence (step 2) sono predittori della scala psicosi. La bassa RD determina un incremento significativo del 3% circa di varianza. La varianza totale del modello è di circa il 6%.

**Tabella 26.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Impulsività

Predittori	B	SE di B	Beta	t	p
<b>Step 1</b>					
Abuso sessuale	.624	.197	.249	3.164	.002
<b>Step 2</b>					
Abuso sessuale	.601	.191	.239	3.145	.002
C	-.038	.011	-.255	-3.351	.001
<b>Step 3</b>					
Abuso sessuale	.609	.188	.242	3.238	.001
C	-.034	.011	-.227	-2.990	.003
NS	.030	.012	.186	2.458	.015

Nota.  $R^2$  al primo Step = .056,  $p < .01$ ;  $R^2$  al secondo Step = .115,  $p < .001$ ;  $R^2$  al terzo Step = .144,  $p < .001$ ;  $\Delta R^2(\text{Step 1-Step 2}) = .065$ ,  $p < .001$ ;  $\Delta R^2(\text{Step 2-Step 3}) = .034$ ,  $p < .05$ .

Dai risultati si evidenzia che l'abuso sessuale (step 1), la bassa cooperativeness (step 2) e il novelty seeking (step 3) sono predittori della scala impulsività. La bassa C determina un incremento significativo del 6.5% di varianza rispetto al modello in cui solo l'abuso sessuale è incluso; il NS apporta un incremento della varianza del 3.4%. La varianza totale del modello è di circa il 14%.

**Tabella 27.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Ossessioni-Compulsioni

Predittori	B	SE di B	B	t	p
<b>Step 1</b>					
SD	-.018	.008	-.168	-2.105	.037

Nota.  $R^2$  al primo Step = .022,  $p < .05$ ; TCI-SD = "Self-Directedness".

Solo la self-directedness (la forza di volontà, la capacità del soggetto di controllare, regolare ed adattare il comportamento in modo ottimale per sé e per il raggiungimento dei propri obiettivi) sembra essere un predittore della scala ossessioni-compulsioni, con una varianza spiegata del 2% circa.



**Tabella 28.** Regressione lineare Stepwise : variabili incluse nel modello con criterio la scala Restrizione Alimentare

Predittori	B	SE di B	B	t	p
<b>Step 1</b>					
M indifference	.077	.027	.222	2.814	.006
<b>Step 2</b>					
M indifference	.069	.027	.200	2.528	.012
HA	.034	.017	.159	2.008	.046

Nota.  $R^2$  al primo Step = .043,  $p < .01$ ;  $R^2$  al secondo Step = .062,  $p < .01$ ;  $\Delta R^{2(\text{Step 1-Step2})} = .025$ ,  $p < .05$ .

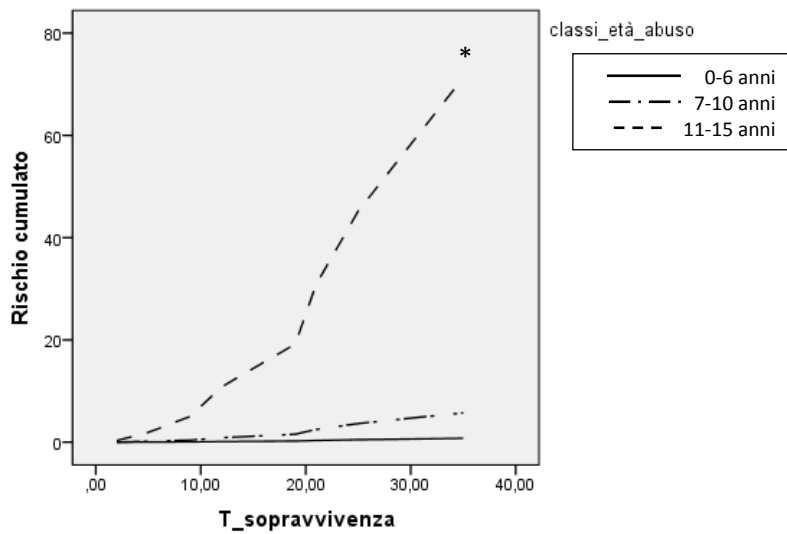
Dai risultati si evidenzia che l'indifferenza della madre (step 1) e l'harm avoidance (step 2) sono predittori della scala restrizione alimentare. L'HA determina un incremento significativo del 2.5% di varianza rispetto al modello in cui solo lo stile genitoriale è incluso. La varianza totale del modello è di circa il 6%.

### 3.10 Effetto dell'età dell'evento di perdita o di abuso sulla comparsa delle scale sintomatologiche

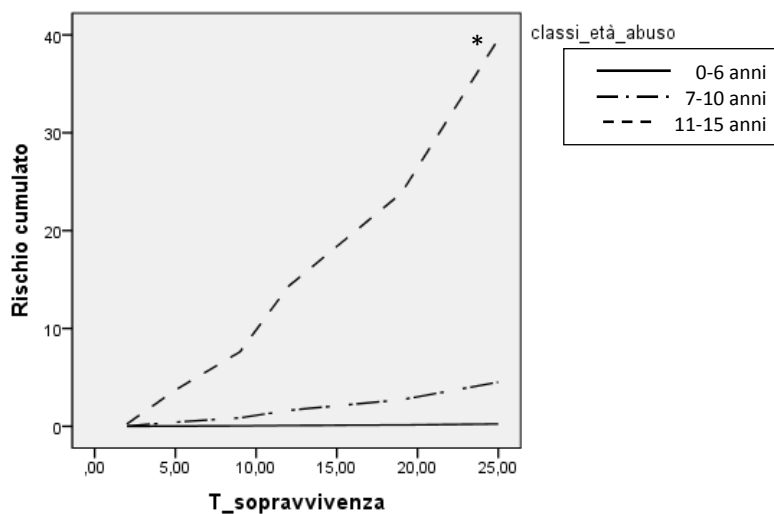
Siamo andati quindi a valutare l'effetto dell'età in cui è avvenuto l'evento di perdita o di abuso (fisico o sessuale) sulle singole scale sintomatologiche. Per fare queste analisi, sono state costruite tre classi di età: da 0 a 6 anni, da 7 a 10 anni e da 11 a 15 anni. Sono riportati i risultati solo per le scale in cui l'effetto dell'età dell'evento risulta significativo (Figure 2 e 3).

In particolare emerge che coloro che hanno subito un evento di abuso fisico o sessuale tra gli 11 e i 15 anni hanno un rischio maggiore di sviluppare sintomi di ansia libera e restrizione alimentare, rispetto a coloro che lo hanno subito in età più precoce. L'età dell'evento di perdita non sembra incidere sulla comparsa di nessuna sintomatologia.

**Figura 2.** Funzione di rischio della Scala Ansia Fobica distribuita per le classi di età dell'evento di abuso. Chi quadrato=10.632;  $df=4$ ; \*  $p<.05$



**Figura 3.** Funzione di rischio della Scala Restrizione Alimentare distribuita per le classi di età dell'evento di abuso. Chi quadrato=11.089;  $df=4$ ; \*  $p<.05$



#### Capitolo 4: Discussione

Nel presente lavoro si è cercato di indagare i possibili fattori di rischio associati ai disturbi psichiatrici, basandosi su quei fattori maggiormente riportati in letteratura. Nel protocollo dello studio  $\Psi$ -FIELDS sono stati pertanto inclusi: la familiarità per diagnosi psichiatrica, lo stile genitoriale, gli eventi di vita precoci, il temperamento e le alterazioni dell'asse HPA.

Nello studio, un campione rappresentativo di pazienti psichiatrici della regione Toscana è stato confrontato con un campione di soggetti reclutati dalla popolazione generale, secondo un matching caso:controllo per sesso, età, educazione. In conseguenza a questa metodologia di arruolamento nello studio, i controlli stessi non erano del tutto esenti da psicopatologia. Tuttavia, pressoché tutte le variabili indagate distinguono in modo netto il gruppo clinico da quello di controllo. Ciò ha permesso di focalizzare l'attenzione, nella seconda parte dello studio, solo sul campione clinico, in cui siamo andati a valutare se il peso specifico dei diversi fattori studiati differisse tra i diversi disturbi psichiatrici. Suddividendo i pazienti in categorie diagnostiche, i fattori di rischio non differiscono specificatamente per patologia; quando invece si osservano i pazienti in base al pattern sintomatologico, sembra che alcuni fattori di rischio siano più presenti e incisivi in maniera specifica.

Questa osservazione solleva alcuni punti su cui riflettere:

1) I disturbi psichiatrici sono organizzati (classificati) in un modo non corretto? Sono stati proposti modelli alternativi molto interessanti che tengono conto di un approccio dimensionale. Una valutazione accurata di questi aspetti tuttavia, va al di là degli obiettivi di questa tesi.

2) I fattori comunemente riportati come antecedenti della malattia mentale potrebbero semplicemente aumentare una vulnerabilità generica (o diminuire la resilienza) e quindi, i reali fattori patoplastici dovrebbero essere cercati in altri aspetti.

3) Avere un fattore di rischio aumenta indubbiamente la probabilità di averne altri. Per esempio, appare evidente che avere un parente affetto da un disturbo psichiatrico aumenta sensibilmente il rischio di subire un trauma infantile, o di avere uno stile parentale problematico, ecc. In questo senso quindi, le eredità genetica e ambientale sono così strettamente legate da rendere pressoché impossibile qualsiasi tentativo di generalizzare i fattori di rischio per la malattia mentale, senza tener conto di questa complessa visione di insieme.

Questa tesi non può esplorare tutte le innumerevoli possibilità che questo approccio richiederebbe. Appare doveroso però, rimandando per una trattazione più accurata ai paragrafi che seguono, evidenziare alcuni limiti del presente lavoro. Innanzi tutto la natura osservazionale e trasversale non permette di fare inferenze sui rapporti causa-effetto dei fattori studiati. Inoltre, benché alcune variabili raccolte tramite un metodo soggettivo e retrospettivo potrebbero essere viziate dalla psicopatologia in atto dei pazienti (es. stili genitoriali problematici o poveri, esperienze di abusi), differenze significative sono state ottenute anche per quei fattori oggettivamente rilevabili (es. morte di un genitore, familiarità per patologia psichiatrica). Questo dato conferisce forza all'idea che le variabili studiate possono essere in ogni caso considerate dei fattori di rischio per sviluppare un disturbo psichiatrico.

Per quanto riguarda gli eventi, un limite comune a indagini di tale ampiezza campionaria, è rappresentato da possibili alterazioni dei ricordi, dovute al bias del "search of meaning".

Inoltre, l'alto tasso di comorbidità che è emerso utilizzando le categorie diagnostiche in base al DSM IV, potrebbe aver rappresentato un importante bias per le valutazioni diagnostico-specifiche.

La suddivisione in gruppi di sintomi è stata poi ricavata dalla forma dell'FPI, ma probabilmente altre indagini statistiche potrebbero individuare raggruppamenti sintomatologici più esplicativi e significativi.

Infine, l'utilizzo di questionari e l'analisi del cortisolo salivare, sebbene metodologicamente più semplici e maneggevoli per il clinico e soprattutto per il partecipante allo studio, potrebbero inficiare la qualità del dato. Infatti, il soggetto che deve rispondere al questionario potrebbe omettere, o celare la risposta, più facilmente rispetto a quanto farebbe durante un'intervista, o viceversa. L'analisi del cortisolo salivare, poi, pur essendo ormai riconosciuta come dato sovrapponibile al dosaggio del cortisolo ematico, può non essere così

sensibile nell'individuare alterazioni minori dell'asse HPA, oltre ad essere dipendente dall'attendibilità del soggetto nell'esecuzione del test.

Detto questo, di seguito saranno riportati i dati più significativi rilevati in questo lavoro.

#### **4.1 Confronti fra gruppo clinico e di controllo**

In sintesi ciò che è emerso è che:

1) Una concentrazione familiare per disturbi psichiatrici, stili parentali problematici, eventi stressanti precoci, dimensioni temperamentali disfunzionali, ed elevati livelli di cortisolo salivare serale, distinguono nettamente i pazienti dai controlli.

2) Organizzando i pazienti in base alle categorie diagnostiche secondo i criteri del DSM IV, (quasi) tutti questi fattori distinguono i controlli e i pazienti affetti dai diversi disturbi, ma non esistono differenze fra gruppi diagnostici diversi.

Sembra interessante sottolineare che i pazienti risultano più spesso single e separati rispetto ai controlli. Volendo provare ad avanzare alcune ipotesi in merito alla direzionalità di questa relazione, si può affermare che: se l'essere single e separato aumenta rispettivamente di 3 e quasi 4 volte il rischio di andare incontro a episodi di malattia (Taylor, 2009), d'altra parte la psicopatologia si associa a comportamenti e caratteristiche temperamentali disfunzionali che possono impedire e/o ostacolare l'instaurarsi di legami stabili e duraturi.

La presenza di familiari con psicopatologia aumenta di circa 12 volte il rischio di andare incontro al medesimo episodio psicopatologico (familiarità specifica) e quasi 3 volte il rischio per qualsiasi disturbo psichiatrico (familiarità aspecifica). Questo risultato è ampiamente supportato dalla letteratura per la gran parte delle patologie psichiatriche: nel disturbo bipolare (Mc Guffin, Rijdsdijk, Andrew, Sham, Katz, & Cardno, 2003), nei disturbi dell'umore (Sullivan et al, 2000), nei disturbi d'ansia (Hettema et al, 2001), nei disturbi del

comportamento alimentare (Striegel-Moore, Dohm, Kraemer, Schreiber, Taylor, & Daniels, 2007) e nelle psicosi (Laursen, Labouriau, Licht, Bertelsen, Munk-Olsen, & Mortensen, 2005).

In generale, lo stile parentale paterno sembra avere un peso minore rispetto a quello materno, anche se i pazienti mostrano complessivamente punteggi più alti in tutte le sottoscale della MOPS, rispetto ai controlli. Tale differenza rimane costante nelle diverse classi diagnostiche considerate, con poche eccezioni: i soggetti con DAG non hanno uno stile parentale paterno peggiore dei controlli e il “father overcontrol” nella fobia sociale non differisce da quello dei controlli. Questi dati sollevano riflessioni in base alla concretezza diagnostica del DAG (Faravelli et al, 2012).

Per quanto riguarda gli eventi precoci, coerentemente con quanto ampiamente indicato dalla letteratura (Brown & Anderson, 1991; Safren et al, 2002; Welch & Fairbum, 1996), i pazienti mostrano più spesso eventi precoci di abuso rispetto ai controlli, indipendentemente dalle classi diagnostiche considerate. In particolare l’abuso sessuale e l’abuso fisico aumentano rispettivamente di circa 16 e 15 volte il rischio d’insorgenza di episodi di malattia. Se gli eventi di abuso fisico e sessuale non sembrano associati ad un preciso gruppo diagnostico, tuttavia gli eventi di perdita e di neglect sembrano distinguere i pazienti: l’evento di perdita è più associato a psicosi, disturbo bipolare e DOC, mentre il neglect sembra non essere associato al disturbo d’ansia generalizzata e a disturbi del comportamento alimentare. In sintesi però, la presenza di eventi precoci sembrerebbe un fattore di rischio aspecifico e transdiagnostico.

Passando al temperamento, in accordo con la letteratura (ad es., Bulik, Sullivan, Weltzin, & Kaye, 1995; Harley et al, 2011; Mochovitch et al, 2012) i pazienti presentano punteggi più elevati in Harm Avoidance (HA) e in Self-transcendence (ST), punteggi più bassi in Reward Dependence (RD), Persistence (P), Self-directedness (SD) e Cooperativeness (C); mentre non vi è alcuna differenza in Novelty Seeking (NS). Tali differenze sono tendenzialmente uniformi per le diverse classi diagnostiche considerate. Le uniche differenze

riscontrate riguardano dei tratti temperamentali che possono essere considerati costitutivi dei disturbi stessi, come ad esempio un maggiore NS nei bipolari (Miettunen & Raevuori, 2012) e un minore NS nei fobici sociali, o ridotti punteggi in P nei depressi e nei disturbi del comportamento alimentare, o un aumento di ST nei pazienti bipolari (es. Harley et al, 2011) e negli psicotici, con il loro senso di grandiosità e difficoltà nel filtrare la realtà e il senso di sé). Il temperamento potrebbe inoltre essere associato in maniera bidirezionale a molti altri aspetti, come ad esempio la familiarità, gli eventi di vita avversi e gli stili genitoriali. Questo aspetto è stato approfondito successivamente.

Spostandosi ai risultati ottenuti tramite i dosaggi eseguiti sui campioni di cortisolo salivare, le analisi sono state eseguite partendo dal prelievo del cortisolo raccolto a 30 minuti dal risveglio, 60 minuti dal risveglio e alle ore 20. Il doppio prelievo al mattino, il secondo del quale 60 minuti dopo il risveglio, ci ha permesso di rilevare con maggiore sensibilità il picco dei valori di cortisolo per ogni soggetto. L'aumento del cortisolo al mattino è infatti molto rapido a seguito del "Cortisol Awakening Rise", ma, al contrario, la diminuzione è estremamente lenta e progressiva nel corso della giornata, raggiungendo i valori minimi intorno alle ore 20. Per questa ragione abbiamo preferito approssimare per eccesso la tempistica del secondo prelievo rispetto a quanto riportato in letteratura (Kunz-Ebrecht et al, 2004). Deve essere inoltre ricordato che i dati riportati dalla letteratura fanno riferimento prevalentemente al cortisolo ematico, che per motivi di maneggevolezza abbiamo escluso.

I pazienti hanno mostrato maggiori livelli di cortisolo al mattino e alle ore 20 e, conseguentemente, una minore variazione del livello di cortisolo nell'arco della giornata (in percentuale). Diversi studi confermano tale risultato, riscontrando livelli di cortisolo serali poco diminuiti rispetto al mattino nei pazienti psichiatrici rispetto ai controlli, a causa del malfunzionamento del feedback negativo per i glucocorticoidi (Heuser & Lammers, 2003; Sapolsky et al, 2000).

È poi stato valutato se l'alterazione primaria o secondaria dell'asse HPA fosse diagnosi specifica, o trasversale ai diversi disturbi. Elevati livelli di cortisolo serale sono stati osservati in tutte le categorie diagnostiche, eccetto il DAG. Inoltre, sebbene la maggioranza degli studi in letteratura ha rilevato un pattern relativamente piatto e non rispondente di secrezione del cortisolo, con valori più bassi al mattino e più alti la sera nei soggetti depressi (Batini et al, 2007), dal nostro studio il cortisolo mattutino sembra più alto. Diversamente, altri studi non riscontrano variazioni significative nel ritmo circadiano del cortisolo in pazienti in fase ipomaniacale rispetto ai controlli (Cervantes et al, 2001), ma noi abbiamo osservato ipercortisolemia al mattino e una minore variazione giornaliera in questi pazienti. Anche nei disturbi d'ansia la letteratura evidenzia risultati eterogenei secondo le specifiche diagnosi considerate, tuttavia un dato discorde con la letteratura è il mancato ipercortisolismo nei soggetti con DAG (per una review, Faravelli et al, 2012). Per quanto riguarda i disturbi del comportamento alimentare, l'iperattivazione dell'asse HPA da noi rilevata è stata già riportata nell'Anoressia Nervosa (Lo Sauro et al, 2006) e nella Bulimia Nervosa (Monteleone et al, 2001), anche se quest'ultima sembra presentare alterazioni più attenuate. Tuttavia resta aperto il dibattito in letteratura rispetto alla direzione della relazione tra alterazioni dell'asse HPA e disturbi del comportamento alimentare: ovvero se sia l'iperattivazione dell'asse HPA a favorire l'insorgenza dei sintomi alimentari o se, viceversa, il digiuno, le abbuffate e il vomito, e le conseguenze del disturbo sull'organismo (alterazioni metaboliche-endocrine), possano favorire una compromissione del funzionamento dell'asse HPA (Lo Sauro et al, 2006). Infine, in merito alle psicosi, una disregolazione dell'asse HPA è confermata da precedenti studi (Mück-Seler et al, 2003; Pariante et al, 2004).

Questi dati nel complesso quindi sembrano suggerire un possibile coinvolgimento dell'iperattivazione dell'asse HPA nella patogenesi dei disturbi psichiatrici. Tuttavia, occorre tener presente che la sintomatologia psichiatrica acuta potrebbe di per sé avere come effetto quello di aumentare lo stress. Ancor più che per le altre variabili studiate, quindi, il rapporto



causa/effetto fra il fattore studiato e la psicopatologia potrebbe essere messo fortemente in discussione. In conclusione però, i confronti fra diagnosi diverse non hanno dimostrato alcuna differenza significativa, suggerendo quindi che anche questo tratto non sia specifico per alcun raggruppamento diagnostico.

#### **4.2 Associazioni tra fattori di rischio e sintomi**

Vista la notevole sovrapposizione tra le diagnosi e l'elevata percentuale di comorbidità, tale per cui il 51.6% dei pazienti aveva più di una diagnosi, e vista la relativa informazione che le diagnosi ci potevano dare in termini di specificità dei fattori di rischio, le analisi sono state effettuate in base ai sintomi raccolti con la FPI.

I dati più salienti sono:

1. Eventi di abuso (fisico o sessuale) sono più frequenti nei pazienti che riportano sintomi di restrizione o discontrollo alimentare (es. Jacobi et al, 2004; Chen et al 2010), sintomi del PTSD (flashbacks, ricordi intrusivi) (es. Kendall-Tackett, 2000, Chen et al, 2010), sintomi di discontrollo degli impulsi (aggressività, abuso di sostanze), idee di morte (Chen et al, 2010).

2. Uno stile parentale negativo in generale sembra essere più incisivo per la comparsa di sintomi di restrizione alimentare (paura di ingrassare, iporessia, distorsione dell'immagine corporea, restrizione) (es. Swanson et al, 2010; Jáuregui Lobera et al, 2011), di depressione (umore depresso, ideazione suicidiaria, ridotta autostima,...), di discontrollo degli impulsi (es. Kendler et al 2000). Tuttavia, uno stile parentale materno più negligente e ostile risulta associato a insonnia e sintomi del PTSD, mentre risulta meno negativo nei pazienti con ipocondria e ossessioni o compulsioni (es. Morris et al, 2002). Un padre più ostile e abusante è più spesso riportato da pazienti con insonnia, sintomi maniacali (euforia, grandiosità), con ridotto desiderio o attività sessuale.

3. Anche le dimensioni del temperamento sembrano associate diversamente ai diversi sintomi: ad esempio, l'HA è più alta nei pazienti che manifestano sintomi di DCA, depressivi, di ansia, ossessioni e compulsioni, di minore desiderio o attività sessuale; la C è più bassa nei pazienti con sintomi di mania, con ossessioni e compulsioni, con deliri e con discontrollo degli impulsi (es. Lara et al, 2006; Kim et al, 2009).

4. Il cortisolo salivare sembra invece associato solo a pochi sintomi: la mattina è più alto in chi ha insonnia e più basso in chi ha ansia, ossessioni e compulsioni, ridotto desiderio o attività sessuale; la sera è più alto in chi ha sintomi maniacali e abusa di sostanze.

#### **4.3 Modelli di regressione lineare**

Riassumendo, i confronti fra pazienti e controlli evidenziano che la familiarità, lo stile parentale, gli eventi di vita precoci, il temperamento e le alterazioni dell'asse HPA rappresentano fattori di rischio per l'insorgenza della psicopatologia. Tuttavia, il fatto che pressoché tutti i confronti eseguiti fra diagnosi non abbiano evidenziato differenze significative, ci ha fatto ipotizzare un modello eziologico multifattoriale, che è stato studiato con analisi di regressione gerarchica, in cui l'appartenenza al gruppo clinico è stata studiata in relazione alla predittività delle variabili indipendenti studiate. Tali variabili sono state inserite nell'equazione di regressione secondo un preciso ordine, seguendo un criterio gerarchico.

Attraverso il modello di regressione è stato possibile valutare il contributo di ogni variabile indipendente per quanto aggiunge nella spiegazione della variabile dipendente, rispetto a quanto già spiegato dalle variabili inserite in precedenza. Le variabili indipendenti studiate sono: familiarità, stile genitoriale (valutato tramite le scale della MOPS e della CECA.Q), eventi di vita precoci, temperamento (valutato tramite le scale del TCI) e alterazione dell'asse HPA (prendendo in considerazione sia le tre misurazioni di cortisolo salivare che la variazione giornaliera percentuale). Da questa analisi, inserendo come variabile dipendente l'appartenenza al gruppo clinico o meno, indipendentemente dalla diagnosi, risulta che i

fattori che hanno maggior peso nel determinare psicopatologia sono: la familiarità specifica; uno stile genitoriale caratterizzato da un padre abusante e l'aver subito un abuso sessuale prima dei 15 anni (incremento del 4% della varianza); per quanto riguarda il temperamento, punteggi più elevati alle sottoscale NS, HA e ST, e punteggi più bassi alla RD (incremento complessivo della varianza del 14%); e infine l'introduzione del cortisolo delle ore 20 e la variazione giornaliera percentuale (aumento significativo del 4%). Secondo tale modello di regressione, che complessivamente spiega il 51% della varianza, la condizione di paziente risulta associata molteplici fattori che abbracciano longitudinalmente l'intera vita del soggetto. Di particolare interesse sono i dati relativi al temperamento. La tendenza all'inibizione del comportamento e comportamenti passivi di evitamento (HA), la tendenza all'identificazione di se stesso come parte integrante dell'insieme di tutte le cose e all'identificazione o unione spirituale con la natura (ST), la tendenza a essere socialmente distaccati e insensibili a stimoli sociali (punteggi significativamente minori alla sottoscala RD), la forza di volontà e la capacità del soggetto di controllare, regolare ed adattare il comportamento in modo ottimale per sé e per il raggiungimento dei propri obiettivi (SD), sembrano essere dei mediatori significativi nello sviluppo di psicopatologia. Da questi dati si potrebbe ipotizzare che genetica, traumi infantili e ambienti familiari sfavorevoli esitano in psicopatologia passando attraverso alterazioni dei tratti temperamentali, che diventano sbilanciati verso una delle scale sopra riportate. Ciò a sua volta determina un'alterazione persistente dell'asse HPA coinvolto nella risposta allo stress, che diviene iperattivato.

Volendo studiare la relazione tra fattori di rischio, nel gruppo clinico, sono state eseguite analisi che valutassero se e quanto una variabile che compariva temporalmente prima potesse influire sulla comparsa delle altre.

In particolare è emerso che:

1. Vissuti di neglect predicono uno stile genitoriale indifferente e abusante, tanto quanto esperienze di abuso fisico o sessuale. Eventi di perdita non sembrano influire sullo stile parentale, se non quando sono associati ad un altro evento precoce. Questi dati sono supportati dalla letteratura (es. Kessler et al, 1997; Carter et al, 2001).

2. Eventi precoci e stili parentali diversi predicono lo sviluppo di un certo temperamento. Ad esempio, chi ha vissuto neglect potrebbe sviluppare una minore SD e una minore ST, vista la difficoltà di costruire un rapporto di reciprocità con una figura di attaccamento e quindi la probabile successiva diffidenza nei confronti delle relazioni esterne e quindi di appartenenza a un contesto allargato. Oppure, una madre abusante potrebbe comportare la comparsa di un maggior estraniamento in una dimensione complessiva (alta ST), con minore ricerca della gratificazione (RD) e minore persistenza (P).

3. Un pattern di iperattivazione dell'asse HPA (alto cortisolo al mattino e alla sera e ridotta variazione giornaliera percentuale) sembra predetto da uno stile parentale paterno abusante e ostile e da neglect e abuso fisico, mentre un'ipoattivazione si osserva laddove la madre è ipercontrollante o ostile e c'è stato abuso sessuale (es. Heim et al, 2002; Carter et al, 2001).

A seguito di questa analisi è stato valutato, sempre all'interno del gruppo clinico, il contributo di queste variabili nello spiegare l'appartenenza alle diverse classi diagnostiche. Sono state eseguite quindi regressioni gerarchiche con la stessa modalità spiegata precedentemente.

Solo per quattro disturbi è stato possibile individuare dei modelli significativi.

Per quanto riguarda il disturbo bipolare, risultano predittori la presenza di genitori poco indifferenti e di un padre abusante, la tendenza all'identificazione di se stesso come parte integrante dell'insieme di tutte le cose (ST) e la mancanza di cooperatività ed empatia (C). Studi sulle dimensioni caratteriali legate al disturbo bipolare confermano bassi livelli di

cooperatività associati a questo disturbo (Fossati, Donati, Donini, Novella, Bagnato, & Maffei, 2001); mentre, in relazione allo stile parentale, numerosi studi hanno sottolineato l'importanza delle interazioni tra temperamento, eventi di vita e altre variabili, nel determinare disturbi affettivi (Rapee, 1997; Irons et al, 2006).

Per quanto riguarda il disturbo di panico, risultano predittori una madre abusante (Parker et al, 1997), una bassa identificazione di se stesso come parte integrante dell'insieme di tutte le cose (ST), eventi di abuso fisico e neglect nell'infanzia-adolescenza (Bandelow et al, 2002) e bassi livelli di cortisolo al risveglio che poi tendono ad aumentare subito dopo (Wedekind et al, 2000; Smoller et al, 2008).

Rispetto ai disturbi del comportamento alimentare, risultano predittori la presenza di un familiare di primo grado affetto dallo stesso disturbo (Jacobi et al, 2004) e un padre abusante (in accordo con precedenti studi, es. Swanson et al, 2010).

Infine, la presenza di un familiare di primo grado con DOC e bassi livelli di SD (la forza di volontà, la capacità del soggetto di controllare, regolare ed adattare il comportamento in modo ottimale per sé e per il raggiungimento dei propri obiettivi) sono predittori di un disturbo ossessivo compulsivo, come già osservato da altri Autori (Calvo et al, 2009; Kim et al, 2009).

Successivamente, visto che i sintomi appaiono più specificatamente distribuiti in base ad alcuni fattori di rischio e vista la relativa capacità esplicativa delle diagnosi, sono state estratte e calcolate dalla FPI le scale sintomatologiche e sono state inserite anch'esse nei modelli di regressione lineare.

Predittori dell'ansia fobica e libera sono risultati essere uno stile parentale paterno indifferente o abusante, una tendenza all'evitamento del rischio (HA), la presenza di abuso fisico associato alla perdita di un genitore e bassi livelli di cortisolo al mattino. Questi dati sono in accordo con la letteratura che evidenzia il basso accudimento e l'iperprotezione

tipicamente associati ai disturbi d'ansia (Parker, 1983; Bandelow et al, 2002; Cassidy et al, 2009), l'associazione di HA alla sintomatologia ansiosa (es. Lara et al, 2006; Marteinsdottir et al, 2007) e dati discordanti circa il funzionamento dell'asse HPA (vedi review Faravelli et al, 2012).

Per quanto riguarda i sintomi depressivi, risultano predittori la presenza di una madre indifferente, la tendenza all'inibizione del comportamento e a mettere in atto comportamenti passivi di evitamento (HA), la tendenza all'impulsività decisionale, la scarsa resistenza alle frustrazioni, l'eccessiva preoccupazione, pessimismo, timidezza, dubbiosità (NS), e la presenza di alti livelli di cooperatività e di empatia (C). Come già ampiamente descritto nel primo capitolo della presente tesi, stili genitoriali problematici sono stati ampiamente riportati dalla letteratura come fattori associati a depressione (es. Hammen & Rudolph, 2003; Bayer et al, 2006). Allo stesso modo, anche per quanto riguarda il temperamento, esistono conferme in letteratura che punteggi più elevati alla sottoscala HA del TCI siano una caratteristica temperamentale strettamente associata alla presenza di episodi depressivi (Strakowski, Dunayevich Keck, & McElroy, 1995). Risulta di rilievo il fatto che il cortisolo salivare serale non risulti un predittore significativo nel modello. È stato infatti precedentemente riportato come la depressione sia stata molto studiata a questo riguardo, con dati a favore di una disfunzionalità dell'asse in questo disturbo (vedi review Batini et al, 2007). Tuttavia, il nostro risultato è in linea con la metanalisi di Burke et al (2005), che mostra come in soggetti gravemente depressi si possa non avere una risposta di sostanziale riduzione dell'attività dell'asse.

Per quanto riguarda il disturbo bipolare, dal modello di regressione risultano predittori la presenza di eventi precoci di perdita di un genitore, punteggi più bassi alla sottoscala C del TCI (Fossati et al, 2001) e punteggi più alti alla NS del TCI (Janowsky et al, 1999). In relazione al coinvolgimento degli eventi nell'eziologia del disturbo bipolare, i nostri dati sembrerebbero

discordanti rispetto a Furukawa et al (1999), che non rilevava una maggiore incidenza di tali eventi nei soggetti bipolari.

Per quanto riguarda la scala delle psicosi, risultano predittori punteggi elevati alla sottoscala ST (la tendenza all'identificazione di se stesso come parte integrante dell'insieme di tutte le cose, all'accettazione e identificazione spirituale con la natura) del TCI e punteggi bassi alla RD, come già documentato in letteratura (Guillem et al, 2002; Stompe, Willinger, Fischer, Meszaros, Berger, & Strobl, 1998; Hori et al, 2008).

Per la sintomatologia da discontrollo degli impulsi, risultano predittori l'abuso sessuale, alti livelli di NS e la mancanza di cooperatività e di empatia. Questi dati sono supportati dalla letteratura e confermano l'effettivo coinvolgimento del temperamento e degli eventi di abuso in questi pazienti (Carter et al, 2001; Whiffen & Macintosh, 2005; Lara et al, 2006).

La presenza di ossessioni e compulsioni sembra predetta solo da bassi livelli di SD, ovvero di scarsa capacità del soggetto di controllare, regolare ed adattare il comportamento in modo ottimale per sé e per il raggiungimento dei propri obiettivi, in linea con i tratti psicopatologici di questi pazienti (Kim et al, 2009; Calvo et al, 2009).

Rispetto a comportamenti e cognizioni alimentari restrittive, risultano predittori la presenza di una madre indifferente e la tendenza all'inibizione del comportamento e comportamenti passivi di evitamento (HA). Studi sulle dimensioni temperamentali associati ai disturbi del comportamento alimentare supportano il risultato trovato (Cloninger et al, 1994; Bulik et al, 1995; Klump et al, 2004). Una possibile spiegazione è che pazienti, che hanno un elevato controllo su di sé e lo necessitano in diversi ambiti della vita, tenderanno a inibire determinati comportamenti e ad evitare situazioni di imprevedibilità. Si conferma l'importanza dello stile genitoriale materno (Swanson et al, 2010; Jáuregui Lobera et al, 2011).

Infine la fascia di età tra gli 11 e i 15 anni sembra quella in cui un abuso (fisico o sessuale) più significativamente contribuisce al rischio di sviluppare disturbi d'ansia o DCA,

rispetto ad età precedenti (Chen et al, 2010). Questo dato differisce rispetto ad altri studi, che invece sostengono che tali eventi abbiano effetti più negativi se si verificano prima degli undici anni (Agid et al, 1999; Kessler et al, 1997), o che non rilevano differenze tra fasce d'età per gli abusi avvenuti entro i 15 anni (Anderson, LaPorte, & Crawford, 2000; Chen et al, 2010), o che attribuiscono maggiore importanza agli eventi di perdita (Faravelli, 1985). Per gli altri eventi e per le altre diagnosi, l'età dell'evento di abuso o di perdita non sembra essere importante.

### **Capitolo 5: Conclusioni e prospettive future**

Dal presente studio emerge che le variabili indagate discriminano chiaramente i pazienti dai controlli, indipendentemente dalle classi diagnostiche considerate, anche se soltanto in pochissimi casi sono stati riscontrati dei possibili fattori diagnosi-specifici. Ciò che emerge è infatti che alcuni fattori di rischio pesano più di altri e che tendenzialmente non c'è differenza tra essi, nel determinare un disturbo piuttosto che un altro. In particolare eventi di abuso fisico e sessuale, perdita di un genitore, stile genitoriale indifferente, vissuti di neglect, alti livelli di HA e bassi livelli di C, così come alti livelli di cortisolo al mattino, sono più predisponenti allo sviluppo di psicopatologia. Uno stile indifferente o abusante del padre predispone a sintomi di ansia, mentre uno stile indifferente della madre a sintomi depressivi o di restrizione alimentare. Lo stile genitoriale più associato allo sviluppo di psicopatologia è quello indifferente o abusante, non quello ipercontrollante. L'abuso fisico sembra più associato a sintomatologia ansiosa, mentre l'abuso sessuale a comportamenti impulsivi. Dimensioni temperamentali come HA, NS e C sono più associate a sintomi affettivi, mentre ST e RD sembrano più associate a sintomi psicotici. Bassi livelli di SD sembrano quasi specifici per una sintomatologia ossessivo-compulsiva. Questa differenza è meno chiara se si osservano i dati da una prospettiva categoriale (ovvero in termini di diagnosi piuttosto che di sintomi).



I dati ottenuti, inoltre, sembrano suggerire l'esistenza di un rapporto circolare tra i diversi fattori di rischio e/o che la presenza di un fattore di rischio possa aumentare la probabilità di andare incontro ad altri fattori di rischio.

Ogni fattore di rischio è quindi inserito in una rete di molteplici fattori, ognuno dei quali porta un proprio contributo, maggiore o minore rispetto ad altri, allo sviluppo della psicopatologia, confermando, come ipotizzato, un modello eziologico multifattoriale alla base di questa. La relazione tra i suddetti fattori di rischio e l'insorgenza di episodi di malattia, quindi, non dovrebbe essere analizzata secondo un'impostazione di causalità lineare, ma piuttosto secondo un rapporto di circolarità e influenza reciproca, conformemente con quanto teorizzato dal modello diatesi-stress, secondo cui la malattia nasce dall'interazione fra la predisposizione allo sviluppo di un certo disturbo (diatesi) e le condizioni ambientali o esistenziali che turbano la persona (stress). Il termine diatesi include la vulnerabilità di tipo costituzionale alla malattia, ma anche una qualsiasi caratteristica propria dell'individuo che aumenta la probabilità di sviluppare un dato disturbo: diatesi biologica (predisposizione genetica; o elevata reattività dei sistemi di risposta allo stress che può esprimersi tramite l'iperattivazione dell'HPA), o diatesi psicologica (alcune dimensioni temperamentali).

I risultati di questo studio ci inducono pertanto a pensare che tutte le variabili prese in considerazione siano effettivamente associate alla malattia mentale.

L'aspetto che invece solleva molti dubbi è l'effettiva specificità dei fattori di rischio. Infatti, dai modelli di regressione, emerge che difficilmente la presenza di psicopatologia è riconducibile ad un solo elemento. La grande maggioranza dei fattori risultati associati a specifiche diagnosi, infatti, ricalca sostanzialmente il modello ottenuto per la presenza/assenza di psicopatologia generale. La familiarità psichiatrica, eventi di abuso o uno stile genitoriale abusante o indifferente, punteggi elevati alla sottoscala HA del TCI, e alterati livelli di cortisolo salivare, risultano presenti in tutti (o quasi tutti) i modelli eseguiti nella

presente tesi; confermando quindi i dati ottenuti dai più semplici e immediati confronti fra diagnosi, che erano stati precedentemente eseguiti.

Queste osservazioni offrono lo spunto a riflessioni circa l'utilità e l'adeguatezza dell'attuale sistema diagnostico categoriale, che non permette di identificare dei predittori specifici per le diverse diagnosi.

Per il momento quindi dobbiamo concludere che, utilizzando questo tipo di approccio, non è possibile identificare dei fattori di rischio diagnosi specifici. È possibile però che esistano pattern specifici di associazione fra i vari fattori, con un'azione/influenza di tipo poli-diagnostico e dimensionale. In quest'ottica, sono state fatte le analisi sulle scale sintomatologiche, più che sulle diagnosi. Tuttavia i risultati non sembrano identificare un modello preciso e definito. Pertanto, il nostro gruppo di ricerca si sta occupando al momento di analizzare i dati tramite una prospettiva diversa, seguendo sostanzialmente tre strade. Prima di tutto, sono in corso di esecuzione ulteriori analisi approcciandosi alle diagnosi secondo un modello gerarchico (come riportato da Jaspers), per cercare di ridurre il problema della comorbidità, largamente presente nel nostro campione clinico. Il secondo approccio consiste invece nella costruzione di raggruppamenti sintomatologici più rappresentativi, rispetto a quelli identificati dalle sottoscale della FPI. Infine, si stanno valutando e studiando modelli di interazione fra diversi fattori. Tutti questi approcci sembrano essere in grado di apportare ulteriori informazioni rilevanti. Rimane comunque il fatto che le possibilità fornite da un numero elevato di variabili raccolte è pressoché infinito e, probabilmente, saranno necessari ancora mesi, se non anni, di riflessione, sforzi e confronti, per ottenere una buona visione di insieme del progetto che è stato realizzato.

## Bibliografia

- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., & Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 4, 163-72.
- Albright, M.B., & Tamis-Lemonda, C.S. (2002). Maternal depressive symptoms in relation to dimensions of parenting in low-income mothers. *Applied Developmental Science* 6, 24-34.
- Allport G.W. (1937) *Personality: A psychological interpretation*. New York: Henry Holt, Rinehart, & Winston.
- American Psychiatric Association (APA). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. Tr. It. Milano, Ed. Masson, 1996
- Anderson, K.P., LaPorte, D.J., & Crawford, S. (2000). Child sexual abuse and bulimic symptomatology: relevance of specific abuse variables. *Child Abuse & Neglect*, 24, 1495-502.
- Andrews, G., Slade, T., & Issakidis, C. (2002). Deconstructing current comorbidity: data from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *British Journal of Psychiatry*, 181, 306-14.
- Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G.A., Broocks, A., Hajak, G., & Ruther, E. (2002). Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 43, 269–278.
- Batini, S., Lo Sauro, C., Catena, M., Natrella, L., Lejeune, F., Gorini Amedei, S., & Faravelli, C. (2007). Test di soppressione al desametazone nella patologia psichiatrica: una recente rivalutazione. *Rivista di psichiatria*, 42, 160-169.

- Bayer, JK, Sanson AV, & Hemphill SA (2006). Parent influences on early childhood internalizing difficulties. *Journal of Applied Developmental Psychology* 27, 542-559.
- Bifulco, A., Bernazzani, O., Moran, P. M., & Jacobs, C. (2005). The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA-Q). *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 563-581.
- Bifulco, A., Brown, G. W., & Harris, T. O. (1994). Childhood experience of care and abuse (CECA): a retrospective interview measure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry & Allied Disciplines*, 35, 1419-1435.
- Billings, A. C., & Moss, R. H. (1984). Coping, stress, and social resources among adults with unipolar depression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 46, 877-891.
- Biondi, M., & Brunetti, G. (1988). Stress emozionale e sistema neuroendocrino. Una rassegna delle ricerche 1980-89. *Medicina Psicosomatica*, 33, 317-332.
- Brown, G. R., & Anderson, B. (1991). Psychiatric morbidity in adult inpatients with childhood histories of sexual and physical abuse. *American Journal of Psychiatry*, 148, 55-61.
- Brown, G. R., & Anderson, B. (1991). Psychiatric morbidity in adult inpatients with childhood histories of sexual and physical abuse. *Am J Psychiatry*, 148, 55-61.
- Brown, G. W. (1974). Meaning, measurement and stress of life events. In B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (Eds.), *Stressful life events: their nature and effects*. New York: Wiley.
- Brown, G. W., & Harris, T. O. (1978). *The Social Origin of depression. A study of psychiatric disorders in women*. London: Tavistok Publications.
- Brown, G. W., Harris, T. O., & Hepworth, C. (1995). Loss, humiliation and entrapment among women developing depression: a patient and nonpatient comparison. *Psychological Medicine*, 25, 7-21.

- Brown, J. D., & McGill, K. L. (1989). The cost of good fortune: When positive life events produce negative health consequences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 57, 1103-1110.
- Bulik, C. M., Sullivan, P. F., Weltzin, T. E., & Kaye, W. H. (1995). Temperament in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 17, 251–261.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 846-856.
- Burmeister, M., McInnis, M.G., & Zöllner, S. (2008). Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews Genetics*, 9: 527-40.
- Buss, A.H., Plomin, R. (1984). *Temperament: Early Developing Personality Traits*, Erlbaum, Hillsdale.
- Calvo R, Lázaro L, Castro-Fornieles J, Font E, Moreno E, Toro J. Obsessive-compulsive personality disorder traits and personality dimensions in parents of children with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 24, 201-6.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: Norton Pubs.
- Carter, J.D., Joyce, P.R., Mulder, R.T., & Luty, S.E. (2001). The contribution of temperament, childhood neglect, and abuse to the development of personality dysfunction: a comparison of three models. *Journal of Personality Disorders*, 15, 123-35.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T.E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389

- Cassidy, J., Lichtenstein-Phelps, J., Sibrava, N.J., Thomas, C.L. Jr, & Borkovec, T.D. (2009). Generalized anxiety disorder: connections with selfreported attachment. *Behavior Therapy, 40*, 23-38.
- Cervantes, P., Gelber, S., Ng Ying Kin, F. N. K., Nair, V. N. P., & Schwartz, G. (2001). Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 26*, 411-416.
- Chen, L.P., Murad, M.H., Paras, M.L., Colbenson, K.M., Sattler, A.L., Goranson, E.N., Elamin, M.B., Seime, R.J., Shinozaki, G., Prokop, L.J., & Zirakzadeh, A. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings, 85*, 618-29
- Chiu, S. K., Collier, C. P., Clark, A. F., & Wynn-Edwards, K. E. (2003). Salivary cortisol on ROCHE Elecsys immunoassay system: pilot biological variation studies. *Clinical Biochemistry, 36*, 211-214.
- Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine, 330*, 1351-1362.
- Clark, L.A., Watson, D., & Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology, 103*, 103-16.
- Cloninger, C. R., (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry 44*, 573-588.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M., Wetzel, R. D. (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. St. Louis, Missouri: Center for Psychobiology of Personality.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. and Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry 50*: 975-990.

- Condren, R. M., O’Neill, A., Ryan, M. C. M., Barrett, P., & Thakore, J. H. (2002). HPA axis response to a psychological stressor in generalised social phobia. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(6), 693-703.
- Cumming, E.M, & Davies, P.T. (2002). Effects of marital conflict on children: Recent advances and emerging themes in process-oriented research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43*, 31-63.
- De Groot, J., & Rodin, G.M. (1999). The relationship between eating disorders and childhood trauma. *Psychiatric Annals*, *29*, 225–229.
- de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, *19*, 269-301.
- De Pauw, S.S., & Mervielde, I. (2010). Temperament, personality and developmental psychopathology: a review based on the conceptual dimensions underlying childhood traits. *Child Psychiatry & Human Development*, *41*, 313-29.
- Elgar, F.J., McGrath, P.J., Waschbusch, D.A., Stewart, S.H., & Curtis, L.J. (2004). Mutual influences on maternal depression and child adjustment problems. *Clinical Psychology Review* *24*, 441-459.
- Engler, O., Pham, T., Fullenon, M. J., Ooi, G., Funder, J. W., & Clarke, I. J. (1989). Studies of the secretion of corticotropin releasing factor and arginine vasopressin into hypophyseal portal circulation of the conscious sheep. *Neuroendocrinology*, *49*, 367-381.
- Enns MW, Cox BJ, Clara I. (2002). Parental bonding and adult psychopathology: results from the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, *32*, 997-1008.
- Erhardt, A., Ising, M., Unschuld, P. G., Kern, N., Lucae, S., Putz, B., & Keck, M. E. (2006). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 2515-2522.

- Faravelli C., & Ambonetti A. (1983). Assessment of life events in depressive disorders. A comparison of three methods. *Social Psychiatry, 18*, 51-56.
- Faravelli, C. (1985). Il significato intrapsichico degli eventi. In D. De Martis, E. Caverzani, & P. L. Politi (Eds.), *Evento e psicosi*. Milano: Franco Angeli.
- Faravelli, C., Ambonetti, A., Pallanti, S., Sacchetti, E., Conte, G., & Vita, A (1986). Early life events and affective disorders revisited. *British Journal of Psychiatry, 148*, 288–295.
- Faravelli, C., Ambonetti, A., Pallanti, S., Sacchetti, E., Conte, G., & Vita, A. (1986). Early life events and affective disorders. *British Journal of Medical Psychology, 147*, 288-295.
- Faravelli, C., Bartolozzi, D., Cimminiello, L., Cecchi, C., Cosci, F., D’Adamo, D., & Perone, A. (2001). The Florence Psychiatric Interview. *International Journal of Methods in Psychiatric Research, 10*, 157-171, 10(4), 157-171.
- Faravelli, C., Castellini, G., Benni, L., Brugnera, A., Landi, M., Lo Sauro, C., Pietrini, F., Rotella, F., & Ricca, V. (2012). Generalized anxiety disorder: is there any specific symptom? *Comprehensive Psychiatry, 53*, 1056-62.
- Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Talamba, G.A., Castellini, G., & Ricca, V. (2012). The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Current Pharmaceutical Design, 18*, 5663-74.
- Faravelli, C., Panichi, C., Pallanti, S., Paterniti, S., Grecu, L.M., & Rivelli, S. (1991). Perception of early parenting in panic and agoraphobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 84*, 6-8.
- Faravelli, C., Webb, T., Ambonetti, A., Fonnesu, F., & Sessarego, A. (1985). Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *American Journal of Psychiatry, 142*, 1493-1494.



- Fassino, S., Abbate-Daga, G., Amianto, F., Leombruni, P., Boggio, S., & Rovera, G.G. (2002). Temperament and character profile of eating disorders: a controlled study with the Temperament and Character Inventory. *International Journal of Eating Disorders, 32*, 412–425.
- Feng, X., Shaw, D.S., & Silk, J.S. (2008) Developmental trajectories of anxiety symptoms of boys across early and middle childhood. *Journal of Abnormal Psychology 117*, 32–47.
- Fossati, A., Donati, D., Donini, M., Novella, L., Bagnato, M., & Maffei, C. (2001). Temperament, character, and attachment patterns in borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders, 157*(5), 390-402.
- Furukawa, T. A., Ogura, A., Hira, T., Fujihara, S., Kitamura, T., & Takahash, K. (1999). Early parental separation experiences among patients with bipolar disorder and major depression: a case–control study. *Journal of Affective Disorders, 52*, 85-91.
- Garcia-Leal, C., Parente, A. C. V., Del-Ben, C. M., Guimaraes, F. S., Moreira, A. C., Elias, L. L. K., & Graeff, F. G. (2003). Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Research, 133*, 239-252.
- Gerritsen, L., Geerlings, M. I., Beekman, A. T. F., Deeg, D. J. H., Penninx, B. W. J. H., & Comijs, H. C. (2010). Early and late life events and salivary cortisol in older persons. *Psychological Medicine, 40*, 1569–1578.
- Goldsmith, H., & Campos, J. (1980). *The nature and determinants of infant temperament. Paper presented at the Development Psychobiology Research Group Workshop, Estes park, CO.*
- Goodman, M., New, A., & Siever, L. (2004). Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032*, 104–116.

- Guillem, F., Bicu, M., Semkovska, M., & Debrulle, B. (2002). The dimensional symptom structure of schizophrenia and its association with temperament and character. *Schizophrenia Research, 56*, 137–47
- Hammen, C., & Rudolph, K.D. (2003). Childhood mood disorders. In R Mash, RA Barkley (eds) *Child psychopathology*, pp. 233-278. Guilford Press, New York.
- Hammen, C., Marks, T., Mayol, A., & DeMayo, R. (1985). Depressive self-schemas, life stress, and vulnerability to depression. *Journal of Abnormal Psychology, 94*, 308-319.
- Hansson, L., Eklund, M., & Bengtsson-Tops, A. (2001). The relationship of personality dimensions as measured by the TCI and quality of life in individuals with schizophrenia or schizoaffective disorder living in the community. *Quality of Life Research, 10*, 133–9.
- Harley, J.A., Wells, J.E., Frampton, C.M., & Joyce, P.R. (2011). Bipolar Disorder and the TCI: Higher Self-Transcendence in Bipolar Disorder Compared to Major Depression. *Depression Research and Treatment, 2011*, Article ID 529638, 6 pages.
- Heim, C., Newport, D. J., Wagner, D., Wilcox, M. M., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2002). The role of early adverse -experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple -regression analysis. *Depression and Anxiety, 157*, 117-125.
- Henderson, A. S., Byrne, D. G., & Ducan-Jones, P. (1981). *Neurosis and the social environment*. Oxford: University Press.
- Herrán, A., Sierra-Biddle, D., Cuesta, M.J., Sandoya, M., & Vázquez-Barquero, .JL. (2006). Can personality traits help us explain disability in chronic schizopnernia? *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 60*, 538–45
- Hettema, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1568-78.

- Heuser, I., & Lammers, C. H. (2003). Stress and the brain. *Neurobiology of Aging, 24*, 69-76., 24, 69-76.
- Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews 17*, 187-205.
- Horesh, N., Amir, M., Kedem, P., Goldberger, Y., & Kotler, M. (1997). Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 96*, 373-378.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayashi, T., Saitoh, O., Murray, R.M., Okabe, S., & Kunugi, H. (2008). Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI). *Psychiatry Research, 160*, 175–83.
- Hyun, M., Friedman, S.D., & Dunner, D.L. (2000). Relationship of childhood physical and sexual abuse to adult bipolar disorder. *Bipolar Disorder, 2*, 131-5.
- Irons, C., Gilbert, P., Baldwin, M.W., Baccus, J.R., & Palmer, M. (2006). Parental recall, attachment relating and self-attacking/self-reassurance: their relationship with depression. *British Journal of Clinical Psychology, 45*, 297-308.
- Jablensky, A.V., & Kalaydjieva, L.V. (2003). Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *American Journal of Psychiatry, 160*, 425-9.
- Jacob, T., & Johnson, S.L. (2001). Sequential interactions in the parent–child communications of depressed fathers and depressed mothers. *Journal of Family Psychology 15*, 38-52.
- Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H.C., & Agras, W.S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin, 130*, 19-65
- Jan Strelau. (1983). A regulative Theory of Temperament. *Australian Journal of Psychology, 35*, 305–317

- Janowsky D.S., Morte S., Hong L., & Howe L. (1999). “Myers Briggs Type Indicator and Tridimensional Personality Questionnaire differences between bipolar patients and unipolar depressed patients”. *Bipolar Disorders*, 1, 98–108.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., & van Os, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scand*, 109, 38-45.
- Jáuregui Lobera, I., Bolaños Ríos, P., & Garrido Casals, O. (2011). Parenting styles and eating disorders. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 18, 728-35.
- Kahn, J.P., Rubinow, D.R., Davis, C.L., Kling, M., & Post, R.M. (1988). Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biological Psychiatry*, 23, 335-349.
- Kampman, O., & Poutanen, O. (2011). Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 135, 20–27.
- Kemeny, M. E. (2003). The psychobiology of stress. *Current Directions*, 12, 124-129.
- Kendall-Tackett, K. A. (2000). Physiological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child Abuse & Neglect*, 24, 799-810.
- Kendler, K.S., Myers, J., & Prescott, C.A. (2000). Parenting and adult mood, anxiety and substance use disorders in female twins : an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychological Medicine*, 30, 281–294.
- Kessler, R.C.,, Davis, C.G., & Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27, 1101-19.

- Kieseppä, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1814-21.
- Kim, S.J., Kang, J.I., & Kim, C.H.(2009). Temperament and character in subjects with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *50*, 567-72.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1989). Response variability of salivary cortisol under psychological stimulation. *Z Klin Chem Klin Biochem*, *27*, 237.
- Klump, K.L., Kaye, W.H., & Strober, M. (2001). The evolving genetic foundations of eating disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, *24*, 215-25.
- Klump, K.L., Strober, M., Bulik, C.M., Thornton, L., Johnson, C., Devlin, B., Fichter, M.M., Halmi, K.A., Kaplan, A.S., Woodside, D.B., Crow, S., Mitchell, J., Rotondo, A., Keel, P.K., Berrettini, W.H., Plotnicov, K., Pollice, C., Lilenfeld, L.R., & Kaye, W.H. (2004). Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder. *Psychological Medicine*, *34*, 1407–1418.
- Krug, I., Pinheiro, A.P., Bulik, C., Jimenez-Murcia, S., Granero, R., Penelo, E., Masuet, C., Aguera, Z., Fernandez-Aranda, F. (2009). Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: comparison study of eating disorder subgroups. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *63*, 82–87.
- Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 516-28.
- Lara, D.R., Pinto, O., Akiskal, K., & Akiskal, H.S. (2006). Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *Journal of Affective Disorders*, *94*, 67–87
- Lau JY, Eley TC. (2004). Gene-environment interactions and correlations in psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*, *6*, 119-24.

- Laursen, T. M., Labouriau, R., Licht, R. W., Bertelsen, A., Munk-Olsen, T., & Mortensen, P. B. (2005). Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Archives of General Psychiatry, 62*(8), 841-848.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.
- Leigh, H. (2009). A proposal for a new multiaxial model of psychiatric diagnosis. A continuum-based patient model derived from evolutionary developmental gene-environment interaction. *Psychopathology, 42*, 1-10
- Levitan, R.D., Parikh, S.V., Lesage, A.D., Hegadoren, K.M., Adams, M., Kennedy, S.H., & Goering, P.N. (1998). Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *American Journal of Psychiatry, 155*, 1746-52
- Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2007). Age-specific familial risks of psychotic disorders and schizophrenia: a nation-wide epidemiological study from Sweden. *Schizophrenia Research, 97*, 43-50.
- Lindhout IE, Markus MT, Hoogendijk TH, Boer F. (2009). Temperament and parental child-rearing style: unique contributions to clinical anxiety disorders in childhood. *European Child & Adolescent Psychiatry, 18*, 439-46.
- Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Cabras, P.L., Faravelli, C., & Ricca, V. (2008). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology, 57*, 95–115.
- Lo Sauro, C., Ricca, V., Batini, S., Natrella, L., Lejeune, F., Rotella, F., & Faravelli, C. (2006). Stress e disturbi alimentari psicogeni. *Giornale italiano di psicopatologia, 12*, 5-19.

- MacKenzie, E.M., Odontiadis, J., Le Melledo, J.M., Prior, T.I., & Baker, G.B. (2007). The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 27, 541–574.
- Mackinnon, A., Henderson, A.S., & Andrews, G. (1993). Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression: a risk factor refined. *Psychological Medicine*, 23, 135-41.
- Magee, W. J. (1999). Effects of negative life experiences on phobia onset. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 34, 343-351.
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood and cognition. *Psychol Res*, 105, 83-107.
- Maj M. “Psychiatric comorbidity”: an artefact of current diagnostic systems? *British Journal of Psychiatry*, 186, 182-4.
- Manicavasagar, V., Silove, D., & Curtis, J. (1997). Separation anxiety in adulthood: a phenomenological investigation. *Comprehensive Psychiatry*, 38, 274-282.
- Manicavasagar, V., Silove, D., & Curtis, J. (1997). Separation anxiety in adulthood: A phenomenological investigation. *Comprehensive Psychiatry*, 38, 274–282.
- Marteinsdottir I, Tillfors M, Furmark T, Anderberg UM, Ekselius L. (2003). Personality dimensions measured by the Temperament and Character Inventory (TCI) in subjects with social phobia. *Nordic Journal of Psychiatry*, 57, 29-35.
- McCarty, C.A., & McMahon, R.J. (2003). Mediators of the Relation Between Maternal Depressive Symptoms and Child Internalizing and Disruptive Behavior Disorders. *Journal of Family Psychology* 17, 545-556
- McClure, E.B., Brennan, P.A., Hammen, C., & Le Brocque, R.M., (2001). Parental anxiety disorders, child anxiety disorders, and the perceived parental child relationship in an Australian high-risk sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*.

29,190.

- McEwen, B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338, 171-179.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(50), 497-502.
- McLeer, S. V., Callaghan, M., Henry, D., & Wallen, J. (1994). Psychiatric disorders in sexually abused children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33, 313-319.
- Miettunen, J., & Raevuori, A. (2012). A meta-analysis of temperament in axis I psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 152-66.
- Mochcovitch, M.D., Nardi, A.E., & Cardoso, A. (2012). Temperament and character dimensions and their relationship to major depression and panic disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34, 342-51.
- Monteleone, P., Luisi, M., Colurcio, B., Casarosa, E., Monteleone, E., Ioime, E., & Maj, M. (2001). Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 63, 62-68.
- Morris, A.S., Silk, J.S., Steinberg, L., Sessa, F.M., Avenevoli, S., & Essex, M.J. (2002). Temperamental vulnerability and negative parenting as interacting predictors of child adjustment. *Journal of Marriage and Family*, 64, 461–471
- Mück-Seler, D., Pivac, N., Jakovljevic, M., & Brzovic, Z. (1999). Platelet serotonin plasma cortisol and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 45, 1433-1439.
- Neeren, A. M., Alloy, L. B., & Abramson, L. Y. (2008). History of parenting and bipolar spectrum disorders. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 27, 1017–1040.



- Oosterman, M., & Schuengel, C. (2007). Physiological effects of separation and reunion in relation to attachment and temperament in young children. *Developmental Psychobiology*, *49*, 119-28.
- Osher Y., Lefkifker E., & Kotler M. (1999). "Low persistence in euthymic manic-depressive patients: a replication," *Journal of Affective Disorders*, *53*, 87–90.
- Pariante, C. M., Vassilopoulou, K., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Wood, S. J., & Pantelis, C. (2004). Pituitary volume in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *185*, 5-10.
- Parker G., Tupling, H., & Brown, L.B. (1979). A parental bonding instrument. *British Journal of Medical Psychology*, *52*, 1-10.
- Parker, G. (1983). *Parental overprotection: a risk factor in psychosocial development*. New York: Grune & Stratton.
- Parker, G., & Hadzi-Pavlovic, D. (1992). Parental representations of melancholic and non-melancholic depressives: examining for specificity to depressive type and for evidence of additive effects. *Psychological Medicine*, *22*, 657-65.
- Parker, G., Roussos, J., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P., Wilhelm, K., & Austin, M.P. (1997). The development of a refined measure of dysfunctional parenting and assessment of its relevance in patients with affective disorders. *Psychological Medicine*, *27*, 1193-1203.
- Paykel, E. S., Prusoff, B. A., & Uhlenhut, E. H. (1971). Scaling of life events. *Archives of General Psychiatry*, *25*, 340-347.
- Paykel, E. S., Prusoff, B. A., & Uhlenhut, E. H. (1971). Scaling of life events. *Archives of General Psychiatry*, *25*, 340-347.
- Pelcovitz, D., Kaplan, S., Goldenberg, B., Mandel, F., Lehane, J., & Guarrera, J. (1994). Post-traumatic Stress Disorder in Physically abused adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *33*, 305-312.

- Pelissolo A, Corruble E. (2002). [Personality factors in depressive disorders: contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger]. *Encephale*, 28, 363-73
- Perris, H., von Knorring, L., & Perris, C. (1982). Genetic vulnerability for depression and life events. *Neuropsychobiology*, 8, 241-247.
- Phillips, L. J., McGorry, P. C., Garner, B., Thompson, K. N., Pantelis, C., Wood, S. J., & Berger, G. (2006). Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 725-741.
- Pichè, G, & Bergeron, L. (2008). Transmission intergénérationnelle des troubles intériorisés: modèles théoriques et recherches empiriques. *Canadian Psychology*, 49, 309-322.
- Pieraccini, F., Bossini, L., Lombardelli, A., Calossi, S., Traverso, S., Annese, P. M., & Castrogiovanni, P. (2004). Il Disturbo Post-Traumatico da Stress. *Noos*, 37, 215-238.
- Pope, H.G. Jr , & Hudson, J.I. (1992). Is childhood sexual abuse a risk factor for bulimia nervosa? *American Journal of Psychiatry*, 149, 455-463
- Poustka, L., Murray, G.K., Jääskeläinen, E., Veijola, J., Jones, P., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2010). The influence of temperament on symptoms and functional outcome in people with psychosis in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *European Psychiatry*, 25, 26-32.
- Powell, L. H., William, R. L., Matthews, K. A., Meyer, P., Midgley, A. R., Baum, A., & Ory, M. G. (2002). Physiologic markers of chronic stress in premeno-pausal, middle-aged women. *Psychosomatic Medicine*, 64, 502-509.
- Pozzi, F., & Frajese, G. (2004). Regolazione neuroendocrina dello stress: recenti acquisizioni. *NÓOS*, 37, 143-154.

- Pruessner, M., Hellhammer, D. H., Pruessne, J. C., & Lupien, S. J. (2003). Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 92-99.
- Rapee, R.M. (1997). Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, *17*, 47-67.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A.P., & Ross, C.A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*, 330–350.
- Reed, P.L., Anthony, J.C., & Breslau, N. (2007). Incidence of drug problems in young adults exposed to trauma and posttraumatic stress disorder : do early life experiences and predispositions matter ? *Archives of General Psychiatry*, *64*,1435–1442.
- Resnick, H.S., Yehuda, R., Pitman, R.K., & Foy, D.W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 1675-7.
- Rhodes, B., & Kroger, J. (1992). Parental bonding and separation-individuation difficulties among late adolescent eating disordered women. *Child Psychiatry and Human Development*, *22*, 249–263.
- Ricca, V., Castellini, G., & Faravelli, C. (2009). Binge eating disorder: caratteristiche psicopatologiche. *Noos*, *2*, 119-146.
- Rutter, M. (1987). Temperament, personality and personality disorder. *Br J Psychiatry*. 1987;150:443-458.
- Rutter, M., Dunn, J., Plomin, R., Simonoff, E., Pickles, A., Maughan, B., Ormel, J., Meyer, J., & Eaves, L. (1997). Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, *9*, 335-64.

- Rutter, M., Moffitt, T.E., & Caspi, A. (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47*, 226-61
- Safren, S. A., Gershuny, B. S., Marzol, P., Otto, M. W., & Pollack, M. H. (2002). History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 190*, 453-456.
- Sarason, I. G., Johnson, J. H., & Siegal, J. M. (1978). Assessing the impact of life changes: development of the Life Experience Survey. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 46*, 432-445.
- Schulkin, J., McEwen, B.S., & Gold, P.W. (1994). Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 18*, 385-396.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A., & Gado, M.H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience 19*, 5034-5043.
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry, 16*, 260-83
- Slesnick, N., & Waldron, H.B. (1997). Interpersonal problem- solving interactions of depressed adolescents and their parents. *Journal of Family Psychology, 11*, 234-245.
- Smoller, J.W., Gardner-Schuster, E., & Covino, J. (2008). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics), 148C*, 118-26.
- Sordelli, A., Fossati, A., Devoti, R. M., & La Viola, S. (1996). Perceived parental bonding in anorectic and bulimic patients. *Psychopathology, 29*, 64-70.

- Stompe, T., Willinger, U., Fischer, G., Meszaros, K., Berger, P., & Strobl, R. (1998). The unified biosocial model of personality in schizophrenia families and controls. *Psychopathology, 31*, 45–51.
- Strakowski, S.M., Dunayevich, E., Keck, P.E., & McElroy, S.L. (1995). Affective state dependence of the Tridimensional Personality Questionnaire. *Psychiatry Research, 57*, 209-214.
- Striegel-Moore, R. H., Dohm, F. A., Kraemer, H. C., Schreiber, G. B., Taylor, C. B., & Daniels, S. R. (2007). Risk factors for binge-eating disorders: an exploratory study. *International Journal of Eating Disorders, 40*, 481-487.
- Striegel-Moore, R.H., Fairburn, C.G., Wilfley, D.E., Pike, K.M., Dohm, .F.A, & Kraemer, H.C. (2005). Toward an understanding of risk factors for binge-eating disorder in black and white women: a community-based case-control study. *Psychological Medicine, 35*, 907-17.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1552-62.
- Swanson, H., Power, K., Collin, P., Deas, S., Paterson, G., Grierson, D., Yellowlees, A., Park, K., & Taylor, L. (2010). The relationship between parental bonding, social problem solving and eating pathology in an anorexic inpatient sample. *European Eating Disorders Review, 18*, 22-32
- Swindle, R. E., & Moos, R. H. (1992). Life domains in stressors, coping, and adjustment. In W. B. Walsh, R. Price, & K. B. Crak (Eds.), *Person environment psychology: Models and perspectives* (pp. 1-33). New York: Erlbaum.
- Taylor, S. E. (2009). *Health Psychology*. New York: McGraw-Hill.
- Thomas, A., & Chess, S., (1977). *Temperament and development*. New York: Brunner/Mazel Publishers.

- Thompson, S. C. (1981). Will it hurt less if I can control it? A complex answer to a simple question. *Psychological Bulletin*, *90*, 89-101.
- Trapp, T., & Holsboer, F. (1996). Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action. *Trends in Pharmacological Sciences*, *17*, 145-149.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 865-871.
- Uher, R. (2009). The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Molecular Psychiatry*, *14*, 1072-82.
- Van Grootheest, D.S., Cath, D.C., Beekman, A.T., & Boomsma, D.I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, *8*, 450-8.
- Watson, S., Gallagher, P., Ritchie, J. C., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2004). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, *184*, 496-502.
- Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., & Heuser, I. (2000). Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 765-771.
- Wedekind, D., Bandelow, B., Broocks, A., Hajak, G., & Ruther, E. (2000). Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, *107*, 831-837.
- Welch, S. L., & Fairburn, C. G. (1996). Childhood sexual and physical abuse as risk factors for the development of bulimia nervosa: a community-based case control study. *Child Abuse & Neglect*, *20*, 633-642.

- Whiffen, V.E., & Macintosh, H.B. (2005). Mediators of the link between childhood sexual abuse and emotional distress: a critical review. *Trauma, Violence & Abuse, 6*, 24-39.
- Wiedenfeld, S.A., O’Leary, A., Bandura, A., Brown, S., Levine, S., & Raska, K. (1990). Impact of perceived self-efficacy in coping with stressors on components of the immune system. *Journal of Personality and Social Psychology, 59*, 1082-1094.
- Willinger, U., Heiden, A. M., Meszaros, K., Formann, A. K., & Aschauer, H. N. (2002). Maternal bonding behaviour in schizophrenia and schizoaffective disorder, considering premorbid personality traits. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 36*, 663-668.
- Wirtz, P. H., Ehlert, U., Emini, L., Rüdüsüli, K., Groessbauer, S., Gaab, J., Elsenbruch, S., & Von Känel, R. (2006). Anticipatory cognitive stress appraisal and the acute procoagulant stress response in man. *Psychosomatic Medicine, 68*, 851-858.
- Wonderlich, S. A., Brewerton, T. D., Jolic, Z., Dansky, B. S., & Abbott, D. W. (1997). Relationship of childhood sexual abuse and eating disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 36*, 1107-1115.
- Wonderlich, S. A., Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., & Harris, T. R. (1996). Childhood sexual abuse and bulimic behavior in a nationally representative sample. *American Journal of Public Health, 86*, 1082–1086.
- Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine, 346*, 108-114.
- Zlotnick, C., Johnson, J., Kohn, R., Vicente, B., Rioseco, P., & Saldivia, S. (2008). Childhood trauma, trauma in adulthood, and psychiatric diagnoses: results from a community sample. *Comprehensive Psychiatry, 49*, 163-9.