



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

Dipartimento di Scienza per la Promozione della Salute

Giuseppe d'Alessandro

DOTTORATO DI RICERCA IN

“NEUROSCIENZE E DISTURBI DEL COMPORTAMENTO”

XXIV CICLO

*“Stress e iperattività dell’asse
ipotalamo-ipofisi-surrene nella
patogenesi dei disturbi psicotici”*

TESI DI DOTTORATO

Dr.ssa Giovanna Marrazzo

SSD: MED/25

COORDINATORE

Ch.ma

Prof.ssa Carla Cannizzaro

TUTOR

Ch.mo

Prof. Daniele La Barbera

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: STRESS E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI SURRENE	7
1.1 Definizione di stress	7
1.2 Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	8
1.3 I meccanismi regolatori	12
1.4 Neuromodulazione dello stress	14
1.5 Stress e neurotrasmissione:	16
1.5.1 Sistema serotonergico	16
1.5.2 Sistema dopaminergico	17
1.5.3 Sistema noradrenergico	18
1.6 Stress e adattamento	19
1.7 Stress e vulnerabilità individuale	20
CAPITOLO 2: STRESS E PATOLOGIA PSICOTICA	23
2.1 Il modello Stress-vulnerabilità	23
2.2 Eventi di vita stressanti e insorgenza di patologia psicotica	25
2.2.1 Ultra-high-risk-UHR.....	26
2.2.2 Traumi ripetuti	28
2.2.3 Fattori ambientali: unbanizzazione e migrazione.....	29
2.3 Traumi infantili e psicosi.....	30

2.3.1	Le tipologie di trauma.....	34
2.3.2	Reattività alle esperienze stressanti	36
CAPITOLO 3:	DISFUNZIONE DELL’HPA E PSICOSI	37
3.1	Il diathesis stress model.....	37
3.2	Ipercortisolemia e psicosi	38
3.3	Neuroimaging: alterazioni strutturali di ippocampo, amigdala e ipofisi.....	44
3.4	Alterazioni geniche.....	49
3.5	Livelli di cortisolo e sintomatologia psicotica.....	52
3.6	Il sistema dopaminergico e gli antipsicotici	55
3.7	Cortisolo e cannabis	58
CAPITOLO 4:	IL PROGETTO DI RICERCA	60
4.1	Obiettivi.....	60
4.2	Ipotesi	60
4.3	Metodologia.....	61
4.3.1	Valutazione dei casi	62
4.3.2	Valutazione dei controlli.....	63
4.3.3	Misurazione del cortisolo salivare	63
4.4	Analisi Statistiche.....	64
4.5	Risultati.....	65
4.6	Discussione e Conclusioni.....	100
BIBLIOGRAFIA		102

INTRODUZIONE

Lo stress risulta essere un elemento fondamentale comune a numerosi modelli eziopatogenetici di psicosi (Corcoran et al, 2003; Walker e Diofrio, 1997; Zubin e Spring, 1977); nonostante ciò il meccanismo biologico alla base della associazione tra stress e psicosi risulta essere ancora poco chiaro.

Secondo il modello stress-vulnerabilità, le esperienze stressanti, che si affrontano nel corso della vita, interagiscono in modo dinamico con la vulnerabilità biologica individuale per la patologia psicotica, inducendo una serie di cambiamenti psicologici e biologici che possono portare all'espressione di sintomi o disturbi psicotici (Myin-Germeys e van Os, 2007).

In letteratura esistono consistenti evidenze empiriche che confermano il coinvolgimento dello stress nell'insorgenza della patologia psicotica. Nei pazienti psicotici è stato evidenziato un maggior tasso di esposizione a eventi traumatici nel corso della vita e un'aumentata reattività emozionale e comportamentale in risposta a stimoli stressanti (Morgan e Fisher, 2007; Read et al, 2005; van Winkel et al, 2008). L'insorgenza della patologia psicotica e gli episodi di recrudescenza sintomatologica sembrano essere spesso preceduti da eventi di vita stressanti (Bebbington et al, 2003; Walker e al, 2008). Nell'anamnesi dei pazienti schizofrenici sono presenti più frequentemente eventi traumatici in epoca infantile rispetto alla popolazione generale (Read et al, 2005). Inoltre è stato dimostrato che i pazienti affetti da schizofrenia sembrano percepire le avversità quotidiane come maggiormente stressanti rispetto i controlli sani (Myin-Germeys e van Os, 2007); questo potrebbe fare presupporre che i pazienti schizofrenici presentino una maggiore sensibilità allo stress. Infine, diversi studi hanno trovato un associazione tra stress e esperienze simil-psicotiche nella popolazione generale (Bebbington et al, 2004; Janassen et al, 2004; Spauwen et al, 2006) e una aumentata sensibilità allo stress in persone con rischio genetico per psicosi (Myin-Germeys e van Os, 2007).

Secondo l'ipotesi del "diathesis stress model", l'iperattività dell'asse ipotalamo ipofisi surrene (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA), conseguente l'esposizione ad eventi stressanti, promuove una cascata di eventi, culminante in alterazioni neuronali, responsabili della sintomatologia psicotica (Walker e Diofrio, 1997). L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene riveste, infatti, un ruolo fondamentale nella risposta a stimoli esterni e interni, inclusi in particolar modo gli stress psicologici (Pariante e Mondelli, 2006). Viene così ipotizzata una associazione tra eventi di vita stressanti, iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e patologia psicotica (Walker e Diofrio, 1997).

L'attività dell'asse HPA coinvolge, tra le altre, la secrezione dell'ormone rilasciante corticotropina (CRH) da parte nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. Il CRH trasportato nell'ipofisi anteriore induce il rilascio di ormone adrenocorticotropo (Adrenocorticotropic hormone, ACTH), il quale stimola la corteccia surrenalica a rilasciare i glucocorticoidi. Nell'uomo il principale glucocorticoide è il cortisolo, che nella propria frazione libera si lega ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi inducendo effetti genomici.

Il cortisolo possiede funzione catabolica sul metabolismo di proteine, lipidi e glucidi e inoltre promuove la sintesi di glicogeno epatico e la glicogenesi, stimola la sintesi di enzimi epatici e regola, in parte, l'escrezione e la distribuzione dell'acqua corporea. Esso è dunque implicato nella modulazione della funzioni cardiovascolari, la ritenzione dei liquidi, il metabolismo, il sistema immunitario e le funzioni cerebrali.

La regolazione dell'asse HPA avviene attraverso meccanismi inibitori di feedback negativo mediati dai recettori per i glucocorticoidi situati nell'ippocampo, nell'ipotalamo e nell'ipofisi.

Negli anni cinquanta, Hans Selye, con la descrizione della "sindrome generale di adattamento" mise in luce l'importanza della regolazione ormonale in risposta allo stress; uno stimolo stressante induce una risposta nel corpo umano attraverso attivazione di diversi sistemi biologici, tra cui l'HPA, nel tentativo di ripristinare l'omeostasi e facilitare l'adattamento.

La contraddizione interna di tale sistema consiste nella differenza tra gli effetti a breve e lungo termine dei glucocorticoidi. Infatti i glucocorticoidi, quando secreti in modo transitorio, aiutano la sopravvivenza poiché mobilizzano l'energia, aumentano il tono

cardiovascolare e potenziano l'attività immunitaria, ma l'eccessiva quantità di glucocorticoidi può aumentare il rischio di ipertensione, diabete mellito II, ulcera gastro-duodenale e soppressione immunitaria.

Durante l'esposizione a fattori stressanti si realizzano cambiamenti anche negli stati emotivi e cognitivi: la concentrazione e l'apprendimento, infatti, vengono rivolte unicamente ai fattori stressanti tralasciando ogni altro stimolo. Una lunga esposizione a fattori stressanti, con la conseguente iperproduzione di glucocorticoidi, danneggerebbe strutture cerebrali come l'ippocampo. Studi condotti su animali hanno mostrato, infatti, che i glucocorticoidi possono indurre la regressione dendritica, inibire la neurogenesi nel giro dentato e contribuiscono alla morte neuronale (Sapolsky, 2003). In pazienti al primo episodio psicotico è stata riscontrata una associazione tra aumento dei livelli di cortisolo e diminuzione del volume ippocampale di sinistra (Mondelli et al, 2010). È stata, inoltre, evidenziata una relazione inversa tra i livelli di cortisolo e quelli di BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) riscontrata nella corteccia prefrontale di animali e in studi post-mortem effettuati su un campione di soggetti schizofrenici (Issa et al, 2010). La persistente iperproduzione di cortisolo ha, quindi, implicazioni sulle funzioni cognitive come la memoria, dove l'ippocampo gioca un ruolo fondamentale; sono stati, infatti, riscontrati deficit della memoria in pazienti con riduzione volumetrica dell'ippocampo (O'Brien et al, 2004).

Studi condotti su pazienti al primo episodio psicotico hanno mostrato più elevati livelli di cortisolo (Mondelli, 2010) e ACTH (Ryan, 2004) rispetto ai controlli.

Sia gli antipsicotici tipici che gli atipici sembrano essere capaci di indurre una riduzione dei livelli di cortisolo in pazienti affetti da psicosi (Mann et al, 2006; Markianos et al, 1999; Mondelli et al, 2010; Ryan et al, 2004) come nella popolazione di controlli sani (Cohrs et al, 2006). I pazienti maggiormente responsivi al trattamento con antipsicotici sembrano essere proprio quelli che presentano livelli di cortisolo più elevati, antecedenti all'inizio del trattamento (Ristner, 2005); questo potrebbe fare ipotizzare che uno dei meccanismi secondo i quali gli antipsicotici inducono un miglioramento della sintomatologia psicotica sia la regolarizzazione dell'attività dell'asse HPA.

Alla base della dell'attività dell'asse HPA nella patogenesi dei disturbi psicotici sembra potersi individuare l'aumento dell'attività dopaminergica; infatti, la dopamina è il neurotrasmettitore maggiormente implicato nella patogenesi dei disturbi psicotici.

Anche se il meccanismo ancora non è chiaro, la secrezione di glucocorticoidi aumenta l'attività dopaminergica in alcune regioni cerebrali (Czyrack et al, 2003; Dalmman et al, 2004) tra le quali il sistema mesolimbico (Marinelli et al, 2006).

Studi condotti su animali mostrano come la somministrazione di sostanze capaci di sopprimere la secrezione di glucocorticoidi riduca anche il rilascio di dopamina, in maniera simile agli antipsicotici (Piazza et al, 1996); mentre la somministrazione di agenti che implementano l'attività dopaminergica aumenta altresì l'attività dell'asse HPA e la secrezione di cortisolo negli esseri umani.

La relazione intercorrente tra i livelli di cortisolo e l'andamento e gravità della sintomatologia psicotica è ancora quanto mai controversa. Mentre alcuni studi mostrano una relazione tra la gravità della sintomatologia negativa e i livelli di cortisolo (Goyal et al, 2004); altri mostrano invece come nei pazienti schizofrenici che assumono terapia antipsicotica via sia una correlazione positiva tra i livelli di cortisolo e la gravità dei sintomi positivi disorganizzati, ma non dei sintomi negativi (Walder et al 2000). Altri studi mostrano, invece, come gli elevati livelli di cortisolo nei pazienti schizofrenici non siano correlati con la severità dei sintomi positivi e negativi (Mondelli et al, 2010, Ristner et al, 2004) ma con la gravità dei sintomi depressivi, ansiosi, di rabbia e ostilità (Ristner et al, 2004). I livelli di cortisolo sembrano, inoltre, essere inversamente correlati con capacità cognitive e di performance (Walder et al, 2000).

I livelli basali di cortisolo e la produzione circadiana variano da individuo a individuo e la differenza può essere attribuita sia a fattori genetici che ambientali.

Tra i fattori ambientali che influenzano tale variazione sono inclusi la dieta, l'esercizio fisico, l'assunzione di caffè, il fumo di tabacco e il consumo di cannabis. È infatti noto come il THCDelta-9-tetrahydrocannabinolo, ingrediente attivo della cannabis, induca un aumento plasmatico di cortisolo (D'Souza et al, 2006), dato interessante in quanto mette in luce un ulteriore legame tra i sistemi implicati nell'aumento di cortisolo e la psicosi, considerato che il consumo di cannabis è correlato con un aumento di rischio di psicosi (Rey et al, 2004).

L'obiettivo del presente progetto di ricerca è quello di indagare il rapporto esistente tra esposizione a esperienze stressanti, alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e insorgenza dei disturbi psicotici.

CAPITOLO I

STRESS E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI SURRENE

1.1 Definizione di stress

Il significato biologico della parola stress è stato introdotto nel 1936 da Hans Selye come “la reazione aspecifica dell’organismo a qualsiasi sollecitazione”: l’autore, infatti, osservò come negli animali vi fosse una risposta comune, a livello fisiologico, in seguito all’esposizione a stimoli esterni di tipo fisico, chimico o biologico, condizione fisiologicamente finalizzata all’adattamento. Tali stimoli, denominati stressor, inducevano nell’animale una reazione costante, caratterizzata dall’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Selye descrisse i cambiamenti complessi che avvenivano nel corpo in risposta allo stress, conosciuti come “Sindrome generale di adattamento o sindrome da stress” caratterizzata da iperplasia surrenalica, ulcerazioni gastrointestinali e involuzione timolinfatica (Selye, 1937, 1950; Selye e Fortier, 1950).

La risposta adattativa dell’organismo, utile per mantenere l’omeostasi in risposta agli *stressor*, viene denominata “allostasi”. L’attività cellulare e i mediatori prodotti dal sistema immunitario, dal sistema nervoso centrale e autonomo e dall’asse ipotalamo-ipofisi-surrene producono l’allostasi.

La risposta autonoma dell’organismo allo stress, descritta da Walter Cannon come sindrome della “lotta o fuga” consiste in un rilascio massivo di catecolamine (Cannon, 1939, 1940). Tale risposta ha origine all’interno del tronco encefalico, è immediata ma di breve durata, e agisce attraverso la stimolazione delle vie efferenti simpatiche e parasimpatiche che portano ad alterazioni rapide degli stati fisiologici, grazie all’innervazione degli organi bersaglio (Ulrich-Lai e Herman, 2009).

La risposta neuroendocrina, descritta da Selye è, invece, mediata dall’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Nel suo complesso, il sistema dello stress coordina la risposta adattativa dell’individuo a diversi stimoli ambientali esterni o interni all’organismo, e la sua attivazione comporta dei cambiamenti sistemici e comportamentali che migliorano la capacità omeostatica aumentando le possibilità di sopravvivenza. Tuttavia, condizioni di stress cronico, carico psicosociale, eventi reali oppure immaginati possono facilitare lo squilibrio dei

sistemi nervoso, immunitario, cardiovascolare, e del metabolismo in generale, rendendo l'organismo maggiormente suscettibile allo sviluppo e/o alla progressione delle malattie. Le attuali conoscenze derivanti dagli studi di farmacologia e di genomica confermano questa integrazione morfofunzionale e soprattutto l'unitarietà tra fenomeni mentali e processi cosiddetti somatici in una interazione continua con il contesto ambientale e sociale.

Come osservato in seguito da Mason (1971), la reazione di adattamento dell'individuo all'ambiente viene innescata da una reazione emozionale che è in grado di determinare diverse risposte fisiologiche allo stimolo stesso. L'uomo, inoltre, non subisce passivamente uno stimolo esterno, bensì, attraverso una valutazione cognitiva, gli attribuisce un significato; ne derivano pertanto risposte fisiologiche, differenziate per ogni individuo, in risposta all'esposizione allo stesso stressor (Lazarus, 1993; Fredrickson e Joiner, 2002).

1.2 Fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è il principale mediatore ormonale della risposta allo stress; in situazioni stressanti, infatti, i centri corticali e sottocorticali modulano l'attivazione del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, il quale stimola una reazione neuroendocrina vitale per il mantenimento dell'omeostasi.

L'attivazione del nucleo paraventricolare induce il rilascio di corticotropina (Corticotropin Releasing Hormone, CRH) nel circolo portale ipofisario, il CRH raggiunge l'ipofisi anteriore e stimola in maniera pulsatile le cellule che producono la proopiomelanocortina, dalla cui scissione si liberano beta lipotropine, beta endorfine e ormone adrenocorticotropo (Adrenocorticotropic hormone, ACTH). L'ACTH viene rilasciato dall'ipofisi nel circolo sistemico e raggiunge la corteccia surrenale dove induce la produzione e secrezione di cortisolo (fig. 1).

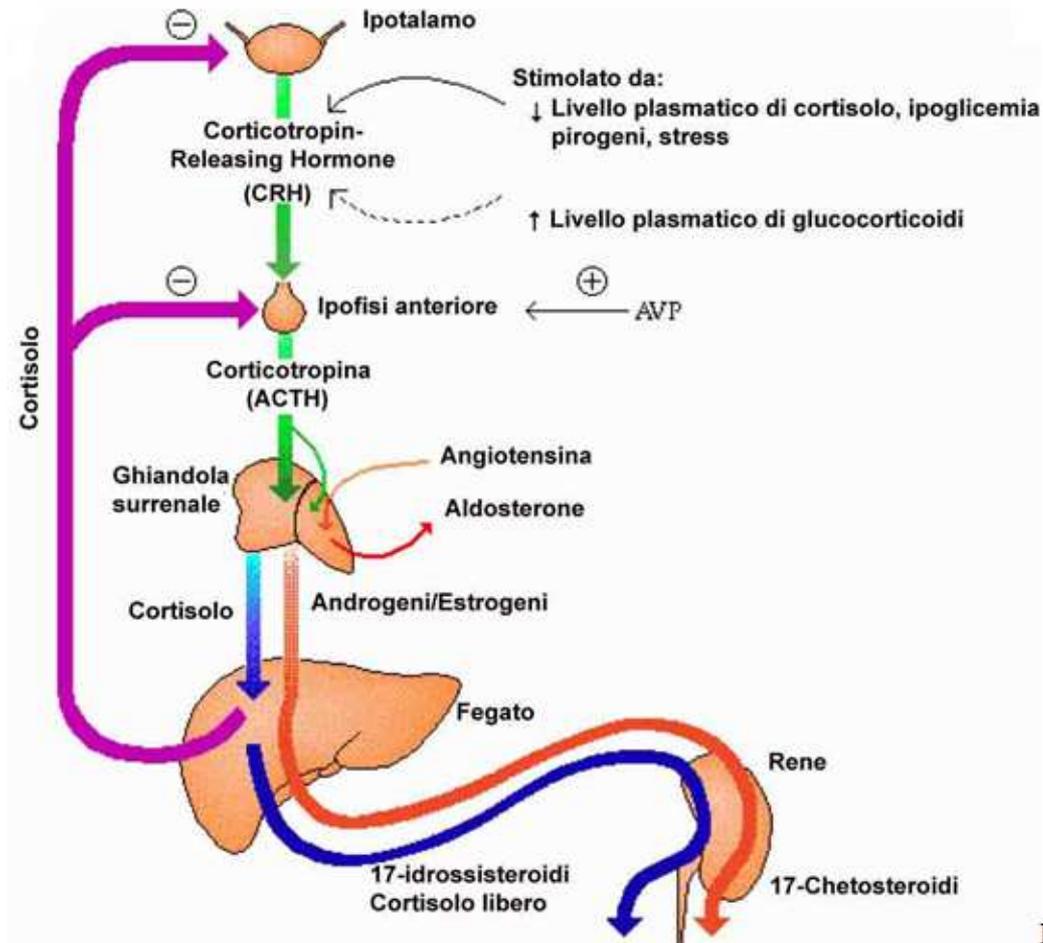


Fig.1

Fig.1 - Cortisolo e asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Il cortisolo ha un ritmo circadiano che segue quello dell'ACTH, con lo zenit al mattino intorno alle ore 7, un picco secretorio preprandiale, un nadir serale verso le ore 20, e controlla a sua volta la secrezione degli ormoni che ne hanno determinato lo stimolo. In particolare, il CRH e il sistema locus ceruleus/noradrenalina (LC/NA) stimolano l'attenzione e la generale "attivazione" dell'organismo, la via dopaminergica mesocorticolimbica è coinvolta nei fenomeni di anticipazione e ricompensa, mentre il sistema ipotalamico beta-endorfinico modula le sensazioni dolorose incrementando l'analgesia. Nel complesso, la risposta allo stress promuove i processi adattativi che includono l'aumento dell'appetito, la funzione immunitaria e la memoria degli eventi (Pozzi e Frajese, 2004; Fig. 2)

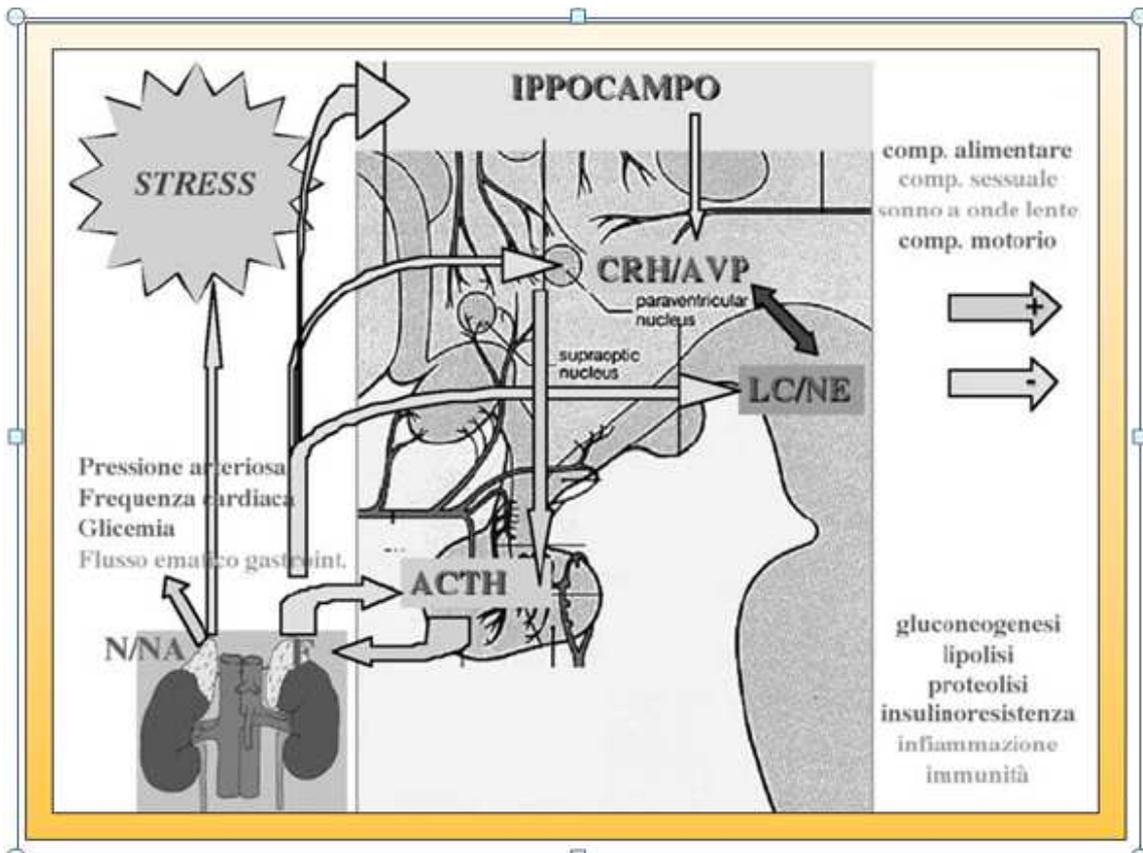


Fig.2 - Sistema dello stress: connessioni neuroendocrine tra ippocampo, asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sistema nervoso autonomo. Effetti delle catecolamine (N/NA) e controregolazione degli ormoni glucocorticoidi (F). In grigio: stimolo; in grigio più chiaro: inibizione.

Il corisolo svolge dunque una duplice azione: da una parte sostiene l'omeostasi dell'organismo di fronte alla minaccia, in quanto stimola la vie cataboliche, agendo sul metabolismo di proteine, lipidi e glucidi, e inoltre promuove la sintesi di glicogeno epatico e la glicogenesi, stimola la sintesi di enzimi epatici e regola, in parte, l'escrezione e la distribuzione dell'acqua corporea, aumentando, così, la disponibilità di energia, incrementa, inoltre, la pressione arteriosa per sostenere un eventuale sforzo fisico e favorisce l'immunoreattività; dall'altra parte, chiude un circuito a feedback negativo inibendo l'ulteriore attivazione dell'HPA; esercita, cioè, un feedback negativo sull'ACTH, sul LC con inibizione della componente noradrenergica, sul CRH ipotalamico e a livello sovraipotalamico, nell'ipocampo (Sapolsky RM, 2000). A tal fine il cortisolo interagisce con i recettori per i glucocorticoidi a livello dell'ipocampo, dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

La contraddizione interna di tale sistema consiste nella differenza tra gli effetti a breve e lungo termine dei glucocorticoidi. Infatti i glucocorticoidi, quando secreti in modo

transitorio, aiutano la sopravvivenza poiché mobilizzano l'energia, aumentano il tono cardiovascolare e potenziano l'attività immunitaria, ma l'eccessiva quantità di glucocorticoidi può aumentare il rischio di ipertensione, diabete mellito II, ulcera gastro-duodenale e soppressione immunitaria.

Il CRH non funziona solo da fattore endocrino di rilascio di ACTH, ma è anche dotato di funzioni modulatorie e neuroprotettive. Infatti, esso è presente nella corteccia cerebrale, nel sistema limbico (amigdala), nel tronco encefalico (locus ceruleus e nuclei del rafe) e nella corticale del surrene con un asse ultracorto CRH-ACTH-cortisolo che consentirebbe l'attivazione periferica del sistema (Engler, 1999). Pertanto, la secrezione del CRH modifica, a livello corticale, le risposte cognitive e comportamentali, nel sistema limbico le reazioni emotive e, attraverso il tronco encefalico, le risposte autonome. Inoltre, il CRH è dotato di azioni ansiogeniche, inibisce l'appetito e attiva la termogenesi attraverso il sistema catecolaminergico; per mezzo dei glucocorticoidi e delle catecolamine inibisce i processi infiammatori, mentre quando il CRH è secreto perifericamente stimola l'infiammazione a livello locale (Holsboer F, 1996).

Il CRH attraverso la somatostatina inibisce l'ormone somatotropo (GH), la tireotropina (TRH) e la secrezione di ormone stimolante la tiroide (TSH); inoltre, blocca l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), mentre recettori di tipo CRH2 sono stati individuati sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi anteriore dove probabilmente regolano la funzione gonadica in condizioni di stress (Kageyama K, 2003).

A loro volta, i glucocorticoidi controregolano il CRH, il sistema LC/NA, il sistema beta-endorfinico e stimolano il sistema dopaminergico mesocorticolimbico e il nucleo CRH peptidergico centrale dell'amigdala. Essi inoltre stimolano in modo bifasico la funzione immunitaria, inibiscono la secrezione ipofisaria di gonadotropine, GH (Yoshizato H, 1998), TSH e la conversione dell'ormone tiroideo T4 in T3, contribuendo ulteriormente alla soppressione delle funzioni riproduttive, di crescita e tiroidee.

1.3 I meccanismi regolatori

Le più recenti acquisizioni riguardanti la fisiologia asse ipotalamo-ipofisi-surrene teorizzano due principali meccanismi che regolano la risposta neuroendocrina, modulando gli stimoli nervosi afferenti al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo: il meccanismo reattivo e quello anticipatorio.

Mediante il meccanismo reattivo, stimoli omeostatici influenzano l'attività del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo in base a segnali diretti originati nel nucleo del tratto solitario, che raccoglie informazioni relative a stimoli dolorifici, autonomi e infiammatori; e segnali originati nell'organo vascoloso della lamina terminale, che raccoglie stimoli osmotici e in diversi nuclei talamici.

Nel meccanismo anticipatorio, invece, la predizione di minacce per l'omeostasi, basata su programmi innati o stimoli condizionati, influenza l'asse HPA; tali stimoli sono originati da processi cognitivi governati da strutture corticali e subcorticali quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale (Pariante e Danese, 2008).

Gli ormoni glucocorticoidi svolgono una funzione inibitoria, in risposta allo stress, attraverso un'azione di feedback negativo a livello di ipofisi, ipotalamo e sistema limbico (ippocampo e amigdala).

Tale azione risulta mediata da due tipi di recettori per i corticosteroidi: il tipo I o recettore per i mineralcorticoidi (MR) e il tipo II o recettore per i glucocorticoidi (GR). Pertanto, il cortisolo endogeno, attraverso il legame con i recettori per i glucocorticoidi al livello dell'asse HPA e dell'ippocampo, agisce come un potente regolatore negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Sapolsky et al, 1986; McEwen, 2002).

In condizioni normali i recettori MR risultano maggiormente occupati, rispetto ai recettori GR, e pertanto regolano l'attività basale dell'asse HPA. Quando i livelli di cortisolo si elevano, come nelle condizioni di stress, sono i recettori GR che risultano maggiormente occupati, e si assiste, pertanto alla riduzione dell'attività dell'HPA.

In condizioni di stress cronico, l'ipercortisolismo risultante comporta una desensibilizzazione dei recettori che si traduce in un malfunzionamento dell'asse HPA con mantenimento della condizione di amplificata risposta allo stress.

L'ippocampo è una struttura cerebrale ricca di recettori per i corticosteroidi, ed esercita il suo effetto sull'asse HPA, in base alla progressiva occupazione dei recettori mineralcorticoidi e glucocorticoidi.

I recettori per i mineralcorticoidi a livello cerebrale sono concentrati nell'ippocampo e in condizioni basali, vengono rapidamente saturati attivando i neuroni ippocampali. I recettori per i glucocorticoidi sono, invece, ubiquitari a livello cerebrale e in condizioni di ipercortisolemia vengono progressivamente attivati a livello dell'ippocampo causando l'inattivazione dei neuroni.

Dato che l'ippocampo produce un effetto inibitorio sui neuroni del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, la dinamica regolazione dell'attività dell'ippocampo attraverso i recettori per i mineralcorticoidi e i glucocorticoidi favorisce l'inibizione dell'asse HPA in condizioni basali e la stimolazione dell'asse in condizioni di stress.

L'amigdala media una serie di importanti processi cognitivi legati allo stress anticipatorio, producendo risposte rapide e adattive in condizioni di minaccia. In particolare, l'amigdala svolge un ruolo principe nel riconoscimento della valenza emotiva di situazioni sociali, influenzando la processazione pre-attentiva (incosciente) di stimoli emozionali, l'apprendimento emotivo e i processi decisionali. Esperienze emozionali codificate da aree sensoriali della corteccia o del talamo vengono integrate nel nucleo laterale dell'amigdala e trasformate nel nucleo centrale dell'amigdala in stimoli trasmessi a molteplici aree cerebrali, tra cui il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. Ciò porta all'attivazione dell'asse HPA e di altri mediatori che preparano a sopportare o inducono ad affrontare lo stress. Il nucleo laterale dell'amigdala svolge inoltre la funzione di accoppiare esperienze coscienti o incoscienti con specifici stati omeostatici, attraverso l'attivazione di centri neuroendocrini autonomi a livello ipotalamico e del tronco encefalico, permettendo l'apprendimento emotivo. Il blocco dell'attivazione autonoma (noradrenergica) impedisce infatti la fissazione di memorie emozionali. Infine l'amigdala può influenzare i processi decisionali, in relazione alla corteccia prefrontale, attraverso la fissazione e la successiva rievocazione di stati emotivi o omeostatici che influenzano il giudizio su circostanze simili a quelle che hanno indotto originariamente l'attivazione dell'amigdala.

La corteccia prefrontale mediale svolge un duplice effetto sulla regolazione dell'asse HPA. In primo luogo può influenzare la risposta cognitiva e comportamentale a stimoli psicologici di varia natura attraverso la rievocazione di stati emotivi legati a simili circostanze, questo effetto precede e modula indirettamente l'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi-surrene. In secondo luogo, può esercitare un ruolo diretto sull'asse HPA favorendo l'estinzione della risposta allo stimolo e l'abitudine della risposta dopo ripetuti stimoli.

1.4 Neuromodulazione dello stress

Nel sistema nervoso centrale le vie dello stress sono differenziate in processive e sistemiche e seguono diversi circuiti a seconda dell'origine sensoriale o enterocettiva dello stimolo (Pozzi et al, 2004, fig. 3). Il Locus Ceruleus (LC), il nucleo del tratto solitario e altri nuclei ipotalamici sono attivati da *stressor* di processamento o sistemiche che percorrono le due vie, ma oltre all'influenza noradrenergica esercitata dal LC, il principale circuito eccitatorio è rappresentato dal sistema ascendente noradrenergico formato dai neuroni midollari del gruppo A2. Queste cellule inviano proiezioni all'amigdala e attraverso i recettori alfa-adrenergici favoriscono il rilascio di ACTH. La noradrenalina non agirebbe direttamente, ma attraverso interazioni multisinaptiche mediate dal sistema limbico (Pacak et al, 2004).

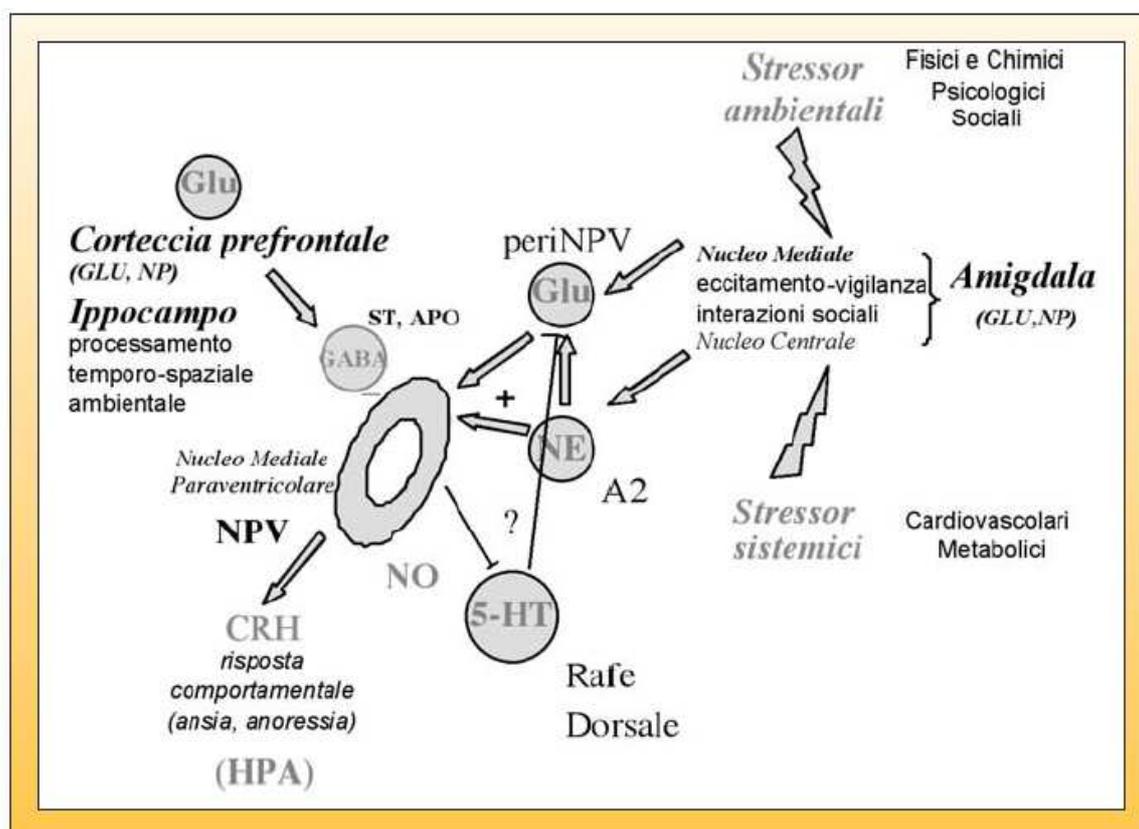


Fig.3 - Differenziazione anatomo-funzionale delle vie sensoriale ed enterocettive dello stress. Rapporti anatomici ed azione dei mediatori in risposta agli stimoli.

Gli *stressor* di processamento o emozionali, dovendo raggiungere un determinato livello di coscienza richiedono interpretazione da parte delle strutture corticali. Infatti, è stato dimostrato che i modelli di *swim-stress*, *footshock-stress*, stress da costrizione o l'esposizione ai rumori attivano le medesime vie nervose (regione laterale del setto,

nucleo mediale dell'amigdala-NMA, regioni mediali dei nuclei del LST) coinvolte nel processamento dell'informazione sensoriale (Herman et al, 1999).

Attraverso lo stimolo glutammatergico e dei neuropeptidi eccitatori (AAE) si attiva nell'ipotalamo il nucleo mediale paraventricolare (NPV) che, con la secrezione di CRH e la conseguente azione sull'asse ipofisi-surrene, avvia la risposta comportamentale allo stress. Tutti gli ormoni operano in concerto con gli AAE e con i recettori NMDA. In questo modello, a livello superiore, la corteccia prefrontale e l'ippocampo con il glutammato come primo neurotrasmettitore e successivamente con il GABA, inibiscono il NPV; ne consegue che nella regione ipotalamica paraventricolare i segnali glutammatergici siano integrati tanto nell'attivazione, quanto nella successiva controregolazione dell'asse HPA (Ziegler e Herman, 2000).

Gli *stressor* sistemici perturbanti l'omeostasi, come l'ipoglicemia, l'emorragia o il freddo attivano l'asse HPA preferenzialmente attraverso meccanismi ormonali ipofisari non noradrenergici (ad esempio: AVP, TRH, prolattina - PRL), (Van den Berghe, 1998).

Tuttavia, nella distribuzione dei segnali sensoriali provenienti dall'ambiente "interno", i neuroni adrenergici e noradrenergici hanno un ruolo fondamentale, poiché le loro proiezioni influenzano il *pattern* secretorio dell'asse HPA e risultano essenziali per la risposta adrenomidollare all'ipoglicemia (Ritter et al, 2003). Con la somministrazione dell'interleuchina 1-beta è stato dimostrato che in confronto agli stimoli sensoriali, le vie nervose che trasmettono segnali enterocettivi sono più dirette: attraverso le regioni laterali del LST, dal nucleo centrale dell'amigdala (NCA) attivano i neuroni noradrenergici dell'area A2 che inducono la secrezione di CRH da parte del NPV (Prewitt e Herman, 1997). In questo caso, un ruolo rilevante è giocato dalle vie GABAergiche e dai recettori per benzodiazepine/GABA. La benzodiazepina alprazolam, infatti, inibisce le risposte (fra cui quella neuroendocrina) allo stress ipoglicemico indotto dall'insulina. Nel complesso, il trattamento con alprazolam diminuisce i livelli basali di noradrenalina, riduce il picco di ACTH, la risposta del GH e quella adrenalina (Giordano et al, 2013).

I glucocorticoidi inibiscono direttamente CRH ed AVP nel NPV e, come i circuiti stimolatori, anche le vie nervose inibitorie sono differenziate in processive e sistemiche. I neuroni GABAergici connettono il *subiculum* ventrale dell'ippocampo con il NPV, fungendo da substrato b-sinaptico per gli stimoli limbici efferenti e l'inibizione afferente al NPV (Herman et al, 1998), mentre è ancora da chiarire il ruolo inibitorio del

NO, la cui sintesi è ridotta dai glucocorticoidi. Il nucleo soprachiasmatico (NSC), regolatore di vari ritmi biologici, incluso quello del cortisolo, a sua volta proietta sui neuroni GABA della zona sub-paraventricolare convogliando informazioni di tipo inibitorio al sistema dello stress. Il NSC è connesso anche all'area talamica paraventricolare (PVT) che processa le informazioni relative agli stress emozionali pregressi e innerva direttamente la corticale del surrene (Bhatnagar et al, 1998).

La ripetuta esposizione ad uno stimolo può determinare il fenomeno dell'abituazione, mentre, in risposta a "stress eterotipici", cioè diversi da quelli conosciuti o cronici, e indipendentemente dai livelli di ormoni glucocorticoidi, la capacità dell'asse HPA di rispondere a stimoli nuovi mai esperiti dipende proprio dall'attivazione del PVT. Ciò evidenzia come in funzione dei diversi fattori che la elicitano la risposta allo stress possa essere specifica e coinvolgere, di volta in volta, vie e zone differenti del cervello; in questo senso la "capacità adattativa" sarebbe non solo geneticamente e costituzionalmente programmata, ma anche modulata dai fattori ambientali in maniera costante (Pozzi e Frajese, 2004)

1.5 Stress e neurotrasmissione

1.5.1 Sistema serotoninergico

La serotonina (5-HT) incrementa selettivamente l'attività del NPV con la sintesi del CRH-mRNA ed ha un ruolo fondamentale nei meccanismi di apprendimento della paura (fig. 4) (Archer, 1982). Nel corso di situazioni stressanti, per l'aumentato turn-over della 5-HT, si riduce la sensibilità dei recettori 5-HT_{1A} ippocampali (fibre nervose provenienti dal rafe dorsale), la cui stimolazione inibisce l'asse HPA e facilita la disconnessione tra apprendimento ed eventi avversi; di fatto, nel breve termine i glucocorticoidi facilitano l'attività dell'intero sistema serotoninergico (McEwen, 1995). Se, invece, lo stimolo si cronicizza si ha la prevalenza delle azioni mediate dai recettori 5-HT₂ che aumentano di numero nella corteccia cerebrale (innervazione del rafe dorsale verso amigdala e ippocampo) e prevalgono, quindi, l'attività ansiogenica, l'aggressività e l'ostilità (McEwen, 2003).

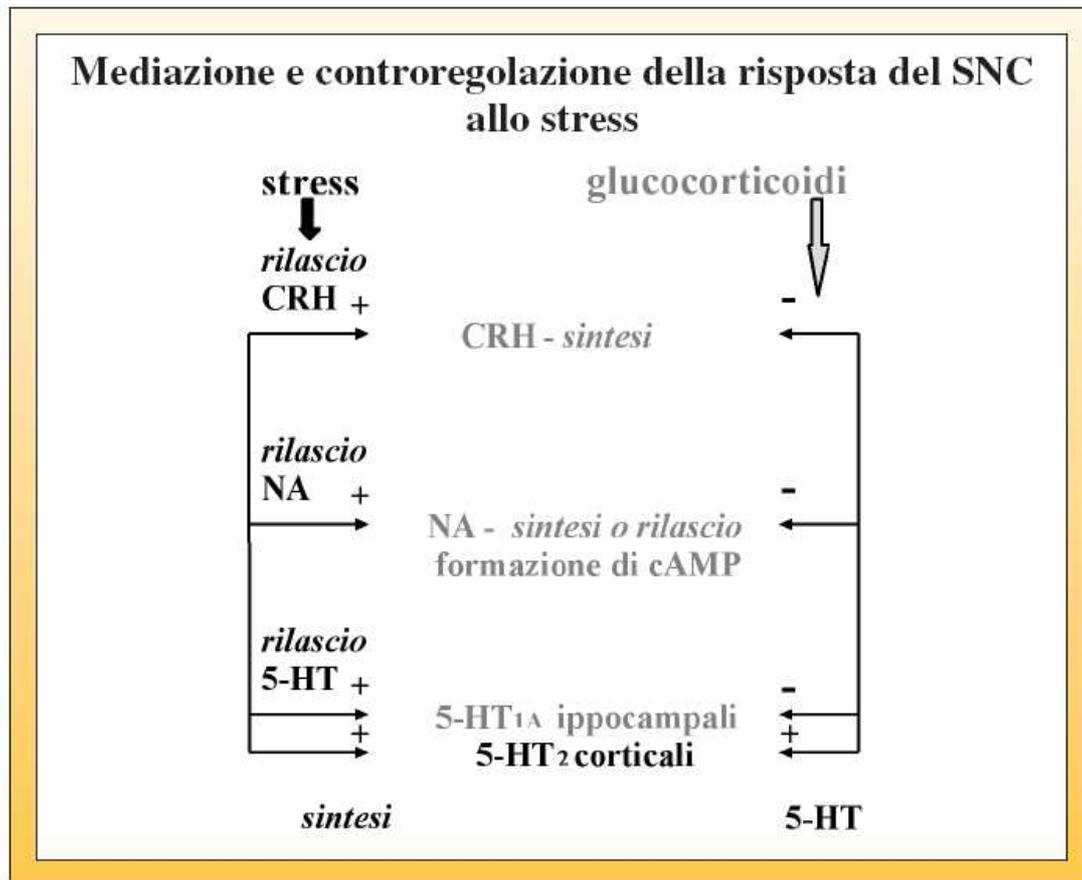


Fig.4 - Effetti dello stress sul rilascio di CRH e di neurotrasmettitori e risposta controregolatoria degli ormoni glucocorticoidi. In nero: azione eccitatoria; in grigio: azione inibitoria.

1.5.2 Sistema dopaminergico

Nello stress acuto si osserva una potente attivazione dei neuroni dopaminergici (DA), che proiettano dall'area ventrale del tegmento e dalla substantia nigra mediale al sistema limbico ed alla corteccia prefrontale, con conseguenti modificazioni cognitive e comportamentali (Cabib, 1996). Tuttavia, in virtù delle connessioni con il sistema serotoninergico, il rilascio di dopamina si riduce indirettamente nella corteccia mediale prefrontale e nel nucleo accumbens.

Nello stress cronico si verifica la riduzione adattativa del numero dei neuroni dopaminergici, con probabile alterazione della risposta a *stressor* successivi (Moore et al, 2001). E' stata, inoltre, postulata l'esistenza di un fattore ipotalamico, denominato CRIF (forse proprio dopamina o somatostatina), che inibirebbe la secrezione

dell'ACTH; tale sostanza potrebbe essere implicata nel controllo dell'ipercortisolismo da attivazione dell'asse HPA (Engler, 1999).

In risposta ad uno stress acuto si verifica un aumento dell'efflusso di dopamina alla corteccia prefrontale mediale e questo si associa a deficit cognitivi, sebbene il meccanismo che sottende tale fenomeno non sia noto.

Il sistema dopaminergico mesocorticale comprende neuroni dopaminergici nell'area ventrale tegmentale che riceve input eccitatori, e li invia alla corteccia prefrontale mediale.

Butts e collaboratori (2013) hanno condotto un progetto di ricerca ipotizzando che i recettori glucocorticoidi nella corteccia prefrontale mediale modulino l'attività dell'input glutaminergico discendente all'area ventrale tegmentale che si verifica durante uno stress acuto.

Usando la microdialisi in vivo, hanno dimostrato che il blocco dei recettori glucocorticoidi nella corteccia prefrontale mediale dei ratti, ma non nell'area ventrale tegmentale, attenua l'efflusso di dopamina mesocorticale, in risposta a stress acuti.

Lo stress acuto porta ad un aumento significativo del rilascio di glutammato nell'area ventrale tegmentale che è impedito dal blocco dei recettori glucocorticoidi nella corteccia prefrontale mediale. L'impatto funzionale dell'aumento dell'efflusso di dopamina mesocorticale, conseguente ad uno stress acuto, è stato dimostrato valutando la working memory e il set-shifting task. In particolare, menomazioni indotte dallo stress nella memoria di lavoro sono state attenuate dal blocco dei recettori glucocorticoidi nella corteccia prefrontale mediale. Questi dati suggeriscono che i glucocorticoidi agiscono localmente nella corteccia prefrontale per modulare il flusso dopaminergico mesocorticale da un potenziamento dell'unità glutamatergica nei neuroni dopaminergici nell'area ventrale tegmentale portando alle menomazioni delle funzioni esecutive osservate durante uno stress acuto.

1.5.3 Sistema noradrenergico

Il ruolo chiave del sistema noradrenergico nella risposta acuta è stato ampiamente descritto, tuttavia è opportuno evidenziare che, come per altri neurotrasmettitori, l'esposizione ad uno stress di tipo cronico possa modificarne la funzione.

Lo stress cronico comporta aumento dell'attività della tirosino-idrossilasi, l'enzima limitante la sintesi di NA e DA nel locus ceruleus, con incremento della sensibilità del sistema ed eccessiva risposta a successivi stimoli.

È stato recentemente dimostrato che nei ratti sottoposti a stress da freddo il rilascio di NA e l'attivazione dei neuroni del LC sono amplificati in risposta a stimoli eccitatori multipli, senza modificazioni dell'attività basale. Questo può spiegare l'aumentata sensibilizzazione della funzione noradrenergica centrale osservata in vivo nello stress cronico con alterazione del sistema di controllo autoinibitorio dell'attività del LC (Jedema, 2009).

1.6 Stress e adattamento

La reazione da stress comporta nell'immediato la fisiologica riduzione del consumo energetico in vari distretti dell'organismo per favorire l'approvvigionamento dell'apparato locomotore e del SNC, e in generale una maggiore capacità d'utilizzo dei diversi substrati metabolici, con attivazione dei processi di gluconeogenesi, lipolisi, e proteolisi. Oltre a ciò, si assiste all'aumento di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia, mentre l'apporto ematico all'apparato gastroenterico si riduce. Questa è la cascata di eventi fisiologici preparativi per la nota reazione di attacco o fuga (*fight or fly*) in risposta alle avversità ambientali.

L'attivazione dell'asse HPA e il rilascio di catecolamine comportano, con l'inibizione del comportamento sessuale e la riduzione della componente del sonno ad onde lente, la stimolazione del comportamento alimentare e di quello motorio. A lungo termine si riduce l'entità delle reazioni infiammatorie e la protezione immunitaria (Pozzi et al, 2002)

La regolazione della risposta allo stress, modulata dall'asse HPA, rappresenta la chiave di un buon adattamento alle diverse situazioni ambientali ed è in relazione al ritmo pulsatile ultradiano, il quale a sua volta è dinamicamente controllato nel corso delle ore in un'attività continua ma variabile, che presenta maggiore ampiezza nelle ore serali rispetto a quelle mattutine (Windle, 1998).

Con le diverse fasi di confronto, adattamento e recupero, le azioni dei glucocorticoidi sono indirizzate a mantenere costante la complessa attività HPA di base, a coordinare gli eventi circadiani come il ritmo nictemerale e l'assunzione di cibo, a favorire la

vigilanza, l'attenzione selettiva, l'integrazione sensoriale, la selezione della risposta e, da ultimo, a controllare la reattività allo stress ai vari livelli dell'intero sistema.

Parte integrante della reazione da stress è rappresentata dalla risposta cognitiva e comportamentale, che è finalizzata a contenere e tollerare la condizione di potenziale pericolo, a favorire il recupero successivo, a mantenere l'immagine di sé, l'equilibrio emotivo e le relazioni sociali (McEwen, 1995).

L'intensità degli *stressor* è variabile come durata: essi possono essere acuti (singoli, intermittenti, continui) o cronici (intermittenti e prolungati o continui).

In particolare, nello stress acuto si attiva una risposta glucocorticoidea compensatoria, di carattere adattativo, fisiologico e comportamentale con incremento dell'appetito, della memoria emozionale, della funzione immunitaria, volta al migliore mantenimento possibile dell'omeostasi.

Questo concetto statico dell'organismo risulta però parziale, perché non tiene in debita considerazione sia la fondamentale dinamica relativa all'anticipazione degli eventi, sia l'individualità dell'organismo. A questo proposito, l'allostasi, letteralmente "raggiungimento della stabilità nel corso del cambiamento", definisce la fisiologica fluttuazione dei sistemi che consente la migliore risposta possibile agli eventi (Sterline et al, 1988).

Mc Ewen (1998) introduce il concetto di "carico allostatico" che, generato da diversi stimoli (ad esempio: gli eventi e le condizioni di vita, gli *stressor* psicosociali) e costantemente modulato dai fattori ambientali, fisici o sociali, attraverso l'attivazione dell'asse HPA, condiziona il processo di adattamento specifico per ciascun individuo. In particolare, sono coinvolti le esperienze, gli stili e le abitudini di vita (dieta, attività fisica), come i disturbi del ritmo sonno-veglia e la regolazione della pressione arteriosa, che influenzano la percezione dello stress, costituiscono una misura della reattività dell'individuo (Pozzi et al 2003) e da ultimo favoriscono la sovraesposizione cronica dei vari tessuti ai mediatori dello stress, costituendo fattori di rischio per lo sviluppo successivo di malattie (Chrousos et al, 1998).

1.7 Stress e vulnerabilità individuale

Esistono considerevoli differenze in termini di sensibilità agli effetti dello stress e tale variabilità può essere condizionata dallo sviluppo. È noto che lo stress subito nel

periodo iniziale della vita può avere conseguenze a lungo termine, con incremento della vulnerabilità a stress successivi.

A sua volta, una insufficiente secrezione ormonale surrenalica incrementa l'ansia e la risposta alla paura (Edwards et al, 1990), mentre nell'invecchiamento cerebrale si osserva comunque un aumento della suscettibilità allo stress (McEwen, 2002). Tra l'altro, l'azione dei farmaci antidepressivi si esplica normalizzando la funzione dell'asse HPA con riduzione dell'iperplasia surrenale, ripristino della soppressione ormonale dopo somministrazione di desametasone e azioni specifiche sui recettori per il CRH. L'inibizione del *reuptake* sinaptico delle monoamine avvia una cascata di eventi il cui risultato finale coinvolge diversi cambiamenti metabolici, con aumento della capacità e della funzionalità dei recettori corticosteroidi (Jedema e Grace, 2003).

Gli stimoli reiterati o l'attivazione non finalizzata del sistema allostatico possono produrre il logoramento dell'organismo. Ad esempio, la depressione ricorrente rappresenta un modello di carico allostatico fisico e mentale ed in diversi studi è stata associata ad aumentata incidenza di disturbi cardiovascolari, incremento della reattività piastrinica, aumento della resistenza insulinica con deposizione di grasso addominale, riduzione della densità minerale ossea, atrofia dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia prefrontale; quest'ultimo fenomeno è stato riportato anche nel disturbo da stress posttraumatico (Bremner et al, 1997).

Nello stress acuto postoperatorio, la leptina, ormone peptidico prodotto dal tessuto adiposo che inibisce l'attivazione dell'asse HPA, si riduce in parallelo all'incremento del cortisolo (Kain et al, 2009). È plausibile che, attraverso questo mediatore di origine periferica, condizioni di digiuno o di abbondanza di cibo, ma anche di magrezza o di sovrappeso, possano modificare la regolazione dell'asse HPA. Gli ormoni corticosteroidi hanno effetti sul tessuto adiposo sia diretti sia mediati dall'insulina (Rosmond R et al, 1998) e promuovono, in ultimo, adiposità viscerale con resistenza all'insulina, dislipidemia e ipertensione (sindrome metabolica), ed effetti sull'osso che causano osteoporosi a basso turn-over. Un altro esempio di carico allostatico, direttamente legato all'esposizione prolungata ad elevati livelli di glucocorticoidi circolanti, comprende la regolazione della risposta immunitaria che, mediata probabilmente dal sistema opioidergico endogeno, può essere stimolata o inibita in modo correlato all'intensità da stimoli stressanti acuti o cronici (Yin et al, 2000).

Lo stress cronico, a causa della disregolazione surrenalica, può influenzare negativamente le performance cognitive. L'ippocampo, la cui funzione diurna e forse

stagionale è mantenuta dagli steroidi surrenalici, attraverso l'innervazione alfa e beta-noradrenergica e 5-HT_{1A}-serotoninergica, è una struttura chiave nell'apprendimento spaziale ed episodico, nella memoria, così come nelle situazioni di aspettativa e ricompensa. A questo proposito è stato dimostrato il ruolo dei corticosteroidi nel fenomeno del *jet lag* (McEwen, 1992) e che l'apporto dietetico del triptofano, precursore della 5-HT, incrementa l'attività serotoninergica e migliora le funzioni cognitive soprattutto nei soggetti più vulnerabili allo stress (Markus et al, 2002). Nel corso di stress ripetuti, come nella sindrome di Cushing (Bordeau, 2002) gli ormoni circolanti interferiscono con la plasticità strutturale dell'ippocampo causando il rimodellamento dei dendriti nella regione CA3 e sopprimendo la neurogenesi a livello dei granuli nel giro dentato, mentre nella morte neuronale delle cellule piramidali causata dalle convulsioni, dall'ischemia e dagli stress psicosociali gravi e prolungati sono coinvolti anche i recettori NMDA3. Per contro, la capacità di recupero dopo la reazione da stress è affidata alla correzione stessa dell'ipercorticosolismo (Bordeau, 2002) oppure ad agenti, come gli estrogeni e forse gli androgeni, che contrastano gli effetti negativi del carico allostatico, regolando la formazione di sinapsi attraverso la stimolazione dei fattori di crescita nervosi (McEwen, 2003). Tali fenomeni possono condizionare le risposte alla paura o all'ansia e ne giustificano il mantenimento anche in situazioni non collegate alla realtà, ad esempio l'esperienza dello stress con separazione dalla madre, in epoca neonatale, comporta nei ratti adulti la riduzione dei livelli di neuropeptide Y (NPY) nell'ippocampo e nel nucleo striato e l'aumento di NPY e CRH ipotalamici (Husum et al, 2002).

CAPITOLO 2

STRESS E PATOLOGIA PSICOTICA

2.1 Il modello Stress-vulnerabilità

Molte ricerche disponibili in letteratura sull'eziologia dei disturbi psicotici sono coerenti con un modello di malattia "stress-vulnerabilità" (Nuechterlein e Dawson, 1984), un modello che integra le attuali conoscenze di ordine biologico, psicologico e sociale. Esistono vari modelli "stress-vulnerabilità" simili fra loro per ciò che riguarda lo sviluppo della patologia psicotica (Zubin e Spring, 1977; Strauss e Carpenter, 1981; Neuecheterlein, 1987; Ciompi, 1988).

Per definire meglio il concetto di vulnerabilità individuale, i modelli prendono in considerazione i possibili fattori neurobiologici; alla base delle anomalie cognitive e percettive dell'individuo vi sono, infatti, alterazioni strutturali del cervello, ereditate e/o acquisite, oppure deficit nell'elaborazione dell'informazione (si può trattare di alterazioni genetiche, traumi alla nascita, traumi cranici, malattie virali e deficit neurofisiologici); per poi cercare di comprendere come tali alterazioni interagiscano con fattori stressanti di tipo sociale (ad es. subire abusi fisici o sessuali durante l'infanzia, esperienze di isolamento sociale o abbandono, scarso sostegno o ostilità da parte dell'ambiente) e con i processi psicologici attraverso i quali un individuo impara a conoscere l'ambiente e ad interagire con esso. Tutti i modelli "stress-vulnerabilità" ipotizzano, quindi, che l'insorgere della patologia non sia ascrivibile ad un solo fattore, che non può essere considerato di per sé necessario e sufficiente, ma derivi dalle interazioni continue tra geni, ambiente e processi intrapsichici.

“Ciascun soggetto è vulnerabile in maniera idiosincratca ad eventi particolari, che possono essere invece del tutto indifferenti per un altro soggetto (...) è il significato che ciascuno dà agli eventi che alla fine determina la gravità del carico dello stress” (Perris, 2000).

A partire dalla nota ricerca pionieristica di Brown e Harris (1973), gli eventi di vita (*life events*) sono stati ripetutamente rilevati dalla letteratura scientifica come fattori precipitanti per molti disturbi psichiatrici. L'interesse per l'associazione tra eventi di vita e disturbi mentali è emerso seguendo la concettualizzazione del "modello stress-

vulnerabilità" per le psicosi di Zubin e Spring alla fine degli anni '70; tale modello suggerisce come le esperienze stressanti giochino un ruolo fondamentale nell'insorgenza della patologia psicotica. Secondo il modello, fattori biologici predisponenti aumentano la sensibilità di alcuni individui allo stress, rendendoli maggiormente vulnerabili allo sviluppo di patologia psicotica, qualora esposti a particolari circostanze stressanti (Myin-Germeys e van Os, 2007). Questo modello che possiede una elevata validità suggerisce, dunque, come esperienze esperite come stressanti, che non vengono ben gestite e causano marcata angoscia, possano precipitare l'espressione di sintomi psicotici in individui con una pre-esistente vulnerabilità. La componente stress può assumere diverse forme, tra cui: a) eventi di vita traumatici (es. abuso fisico o sessuale), b) condizioni di vita stressanti (es. basso stato socio-economico; alto livello di conflitto familiare), c) uso di droghe e alcool (Fig.4)

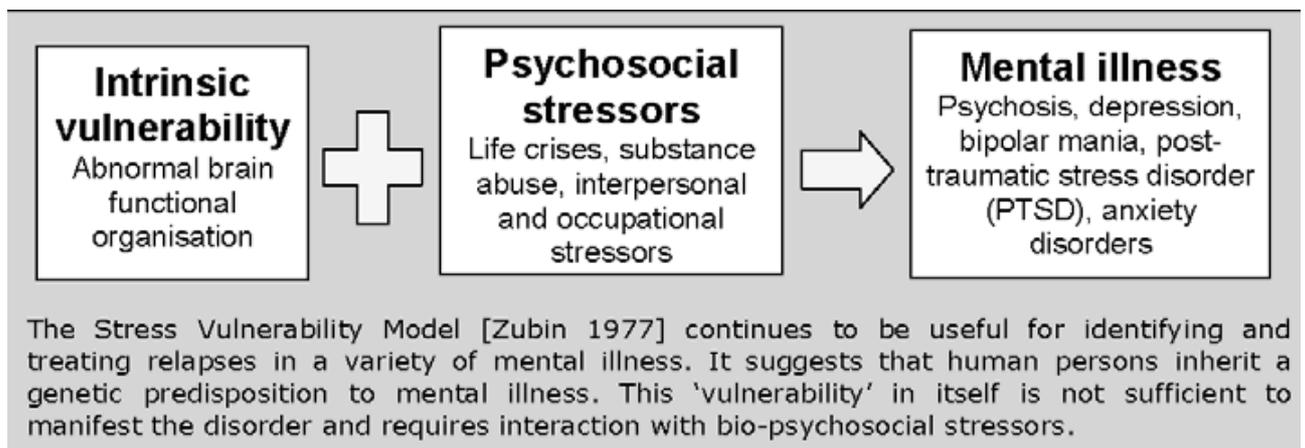


Fig. 4 Modello Stress-Vulnerabilità Zubin Spring, 1977

Evidenze recenti, provenienti dalla psichiatria biologica, hanno fornito un nuovo insight sulla relazione tra eventi di vita e psicosi e hanno contribuito all'ulteriore sviluppo del modello tradizionale stress-vulnerabilità.

L'ipotesi della cosiddetta "teoria dei due colpi" propone che un evento traumatico precoce produca una vulnerabilità a lungo termine ad un "secondo colpo", che provoca poi l'insorgenza dei sintomi psicotici (Maynard et al, 2001). Questo "secondo colpo" può essere un evento di vita importante o un episodio di stress. All'interno di tale teoria i *life events* possono essere suddivisi in due categorie:

a) eventi che si verificano precocemente durante lo sviluppo, es. infanzia e prima adolescenza, considerati come fattori predisponenti per lo sviluppo di un disturbo psichico in uno stadio successivo: "eventi di vita precoci";

b) eventi che si verificano nell'età adulta, considerati fattori precipitanti l'esordio di una psicosi: "eventi di vita recenti".

2.2 Eventi di vita stressanti e insorgenza di patologia psicotica

Numerosi studi evidenziano come i pazienti psicotici siano esposti a più eventi di vita stressanti durante il periodo che precede l'episodio psicotico (Bebbington et al, 1993; Brown e Birley, 1968), suggerendo che gli *stressful life events* potrebbero avere il ruolo di precipitare l'insorgenza della patologia psicotica. Tuttavia, queste conclusioni non sono state replicate in altri studi (Chung et al, 1986) e ci sono state diverse critiche ai metodi utilizzati per misurare i *life events*.

Una delle review più complete e recenti riguardante la relazione tra stress e insorgenza di psicosi è quella pubblicata da Phillips e collaboratori (2007). Gli autori sottolineano come negli studi condotti su individui affetti da psicosi, il modello più comunemente utilizzato per misurare lo stress è quello che tiene in considerazione i *life events*. I *life events* sono cambiamenti di vita importanti, rari e inusuali, che possono andare al di là della capacità di controllo dell'individuo, come la perdita di una persona cara o il licenziamento sul posto del lavoro, o possono essere influenzati dall'individuo stesso, come divorziare dal proprio partner o diventare genitori (Lazarus e Folkman, 1984).

La *review* viene condotta analizzando gli studi quasi-sperimentali, gli studi retrospettivi e quelli longitudinali.

Gli studi quasi-sperimentali vengono condotti su soggetti esposti allo stesso evento di vita. Due studi da considerarsi storici condotti da Steinberg e Durell nel 1968 e Wagner nel 1946 riportavano come individui esposti a combattimenti presentavano, in seguito a tale esperienza, una maggiore incidenza di disturbi psicotici, come la schizofrenia. Studi da considerarsi più recenti hanno, tuttavia, dimostrato come l'insorgenza di disturbi psicotici in seguito all'esposizione ad eventi bellici è molto rara e usualmente si tratta di disturbi psicotici brevi (Beighley et al, 1992; Tennant, 1985).

Nella review di Philips e collaboratori (2007), per quanto riguarda gli studi retrospettivi, viene indicato che lo studio più citato, riguardante il rapporto tra l'esperienza di eventi di vita stressanti e l'insorgenza di un episodio psicotico, sia stato condotto da Brown e Birley nel 1968. Gli autori hanno riportato che gli individui con un disturbo psicotico, già diagnosticato, sperimentano quasi il doppio del numero di eventi di vita stressanti durante il periodo dei tre mesi precedente l'ammissione ad un reparto psichiatrico rispetto ad un gruppo di controllo, concludendo che, sebbene eventi stressanti non siano cause sufficienti per giustificare l'insorgenza di un episodio psicotico, probabilmente, contribuiscono con altri fattori nel produrre le condizioni necessarie affinché insorga l'episodio. Sebbene i risultati di questo studio siano spesso citati come prova dell'esistenza di un nesso causale tra l'esperienza di stress e l'insorgenza di un disturbo psicotico, tali conclusioni sono poco attendibili, in quanto i partecipanti allo studio erano sia soggetti al primo episodio psicotico, sia pazienti schizofrenici in corso di ricaduta. I risultati di altri studi retrospettivi riguardanti la relazione intercorrente tra eventi stressanti e insorgenza di un episodio psicotico sono stati poco omogenei. Alcuni studi, come già menzionato, evidenziano come nei pazienti schizofrenici l'insorgenza della patologia psicotica e gli episodi di recrudescenza sintomatologica sembrano essere spesso preceduti da eventi di vita stressanti (Bebbington et al, 1993; Cantone e Fraccon, 1985; Chaven e Kulhara, 1988; Day et al, 1987; Mazure et al, 1997; Michaux, et al, 1967; Schwartz e Myers, 1977, Walker e al, 2008). Tuttavia altri studi non confermano tale associazione (Chung et al, 1986; Gruen e Baron, 1984; Malzacher et al, 1981).

In una recente *review* riguardante la relazione tra stress psicosociale e psicosi, pubblicata da Van Winker e collaboratori (2008), gli autori riportano come gli studi del British National Psychiatric Morbidity Survey, condotti su un campione di popolazione generale, suggeriscono che la presenza di eventi avversi nei 6 mesi precedenti l'intervista, sia associata ad esperienze psicotiche (Johns et al, 2004; Wiles et al, 2006).

2.2.1 Ultra-high-risk-UHR

Negli anni '90 sono stati identificati i criteri per definire gli individui ad elevato rischio per psicosi (gli ultra-high risk, UHR), (Miller et al., 2003, 2002; Yung et al., 1996,

2003, 2004). I soggetti vengono identificati UHR se rispettano una o più delle seguenti caratteristiche:

- 1) Attenuated Psychotic Symptoms (APS) - individui che hanno avuto esperienza sottosoglia di sintomi positivi attenuati, durante l'anno precedente;
- 2) Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) - individui che hanno sperimentato episodi di franchi sintomi psicotici che non sono durati più di una settimana e si sono risolti spontaneamente;
- 3) Trait and State Risk Factor (Trait) - individui che hanno un parente di primo grado con un disturbo di personalità schizotipico e una riduzione significativa del funzionamento, nell'anno precedente.

Diversi studi hanno validato i criteri UHR, dimostrando che i giovani che rispettano questi criteri hanno un rischio di sviluppare un disturbo psicotico entro 1-2 anni (Cannon et al, 2008; Mason et al, 2004; Yung et al, 2003).

Ruhrmann e collaboratori (2003) hanno stimato che, in media in un anno, il rischio di transitare ad un disturbo psicotico, per un individuo UHR che non riceve una terapia antipsicotica è del 37%.

Sono stati condotti studi su soggetti UHR allo scopo di comprendere il ruolo delle esperienze stressanti nell'insorgenza del disturbo psicotico.

Due studi che hanno investigato il ruolo dei *life events* nel gruppo UHR non hanno supportato il ruolo delle esperienze stressanti nell'insorgenza dei sintomi psicotici. Nello studio di Manson e collaboratori (2004), condotto su 74 soggetti UHR, l'essere stati esposti ad esperienze di vita stressanti non è risultato associato all'insorgenza di psicosi; così come nel piccolo campione (N=13) dello studio di Thompson e collaboratori (2007).

In contrasto con questi dati, lo studio condotto da Miller e collaboratori (2001) su un ampio campione di individui UHR (n=155), ha evidenziato una forte associazione tra sintomi psicotici ed esperienze stressanti.

Myin-Germeys e collaboratori (2001), utilizzando il metodo di campionamento dell'esperienza (Experience Sampling Method, ESM), hanno indagato in che modo persone con vari livelli di suscettibilità genetica per psicosi (pazienti psicotici, parenti di primo grado e controlli) rispondono agli stress minori della vita quotidiana. Lo studio ha

rilevato una differente reattività emozionale allo stress nei tre gruppi. I pazienti psicotici mostravano un aumento delle emozioni negative e una diminuzione di quelle positive rispetto ai controlli sani, mentre i parenti rispondevano con un cambiamento intermedio. Questi risultati suggeriscono che la vulnerabilità alla psicosi si potrebbe manifestare nel modo in cui i soggetti rispondono agli eventi stressanti. In uno studio successivo (2005), gli autori, utilizzando la stessa tecnica, hanno evidenziato l'insorgenza di esperienze psicotiche nei parenti dei pazienti e non nei controlli.

Altri due studi hanno indagato invece la prevalenza di esperienze traumatiche in persone UHR per psicosi ed in entrambi gli studi è stata trovata un'alta percentuale di esperienze traumatiche nella storia di questi soggetti. Dei 30 partecipanti allo studio di Thompson e collaboratori (2009), 27 avevano subito almeno un'esperienza traumatica L'83% del campione riportava un abuso fisico, il 27% un abuso sessuale e il 67% un abuso emozionale. Questa elevata percentuale di esposizione a traumi è stata replicata in uno studio più recente di Beehdolf e collaboratori (2010) condotto su un campione più ampio di 92 soggetti UHR per psicosi. Il 70% del campione ha riportato almeno un trauma e in particolare il 26% un abuso fisico, il 28% un abuso sessuale e il 24% un abuso emozionale.

2.2.2 Traumi ripetuti

Evidenze presenti in letteratura suggeriscono come, piuttosto che l'impatto di un singolo evento di vita traumatico recente, l'esposizione cumulativa a eventi di vita traumatici aumenti il rischio di insorgenza dei disturbi psicotici (Van Winker et al, 2008).

Un recente studio di Shevlin e collaboratori (2008) ha suggerito, infatti, che il rischio di sviluppare un disturbo psicotico aumenti con il numero di eventi di vita sperimentati.

Lo scopo dello studio di Shevlin è stato quello di stabilire se esistesse un rapporto di tipo dose-risposta tra numero complessivo di traumi subiti e probabilità di sviluppare una patologia psicotica. Le analisi sono state basate su grandi campioni rappresentativi degli Stati Uniti d'America (National Comorbidity Survey, NCS) e del Regno Unito (British Survey morbilità psichiatrica [BPMS]) (Kessler RC et al, 1994; Singleton N et al, 2001).

In entrambi gli studi non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di un unico trauma e la presenza di psicosi. Tuttavia, la presenza di più di un tipo di trauma è risultato significativamente associato alla psicosi. Per la NCS, si è registrato un aumento del *odds ratio* all'aumento del numero di traumi, anche se è stata trovata poca differenza tra la *odds ratio* tra 3 e 4 traumi. Per la BPMS, l'*odds ratio* per 3 traumi è stato superiore a quello per 4 traumi. L'*odds ratio* per 5 traumi è stato il più alto in entrambi i campioni.

2.2.3 Fattori ambientali: unbanizzazione e migrazione

Fattori ambientali responsabili di stress sociale sono stati implicati nell'insorgenza dei disturbi psicotici.

È stato ben documentato che vivere in centri urbani aumenta il rischio di diventare psicotici (van Os et al, 2003, 2004). Uno studio condotto su 5618 persone della popolazione generale ha trovato che il livello di urbanizzazione fosse associato con sintomi psicotici clinici e subclinici (van Os et al, 2003); questa scoperta è stata replicata in un campione di un milione di persone della popolazione generale Danese, che ha mostrato l'effetto principale del nascere in un centro urbano sullo sviluppo di un disturbo psicotico (van Os et al, 2004).

La migrazione è un altro evento di vita che sembra giocare un ruolo importante nella relazione tra stress e insorgenza di psicosi. Alcuni studi dimostrano, tuttavia, che l'associazione tra lo status di migrante e la psicosi non sia dovuto unicamente alla selezione, cioè la migrazione selettiva dei soggetti a rischio di psicosi.

Nella review di Phillips e collaboratori (2007) viene sottolineato che gli studi su gruppi di rifugiati suggeriscono che l'insorgenza di psicosi sia più comune in quegli individui che erano stati esposti ad eventi maggiormente traumatici prima della migrazione (Bhui et al, 2003; Zolkowska, et al, 2003).

Altri studi hanno suggerito che, in alcuni casi, l'insorgenza di psicosi in seguito alla migrazione possa essere associata allo stress legato allo svantaggio sociale nel far parte di un gruppo di minoranza culturale in un nuovo ambiente (Cantor-Graae e Selten, 2005; Hutchinson e Haasen, 2004). Evidenze epidemiologiche suggeriscono che la discriminazione associata alla migrazione potrebbe essere coinvolta nel meccanismo di

rischio per psicosi poiché il grado di discriminazione per le diverse etnie sembra essere associato al rischio relativo per psicosi (Veling et al, 2007).

Nello studio di Cantor-Grace e Selten (2005), viene evidenziato come il rischio di sviluppare una patologia psicotica possa essere particolarmente elevato nella seconda generazione di migranti, nei migranti provenienti dai paesi in via di sviluppo e in immigrati da paesi con una prevalenza di popolazione nera.

2.3 Traumi infantili e psicosi

Un evento si definisce traumatico quando minaccia la salute e il benessere di un individuo, quando lo rende impotente di fronte ad un pericolo, quando viola gli assunti di base della sopravvivenza ed evidenzia l'impossibilità di controllare e prevedere gli eventi (Eisen e Goodman, 1998)

Per eventi traumatici si intendono le esperienze negative inclusi abusi fisici, psicologici e sessuali, il bullismo ma anche condizioni meno visibili e apprezzabili come il cosiddetto *neglect*, la trascuratezza affettiva e la negligenza nell'accudimento.

La relazione tra la presenza di i traumi esperiti in età infantile e l'insorgenza di psicosi è un argomento altamente dibattuto dalla comunità scientifica internazionale. Una percentuale significativa di soggetti con disturbi psicotici riportano esperienze traumatiche durante l'infanzia, come l'abuso sessuale e fisico, e vi è una lunga storia di casi clinici pubblicati che suggerisce come esperienze traumatiche possano giocare un ruolo causale nella insorgenza dei disturbi psicotici (Modai et al, 1980).

È noto come la presenza di traumi esperiti in epoca infantile sia stata identificata come fattore eziologico di altri disturbi psichiatrici (Spataro J. et al, 2004), ma il rapporto intercorrente fra la presenza di traumi infantili e i disturbi psicotici non risulta ancora chiaro, poiché gran parte della ricerca nel settore ha sofferto di una mancanza di rigore metodologico (Morgan C. et al. 2007). Molti studi non presentano un gruppo di controllo e utilizzano campioni piccoli e con diagnosi eterogenee; quando è presente un gruppo di controllo, un bias comune risulta l'utilizzare misure di traumi differenti per casi e controlli (Sideli et al, 2012). Negli studi retrospettivi possono essere presenti

recall bias, e, infine, l'utilizzo di strumenti differenti per valutare i traumi limita fortemente la comparazione dei diversi studi (Bendall, 2008; Morgan, 2007).

L'esperienza traumatica sembra agire quale "fattore aspecifico" (Steinberg e Avenevoli, 2000), a partire dal quale possano avere origine conseguenze psicopatologiche di diversa natura e severità: fobie, sintomi dissociativi, enuresi, aggressività, depressione, disturbi d'ansia (disturbo post traumatico da stress, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia da separazione), disturbi della condotta, disturbi dell'attenzione, abuso di sostanze, disturbi della personalità e suicidio (Pine e Cohen, 2002; Spataro et al, 2004), come evidenziato da studi prospettici (Weich et al, 2009) e cross-sectional (Green et al, 2010; Jonas et al, 2011).

Adolescenti (Cash et al, 2009; Evans et al 2004) e adulti (Brodsky et al, 2001) che hanno avuto esperienza di un abuso in epoca infantile mostrano con maggiore frequenza idee e comportamenti suicidari. Alcuni dati provenienti da studi di popolazione indicano che il 50% delle donne e il 33% degli uomini che hanno tentato il suicidio presentavano una storia di abuso infantile (Afifi et al 2008; Afifi et al, 2009). Inoltre, evidenze emerse da studi prospettici e studi retrospettivi suggeriscono che sia la severità che la frequenza dell'abuso rafforzano tale associazione (Brezo et al, 2008; Fergusson et al, 2008).

Due recenti studi caso-controllo hanno investigato la prevalenza di traumi infantili in soggetti con disturbo mentale. In uno studio italiano condotto su pazienti ricoverati (Rubino et al, 2009), qualsiasi tipo di trauma infantile è stato associato ad una probabilità tre volte maggiore di presentare un disturbo depressivo (n=174), e sei volte maggiore di presentare schizofrenia (n=305). In un sottocampione dello studio AESOP (Aetiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychoses) (Aas et al, 2011), i soggetti affetti da depressione psicotica presentavano una prevalenza più bassa di trauma infantile (46%), comparati con i pazienti schizofrenici (76%) e bipolari (69%).

Percentuali simili di abuso infantile sono state trovate in campioni di pazienti bipolari e schizofrenici in altri due studi cross-sectional (Alvarez et al, 2001; Darves-Bornoz et al, 1995); in entrambi la presenza di avversità precoci era associata con un insorgenza precoce del disturbo, un maggior numero di tentativi di suicidio e con l'abuso di sostanze. Di contro, in un campione di pazienti ambulatoriali che riportavano esperienze di abuso è stata evidenziata una prevalenza di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare più bassa rispetto alla depressione (Wexler et al, 1997).

Nel 2005 Read e collaboratori hanno pubblicato una *review* analizzando 51 studi che si erano occupati di indagare il legame tra traumi infantili e psicosi, includendo però anche campioni di soggetti che non presentavano disturbi psicotici e pochi campioni di pazienti affetti da schizofrenia. La prevalenza media di abuso fisico o sessuale era del 58% nei maschi e del 69% nelle femmine e la presenza di entrambi i tipi di abuso per lo stesso soggetto era del 19% nei maschi e del 36% nelle femmine.

Morgan e Fischer (2007) hanno effettuato una *review* escludendo però i 20 studi che presentavano campioni di bambini o adolescenti con disturbi non psicotici e i loro risultati hanno mostrato una riduzione della prevalenza rispetto alla *review* di Read; la prevalenza di un solo tipo di abuso risultava del 50% in entrambi i generi e la prevalenza di entrambi i tipi di abuso risultava del 18% nei maschi e del 26% nelle femmine.

Anche Bendall e collaboratori (2008) hanno effettuato un'interessante *review* allo scopo di identificare e analizzare criticamente l'associazione tra traumi infantili e disturbi psicotici. Sono stati selezionati 40 studi, tra questi 32 studi non presentavano un gruppo di controllo costituito da persone sane, ma alcuni unicamente gruppi di controllo psichiatrico, e quindi non rispettavano i criteri metodologici adeguati per determinare la relazione tra traumi infantili e psicosi. Tra i sei studi che hanno usato gruppi di controllo adeguati, tre studi hanno trovato un'associazione significativa tra traumi infantili e psicosi (Wurr et al, 1996; Nettelbladt et al, 1996; Dill et al, 1991); due studi hanno trovato un'associazione potenzialmente reale che non è riuscita a raggiungere la significatività statistica (Famularo et al, 1992; Stein et al, 1988); lo studio di Spataro e collaboratori (2004), infine, non ha trovato alcuna associazione, probabilmente per la presenza di *bias* metodologici. In accordo con questa *review*, studi preliminari su piccoli campioni di adolescenti non supportano una specifica associazione con la schizofrenia, ma riportano una maggiore prevalenza di eventi traumatici in soggetti affetti da psicosi atipiche.

Anche studi di popolazione hanno mostrato che l'esposizione ad un evento traumatico (abuso fisico, abuso sessuale, violenza domestica, bullismo) incrementa il rischio di manifestare esperienze simil-psicotiche (Kelleher et al, 2008).

Il Netherlands Mental Health Survey e lo studio di incidenza NEMESIS (Janssen et al, 2004) ha valutato il rischio di presentare sintomi psicotici in soggetti esposti a vari tipi

di abuso e trascuratezza emotiva prima dei 16 anni. In un follow-up di tre anni su un campione non selezionato della popolazione adulta generale il tasso di sintomi psicotici nei soggetti esposti a trauma infantile è risultato da 3 a 14 volte superiore rispetto a quelli non esposti. Dopo aver operato un aggiustamento per variabili quali variabile demografica, anamnesi familiare positiva per disturbi psichiatrici e comorbidità di altri disturbi psichiatrici, qualsiasi tipo di abuso infantile ha mostrato una forte associazione con i sintomi psicotici gravi (Adj OR 9.3), in particolare con deliri (Adj OR 2,8).

Utilizzando una metodologia simile, l'Early Developmental Stages of Psychopathology (PESD), (Spauwen et al, 2006), ha riportato che gli adolescenti tedeschi esposti ad eventi traumatici *lifetime* hanno un rischio doppio di presentare tre o più sintomi psicotici in tre anni di follow-up (OR 1.89), anche se l'associazione è risultata più debole per i traumi avvenuti prima dei 13 anni (Adj OR 2,19, IC 95% 1-4,81). Per contro, nessuna associazione è stata trovata con sintomi maniacali e depressivi. Il rischio di sviluppare sintomi psicotici aumentava, dunque, con il numero di eventi traumatici e anche con l'esperienza di intensa paura e disperazione.

L'Adverse Childhood Experiences study, ACE, (Whitfield CL, 2005), uno studio cross-sectional sull'impatto dei vari tipi di maltrattamento, ha investigato la prevalenza dei sintomi psicotici, rilevando che sia l'abuso fisico che quello sessuale erano associati alla presenza di allucinazioni. Tuttavia, l'effetto di una singola avversità veniva notevolmente ridotto quando controllato per abuso di sostanze, il che suggerisce che l'abuso di sostanze, potrebbe moderare il rischio di allucinazioni, nelle vittime di abusi.

Più recentemente, in Inghilterra, l'Adult Psychiatric Morbidity Survey (APMS) (Bebbington et al, 2011) ha evidenziato che la probabilità di riportare sintomi psicotici o diagnosi di psicosi è tre volte più alta nei soggetti esposti ad abuso sessuale prima dei 16 anni (Adj OR 3.17) e 16 volte maggiore in quelli che riportavano esperienze di stupro (Adj OR 12.05). Quando è presente una esperienza di abuso sessuale da adulti, il rischio di psicosi associata all'abuso infantile aumenta, suggerendo un'amplificazione delle esperienze traumatiche recenti su quelle precoci.

Schürhoff e collaboratori (2009) hanno indagato l'associazione tra traumi precoci e sintomi psicotici in soggetti con rischio genetico per patologia psicotica, trovando che la dimensione positiva della schizotopia era associata con il trauma infantile nei parenti di primo grado dei pazienti schizofrenici (r 0.43, $p < 0.001$), ma non nei probandi dei

pazienti bipolari. Questa scoperta suggerisce che i traumi precoci interagiscono con la suscettibilità genetica nell'insorgenza del disturbo schizofrenico.

Nella *review* pubblicata da Sideli et al nel 2012, gli autori evidenziano come, dai dati emersi principalmente dagli studi di popolazione, la probabilità di insorgenza di sintomi psicotici è da 1.7 a 15 volte maggiore nelle vittime di abuso rispetto a coloro che non hanno subito tale esperienza; la probabilità è maggiore se esposti ad esperienze di abuso più gravi e a traumi multipli, suggerendo una relazione dose-risposta. Tuttavia gli studi di coorte sono rari, e fin ora hanno fornito risultati inconsistenti riguardo un particolare rischio di sviluppare sintomi psicotici, per le vittime di abuso. Gli autori concludono, dunque, che un effetto specifico dell'abuso infantile nei disturbi psicotici, e in particolar modo nella schizofrenia, non è stato definitivamente dimostrato; infatti, quando i disturbi psicotici vengono confrontati con gli altri disturbi psichiatrici, gli studi epidemiologici dimostrano un effetto debole (Cutajar 2010; Spawuen, 2006; Spataro, 2004), sebbene, invece, gli studi caso-controllo suggeriscano una maggiore prevalenza di traumi infantili nei pazienti schizofrenici e bipolari rispetto ai depressi (Aas et al, 2011; Rubino et al, 2009).

Gli studi presenti in letteratura indicano, dunque, che i traumi esperiti in epoca infantile, specialmente quando gravi o multipli, interagiscono con la vulnerabilità genetica alla psicosi e successivamente con altri fattori di rischio ambientali, aumentando il rischio che si sviluppi un disturbo psicotico (Houston, 2011; Konings 2012).

2.3.1 Le tipologie di trauma

Nonostante il grande interesse per il ruolo delle diverse esperienze traumatiche avvenute durante l'infanzia nell'insorgenza dei disturbi psicotici, la maggior parte degli studi presenta, anche in questo caso, limiti metodologici (Morgan e Fisher, 2007; Bendall et al, 2008). Un limite comune è l'uso di diverse misure per l'avversità (Wexler et al, 1997; Weber et al, 2008; Romero et al, 2009); un altro concentrarsi unicamente su uno o due tipi di avversità (Neria et al, 2002; Kim et al, 2006; Houtson et al, 2008); o non considerare il tempo e la frequenza di esposizione (Rosemberg et al, 2007; Rubino et al, 2009). Pochi studi, infine, hanno investigato il ruolo di colui che perpetra l'abuso durante l'infanzia in relazione all'insorgenza della psicosi.

Arsenault e collaboratori (2011) hanno valutato l'effetto dell'esperienza di maltrattamento sull'insorgenza di sintomi psicotici in una corte di gemelli britannici, seguiti sin dalla nascita; il rischio di riportare sintomi psicotici a 12 anni era 3 volte maggiore per quei bambini che avevano subito un maltrattamento da parte di un adulto e 4 volte maggiore per le vittime di bullismo; non è stata, invece, trovata nessuna associazione con traumi accidentali, come gli incidenti d'auto; anche in questo caso traumi multipli erano associati ad un maggior rischio di psicosi (Adj RR 3.81-4.57) rispetto ad un trauma singolo (Adj RR 2.60-3.08).

Il bullismo come evento traumatico associato all'insorgenza di sintomi psicotici è stato indagato in numerosi studi.

In uno studio condotto su adolescenti tedeschi (Lataster et al, 2006) è stato evidenziato come essere vittima di bullismo e di esperienze sessuali indesiderate aumenti di tre volte il rischio di riportare deliri e allucinazioni.

L'esperienza di bullismo è stata investigata anche dal Challenging Times Study, in cui i sintomi prodromici di psicosi sono stati associati con l'essere un bullo (OR 9,90), piuttosto che essere vittima di bullismo, abuso fisico (OR 5,96) e di violenza domestica (OR 4.16), (Kelleher et al, 2008).

Un lavoro pubblicato da Fisher e collaboratori nel 2010 ha evidenziato, suddividendo i traumi per tipologia (fisico, sessuale o psicologico), epoca di insorgenza (infanzia o adolescenza) e durata, che l'abuso perpetrato dalla madre in età infantile sia associato ad un rischio maggiore di sviluppare un disturbo psicotico. Questo studio è stato condotto nel Regno Unito, all'interno del Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and other Psychoses (AESOP), su 182 soggetti con esordio psicotico e 246 controlli sani; le informazioni relative ai tempi e la frequenza di esposizione a diversi tipi di avversità (negligenza, abusi fisici e sessuali, la presa in carico da parte delle autorità locali, e la mancanza della figura di supporto) sono stati ottenuti utilizzando il test Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (Bifulco et al, 2005). I soggetti affetti da psicosi riportavano circa tre volte in più gravi abusi fisici subiti da parte della madre, l'associazione tra abuso subito dalla madre e insorgenza di psicosi, risultava più forte se l'abuso veniva perpetrato prima dei 12 anni di età.

Nella *review* condotta da Sideli et al (2012) gli autori concludono, per quanto riguarda la specificità dei differenti tipi di abuso, che la violenza intenzionale sembra avere un effetto più forte rispetto ai traumi accidentali (Spauwen, 2006; Arseneault, 2011; Galletly, 2011), e gli abusi fisici e psicologici un impatto maggiore rispetto agli altri tipi di maltrattamento (Shevlin et al, 2007; Rubino, 2009; Fisher et al, 2010) soprattutto se perpetrati dalla figura materna. Inoltre sembra che l'effetto generale delle avversità infantili, tenda ad essere maggiore nelle donne (Read et al, 2005; Morgan et al, 2007; Fisher et al, 2009).

2.3.2 **Reattività alle esperienze stressanti**

I pazienti psicotici mostrano una maggiore reattività allo stress della vita quotidiana e tale reattività risulta essere associata alla gravità della sintomatologia psicotica (Myin-Germeys et al, 2007; Oorschot, 2009). Di contro, studi condotti su popolazioni non cliniche hanno evidenziato che il trauma infantile aumenta la reattività emozionale agli stress di intensità media (Glaser et al, 2006).

Lo stress, inoltre, aumenta l'intensità dei sintomi simil-psicotici nella vita quotidiana, sia nei pazienti sia nei loro parenti di primo grado (Myin-Germeys et al, 2005).

Lardinois e collaboratori (2011) hanno pubblicato uno studio condotto su 50 pazienti psicotici, utilizzando il metodo di campionamento dell'esperienza (ESM), per valutare la reattività allo stress nella vita quotidiana, definito come la reattività emozionale e psicotica allo stress. Le esperienze traumatiche durante l'infanzia sono state valutate con il Childhood Trauma Questionnaire. Lo studio ha evidenziato una associazione significativa tra i traumi infantili e lo stress collegato agli eventi ($p < 0.04$), indicando che una storia di traumi infantili, nei pazienti affetti da psicosi, sia associata ad aumentata reattività allo stress nel corso della vita.

Questi risultati suggeriscono che l'associazione tra stress e psicosi può essere una conseguenza di una sottostante vulnerabilità, caratterizzata da un aumento emotivo e di reazioni psicotiche allo stress. Il pathway di reattività allo stress, che è stato anche definito "affective pathway to psychosis," è stato ipotizzato essere alla base, preferenzialmente, dei sintomi positivi della psicosi (Myin-Germeys et al, 2007).

CAPITOLO 3

DISFUNZIONE DELL'HPA E PSICOSI

3.1 Il diathesis stress model

Walker e Diofrio nel 1997 con il “diathesis stress model” (contributo recentemente aggiornato, 2008) propongono il ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nell'insorgenza della patologia psicotica; secondo tale ipotesi l'iperattività dell'HPA promuoverebbe, infatti, una cascata di eventi, culminante in alterazioni neuronali, responsabili della sintomatologia psicotica.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene riveste un ruolo fondamentale nella risposta a stimoli esterni e interni, inclusi in particolar modo gli stress psicologici (Pariante e Mondelli, 2006). Una persistente esposizione a fattori stressanti, con la conseguente iperproduzione di glucocorticoidi, porterebbe a fenomeni di neurodegenerazione in strutture cerebrali come l'ippocampo (Myint, 2009) e la risposta immunologica citochina-mediata potrebbe essere coinvolta nella relazione presente tra una condizione di ipercortisolemia e danneggiamento dell'ippocampo, in situazioni di stress cronico.

Gli autori concludono che diverse linee di evidenza suggeriscono un link tra l'attività dell'HPA e la psicosi (Walker e Diofrio, 1997; Walker et al, 2008).

La prima, malattie associate a elevati livelli di cortisolo, come il morbo di Cushing e la somministrazione di corticosteroidi inducono sintomi psicotici.

La seconda, pazienti affetti da schizofrenia e da altri tipi di psicosi presentano una disregolazione dell'asse HPA, come dimostra l'aumento del cortisolo baseline e dei livelli di ormone adrenocorticotropo (Ryan et al, 2004; Muck-Seler et al, 2004; Walsh et al, 2005) e anomalie dei recettori per i glucocorticoidi (Perlman et al, 2004, Xing et al, 2004; Webster et al, 2007). Inoltre in questi pazienti sono state descritte riduzioni significative del volume dell'ippocampo (Steen et al, 2006; Geuze et al, 2005).

Terza, ci potrebbe essere una relazione sinergica tra l'attivazione dell'asse HPA e l'attivazione dei circuiti dopaminergici.

Quarta, fattori implicati nell'eziologia della schizofrenia, specialmente fattori prenatali, possono contribuire alla disregolazione dell'asse HPA. Questi fattori includono

l'esposizione prenatale a stress da parte della madre o alla somministrazione di glucocorticoidi (Boog et al, 2004).

Studi sugli effetti neurochimici del tetraidrocannabinolo, riconosciuto come fattore che accresce il rischio di psicosi (Moore et al, 2007), indicano che tale sostanza incrementa i livelli di cortisolo in individui affetti da schizofrenia e in popolazioni non cliniche.

Un numero consistente di studi suggerisce, inoltre, che l'abuso infantile e le esperienze di neglet influenzino la funzione dell'asse HPA (Tarullo et al, 2006; De Bellis et al, 1994). L'evidenza che il trauma infantile rappresenti un fattore di rischio per psicosi rimane controverso, come discusso prima, ma traumi prolungati e severi possono aumentare il rischio di un successivo sviluppo di psicosi attraverso gli effetti sull'asse HPA (Read, 2005; Walker et al, 2008).

La metanalisi di Dickerson e collaboratori (2004) ha evidenziato che le risposte del cortisolo a compiti stressanti associati a minacce socio-evolutive avevano una dimensione di effetto di $d=0,67$, a fronte di una dimensione di effetto di $d=0,21$ per le attività senza una componente sociale-valutativa. Questi risultati suggeriscono che gli stressors sociali e/o di incontrollabilità su di loro potrebbero essere importanti nell'iperattività del cortisolo che a sua volta può mediare gli effetti dello stress nell'innescare o peggiorare la sintomatologia psicotica in soggetti con una vulnerabilità preesistente (Jones et al, 2007; Walker et al, 2008).

Questi ultimi dati potrebbero essere importanti perché la disregolazione dell'asse HPA è stata coinvolta anche in altri disturbi psichiatrici, come i disturbi affettivi, suggerendo che negli individui con una vulnerabilità genetica alla depressione la disregolazione dell'asse HPA può compromettere il sistema serotonergico e portare alla depressione, mentre negli individui che hanno una vulnerabilità ereditaria alla psicosi, il cortisolo può indurre o sostenere sintomi psicotici attraverso l'impatto sulle vie dopaminergiche.

3.2 Ipercortisolemia e psicosi

Negli ultimi dieci anni l'interesse scientifico è stato rivolto allo studio dei livelli di cortisolo nei pazienti affetti da disturbo psicotico. Elevati livelli di cortisolo in individui affetti da psicosi acuta sono stati riportati per la prima volta da Sachar e collaboratori

nel 1970. Studi successivi, condotti su pazienti al primo episodio psicotico, hanno mostrato più elevati livelli di cortisolo diurno (Mondelli, 2010) e ACTH (Ryan, 2004) rispetto ai controlli sani; simili risultati sono stati trovati in studi condotti su pazienti affetti da schizofrenia (Muck-seler et al, 2004; Walsh et al, 2005) e da disturbo bipolare (Keller et al, 2006).

Steen e collaboratori (2011) hanno indagato l'attività dell'HPA e del cortisolo sistemico tramite l'attività di 5α -reduttasi, 5β -reduttasi, e 11β -HSD in un gruppo di 87 pazienti affetti da schizofrenia, un gruppo di 69 pazienti affetti da disturbo bipolare e un terzo gruppo composto da 169 controlli sani. Il gruppo di pazienti presentava un aumento dell'attività di 5α -reduttasi, 5β -reduttasi, e 11β -HSD2 (tutti $p < 0.001$) rispetto ai controlli sani. Inoltre è stata rilevata la presenza di un elevato metabolismo del cortisolo sistemico in entrambi i gruppi di pazienti: soggetti schizofrenici (5α -reduttasi, 5β -reduttasi, e 11β -HSD2; tutti $p < 0.001$) e individui affetti da disturbo bipolare (5α -reduttasi [$p = 0.016$], 5β -reduttasi [$p = 0.001$], e 11β -HSD2 [$p = 0.007$]). I risultati evidenziano una maggiore attività del metabolismo del cortisolo nei pazienti affetti da disturbo bipolare e schizofrenia rispetto ai controlli sani e suggeriscono che un aumento del metabolismo del cortisolo sistemico sia coinvolto nella fisiopatologia di questi disturbi mentali.

Il deidroepiandrosterone (DHEA) e la sua forma solfato DHEA-S sono gli steroidi neuroattivi con proprietà antiglicocorticoidi. Uno squilibrio nel rapporto tra cortisolo e DHEA-S è stato implicato nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici legati allo stress. Garner e collaboratori (2011) hanno condotto un studio prospettico allo scopo di indagare sia i livelli di cortisolo circolanti di DHEA-S, e il loro rapporto nel primo episodio di psicosi, sia l'eventuale associazione di tali livelli con lo stress percepito, la presenza di sintomi positivi e negativi e l'alterazione del tono dell'umore. A tale scopo è stato misurato il cortisolo nel sangue e i livelli di DHEA-S in 39 pazienti *drug naïve*, o poco trattati, al primo episodio psicotico, e in 25 controlli sani. Lo stress percepito è stato valutato utilizzando la Perceived Stress Scale (Choen e Williamson, 1988) e i sintomi psicotici sono stati valutati utilizzando scale di valutazione standard. Al basale, non sono state osservate differenze nei livelli di cortisolo, nel DHEA-S e nel rapporto tra cortisolo/DHEA-S tra i pazienti e i controlli. Tra i pazienti al primo episodio psicotico la diminuzione dei livelli di cortisolo e del rapporto cortisolo/DHEA-S nel tempo sono risultati essere direttamente connessi con il miglioramento della depressione

($r = 0,45$; $p = 0,031$, $r = 0,52$; $p = 0,01$), dei sintomi negativi ($r = 0,51$, $p = 0,006$, $r = 0,55$; $p = 0,008$) e dei sintomi positivi (cortisolo solo, $r = 0,53$, $p = 0,01$). Questi risultati sostengono ulteriormente il coinvolgimento del sistema dello stress nella fisiopatologia dei disturbi psicotici, con implicazioni per le strategie di trattamento che riguardano la modulazione di questi neurosteroidi.

Anche Yildirim e collaboratori (2011) hanno condotto uno studio allo scopo di indagare il ruolo del cortisolo e del DHEA-S nella fisiopatologia della schizofrenia. Lo studio ha interessato 60 pazienti schizofrenici, 70 parenti di primo grado sani, e 60 controlli sani. I risultati hanno evidenziato come i livelli di cortisolo sierico e DHEA-S siano significativamente maggiori nel gruppo dei pazienti schizofrenici rispetto ai parenti di primo grado e ai controlli ($p < 0,05$). Inoltre i livelli sierici di cortisolo dei parenti di primo grado sono risultati essere significativamente più alti rispetto ai controlli sani ($P < 0,05$). Non c'era alcuna differenza significativa tra i parenti di primo grado e i controlli sani in termini di livelli di DHEA-S e rapporto tra livelli di cortisolo/DHEA-S. Gli autori hanno concluso che la presenza di elevati livelli di cortisolo sierico in pazienti schizofrenici potrebbe essere associata al ruolo del cortisolo nella fisiopatologia della patologia schizofrenica. Inoltre, l'elevazione dei livelli sierici di cortisolo, nei parenti di primo grado rispetto ai controlli, suggerisce che processi fisiopatologici simili potrebbero avere un ruolo in individui senza alcun sintomo di malattia, ma con una predisposizione genetica per la schizofrenia. Elevati livelli sierici di DHEA-S potrebbero essere il risultato di una risposta compensatoria ad elevati livelli di cortisolo; pertanto i livelli sierici di cortisolo e DHEA-S potrebbero essere utilizzati come marcatori biologici per la diagnosi di schizofrenia.

Una recente *review* evidenzia il fatto che, nonostante i pazienti schizofrenici abbiano usualmente un incremento del cortisolo diurno, tendono ad avere una risposta smussata del cortisolo a stress psicosociali medi come il risveglio (Mondelli et al, 2010). Queste differenze potrebbero essere spiegate dal fatto che l'iperattività dell'asse HPA porta ad una regolazione alterata dell'asse stesso (Parinate, 2008; Walker et al, 2008) che, di contro, produce una risposta smussata agli stress della vita quotidiana; questa sembra essere una caratteristica specifica della schizofrenia, non ritrovata nel paziente depresso ma osservata anche nel soggetto affetto da disturbo post traumatico da stress (Mondelli et al, 2010).

Anche Prussner e collaboratori (2013) hanno condotto uno studio volto a dimostrare la presenza di una risposta attenuata del cortisolo al risveglio (cortisol awakening response, CAR) in soggetti al primo episodio psicotico e ad esplorare il possibile legame tra il CAR e avversità precoci come il legame con i genitori (parental bonding). Sono stati arruolati 58 pazienti (38 uomini e 20 donne; età media di $22.9 \pm 23.25 \pm 3.86$) e 33 controlli sani (16 uomini, 17 donne; età media 22.91 ± 3.64). I campioni di saliva sono stati raccolti immediatamente, 30 e 60 minuti dopo il risveglio. Il Parental bonding sperimentato durante i primi 16 anni di vita è stato valutato, retrospettivamente, con il Parental Bonding Inventory. I risultati hanno mostrato un CAR significativamente più attenuato nei pazienti maschi rispetto alle femmine e anche un minor CAR nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli. Una percentuale significativamente più bassa di pazienti riporta ottime capacità genitoriali della figura materna. All'interno del gruppo dei pazienti, percentuali significativamente più basse di uomini, rispetto alle donne, riportano ottime capacità genitoriali paterne e materne. Solo nei pazienti, le capacità genitoriali paterne inadeguate erano collegate ad un CAR attenuato; dunque la disregolazione dell'asse HPA nei pazienti di sesso maschile potrebbe essere una conseguenza delle capacità genitorialità non ottimali e ciò contribuirebbe al corso meno favorevole di psicosi negli uomini rispetto alle donne.

I risultati degli studi che hanno investigato la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, attraverso diversi metodi, nei gruppi di soggetti UHR evidenziano livelli abnormi di cortisolo.

Thompson e collaboratori (2007) hanno investigato la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in 12 giovani adulti ad alto rischio per psicosi usando il combined dexamethasone corticotrophin releasing hormone (DEX/CRH) test. Durante un periodo di due anni, 3 dei 12 partecipanti hanno sviluppato un disturbo psicotico. I risultati hanno evidenziato che i partecipanti che hanno sviluppato il disturbo psicotico avevano livelli medi di cortisolo più elevati, così come sintomi ansiosi e depressivi più severi, rispetto a coloro che non hanno manifestato il disturbo. Gli autori hanno ipotizzato che la disregolazione dell'asse HPA in soggetti ad alto rischio per psicosi potrebbe essere associata ad una comorbidità con sintomi depressivi più che a fattori legati in maniera specifica con l'insorgenza della patologia psicotica.

Nel North American Prodrome Longitudinal Study, Walker e collaboratori (2013) hanno confrontato i livelli di cortisolo salivare di 256 soggetti ad alto rischio per psicosi (UHR), individuati tramite la scala Scale for Prodromal Symptoms criteria, e 141 controlli sani. Lo studio ha mostrato livelli di cortisolo salivare più alti nei soggetti UHR che nei controlli, ma la correlazione positiva tra i livelli di cortisolo e la severità dei sintomi psicotici è risultata modesta; l'analisi di covarianza ha mostrato livelli di cortisolo basale più alti in quei soggetti che transitano ad un livello di sintomi francamente psicotico rispetto ai soggetti ad alto rischio clinico e ai controlli sani. Questo studio suggerisce, dunque, un possibile ruolo dell'asse HPA nella predizione di una conversione in psicosi.

Nello studio condotto da Walker e collaboratori (2001) su un gruppo di adolescenti ad alto rischio per psicosi i livelli più elevati di cortisolo, al baseline, erano associati con una maggiore severità dei sintomi schizotipici alla visita di follow-up a 18 e 24 mesi.

Anche Collip e collaboratori (2011) hanno esaminato la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in individui con rischio genetico per psicosi, misurando il profilo del cortisolo diurno, la reattività del cortisolo agli stress quotidiani e l'associazione tra l'attività dell'asse e le esperienze psicotiche subcliniche. Sono stati reclutati 60 fratelli di pazienti con disturbo psicotico e 63 controlli sani. Per valutare lo stress è stato utilizzato l'Experience Sampling Method (il metodo di campionamento dell'esperienza). I risultati hanno indicato più elevati livelli di cortisolo diurno e una maggiore reattività del cortisolo agli eventi negativi della vita quotidiana nei fratelli rispetto ai controlli sani. Inoltre, la presenza di esperienze psicotiche momentanee e di emozioni negative è risultata associata ad un aumento della secrezione di cortisolo nel gruppo di fratelli.

Le scoperte presentate negli studi sui soggetti ad alto rischio per psicosi suggeriscono, dunque, che la predisposizione per una iperattività dell'asse HPA, come indicato da elevati livelli di cortisolo (Walker et al, 2013) e dall'aumento della ghiandola pituitaria (Mondelli, 2008), potrebbe essere un tratto caratteristico di vulnerabilità alla psicosi.

Van Venrooij e collaboratori (2010) hanno condotto uno studio volto ad indagare se la risposta allo stress è compromessa nei pazienti *drug-naïve* al primo episodio psicotico.

Dieci pazienti maschi e quindici controlli sani sono stati esposti allo stress di parlare in pubblico e sono stati registrati parametri quali la risposta del sistema nervoso autonomo (la frequenza cardiaca e le catecolamine), l'asse HPA (i livelli plasmatici di ACTH e cortisolo) e il sistema immunitario (il numero e l'attività delle cellule natural killer NK). Sia i pazienti che i controlli hanno mostrato una risposta autonoma simile in risposta allo stress acuto. È emersa, invece, una differente risposta dell'asse HPA tra i pazienti e i controlli: i pazienti hanno mostrato, infatti, sia una risposta del cortisolo e dell'ACTH allo stress significativamente più bassa rispetto ai controlli sani; sia che l'insorgenza che il recupero della risposta dell'ACTH erano più lenti nei pazienti rispetto ai controlli sani; e, infine, la risposta del cortisolo al fattore stressante, risultava appiattita nei pazienti. È stato evidenziato, anche, un ridotto incremento di cellule NK e della loro attività nei pazienti rispetto ai controlli. Inoltre, nei pazienti, il rapporto tra i diversi sistemi di risposta allo stress risultava più debole o assente, rispetto ai controlli sani. Questi risultati indicherebbero che i deficit nell'elaborazione dello stress sono associati ad un certo endofenotipo e non si presentano in seguito alla progressione della malattia o all'assunzione di un farmaco antipsicotico.

Phillips e collaboratori (2007) hanno condotto uno studio per esaminare la risposta del cortisolo alla somministrazione di basse dosi di desametasone nei pazienti al primo episodio di psicosi.

Sono state somministrate basse dosi di desametasone (0.25 mg) ed è stato applicato il test di soppressione del desametasone in 21 pazienti al primo episodio psicotico *drug-naive* o trattati minimamente e in 20 controlli sani. È stata, inoltre, valutata la presenza di traumi in epoca infantile con il Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).

I pazienti riportavano tassi di traumi infantili significativamente maggiori rispetto ai controlli sani ($p=0.001$), mostravano un livello inferiore di cortisolo basale ($p=0.04$) e un aumento dei livelli di cortisolo in seguito alla somministrazione di desametasone, rispetto ai controlli (33% [7/21] vs 5% [1/20], rispettivamente $p=0.04$).

Modinos e Aleman (2009) hanno utilizzato i dati del Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS, uno studio di coorte prospettico effettuato su preadolescenti tedeschi, esaminati ogni due anni fino ai 25 anni), per valutare l'insorgenza di disturbi mentali dalla prima adolescenza all'età adulta. Gli autori hanno utilizzato, nello specifico, i dati raccolti al T1 e al T3. Al T1 sono stati reclutati 2230 bambini e, di questi, 1816 hanno partecipato al T3. L'età media al T1 era di 11.09 (SD 0.56), e il

50.8% erano ragazze; al T3 l'età media era 16.23 (SD 0.73), e il 52.3% erano ragazze. Al T1 sono stati raccolti i campioni di cortisolo salivare al risveglio, 30 minuti dopo il risveglio e alle ore 20; mentre al T3 è stata valutata la presenza di prodromi psicotici con la Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE).

Le analisi non hanno mostrato alcuna capacità predittiva delle misurazioni del cortisolo al T1 sull'insorgenza di fenomeni psicotici al T3.

Questo risultato indicherebbe che la disfunzione dell'asse HPA potrebbe essere collegata alla concomitante esperienza psicotica o al risultato dello stress associato con i persistenti sintomi psicotici durante il periodo prodromico e nella fase conclamata di malattia.

3.3 Neuroimaging: alterazioni strutturali di ippocampo, amigdala e ipofisi

L'ippocampo è una struttura cerebrale ricca di recettori per i corticosteroidi (Reul et al, 1986) e contribuisce a regolamentare il feedback inibitorio dell'asse HPA (Squire et al, 2000; Fanselow, 2000). Come è noto tale struttura è coinvolta nella regolazione dell'umore insieme all'amigdala e alla corteccia prefrontale; disfunzioni dell'ippocampo potrebbero, dunque, avere come conseguenza una inappropriata risposta emozionale (Davidson et al, 2002).

Studi condotti su animali hanno dimostrato, infatti, che i glucocorticoidi possono indurre la regressione dendritica, inibire la neurogenesi nel giro dentato e contribuire alla morte neuronale (Sapolsky, 2003).

È noto, inoltre, come l'eccessivo livello di ormoni glucocorticoidi incrementi, a livello ippocampale, la concentrazione di glutammato, che a sua volta induce un effetto citotossico con perdita neuronale e atrofia ippocampale.

Nell'animale da esperimento, paradigmi di stress acuto e cronico inducono una riduzione della proliferazione cellulare e della neurogenesi, come dimostrato dalla mancata captazione di bromuro-dsossitridina (BrdU), marcata nelle cellule ippocampali (Tanapat et al, 1998)

Studi di neuroimaging dimostrano come una perdita di volume ippocampale è comune in numerosi disturbi psichici quali il disturbo post traumatico da stress (Felmingham et al, 2009), il disturbo borderline di personalità (Weniger et al, 2009), la depressione (Sheline et al, 1999) e la schizofrenia (Sumich et al, 2002). In soggetti affetti da

disturbo bipolare vi sono evidenze che il volume ippocampale sia maggiore (Jaracz, 2008); tuttavia è stata evidenziata una riduzione della concentrazione di Nacetilaspartato, marker di danno neuronale (Deicken et al, 2003).

Nella *review* di van Winkel e collaboratori (2008) viene riportato che gli studi condotti sull'uomo hanno dimostrato una riduzione pronunciata nel volume dell'ippocampo nei pazienti psicotici (Steen et al, 2006; Geuze et al, 2005). Il volume dell'ippocampo è in parte determinato geneticamente, ma il contributo ambientale risulta maggiore rispetto a quello genetico (Van Erp et al, 2004; van Haren, 2004), suggerendo un potenziale ruolo della risposta mediata dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Anche Mondelli e collaboratori in uno studio più recente (2010), condotto su un gruppo di pazienti al primo episodio psicotico, hanno evidenziato una associazione tra l'aumento dei livelli di cortisolo e la riduzione del volume ippocampale di sinistra.

In questo studio è stato misurato il volume dell'ippocampo, tramite risonanza magnetica, in 24 pazienti al primo episodio di psicosi e in 18 controlli sani, e sono stati misurati, inoltre, i livelli di cortisolo salivare diurno. Dodici pazienti hanno ricevuto una seconda scansione di risonanza magnetica a 3 mesi di follow-up. I livelli di cortisolo salivare diurno risultavano essere inversamente correlati con il volume dell'ippocampo sinistro nel gruppo dei pazienti, mentre nessuna correlazione è stata trovata nel gruppo di controllo.

La persistente iperproduzione di cortisolo ha, quindi, implicazioni nelle funzioni cognitive dove l'ippocampo gioca un ruolo fondamentale, come la memoria; sono stati, infatti, riscontrati deficit della memoria in pazienti con riduzione volumetrica dell'ippocampo (O'Brien et al, 2004).

Se, come precedentemente descritto, una storia di traumi infantili è comune negli individui che in seguito sviluppano psicosi, sono state individuate simili anomalie neuroanatomiche in persone che sono state esposte a traumi infantili e persone affette da psicosi; tuttavia, la relazione tra trauma infantile e tali anomalie nella psicosi non è stata studiata. Lo studio condotto da Hoi e collaboratori (2011) si è posto l'obiettivo di esplorare l'associazione tra l'esperienza del trauma infantile e volumi di ippocampo e amigdala in pazienti al primo episodio psicotico. Lo studio ha utilizzato un disegno osservazionale retrospettivo. È stata valutata la presenza di esperienze traumatiche in un gruppo di 21 soggetti, che avevano precedentemente effettuato una risonanza magnetica

encefalica, come parte dello studio longitudinale Nord-First Episode Psychosis, ed è stata evidenziata una prevalenza di esperienze traumatiche nel corso della vita (95%) e dell'infanzia (76%). L'esperienza del trauma infantile è stata identificata come un predittore significativo di riduzione del volume dell'ippocampo sinistro, del volume dell'amigdala e del volume del complesso ippocampo/amigdala. I risultati hanno indicato come il trauma infantile sia associato ad alterazioni neuroanatomiche nei pazienti al primo episodio psicotico.

È stato documentato, inoltre che l'abuso in epoca infantile produce cambiamenti nell'asse HPA con diminuzione dei livelli di cortisolo basale, riduzione del volume dell'ippocampo e aumenta la reattività all'ACTH negli adulti affetti da differenti psicopatologie (Tarullo et al, 2006; McCrory, 2010).

I traumi infantili sono stati associati a disturbi della memoria e a riduzione del volume dell'ippocampo negli adulti; a tale proposito Shannon e collaboratori (2011) hanno condotto uno studio allo scopo di esaminare il contributo dei traumi infantili sul funzionamento della memoria verbale nelle persone affette da schizofrenia. Lo studio ha riguardato 85 pazienti ambulatoriali con diagnosi di Schizofrenia cronica secondo DSM-IV-TR, suddivisi in due gruppi sulla base del *self-report* di traumi infantili. Sono state misurate e analizzate le prestazioni di memoria narrativa episodica, apprendimento da lista e memoria di lavoro. I risultati hanno evidenziato come 38 (45%) dei partecipanti riferivano livelli di avversità durante l'infanzia da moderati a gravi, mentre 47 (55%) segnalavano assenza o un basso livello di avversità nell'infanzia. Il gruppo che presentava storia di traumi infantili aveva memoria di lavoro e memoria narrativa episodica significativamente più povere; l'apprendimento da lista è risultato essere simile tra i due gruppi. Gli autori hanno concluso che il trauma infantile è una variabile importante che può contribuire a specifici deficit di memoria nei pazienti schizofrenici.

È stata, inoltre, dimostrata una associazione tra storia di trauma infantile, peggiore performance cognitiva, in particolar modo per quanto riguarda le funzioni esecutive, la capacità di linguaggio e l'intelligenza verbale, e riduzione del volume dell'amigdala nei soggetti al primo episodio psicotico (Aas et al, 2012).

Nel 2012 Frodl e O'Keane hanno effettuato una attenta revisione della letteratura esistente sul legame tra stress, alterazioni dell'asse HPA e modifiche della struttura ippocampale. Gli autori hanno evidenziato come ci siano prove, in letteratura, che lo

stress prenatale e il maltrattamento infantile siano associati ad anomalie nello sviluppo dell'HPA, così come alla riduzione del volume ippocampale.

Studi di neuroimaging hanno dimostrato, anche, dei cambiamenti stress-correlati nel volume della ghiandola pituitaria in alcune patologie psichiatriche.

Soggetti affetti da disturbo borderline di personalità, che presentano una storia di traumi infantili hanno una ghiandola pituitaria più piccola di quelli che non presentavano storia di traumi infantili (Garner et al, 2007). Anche il numero di comportamenti parasuicidari in pazienti affetti da disturbi borderline di personalità è collegato al volume della ghiandola pituitaria (Jovev et al, 2008).

Studi di risonanza magnetica hanno mostrato volumi maggiori della ghiandola pituitaria nei pazienti al primo episodio psicotico rispetto ai controlli sani (Pariante et al, 2004, 2005). Questa differenza era presente in soggetti *drug-naive* ma non nei pazienti cronici, e potrebbe essere collegata specificamente all'esperienza della psicosi acuta, sebbene l'assunzione di neurolettici tipici sembra indurre un ulteriore allargamento nell'ipofisi (Pariante, 2008).

L'asse ipotalamo ipofisi surrene potrebbe essere coinvolto nei meccanismi di risposta ai trattamenti farmacologici nella psicosi acuta. Un recente studio condotto su soggetti con esordio psicotico ha evidenziato come i volumi ipofisari maggiori siano associati ad una peggiore risposta alla terapia antipsicotica, in termini di miglioramento della sintomatologia (Garner, 2009).

Anche Macmaster e collaboratori (2007) hanno condotto uno studio allo scopo di esaminare l'effetto degli antipsicotici sul volume dell'ipofisi nei soggetti schizofrenici. Il volume della ghiandola pituitaria è stato misurato utilizzando la risonanza magnetica in 16 pazienti al primo episodio psicotico, e 12 mesi dopo il trattamento antipsicotico. Lo studio è stato condotto utilizzando un gruppo di 12 controlli sani valutati nei due tempi. I risultati hanno dimostrato come il volume dell'ipofisi fosse significativamente aumentato nei soggetti schizofrenici dopo il trattamento (12% di aumento), mentre nei controlli, il volume dell'ipofisi non è cambiato in maniera significativa (3% di riduzione).

Upadhyaya e collaboratori (2007) hanno condotto uno studio su 51 pazienti affetti da schizofrenia, *drug-naive*, allo scopo di misurare i volumi ipofisari, giungendo a risultati

discordanti con gli studi precedenti. Il protocollo prevedeva la presenza di 55 controlli sani; i pazienti con schizofrenia presentavano volumi della ghiandola pituitaria significativamente più bassi rispetto ai controlli sani (volume medio \pm DS = $0,58 \pm 0,14$ cm³ e $0,66 \pm 0,17$ cm³, $p = 0,01$).

Studi condotti da Garner e collaboratori nel 2005 e Pariante e collaboratori nel 2004 hanno dimostrato come durante la fase prodromica della schizofrenia ci sia un ingrandimento dell'ipofisi, che poi si restringe dopo il primo episodio.

Garner e collaboratori (2005) hanno misurato il volume ipofisario, attraverso RM, in un campione di 94 individui UHR e hanno dimostrato come i partecipanti che sviluppavano psicosi avessero un volume della ghiandola maggiore rispetto a chi non la sviluppava. I ricercatori hanno inoltre riportato una correlazione negativa tra il volume della ghiandola e il tempo intercorso tra l'esecuzione della risonanza magnetica e l'esordio del disturbo psicotico.

Un volume maggiore della ghiandola pituitaria è stato, inoltre, associato ad un aumento della reattività agli stress emotivi nei soggetti affetti da disturbo psicotico (Habets et al, 2012).

Il volume della ghiandola pituitaria è indice dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e queste scoperte suggeriscono che la disregolazione dell'asse HPA osservata nei pazienti psicotici potrebbe precedere il primo episodio psicotico in termini di una iperattività del sistema negli individui che si avvicinano all'insorgenza della patologia psicotica (Pariante, 2008).

Uno studio recente ha trovato, inoltre, un volume della ghiandola pituitaria maggiore in un gruppo di parenti di pazienti psicotici rispetto ad un gruppo di controlli sani e, tra i parenti, coloro che presentavano volumi maggiori erano quelli con più di un soggetto psicotico in famiglia (Mondelli et al, 2008).

Queste scoperte suggeriscono la possibilità che l'aumento della ghiandola pituitaria nei pazienti psicotici possa essere un indicatore di predisposizione genetica per l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

3.4 Alterazioni geniche

Il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) è un fattore di crescita neurotrofico che promuove la crescita e la differenziazione dei neuroni nel sistema nervoso centrale e periferico e la sopravvivenza di cellule neuronali in risposta allo stress (Sofroniew et al, 2001).

Gli studi su animali hanno dimostrato che le avversità precoci possono provocare effetti di lunga durata sull'espressione del BDNF, incidendo sul livello di maturazione neuronale e la plasticità, in seguito a eventi stressanti (Buckley et al, 2007).

Il Val/Met SNP in posizione 66 nel gene BDNF è stato recentemente identificato come un polimorfismo funzionale. La variante Val è associata con una maggiore attività secretoria neuronale di BDNF rispetto alla variante Met (Chen et al, 2004).

Il BDNF sembra, dunque, svolgere un ruolo importante nei cambiamenti della neuroplasticità mediati dallo stress. In condizioni di stress il gene BDNF risulterebbe non attivato e la mancanza di BDNF nell'ippocampo può causare atrofia e morte neuronale (Stahl, 2000); tuttavia, l'esatto rapporto tra i livelli di glucocorticoidi e BDNF nella schizofrenia non è ancora chiaro. Le ricerche che riguardano la modulazione genetica dei rischi psicopatologici collegati al trauma e allo stress suggeriscono il coinvolgimento di geni collegati al BDNF, al metabolismo della dopamina (in particolare modo MAO-A e COMT) e ai recettori glucocorticoidi (FKBP5) (van Winkel et al, 2008; McCrory et al, 2010).

Issa e collaboratori (2010) hanno condotto uno studio misurando i livelli di cortisolo e BDNF nella corteccia prefrontale di 15 soggetti schizofrenici post-mortem e 15 controlli sani. Hanno, inoltre, analizzato i campioni di CSF (liquido cerebro-spinale) in 6 soggetti affetti da schizofrenia e 9 controlli sani. I ricercatori hanno anche valutato i livelli di cortisolo e di BDNF nella corteccia frontale e nel plasma in un modello animale (la progenie di ratti sottoposti a stress prenatale che presentavano anomalie comportamentali assimilabili alla psicosi). I risultati hanno rilevato un significativo aumento dei livelli di cortisolo nella corteccia prefrontale e nei campioni di liquido cerebrospinale di soggetti con schizofrenia. I livelli di BDNF sono risultati significativamente più bassi nei campioni di corteccia

prefrontale e liquido cerebrospinale dei soggetti affetti da schizofrenia rispetto ai controlli sani appaiati per età.

Dati provenienti da studi su animali hanno indicato che i ratti sottoposti a stress presentavano livelli di cortisolo nel plasma e nella corteccia prefrontale significativamente più alti rispetto ai ratti di controllo, mentre i livelli di BDNF risultavano essere significativamente più bassi rispetto ai controlli. Inoltre, gli animali sono stati trattati per 45 giorni con l'antipsicotico olanzapina a partire dal sessantesimo giorno dopo la nascita. Questo ha significativamente attenuato l'aumento dei livelli di cortisolo nella corteccia prefrontale, ma non è stato osservato alcun cambiamento nei livelli di BDNF dopo trattamento con olanzapina. È stata, quindi, evidenziata una relazione inversa tra i livelli di cortisolo e quelli di BDNF.

L'effetto del trauma infantile sui sintomi psicotici è stato esplorato da due studi. In un campione della popolazione generale, Alemany e collaboratori (2010) hanno trovato che il polimorfismo BDNF-Val66Met modera il rischio di esperienze psicotiche subcliniche associate con la presenza di trauma infantile in un campione di pazienti al primo episodio psicotico (Mondelli et al, 2011). In questo studio, i livelli di cortisolo diurno, interleuchina 6 e BDNF, indipendentemente, predicavano un volume ippocampale più piccolo nei pazienti, suggerendo che gli stress psicosociali potrebbero influenzare le strutture cerebrali attraverso un effetto sul BDNF.

Un gene candidato naturale per indagare la sensibilità genetica allo stress è il gene che codifica per la catecol-Omethyltransferase (COMT), enzima fondamentale nella degradazione della dopamina, specialmente nella corteccia prefrontale. Il gene COMT presenta un polimorfismo funzionale che, determinando una variazione da valina (Val) a metionina (Met) (COMT val158-Met), colpisce direttamente la funzione enzimatica: gli individui con il genotipo Val/Val hanno una attività enzimatica superiore del 40% rispetto ai soggetti con il genotipo Met/Met. È stato ipotizzato che l'effetto dell'allele Met sia quello di aumentare il rilascio tonico di dopamina, diminuire quello fasico a livello subcorticale e aumentare le concentrazioni di dopamina nella corteccia, che permettono di migliorare l'attività della dopamina tonica e la stimolazione corticale dei D1.

In contrasto, l'allele Val si ipotizza aumenti la trasmissione della dopamina fasica, diminuendo la neurotrasmissione tonica e, a livello subcorticale, diminuirebbe le

concentrazioni globali di dopamina nella corteccia prefrontale, riducendo così la neurotrasmissione corticale D1 (Stefani et al, 2007).

Tre studi, ad oggi, hanno esaminato un possibile ruolo del polimorfismo COMT Val158Met nelle reazioni psicotiche indotte dallo stress. Uno studio condotto su 306 soggetti tra i 19 e i 24 anni sottoposti ad addestramento militare obbligatorio ha trovato un'interazione significativa tra COMT Val158Met e lo stress associato con l'ingresso all'addestramento militare: i portatori dell'allele Val mostravano i maggiori incrementi dei sintomi "ideazione paranoide" e "psicoticismo".

Quindi, tali risultati possono aggiungere prove all'ipotesi che uno stato prefrontale ipodopaminergico, che sembra essere associato con il genotipo Val/Val, (Slifstein et al, 2008) possa facilitare la insorgenza di esperienze psicotiche indotte da stress.

Tuttavia, questi risultati sono in contrasto con uno studio condotto utilizzando il metodo ESM in 31 pazienti psicotici che utilizzavano cannabis e 25 soggetti sani che utilizzavano cannabis. I risultati hanno suggerito anche un'interazione additiva tra eventi stressanti e genotipo COMT Val158Met, ma in questo studio i pazienti Met/Met hanno mostrato gli incrementi maggiori dei sintomi psicotici negativi, mentre nessuna interazione è stata trovata negli abusatori di cannabis sani (Stefanis et al, 2007). A loro volta, questi risultati sono in accordo con gli studi di popolazione generale che suggeriscono che i portatori dell'allele Met possano essere meno resistenti a stati affettivi negativi come il dolore (Zubieta et al, 2003), reagiscano più fortemente allo stress metabolico indotto sperimentalmente (Oswald et al, 2004) o allo stress psicosociale, (Smolka et al, 2005; Drabant et al, 2006) e tendano ad avere una maggiore propensione all'ansia (Enoch et al, 2003; Mathew et al, 1980) ridotta estroversione, (Stein et al, 2005) e ridotto *novelty seeking* (Reuter et al, 2005; Benjamin et al, 2005).

È stato dimostrato, inoltre, che fattori epigenetici modificano la risposta del cervello allo stress. In studi post mortem sono stati identificati forme differenti del promotore del recettore glucocorticoide neurone-specifico NR3C1 nell'ippocampo di vittime di suicidio, che hanno sofferto di abusi rispetto a controlli sani. L'abuso sembra dunque alterare la funzione dell'HPA e aumentare il rischio di suicidio (McGowan et al, 2009); le cure parentali possono, infatti, influenzare la regolamentazione dell'espressione del recettore glucocorticoide ippocampale.

Il polimorfismo funzionale SLC6A4/5-HTT nella regione promoter del gene per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) è stato collegato ad una alterata risposta allo stress. I soggetti portatori dell'allele corto (S-) hanno più reazioni psicologiche negative e un maggiore rilascio di cortisolo rispetto ai portatori dell'allele lungo (L-) quando esposti a traumi importanti, inclusi quelli infantili.

Aas et al (2011), partendo dalle evidenze presenti in letteratura che suggeriscono come elevati livelli di stress siano associati a deficit cognitivi e che i pazienti psicotici presentano spesso sia una storia di traumi infantili che di risposta anomala allo stress, e diverse alterazioni cognitive, hanno dimostrato come le variazioni del gene 5-HTTLPR e gli effetti a lungo termine dei traumi esperiti durante l'infanzia interagiscono e contribuiscono allo svilupparsi di alcune disfunzioni cognitive nei pazienti affetti da psicosi; in particolare, i soggetti omozigoti S- esposti a importanti traumi infantili come la trascuratezza fisica e l'abuso presentavano un funzionamento cognitivo significativamente più basso rispetto agli omozigoti L- e agli eterozigoti.

3.5 Livelli di cortisolo e sintomatologia psicotica

La relazione intercorrente tra i livelli di cortisolo e l'andamento e gravità della sintomatologia psicotica è ancora quanto mai controversa. Alcuni studi concordano nell'evidenziare una correlazione positiva tra la gravità della sintomatologia negativa e i livelli di cortisolo (Goyal et al, 2004).

Zhang e collaboratori nel 2005 hanno pubblicato uno studio condotto su 78 soggetti schizofrenici e 30 controlli sani. I pazienti schizofrenici sono stati trattati per 12 settimane con 6 mg/die di risperidone o 20 mg/die di aloperidolo. I ricercatori hanno evidenziato una correlazione positiva tra i livelli di cortisolo e i sintomi negativi. Inoltre nei pazienti trattati con risperidone è stata dimostrata una diminuzione statisticamente significativa dei livelli di cortisolo. Altri lavori presenti in letteratura dimostrano, invece, come nei pazienti schizofrenici che assumono terapia antipsicotica vi sia una correlazione positiva tra i livelli di cortisolo e la gravità dei sintomi positivi e disorganizzati ma non dei sintomi negativi (Walder et al, 2000).

Uno studio più recente condotto da Mondelli e collaboratori (2010) mostra come elevati livelli di cortisolo nei pazienti schizofrenici non siano correlati con la severità

dei sintomi positivi e negativi (Mondelli et al, 2010; Ristner et al, 2004), ma positivamente associati con la gravità dei sintomi depressivi, ansiosi, con la rabbia e l'ostilità (Ristner et al, 2004).

Secondo lo studio pubblicato da Corcoran e collaboratori (2012), i livelli di cortisolo non avevano nessuna associazione con la gravità dei sintomi psicotici, ma risultavano associati con l'ansia, la sospettosità e una alterata tolleranza allo stress, a loro volta, fortemente intercorrelati. In questo studio, il cortisolo salivare è stato misurato in 31 pazienti ad alto rischio al momento dell'ingresso in clinica (11 am).

Anche Murri e collaboratori (2012) hanno effettuato un lavoro di ricerca volto ad indagare l'associazione tra l'attività dell'asse HPA e i sintomi clinici nei pazienti al primo episodio psicotico. Sono stati raccolti campioni di saliva da 55 pazienti al primo episodio per valutare la risposta del cortisolo al risveglio (CAR) e i livelli diurni di cortisolo (AUC-DAY). La gravità dei sintomi è stata valutata con la PANSS. Nei pazienti riconosciuti affetti da schizofrenia (n=36), la CAR era predittiva di severità di sintomi psicotici (beta=0.47, p=0.04); nei pazienti affetti da depressione psicotica (n=8) la CAR era predittiva di eccitamento (beta=0.58, p=0.005), disorganizzazione (beta=0.39, p=0.007) e sintomi depressivi (beta=0.32, p=0.005). In pazienti affetti da disturbo bipolare (n=11) AUC-DAY è stato predetto negativamente dalla disorganizzazione (beta=-2.82, p=0.009) e positivamente dall'eccitamento (beta=2.06, p=0.009) e dai sintomi positivi (beta=1.28, p=0.02). In un campione in remissione clinica (n=9), il CAR risultava associato con la severità dei sintomi positivi (beta=1.34, p=0.009) e, negativamente, con l'eccitamento (beta=-1.05, p=0.04). L'attività dell'asse HPA è, dunque, associata con la severità di diversi tipi di sintomi nel primo episodio psicotico; la diagnosi e la fase clinica influenzano parzialmente questa associazione.

Sugranyes et al (2012) hanno, invece, condotto uno studio misurando i livelli di cortisolo salivare basale in 33 soggetti a rischio per psicosi (clinical high risk, CHR), dei quali 21 *drug-free* e 12 assumevano un inibitore selettivo per la serotonina o un antipsicotico atipico e 13 controlli sani. Anche in questo caso gli autori hanno studiato l'associazione tra i livelli di cortisolo salivare e i sintomi (positivi, negativi, affettivi e la sensibilità allo stress) e l'outcome clinico.

La secrezione di cortisolo salivare basale è risultata maggiore nei pazienti CHR *drug-free* rispetto a quelli che assumevano farmaci e ai controlli sani. La secrezione di

cortisolo risultava associata con un trend di maggiore sensibilità allo stress ma non sono state trovate altre associazioni significative con gli altri sintomi.

Sembra, inoltre, che i livelli di cortisolo siano inversamente correlati con capacità cognitive e di performance (Walder et al, 2000).

Aas e collaboratori (2012) hanno esaminato l'associazione tra ipercortisolemia e deficit cognitivi nei pazienti al primo episodio di psicosi (FEP); a tale scopo hanno reclutato 30 FEP e 26 controlli sani e hanno misurato la risposta del cortisolo al risveglio e i livelli di cortisolo durante il giorno tramite il prelievo di campioni di saliva. Sono stati valutati inoltre i livelli di stress percepito, la presenza di recenti eventi di vita stressanti, la storia di eventuali traumi infantili e le funzioni cognitive, tramite una batteria neuropsicologica volta a valutare la memoria verbale e non verbale, le funzioni esecutive, la percezione, le abilità visuo-spaziali, le capacità di linguaggio e la conoscenza generale. I pazienti mostravano una performance significativamente peggiore in tutti i domini cognitivi rispetto ai controlli sani. Solo nei pazienti, però, una risposta del cortisolo al risveglio più attenuata è stata associata a deficit più severi nella memoria verbale e nella velocità di elaborazione. Di contro, solo nei controlli la presenza di più elevata percezione dello stress e più eventi di vita stressanti erano associati con una performance peggiore nelle funzioni esecutive, nella percezione e nelle capacità visuo-spaziali. Questi risultati supportano il possibile ruolo di un'alterazione dell'asse HPA nella modulazione delle funzioni cognitive nei pazienti al primo episodio psicotico, ma tale fenomeno non sembra essere collegato ad una maggiore esposizione ad eventi di vita stressanti.

Anche Ristner e collaboratori nel 2010 hanno pubblicato uno studio, condotto su 55 pazienti schizofrenici, allo scopo di identificare il ruolo dei livelli circolanti di deidroepiandrosterone (DHEA), il suo solfato (DHEAS), androstenedione, e cortisolo nella genesi di deficit neurocognitivi, attraverso la somministrazione di DHEA. Sono stati raccolti i dati riguardanti le funzioni cognitive, la gravità dei sintomi, gli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici, i livelli ematici di DHEA, DHEAS, androstenedione e cortisolo, al momento dell'ingresso nello studio, dopo 6 settimane di somministrazione di DHEA (200 mg/die), e dopo 6 settimane di somministrazione di placebo.

I risultati hanno indicato che i livelli di DHEAS e androstenedione circolanti potrebbero essere considerati come fattori predittivi positivi delle funzioni cognitive, mentre il

livello di DHEA potrebbe essere considerato come fattore predittivo negativo. Questo studio suggerisce, dunque, che le alterazioni dei livelli circolanti di neurosteroidi potrebbero riflettere i processi fisiopatologici, che, almeno in parte, sono alla base delle disfunzioni cognitive nella schizofrenia.

3.6 Il sistema dopaminergico e gli antipsicotici

La relazione intercorrente tra l'asse HPA e il sistema dopaminergico deve essere ancora chiarita ma le ricerche suggeriscono una correlazione positiva tra i livelli di glucocorticoidi e attività dopaminergica.

Alla base dell'attività dell'asse HPA nella patogenesi dei disturbi psicotici sembra, dunque, potersi individuare l'aumento dell'attività dopaminergica: infatti la dopamina è il neurotrasmettitore maggiormente implicato nella patogenesi dei disturbi psicotici. Anche se il meccanismo ancora non è chiaro, la secrezione di glucocorticoidi aumenta l'attività dopaminergica in alcune regioni cerebrali (Czyrack et al, 2003; Dalmman et al, 2004) tra le quali il sistema mesolimbico (Marinelli et al, 2006) e, di contro, l'assunzione di sostanze pro-dopaminergiche sembrerebbe aumentare la secrezione di cortisolo (Walker et al, 2008).

Studi condotti su animali mostrano come la somministrazione di sostanze capaci di sopprimere la secrezione di glucocorticoidi riducano anche il rilascio di dopamina in maniera simile agli antipsicotici (Piazza et al, 1996).

Numerosi studi condotti su modelli animali e sull'uomo hanno riportato come gli stress acuti stimolano il rilascio di dopamina nel nucleo striato e che i pazienti schizofrenici riportano una maggiore reattività dopaminergica, se confrontati con controlli sani; queste scoperte sono supportate da studi in vivo dove i soggetti sperimentano stress come parlare in pubblico o fare calcoli aritmetici (Egerton et al, 2009; van Winkel et al, 2008).

La disregolazione del sistema dopaminergico che coinvolge la sensibilizzazione della dopamina striatale può quindi rappresentare un meccanismo comune che collega multiple esposizioni ambientali a un sottostante meccanismo biologico nell'eziologia della psicosi (Collip et al, 2008; Howes et al, 2004; Yui et al, 2007). Se questa ipotesi

fosse vera, lo stress psicosociale dovrebbe influenzare la reattività dopaminergica. La letteratura disponibile in materia di stress e reattività dopaminergica può essere divisa, dunque, in tre approcci complementari, cioè studi su animali, studi sperimentali che utilizzano modelli di stress metabolico negli esseri umani, studi che utilizzano veri fattori di stress psicosociale negli esseri umani.

Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il rilascio di dopamina in risposta ad un fattore di stress acuto è maggiore nella corteccia prefrontale che nello striatum (Abercrombie et al, 1989; Gresch et al, 1995). Inoltre, l'esaurimento della dopamina nella corteccia prefrontale di ratti migliora il rilascio di dopamina evocato dallo stress nello shell del nucleo accumbens (King, 1997). È stato quindi proposto che lo stress evocato aumenti il rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale in questi ratti e attenui l'attività della dopamina stress evocata nei neuroni del corpo striato in risposta ad un stress acuto (Finlay et al, 1997).

Sviluppando l'idea di sensibilizzazione, uno studio ha trovato che la presenza di un fattore di stress acuto nuovo suscita un rilascio maggiore di dopamina extracellulare nella corteccia prefrontale di ratti precedentemente esposti al freddo per diverse settimane, ma in questi animali cronicamente stressati tale maggiore rilascio di dopamina è stato trovato in strutture striatali (Gresch et al, 1995). Questa scoperta in topi cronicamente stressati sembra contraddire i risultati ottenuti negli esseri umani, che riportano una relazione dose-risposta tra il numero di traumi sperimentati e il rischio di insorgenza di disturbo psicotico (Shevlin et al, 2008). I risultati sono anche in contrasto con uno studio nei topi esposti a stress cronico di sconfitta sociale (Krishnan et al, 2007): lo stress cronico di sconfitta sociale aumenta la frequenza di scarica di dopamina nei neuroni dell'area tegmentale ventrale, che successivamente dà luogo ad un aumento del fattore neurotrofico BDNF nel nucleo accumbens. Questi effetti non sono stati osservati dopo un singolo episodio della sconfitta sociale (Krishnan et al, 2007), che sembra compatibile con l'idea di sensibilizzazione comportamentale che segue uno stress cronico come proposto da Selten e Cantor-Graae (2005 e 2007). Un secondo paradigma interessante è lo studio di un stress metabolico sull'uomo, come ad esempio l'infusione endovenosa di 2-deossi-Dglucosio (2DG). Questo analogo del glucosio intracellulare inibisce il metabolismo del glucosio e produce un lieve e transitorio stato di ipoglicemia intracellulare (Welle et al, 1980). Questo paradigma induce un robusta attivazione dell'asse HPA e inoltre aumenta i livelli plasmatici di

acido omovanillico (HVA), un prodotto di degradazione sia della dopamina che della noradrenalina (Breier et al, 1995). Gli effetti del 2DG sulle catecolamine e sui sistemi neuroendocrini possono essere valutati misurando ripetutamente l'HVA e il cortisolo nel plasma (Breier et al, 1995). Nei controlli sani, la somministrazione 2DG evoca il rilascio di dopamina striatale (Adler et al, 2000). Nei pazienti schizofrenici è stato trovato un aumento dell'HVA in risposta a stress metabolici (Breier et al, 1995; Brunelin et al, 2007).

Inoltre, si è scoperto che i fratelli dei pazienti schizofrenici mostrano una risposta HVA agli stress metabolici intermedia tra quelle dei pazienti e dei controlli (Adler et al, 2000; Brunelin et al, 2008). È stato condotto uno studio per indagare la reattività dell'HVA alla 2DG nonché la reattività allo stress della vita quotidiana, tramite il ESM (Myin-Germeys et al, 2005), in un gruppo di parenti di primo grado di pazienti schizofrenici e in un gruppo di controlli sani.

I risultati indicano che l'ipereattività dopaminergica, misurata attraverso la reattività del HVA al 2DG, è associata ad un aumento di esperienze psicotiche in risposta agli stress della vita quotidiana nei parenti di primo grado; gli stessi dati non sono stati confermati nel gruppo di controlli sani.

Gli studi che si sono occupati di valutare in vivo l'attività dopaminergica in risposta a stress sociali sono inferiori rispetto ai precedenti.

In uno di questi studi, condotto su 120 studenti sani, è emerso che lo stress psicosociale risulta associato ad un aumento di dopamina nello striato. Inoltre, i soggetti che avevano avuto esperienza di scarse cure materne presentavano un aumento significativamente maggiore di dopamina, in risposta allo stress, rispetto a chi non aveva avuto tale esperienza; questo dato suggerisce una sensibilizzazione nel gruppo che ha avuto esperienze di scarse cure materne (Pruessner et al, 2004). Un altro studio ha esaminato la reattività dopaminergica nel cervello di individui a rischio di psicosi e ha scoperto che uno stress sociale suscita un aumento del rilascio di dopamina striatale in individui con alti livelli negativi di schizotipia ma non in individui con alti livelli positivi di schizotipia, rispetto anche ai controlli sani (Soliman et al, 2007). Questo dato risulta interessante poiché, sebbene un aumento del rilascio di dopamina sia stato trovato comunemente associato con i sintomi positivi della schizofrenia, la predisposizione genetica per la schizofrenia sembra essere meglio

indicizzata dalla dimensione negativa rispetto a quella positiva (Tsuang et al, 1991). Ad esempio, punteggi di sintomi negativi di schizotipia, ma non quelli positivi, sono stati trovati aumentati nei parenti dei pazienti schizofrenici (Katsanis et al, 1990; Clementz et al, 1991). In quanto tali, gli alti punteggi negativi di schizotipia possono cogliere meglio il rischio genetico per la psicosi, che potrebbe spiegare perché un aumento del rilascio di dopamina evocata dallo stress è stato trovato solo nel gruppo con elevati indici psicometrici di schizotipia negativa.

Un altro punto sul quale è, dunque, necessario focalizzare l'attenzione è la relazione intercorrente tra i livelli di cortisolo e i farmaci antipsicotici. La *review* condotta da Walker e Diforio nel 1997 mostrava come sia gli antipsicotici tipici che gli atipici fossero capaci di indurre una riduzione dei livelli di cortisolo in pazienti affetti da psicosi. Studi più recenti hanno rivelato come gli antipsicotici atipici inducano una significativa riduzione di ACTH e secrezione di cortisolo nei pazienti schizofrenici (Mann et al, 2006; Markianos et al, 1999; Mondelli et al, 2010; Ryan et al, 2004) e nella popolazione di controlli sani (Cohrs et al, 2006). I pazienti maggiormente responsivi al trattamento con antipsicotici sembrano essere proprio quelli che presentano livelli di cortisolo più elevati, antecedenti all'inizio del trattamento (Ristner, 2005); questo potrebbe fare ipotizzare che uno dei meccanismi secondo i quali gli antipsicotici inducono un miglioramento della sintomatologia psicotica sia la regolarizzazione dell'attività dell'asse HPA.

3.7 Cortisolo e cannabis

I livelli basali di cortisolo e la produzione circadiana variano da individuo a individuo e la differenza può essere attribuita sia a fattori genetici che ambientali.

Tra i fattori ambientali che influenzano tale variabilità sono inclusi la dieta, l'esercizio fisico, l'assunzione di caffè, il fumo di tabacco e il consumo di cannabis. È infatti noto come il THCdelta-9-tetrahydrocannabinolo, ingrediente attivo della cannabis, induca un aumento plasmatico di cortisolo (D'Souza et al, 2006), dato interessante in quanto mette in luce un ulteriore legame tra i sistemi implicati nell'aumento di cortisolo e la psicosi; considerato che il consumo di cannabis è stato riconosciuto come un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di psicosi schizofreniche (Rey et al, 2004).

È stato inoltre dimostrato come il consumo di cannabis peggiori il decorso della patologia stessa con un effetto dose-dipendente (Di Forti et al, 2009).

La presenza di eventi traumatici infantili, inoltre, aumenta il rischio di sviluppare una dipendenza da sostanze, in particolare da cannabis, amplificando ulteriormente a cascata il rischio di esordio psicotico (Harley et al, 2010).

CAPITOLO 4

IL PROGETTO DI RICERCA

4.1 Obiettivi

Sulla base di quanto precedentemente esposto, il progetto di ricerca, condotto sui pazienti al primo episodio psicotico, si propone i seguenti obiettivi:

1. indagare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, attraverso la misurazione dei livelli di cortisolo salivare;
2. indagare i meccanismi putativi responsabili dell'aumento di tale attività, quali l'eventuale presenza di eventi stressanti *lifetime*, nei 6 mesi precedenti, la presenza di eventi traumatici in epoca infantile e l'eventuale consumo di cannabis;
3. valutare la relazione intercorrente tra i livelli di cortisolo e la terapia antipsicotica;
4. valutare la relazione intercorrente tra i livelli di cortisolo e la severità dei sintomi psicotici.

4.2 Ipotesi. Ci aspettiamo di trovare:

1. livelli di cortisolo diurno più elevati nel gruppo dei casi rispetto al gruppo dei controlli sani e una risposta smussata del cortisolo al risveglio nei casi e non nei controlli;
2. livelli di cortisolo diurno più elevati in pazienti con meno di due settimane di trattamento che in pazienti con più di due settimane di trattamento e nei controlli sani;
3. un maggior numero di eventi di vita stressanti *lifetime*, nei 6 mesi precedenti l'assessment e in epoca infantile nel gruppo dei casi rispetto al gruppo dei controlli;
4. una maggiore sensibilità allo stress, in termini di più elevata percezione dello stress, nei casi rispetto ai controlli sani;

5. una correlazione positiva tra i livelli di cortisolo diurno e il consumo corrente di cannabis;
6. una correlazione positiva tra i livelli di cortisolo e la gravità della sintomatologia psicotica nel gruppo casi;
7. una correlazione negativa tra i livelli di cortisolo e l'introduzione di una terapia antipsicotica nel gruppo dei casi.

4.3 Metodologia

La ricerca oggetto del dottorato è condotta nell'ambito del progetto SGAP "Sicilian Genetic and Psychosis", uno studio caso-controllo svolto a partire dal 2008 dalla Sezione di Psichiatria dell'attuale Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche in collaborazione con l'Institute of Psychiatry, King's College di Londra.

Ad oggi sono stati reclutati N=28 casi.

Ai fini del reclutamento viene effettuato uno screening nei servizi di salute mentale, negli ospedali e nelle cliniche private della città, allo scopo di identificare pazienti che presentano sintomi psicotici all'esordio (definito come primo accesso alle cure psichiatriche non anteriore ai 6 mesi rispetto al *baseline*) e per cui viene posta diagnosi di un qualsiasi disturbo dello spettro psicotico attraverso i criteri ICD-9.

I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in due sottogruppi, a seconda che praticino terapia antipsicotica da più o meno di due settimane. Tale suddivisione è avvenuta sulla base di alcuni studi che hanno evidenziato come il maggior miglioramento della sintomatologia psicotica sia osservabile nelle prime due settimane di trattamento (Agid et al, 2006) e studi che hanno evidenziato una differenza nei livelli di cortisolo diurno tra pazienti *drug-naive* o che praticano terapia da meno di due settimane e pazienti che praticano terapia da più di due settimane, in termini di livelli di cortisolo più elevato nel primo sottogruppo rispetto al secondo (Mondelli et al, 2010).

È stato, inoltre, effettuato un confronto rispetto alle variabili di interesse, attraverso il reclutamento di un campione di controllo (N=28) costituito da volontari sani appaiati in base ad età, sesso, etnia, area di provenienza e livello di istruzione.

4.3.1 Valutazione dei casi

I pazienti al primo episodio psicotico vengono valutati attraverso la somministrazione dei seguenti strumenti:

- 1) SCAN (scheda di valutazione clinica in neuropsichiatria), (Tansella e Nardini, 1996), intervista semistrutturata utilizzata per la valutazione diagnostica dei disturbi psichiatrici.
- 2) I principali dati socio-demografici (età, sesso, livello di istruzione, stato civile, occupazione lavorativa, situazione abitativa) vengono raccolti attraverso il Modified Social Data Questionnaire (AESOP study 1998).
- 3) La presenza e gravità dei sintomi psicotici vengono valutate attraverso la PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) (Kay et al, 1987). La PANSS è uno strumento basato su una scala likert a 7 punti, suddiviso in tre sottoscale: la prima indaga i sintomi positivi dei disturbi psicotici, la seconda i sintomi negativi e la terza la psicopatologia generale che include anche la componente affettiva dei sintomi ansiosi e depressivi.
- 4) La presenza di eventi stressanti occorsi *lifetime* viene indagata attraverso la scala Intrusive Life Events (ILE). Grazie a questo strumento viene chiesto al soggetto se, quando e da parte di chi, ha subito nel corso della sua vita uno dei seguenti eventi stressanti: gravi ingiustizie o lesioni, bullismo, violenza sul luogo del lavoro, violenza a casa, abuso sessuale, espulsione da scuola, fuga da casa, divenire *homeless*, essere preso in carico dalle autorità locali e vivere in un istituto per minori.
- 5) La presenza di esperienze traumatiche precoci occorse dalla nascita fino a 17 anni viene indagata attraverso una versione modificata del CECA-Q (Childhood Experience of Care Abuse Questionnaire) (Bifulco et al, 2005). Attraverso questo questionario viene chiesto ai soggetti se, quando e da parte di chi, sono state vittime dei seguenti eventi traumatici: abuso fisico, abuso sessuale, separazione dai genitori o morte di uno dei genitori.
- 6) Le informazioni sulla eventuale presenza di eventi di vita stressanti occorsi nei 6 mesi precedenti all'insorgenza dell'episodio psicotico sono raccolte attraverso il BLEQ (Brief Life Events Questionnaire) (Brugha and Cragg, 1990). Lo strumento è composto da dodici domande che riguardano eventi di vita stressanti avvenuti negli ultimi 6 mesi (gravi malattie, decessi di parenti o amici, problemi con la giustizia, liti violente, interruzioni di relazioni significative, perdita del lavoro).

- 7) Lo stress percepito dai pazienti nel mese precedente viene misurato usando il PSS, (Perceived Stress Scale) (Choen e Williamson, 1988). Questo strumento è costituito da una scala di autovalutazione a 10 item, con un punteggio likert a 5 punti che misura il grado in cui le situazioni di vita avvenute nel mese precedente l'intervista sono state percepite come stressanti (0=per niente, 4= molto).
- 8) Viene raccolta una storia dettagliata sul consumo di sostanze d'abuso – incluso l'uso di alcol, di droghe illecite e di tabacco – sia nel campione in studio che in quello di controllo. La storia di esposizione alla cannabis viene valutata con il CEQ4 (Cannabis Experiences Questionnaire) (Barkus et al, 2006).
- 9) Viene registrato il tipo di terapia antipsicotica praticata dal paziente e la data dell'inizio del trattamento tramite la Medication Chek List.

4.3.2 Valutazione dei controlli

I soggetti del gruppo controllo completano gli stessi strumenti utilizzati per l'assessment dei casi eccetto quelli usati per la diagnosi (SCAN) e per la valutazione della gravità dei sintomi (PANSS). Viene inoltre somministrato lo Psychosis Screening Questionnaire (PSP) (Bebbington e Nayani, 1995) che consente di discriminare la presenza attuale o pregressa di alcuni sintomi psicotici e, in tal caso, di escludere il soggetto dallo studio oppure di includerlo nel gruppo dei pazienti psicotici.

4.3.3 Misurazione del cortisolo salivare

La saliva è un mezzo eccellente per la misurazione degli ormoni steroidei in quanto gli steroidi non legati alle proteine di trasporto (1-10% circa del totale) diffondono liberamente nella saliva attraverso l'epitelio ghiandolare, grazie al peso molecolare relativamente basso (<400 Da) e alla scarsa polarità che caratterizza queste molecole.

Alcuni fattori possono influenzare i livelli di steroide nella saliva, in particolare la velocità di flusso salivare e alcune forme di metabolismo attivo a livello delle ghiandole stesse; in generale, però, si può considerare che la concentrazione degli ormoni steroidei rifletta quella della quota libera sierica, biologicamente attiva.

Il giorno dopo la valutazione testologica vengono raccolti i campioni di cortisolo salivare attraverso le seguenti modalità.

La saliva viene prelevata utilizzando le "Sorbetas" (Salimetrics, UK), piccoli tamponi di cotone. I partecipanti vengono istruiti a raccogliere il campione di saliva inserendo due tamponi sotto la lingua per 60 secondi, ai seguenti tempi:

T1 = immediatamente al risveglio (0 min)

T2 = 15 min dopo il risveglio

T3 = 30 min dopo il risveglio

T4 = 60 min dopo il risveglio

T5 = alle ore 12

T6 = alle ore 20

Ogni coppia di Sorbetas viene inserita in provette fornite dalla Salimetrics UK e conservata ad una temperatura di - 80 C° .

Le provette contenenti le Sorbetas vengono inviate presso il laboratorio dell'U.O. di Farmacologia di questo Dipartimento e la concentrazione di cortisolo viene misurata utilizzando il "Salivary cortisol enzyme immunoassay kit" fornito dalla Salimetrics UK. Vengono riportati di seguito i range di cortisolo salivare, espressi in microgrammi/decilitri, indicati dalla ditta Salimetrics UK.

Group	Number	AM Range (µg/dL)	PM Range (µg/dL)
Adults	192	0.094-1.551	ND

ND = None detected

Group	Number	H 23.00 pm
Normal subjects	19	0.007-0.115
Cushing's subjects	21	0.130-2.972

4.4 Analisi statistiche

L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando Statistical Package for Social Sciences, Version 18.0 (SPSS Inc.). Il t-test per campioni indipendenti è stato utilizzato per comparare le medie di variabili continue tra casi e controlli (es., perceived stress score).

Il test chi quadro è stato utilizzato per confrontare variabili categoriali tra casi e controlli (es. presenza di eventi stressanti *lifetime*, in epoca infantile e sei mesi prima dell'assessment e consumo di cannabis). Vista l'esiguità del campione, quando nella tavola di contigenza una cella ha il valore atteso inferiore a 5, è stato calcolato il test esatto di fisher.

4.5 Risultati

Il campionamento è avvenuto dal mese di Ottobre 2011 e continua tutt'oggi. Il campione è costituito da N=56 soggetti, di questi 28 sono casi e 28 sono controlli sani.

Modified Social Data Questionnaire

Di seguito vengono descritte le variabili socio-demografiche prese in esame dell'intero campione: età, genere, etnia, livello di istruzione, occupazione, stato civile e condizione abitativa.

Età

L'età media del gruppo dei casi è 29,8 anni, DS=9.0.

L'età media del gruppo dei controlli è 31.1 anni, DS=12.2.

T=0.444, p= 0.659.

Il campione risulta omogeneo rispetto alla variabile età.

Genere

Il gruppo dei casi è composto da 16 soggetti di sesso maschile (57.1%) e 12 soggetti di sesso femminile (42.9%).

Il gruppo dei controlli è composto da 17 soggetti di sesso maschile (60.7%) e 11 soggetti di sesso femminile (39.3%).

Gender

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	male	17	60,7	60,7	60,7
		female	11	39,3	39,3	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	male	16	57,1	57,1	57,1
		female	12	42,9	42,9	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Fischer's exact test						0.74
p value						0.5

Il campione risulta omogeneo rispetto la variabile genere.

Etnia

Il gruppo dei casi è composto da 26 soggetti di etnia caucasica (92.9%), 1 soggetto di etnia africana (3.6%) e 1 soggetto indiano (3.6%).

Il gruppo dei controlli è costituito da 25 soggetti di etnia caucasica (88.3%), 2 soggetti di etnia africana (7.4%) e 1 soggetto di etnia asiatica (3.6%).

Ethnicity 1

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	other asian	1	3,6	3,6	3,6
		black african	2	7,4	7,4	10,7
		caucasian	25	88,3	88,3	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	indian	1	3,6	3,6	3,6
		black african	1	3,6	3,6	7,1
		caucasian	26	92,9	92,9	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Fischer's exact test						2.35
p value						0.5

Il campione risulta omogeneo rispetto la variabile etnia.

Livello di educazione

Il gruppo dei casi è composto da 1 soggetto (3.7%) che non ha alcuna scolarità, 5 soggetti (18.5%) che hanno conseguito la licenza elementare, 8 soggetti (29.6%) la licenza media, 11 (40.7%) il diploma e 2 (7.4%) la laurea.

Il gruppo dei controlli è composto da 7 soggetti (25.9%) che hanno conseguito la licenza media, 19 (67.9%) il diploma e 2 (7.1%) la laurea.

level of education

Patient or Control		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	licenza media	7	25,9	25,9	25,9
	Diploma	19	67,9	67,9	92,9
	Laurea	2	7,1	7,1	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
patients	no education	1	3,6	3,7	3,7
	licenza elementare	5	17,9	18,5	22,2
	licenza media	8	28,6	29,6	51,9
	Diploma	11	39,3	40,7	96,2
	Laurea	2	7,1	7,4	100,0
	Total	27	96,4	100,0	
	Missing	1	3,6		
	Total	28	100,0		
Chi square	8.18				
p value	0.85				

Il campione risulta omogeneo rispetto la variabile livello di educazione.

Occupazione

Nel gruppo dei casi 14 soggetti (51.9%) risultano disoccupati, 8 soggetti (29.6%) hanno un lavoro, 5 soggetti (18.5%) sono studenti.

Nel gruppo dei controlli 10 soggetti (35.7%) sono disoccupati, 10 soggetti (35.7%) hanno un lavoro e 8 soggetti (28.6%) sono studenti.

occupation status

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	non occupied	10	35,7	35,7	35,7
		occupied	10	35,7	35,7	71,4
		student	8	28,6	28,6	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	non occupied	14	50,0	51,9	51,9
		occupied	8	28,6	29,6	81,5
		student	5	17,9	18,5	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
Total			28	100,0		
Chi square		1.56				
p value		0.45				

Il campione risulta omogeneo rispetto la variabile livello di occupazione.

Living status

Il gruppo dei casi è composto da 2 soggetti (7.4%) che vivono da soli, 19 soggetti (70.4%) che vivono con i genitori, 4 soggetti (14.8%) che vivono con la propria famiglia e 2 soggetti (7.4%) che vivono con amici.

Il gruppo dei controlli è composto da 2 soggetti (7.4%) che vivono da soli, 9 soggetti (33.3%) che vivono con i genitori, 9 soggetti (33.3%) che vivono con la propria famiglia, 2 soggetti che vivono con altri parenti (7.1%) e 5 soggetti (19.2%) che vivono con amici.

living status

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	living alone	2	7,1	7,4	7,4
		living with parents	9	32,1	33,3	40,7
		living with his own family	9	32,1	33,3	74,1
		other parents	2	7,1	7,4	81,5
		Friends	5	17,9	18,5	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
Total			28	100,0		
patients	Valid	living alone	2	7,1	7,4	7,4
		living with parents	19	67,9	70,4	77,8
		living with his own family	4	14,3	14,8	92,6
		Friends	2	7,1	7,4	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
		Missing	System	1	3,6	
	Total			28	100,0	
Chi square		8.78				
p value		0.67				

Il campione risulta omogeneo rispetto la variabile livello di occupazione.

Stato civile

Il gruppo dei casi è composto da 20 soggetti single (71.4%), 4 sposati (14.8%), 2 impegnati in una relazione stabile (7.4%), 1 separato (3.7%).

Il gruppo dei controlli è composto da 10 soggetti single (35.7%), 8 sposati (28.6%), 9 impegnati in una relazione stabile (32.1%), 1 divorziato (3.6%).

stato civile

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Single	10	35,7	35,7	35,7
		Married	8	28,6	28,6	64,3
		in a stable relationship	9	32,1	32,1	96,4
		Divorced	1	3,6	3,6	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	Single	20	71,4	74,1	74,1
		Married	4	14,3	14,8	88,9
		in a stable relationship	2	7,1	7,4	96,3
		Separated	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,2	100,0	
	Missing	System	1	3,8		
Total			28	100,0		
Chi squared		11.10				
p value		0.02				

Per quanto riguarda la variabile stato civile esiste una differenza tra il gruppo casi e quello controlli ($p= 0.02$). I casi tendono a non avere una situazione sentimentale stabile rispetto ai controlli.

Cannabis Experiences Questionnaire CEQ4

Nel gruppo dei casi 9 soggetti (40.7%) hanno fatto uso di cannabis *lifetime*, mentre 16 (59.3%) non ne hanno fatto uso.

Nel gruppo dei controlli 10 soggetti (39.3%) ne hanno fatto uso e 18 (60.7%) no.

Cannabis use y/n

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	no	10	35,7	35,7	37,0
		yes	18	64,3	64,3	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	no	9	39,3	40,7	40,7
		yes	16	57,1	59,3	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
Total			28	100,0		
Fischer's exact test		0.14				
p value		0.45				

Per quanto riguarda la storia di consumo di cannabis non sembrano esserci differenze statisticamente significative tra casi e controlli sani: in entrambi i gruppi si evidenzia, infatti, una tendenza all'utilizzo di questa sostanza almeno una volta nella vita.

Nel gruppo dei casi 10 soggetti (38.5%) al momento dell'intervista hanno dichiarato di fare attualmente uso di cannabis e 16 (61.5) di non farne uso.

Nel gruppo di controllo invece 4 soggetti (16%) hanno dichiarato di fare attualmente uso di cannabis e 21 (84%) non ne fanno uso.

Current Cannabis user?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	no	21	75,0	84,0	84,4
		yes	4	14,3	16,0	100,0
		Total	25	89,3	100,0	
	Missing	-99	3	10,7		
	Total		28	100,0		
Patients	Valid	no	16	57,1	61,5	61,5
		yes	10	35,7	38,5	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
		System	1	3,6		
		Total	2	7,7		
Total		28	100,0			
Fischer's exact test		3.22				
p value		0.06				

Questi risultati indicano che nonostante non vi siano differenze tra i due gruppi nell'aver sperimentato almeno una volta nella vita la cannabis, vi è la tendenza nel gruppo dei pazienti a fare un uso corrente di cannabis rispetto ai controlli (trend di significatività statistica: $p=0.06$).

Inoltre, nel gruppo dei casi, 6 soggetti (37.5%) dichiarano di fare un uso giornaliero di cannabis, 6 soggetti (37.5%) la utilizzano più di una volta a settimana, 2 soggetti (12.5%) poche volte al mese, 1 soggetto (6.3%) poche volte all'anno e 1 soggetto una o due volte nella vita (6.3%).

Nel gruppo dei controlli solo 1 soggetto (5.6%) dichiara di fare un uso giornaliero di cannabis, 5 soggetti (33.3%) la utilizzano più di una volta a settimana, 1 soggetto (5.6%) poche volte al mese, 3 soggetti (16.7%) poche volte all'anno e 7 soggetti una o due volte nella vita (38.9%).

frequency of cannabis use

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	Everyday	1	3,6	5,6	5,6
		more than once a week	6	24,4	33,3	38,9
		a few times each month	1	3,6	5,6	44,4
		a few times each year	3	10,7	16,7	61,1
		only once or twice	7	25,0	38,9	100,0
		Total	18	64,3	100,0	
	Missing	-99	10	35,7		
Total			28	100,0		
Patients	Valid	Everyday	6	21,4	37,5	37,5
		more than once a week	6	21,4	37,5	75,0
		a few times each month	2	7,1	12,5	87,5
		a few times each year	1	3,6	6,3	93,8
		only once or twice	1	3,6	6,3	100,0
		Total	16	57,1	100,0	
	Missing	-99	11	39,3		
Total			28	100,0		
Chi squared		9.31				
p value		0.05				

Il campione dei casi presenta una frequenza di uso maggiore (in sei casi, giornaliera) rispetto al campione dei controlli sani (p=0.05).

Alcool

Nel gruppo dei pazienti 15 (56.6%) consumano alcool, 12 (44.4%) non consumano alcool.

Nel gruppo di controllo 15 (56.6%) consumano alcool, 12 (44.4%) non consumano alcool.

alcohol yes or no

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	no	12	42,9	44,4	44,4
		yes	15	53,6	55,6	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	no	12	42,3	44,4	44,0
		yes	15	53,8	56,6	100,0
		Total	27	96,2	100,0	
	Missing	System	1	3,8		
	Total		26	100,0		
Chi square		1.04				
p value		0.59				

Non vi sono differenze statisticamente significative circa il consumo di alcool tra casi e controlli.

Fumo di sigarette

Nel gruppo dei pazienti 21 soggetti fumano sigarette (77.8%) e 6 non fumano sigarette (22.2%).

Nel gruppo di controllo 10 soggetti fumano sigarette (37%) e 17 no (63%).

smoking cigarettes

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	17	60,7	63,0	63,0
		Yes	10	35,7	37,0	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	no	6	21,4	22,2	22,2
		yes	21	75,0	77,8	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		9.16				
p value		0.00				

Emerge una differenza statisticamente significativa $p=0.00$ tra il gruppo dei casi e il gruppo dei controlli rispetto alla variabile sigarette: il gruppo dei casi tende a fumare sigarette in una percentuale maggiore rispetto i controlli.

Altre sostanze d'abuso

Nel gruppo dei casi 8 soggetti (30.8%) fa uso di altre droghe e 18 (69.2%) no.

Nel gruppo dei controlli 3 soggetti (10.7%) fa uso di altre droghe e 24 no (89.3%).

other drugs

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	25	89,3	89,3	89,3
		Yes	3	10,7	10,7	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	No	18	64,3	69,2	69,2
		Yes	8	28,6	30,8	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	System	2	7,1		
Total			28	100,0		
Fischer's exact test						3.34
p value						0.06

Il gruppo dei casi tende a sperimentare altri tipi di sostanze di abuso, rispetto ai controlli, ma questo dato è supportato soltanto da un trend di significatività statistica (p=0.06).

Intrusive Life Events ILE

Non vengono rilevate differenze statisticamente significative tra casi e controlli rispetto l'esposizione *lifetime* ad eventi traumatici; circa la metà del campione è stato esposto durante la propria esistenza ad almeno un evento traumatico.

Sei mai stato vittima di eventi traumatici

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	yes	14	50,0	50,0	50,0
		no	14	50,0	50,0	100,0
	Total	28	100,0	100,0		
Patients	Valid	yes	17	60,7	63,0	63,0
		no	10	35,7	37,0	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.93				
p value		0.24				

Vengono riportate di seguito in tabella la frequenza di esposizione ad ogni singolo evento traumatico nel gruppo dei casi e nel gruppo di controlli.

Per nessun evento traumatico emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo l'esposizione.

Gravi lesioni o aggressioni?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	25	89,3	89,3	89,3
		6 months ago	1	3,6	3,6	
		5+ years ago	2	7,1	7,1	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	24	88,7	88,9	88,9
		1 year ago	2	7,1	7,4	96,3
		5+ years ago	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
Total			28	100,0		
Chi square		3.33				
p value		0.34				

Sei mai stato vittima di bullismo?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	21	75,0	75,0	75,0
		Yes	7	25,0	25,0	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	20	71,4	74,1	74,1
		Yes	7	25,0	25,9	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
Total			28	100,0		
Fischer's exact test		0.00				
p value		0.59				

Sei stato vittima di violenza al lavoro?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	27	96,4	96,4	96,4
		5+ years ago	1	3,6	3,6	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	26	92,9	96,3	96,3
		6 months ago	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Chi square		1.03				
p value		0.49				

Sei stato vittima di violenza domestica?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	23	82,1	82,1	82,1
		5+ years ago	5	17,9	17,9	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	21	75,0	77,8	77,8
		6 months ago	1	3,6	3,7	81,5
		5+ years ago	5	17,9	18,5	100,0
	Total	27	96,4	100,0		
	Missing	System	1	3,6		
Total			28	100,0		
Chi square		1.07				
p value		0.58				

Sei stato vittima di abusi sessuali?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	26	92,9	92,9	92,9
		5+ years ago	2	7,1	7,1	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	26	92,9	96,3	96,3
		1 year ago	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Chi square		2.98				
p value		0.22				

Sei stato espulso da scuola?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	26	92,9	92,9	92,9
		5+ years ago	2	7,1	7,1	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	22	78,6	81,5	81,5
		5+ years ago	5	17,9	18,5	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		1.6				
p value		0.19				

Sei scappato da casa?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	28	100,0	100,0	100,0
Patients	Valid	No	24	85,7	88,9	88,9
		6 months ago	2	7,1	7,4	96,3
		5+ years ago	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Chi square		3.29				
p value		0.19				

Hai vissuto come un senzatetto?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	28	100,0	100,0	100,0
Patients	Valid	No	25	89,3	92,6	92,6
		6 months ago	1	3,6	3,7	96,3
		5+ years ago	1	3,6	3,7	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Chi square		2.15				
p value		0.34				

Sei stato in prigione?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	no	27	100,0	100,0	100,0
Patients	Valid	no	25	89,3	92,6	92,6
		5+ years ago	2	7,1	7,4	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fisher's exact test		2.15				
p value		0.23				

Hai passato del tempo in un orfanotrofio o in una casa-famiglia?

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	No	25	89,3	89,3	88,3
		6 months ago	1	3,6	3,6	92,9
		5+ years ago	2	7,1	7,1	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
Patients	Valid	No	22	85,7	92,3	92,3
		1 year ago	1	3,6	3,8	96,28
		5+ years ago	1	3,6	3,8	100,0
		Total	24	92,9	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
		-99	1	3,6		
		Total	2	7,1		
Total		26	100,0			
Fisher's exact test		0.27				
p value		0.58				

Complessivamente quanti tipi di eventi stressanti ha vissuto il soggetto

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Controls	Valid	0	12	42,9	42,9	42,9
		1	9	32,1	32,1	75,0
		2	4	14,3	14,3	89,3
		3	2	7,1	7,1	96,4
		4	1	3,6	3,6	100,0
		Total	2	100,0	100,0	
Patients	Valid	0	7	25,0	25,9	25,9
		1	10	35,7	37,0	63,0
		2	6	21,4	22,2	85,2
		3	2	7,1	7,4	92,6
		4	2	7,1	7,4	100,0
		Total	27	96,4	100,0	
	Missing	System	1	3,6		
Total		28	100,0			
Chi square		2.08				
p value		0.72				

Childhood Experience of Care Abuse Questionnaire CEQA-Q

I dati raccolti attraverso la somministrazione del questionario evidenziano come il gruppo dei casi sia maggiormente esposto ad abuso fisico da parte di un genitore rispetto al gruppo dei controlli ($p=0.05$).

In specifico, nel gruppo dei casi 4 soggetti riferiscono abuso fisico da parte di un genitore (3.7%) e 23 soggetti non riferiscono alcun abuso fisico (96.3%).

Nel gruppo dei controlli nessun soggetto riferisce abuso fisico (100%).

Ha subito abuso fisico da uno solo dei genitori prima dei 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	28	100,0	100,0	100,0
patients	Valid	No	23	82,1	96,3	96,3
		Yes	4	14,3	3,7	100,0
		Totale	27	96,4	100,0	
	Missing	Mancante di sistema	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		4.47				
p value		0.05				

Separazione dai genitori

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	none	20	71,4	71,4	71,4
		parent(s) died	2	7,1	7,1	78,6
		separated	6	21,4	21,4	100,0
		Totale	28	100,0	100,0	
patients	Valid	none	22	75,0	80,8	84,6
		parent(s) died	1	3,6	3,8	88,5
		separated	3	10,7	11,5	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
		Mancante di sistema	1	3,6		
		Total	2	7,1		
Total		28	100,0			
chi square			1.35			
p value			0.5			

Un solo genitore è morto prima che avesse 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	parental loss	5	17,9	17,9	17,9
		No parental loss	23	82,1	82,1	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	parental loss	3	10,7	11,5	11,5
		No parental loss	23	82,1	88,5	100,0
		Totale	26	92,1	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
		Mancante di sistema	1	3,6		
		Total	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fisher's exact test			0.42			
p value			0.39			

Entrambi i genitori sono morti prima che avesse 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	27	96,4	96,4	96,4
		Yes	1	3,6	3,6	100,0
		Totale	28	100,0	100,0	
patients	Valid	No	26	92,9	100,0	100,0
		Totale	27	92,9		
		Missing	-99	1	3,6	
	Mancante di sistema		1	3,6		
	Totale		2	7,1		
Total		28	100,0			
Fisher's exact test		0.94				
p value		0.51				

E' stato separato da uno solo dei genitori prima dei 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes separated	7	25,2	25,2	25,0
		No separation	21	75,0	75,0	100,0
		Totale	28	100,0	100,0	
patients	Valid	Yes separated	4	14,3	15,4	15,4
		No separation	22	78,6	84,6	100,0
		Totale	26	92,9	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
	Mancante di sistema		1	3,6		
	Totale		2	7,7		
Total		28	100,0			
Fisher's exact test		0.76				
p value		0.29				

E' stato separato da entrambi i genitori prima dei 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	24	85,7	85,7	85,7
		Yes	4	14,3	14,3	100,0
		Totale	27	100,0	100,0	
patients	Valid	No	25	89,3	96,2	96,2
		Yes	1	3,6	3,8	100,0
		Totale	26	92,9	100,0	
	Missing	-99	1	3,6		
		Mancante di sistema	1	3,6		
Totale		2	7,1			
Totale			28	100,0		
Fisher's exact test		1.74				
p value		0.19				

Ha subito abuso fisico da entrambi i genitori prima dei 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	28	100,0	100,0	100,0
		Total	28	100,0	100,0	
patients	Valid	No	27	96,4	100,0	100,0
		Totale	27	96,4		
		Missing	Mancante di sistema	1	3,6	
	Total		28	100,0		
Fisher's exact test		No statistics are computed because is a constant				
p value						

Ha subito abusi sessuali prima dei 17 anni

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	No	26	92,9	92,9	92,9
		Yes	2	7,1	7,1	100,0
		Totale	28	100,0	100,0	
patients	Validi	No	27	96,4	100,0	100,0
	Missing	Mancante di sistema	1	3,6		
	Total		28	100,0		
Fisher's exact test		2.00				
p value		0.25				

Brief Life Events Questionnaire BLEQ

Negli ultimi sei mesi non si riscontrano differenze statisticamente significative tra casi e controlli circa l'esposizione a fattori di vita stressanti.

Di seguito vengono riportate le tabelle di frequenza di esposizione ad ogni singolo evento stressante per i casi e per i controlli.

Hai sofferto di una malattia grave

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	yes	2	7,1	8,3	8,3
		no	22	78,6	91,7	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	4	14,3		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	yes	2	7,1	7,7	7,7
		no	24	85,7	92,3	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.00				
p value		0.66				

Grave malattia di un parente

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	yes	2	7,1	8,3	8,3
		no	22	78,6	91,3	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	4	14,3		
		Total	28	100,0		
patients	Valid	yes	3	10,7	11,5	11,5
		no	23	82,1	88,5	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
		Total	28	100,0		
Fischer's exact test		0.14				
p value		0.53				

Morte di un parente prossimo

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	2	7,1	8,3	8,3
		No	22	78,6	91,3	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	4	14,3		
		Total	27	100,0		
patients	Valid	Yes	2	7,1	7,7	7,7
		No	24	85,7	92,3	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
		Total	28	100,0		
Fischer's exact test		0.00				
p value		0.66				

Morte di altro parente o amico

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	4	14,3	16,7	16,7
		No	20	71,4	83,3	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	4	14,3		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	7	25,0	26,9	26,9
		No	19	67,9	73,1	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.76				
p value		0.29				

Separazione dal compagno

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	3	10,7	13,0	13,0
		No	19	71,4	87,4	100,0
		Total	22	82,1	100,0	
	Missing	-99,00	5	17,9		
	Total		27	100,0		
patients	Valid	Yes	5	17,9	19,2	19,2
		No	21	75,0	80,8	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.34				
p value		0.42				

Grave problema con un amico

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	5	17,9	20,8	20,8
		No	19	67,9	79,2	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	4	14,3		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	9	32,1	34,6	34,6
		No	17	60,	65,4	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		1.17				
p value		0.22				

Sei stato licenziato

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	4	14,3	17,4	17,4
		No	19	67,9	82,6	100,0
		Total	23	82,1	100,0	
	Missing	-99,00	5	17,9		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	5	19,2	19,2	19,2
		No	21	75,0	80,8	100,0
		Total	26	92,9	100,0	
	Missing	-99,00	2	7,1		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.02				
p value		0.58				

In cerca di lavoro, senza successo, per piu di un mese

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	8	28,6	36,4	36,4
		No	14	50,0	63,6	100,0
		Total	22	78,6	100,0	
	Missing	-99,00	6	21,4		
	Total		27	100,0		
patients	Valid	Yes	7	25,0	28,0	28,0
		No	18	64,3	72,0	100,0
		Total	25	89,3	100,0	
	Missing	-99,00	3	10,7		
	Total		26	100,0		
Fischer's exact test		0.37				
p value		0.38				

Gravi problemi economici

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	6	21,4	27,3	27,3
		No	16	57,1	72,7	100,0
		Total	22	78,6	100,0	
	Missing	-99,00	6	21,4		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	6	21,4	24,0	24,0
		No	19	67,9	76,0	100,0
		Total	25	89,3	100,0	
	Missing	-99,00	3	10,7		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.06				
p value		0.53				

Problemi con la polizia

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	1	3,6	4,5	4,5
		No	21	75,0	95,5	100,0
		Total	22	78,6	100,0	
	Missing	-99,00	6	21,4		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	1	3,6	4,0	4,0
		No	24	85,7	96,0	100,0
		Total	25	89,3	100,0	
	Missing	-99,00	3	10,7		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.00				
p value		0.72				

Sei diventato genitore negli ultimo 6 mesi

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
controls	Valid	Yes	1	3,6	4,5	4,5
		No	21	75,0	95,5	100,0
		Total	22	78,6	100,0	
	Missing	-99,00	6	21,4		
	Total		28	100,0		
patients	Valid	Yes	1	3,6	4,2	4,2
		No	23	82,1	95,8	100,0
		Total	24	85,7	100,0	
	Missing	-99,00	3	10,7		
		System	1	3,6		
		Total	4	14,3		
	Total		28	100,0		
Fischer's exact test		0.00				
p value		0.73				

Perceived Stress Scale PSS

Il punteggio medio ottenuto dal gruppo dei casi è 22.83 (DS=9.709).

Il punteggio medio ottenuto dal gruppo dei controlli è 14.37 (DS=8.315).

Patient or Control	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pss controls	18	14,37	8,315	1,908
patients	17	22,83	9,709	2,288
T test		-2.84		
p value		0.00		

I dati riguardanti il livello di percezione dello stress evidenziano come i casi rispetto ai controlli, a parità di eventi stressati esperiti, percepiscano maggiormente lo stress (p=0.00).

SCAN

Grazie all'utilizzo dell'intervista semi-strutturata SCAN sono state poste le seguenti diagnosi nel gruppo dei casi: 8 soggetti sono risultati affetti da Psicosi SAI (33.3%), 2 da Disturbo Schizoaffettivo (8.3%), 3 da Depressione Psicotica (12.5%), 2 da Disturbo Bipolare, episodio maniacale (8,3%) e 9 da Disturbo Schizofreniforme (37,5%).

current diagnosis

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Psychosis	8	28,6	33,3	33,3
Schizoaffettivo	2	7,1	8,3	41,7
psychotic depression	3	10,7	12,5	54,2
Mania	2	7,1	8,3	62,5
Schizofreniforme	9	32,1	37,5	100,0
Total	24	85,7	100,0	
Missing System	4	14,3		
Total	28	100,0		

PANSS

I soggetti appartenenti al gruppo dei casi hanno riportato i seguenti punteggi alla scala PANSS: punteggio totale M=94,48 SD=23,204; punteggio sintomi positivi M=22,30 SD=6,005; punteggio sintomi negativi M=21,93SD=12,228; punteggio sintomi generali M=50,26 SD=12,309.

		panss total score	panss positive	panss negative	panss general
N	Valid	27	27	27	27
	Missing	1	1	1	1
Mean		94,48	22,30	21,93	50,26
Std. Deviation		23,204	6,005	12,228	12,309

Medication chek list

I 26 casi reclutati sono stati trattati tutti con farmaci antipsicotici.

9 soggetti (32.1%) sono stati trattati con una combinazione di antipsicotico atipico e neurolettico tipico, 9 (32.1%) unicamente con neurolettici tipici e 9 (35.7%) unicamente con antipsicotici atipici.

Terapia antipsicotica

Patient or Control			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Patients	Valid	atipico	9	32,1	32,1	32,1
		neurolettico	9	32,1	32,1	64,3
		combinazione	10	35,7	35,7	100,0
		Totale	28	100,0	100,0	

Nella seguente tabella vengono riportati i tipi di antipsicotici atipici con i quali sono stati trattati i casi.

Tipo di antipsicotico

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	risperidone	12	42,9	60,0	60,0
	olanzapina	7	25,0	35,0	95,0
	paliperidone	1	3,6	5,0	100,0
	Totale	20	71,4	100,0	
Missing	Mancante di sistema	7	28,6		
Totale		28	100,0		

Nella seguente tabella vengono riportati i tipi neurolettici tipici con i quali sono stati trattati i casi.

Tipo di neurolettico

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	aloperidolo	18	64,3	94,7	94,7
	amisulpiride	1	3,6	5,3	100,0
	Totale	19	67,9	100,0	
Missing	Mancante di sistema	9	32,1		
Totale		28	100,0		

Nel gruppo dei casi 20 soggetti (71.4%) pratica terapia antipsicotica da meno di due settimane e 8 soggetti (28.6%) pratica terapia antipsicotica da più di due settimane.

Più o meno due settimane

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	meno di due settimane	20	71,4	71,4	71,4
	più di due settimane	8	28,6	28,6	100,0
Total		26	100,0	100,0	

Livelli di cortisolo

A causa delle difficoltà incontrate sia nell'approvvigionamento dei Kit ELISA per le analisi dei campioni di saliva, sia di errori verificatesi nel prelievo della saliva, da parte dei soggetti reclutati, in atto, sono noti i risultati delle analisi dei livelli di cortisolo salivare soltanto di N= 9 casi e N=9 controlli.

L'intero campione risulta omogeneo per quanto riguarda le principali caratteristiche socio demografiche.

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative riguardanti il consumo di cannabis, alcool, sigarette e altri tipi di sostanze stupefacenti, l'esposizione a eventi stressanti *lifetime*, in epoca infantile, nei 6 mesi prima l'assessment, e la percezione dello stress tra il gruppo dei casi e il gruppo dei controlli.

Vista l'esiguità del campione dei casi non è stato possibile operare la distinzione in due sottogruppi a seconda che praticino terapia antipsicotica da più o meno di due settimane; tuttavia 7 soggetti (77.8%) praticavano terapia antipsicotica da meno di due settimane e 2 soggetti (22.2%) da più di due settimane.

Di seguito vengono riportati in tabella i valori medi dei livelli di cortisolo espressi in $\mu\text{g/dl}$ nei casi e nei controlli.

	Patient or Control	Mean	Std. Deviation	t	p
cortisolo al risveglio	controls	,28875	,093758	-0.283	0,78
	patients	,30911	,194835		
cortisolo dopo 15 minuti	controls	,54656	,349104	0.703	0.49
	patients	,43833	,302316		
cortisolo dopo 30 minuti	controls	,85263	,517606	2.398	0.02
	patients	,35500	,345691		
cortisolo dopo 60	controls	,59488	,419422	1.738	0.09
	patients	,33089	,142394		
cortisolo ore 12	controls	,22648	,201731	1.163	0.87
	patients	,21233	,164796		
cortisolo ore 20	controls	,13175	,152402	-0.22	0.82
	patients	,15067	,203014		

Per quanto riguarda i livelli medi di cortisolo diurno (rappresentati dai valori registrati al risveglio, alle ore 12.00 e alle ore 20.00) non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

	Patient or Control	Mean	Std. Deviation	t	p
cortisolo al risveglio	controls	,28875	,093758	-0.283	0,78
	patients	,30911	,194835		
cortisolo ore 12	controls	,22648	,201731	1.163	0.87
	patients	,21233	,164796		
cortisolo ore 20	controls	,13175	,152402	-0.22	0.82
	patients	,15067	,203014		

In figura 1 è riportata la curva che rappresenta i livelli medi di cortisolo diurno nel gruppo dei casi e nel gruppo dei controlli.

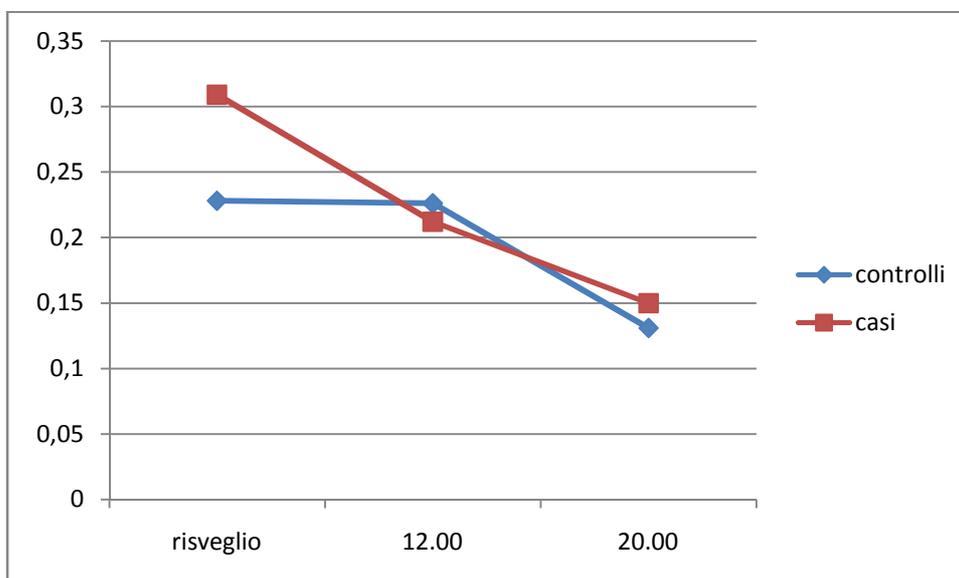


Fig. 1 - Livelli di cortisolo diurno (rappresentati dai valori registrati al risveglio, alle ore 12.00 e alle ore 20.00) nei pazienti al primo episodio psicotico e nei controlli sani.

Per quanto riguarda la risposta del cortisolo al risveglio, emerge una differenza statisticamente significativa tra i valori medi di cortisolo salivare rilevati 30 minuti dopo il risveglio, che risultano più elevati nei controlli rispetto ai casi ($t=2.398$, $p =0.02$).

	Patient or Control	Mean	Std. Deviation	T	p
cortisolo al risveglio	controls	,28875	,093758	-0.283	0,78
	patients	,30911	,194835		
cortisolo dopo 15 minuti	controls	,54656	,349104	0.703	0.49
	patients	,43833	,302316		
cortisolo dopo 30 minuti	controls	,85263	,517606	2.398	0.02
	patients	,35500	,345691		
cortisolo dopo 60	controls	,59488	,419422	1.738	0.09
	patients	,33089	,142394		

Come rilevabile dalla figura 2 e come supportato dalla differenza statisticamente significativa dei valori medi di cortisolo 30 minuti dopo il risveglio, tra i due gruppi, i casi mostrano una risposta del cortisolo al risveglio smussata, mentre i controlli una risposta incrementata.

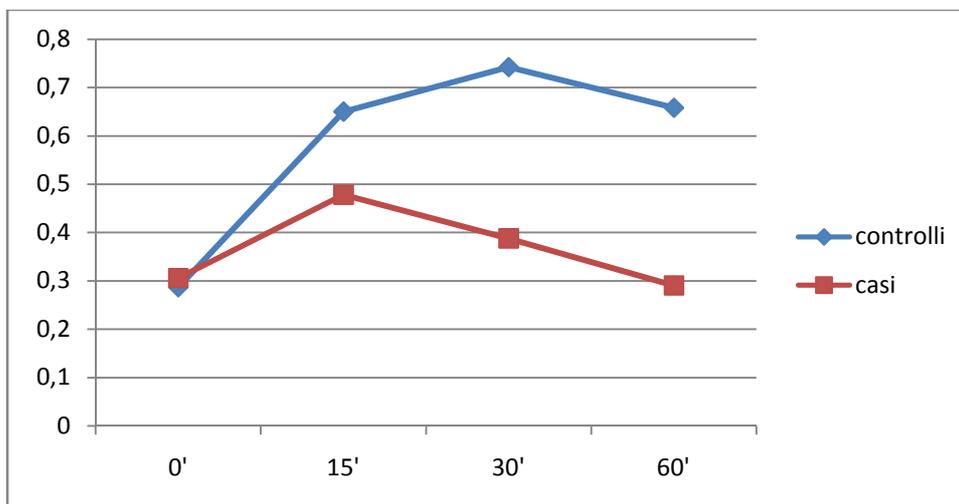


Fig. 2 - Risposta del cortisolo al risveglio (il tempo 0' corrisponde al momento del risveglio) nei casi e nei controlli.

4.6 Discussione e conclusioni

Nel campione esaminato non si evidenziano differenze statisticamente significative nei livelli medi di cortisolo diurno tra casi e controlli. Tuttavia, dato che il campione è esiguo, non è stato possibile indagare la differenza tra pazienti che praticano terapia da più o meno di due settimane; alcuni studi di letteratura evidenziano, infatti, maggiori livelli di cortisolo diurno soltanto nei sottogruppi di pazienti *drug-naive* o che praticano terapia da meno di due settimane, mentre nel confronto tra l'intero gruppo dei casi e quello dei controlli sani non vengono evidenziate differenze statisticamente significative (Mondelli et al, 2010). Non è stato possibile indagare, inoltre, il presunto effetto normalizzante esercitato dagli antipsicotici sui livelli di cortisolo, come emerso da precedenti studi (Zhang et al, 2005; Cohrs et al, 2006).

Nei pazienti psicotici al primo episodio è presente anche una risposta del cortisolo al risveglio smussata; questo risultato concorda con i risultati di altri studi presenti in letteratura effettuati sui pazienti psicotici all'esordio (Mondelli et al, 2010). Pazienti affetti da depressione, invece, condizione caratterizzata da elevati livelli di cortisolo diurni (Pariante e Lightman, 2008), tendono a presentare un risposta del cortisolo al risveglio incrementata (Bhagwagar et al, 2005); questo suggerisce che la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nel disturbo psicotico non è assimilabile a quella presente nel disturbo depressivo o in presenza di sintomatologia depressiva. Inoltre è noto che i soggetti affetti da disturbo post traumatico da stress, condizione usualmente caratterizzata da bassi livelli di cortisolo diurno (Cleare, 2003; Yehuda, 2001), tendono a mostrare anche una risposta smussata di cortisolo al risveglio (Roberts et al, 2004); pertanto, la presenza di una risposta smussata del cortisolo al risveglio, come rilevato nel nostro campione, se associata a livelli più elevati di cortisolo diurno, come documentato in letteratura, ma non ancora evidenziato nel nostro campione, farebbe ipotizzare un un profilo specifico proprio dei pazienti psicotici, probabilmente collegato ad un differente background genetico. Tali alterazioni specifiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene presenti nei pazienti all'esordio di malattia potrebbero, dunque, essere candidate come markers neurobiologici dei disturbi psicotici.

Nel gruppo di pazienti psicotici emerge una maggiore percentuale di eventi di vita stressanti in epoca infantile; a differenza che nei controlli sani ($p=0.004$) si evidenzia, infatti, l'esposizione ad abuso fisico da parte di un genitore, e questo risultato conferma

un numero consistente di studi precedentemente esaminati (Mondai et al, 1980; Morgan e Fischer, 2007; Rubino et al, 2009; Aas et al, 2011).

Dall'analisi dei risultati non si evidenziano differenze statisticamente significative tra il gruppo dei casi e quello dei controlli rispetto l'esposizione *lifetime* e sei mesi prima dell'assessment a fattori di vita stressanti. La metà dell'intero campione riporta almeno un evento di vita traumatico e la frequenza di eventi stressanti sei mesi prima dell'assessment è abbastanza omogenea. Emerge, tuttavia, una maggiore percezione dello stress nel gruppo dei casi rispetto al gruppo dei controlli e questo dato è in linea con la letteratura che riporta come i pazienti affetti da psicosi sembrano percepire le avversità quotidiane come maggiormente stressanti rispetto ai controlli sani (Mylin-Germeys e van Os, 2007).

Nel campione preso in esame è stata rilevata una maggiore frequenza nell'uso di cannabis nel gruppo dei casi rispetto al gruppo dei controlli e questo risultato è in linea con i dati di letteratura che riportano come i pazienti al primo episodio psicotico presentino un consumo più elevato di cannabis, in termini di frequenza, rispetto ai controlli sani (Di Forti et al, 2009).

I pazienti psicotici presentano una maggiore tendenza al fumo di sigaretta rispetto ai controlli sani. L'associazione tra la schizofrenia e l'abuso o dipendenza da nicotina è stato ampiamente riconosciuto in letteratura (De Leon e Diaz, 2005) ed è stato dimostrato come la nicotina sia un potente attivatore dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Roheleder and Kiscbaum, 2006).

Vista l'eseguita del campione, tuttavia, non è stato possibile riportare analisi di correlazione statisticamente significative, dunque non è stato possibile indagare la relazione esistente tra i livelli di cortisolo e l'esposizione ad eventi stressanti, la percezione dello stress, l'uso di cannabis e la gravità della sintomatologia psicotica.

Il progetto di ricerca oggetto del dottorato è a tutt'oggi in corso e sarà necessario ampliare il campione per ottenere dei risultati statisticamente significativi. I risultati fin'ora ottenuti suggeriscono, così come ipotizzato, che i pazienti al primo episodio psicotico presentano una storia personale più ricca di eventi traumatici in epoca infantile, una maggiore sensibilità agli eventi stressanti, e una risposta del cortisolo al risveglio smussata.

Bibliografia

Aas M., Dazzan P., Fisher HL., Morgan C., Morgan K., Reichenberg A., et al. 2011. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2011, 129:12–19.

Aas M., Dazzan P., Mondelli, Voulopoulou T., Reichenberg A., DiForti M., Fisher HL., Handley R., Hepgul N., Marques T., Miorelli A., Taylor H., Russo M., Wiffen B., Papadopoulos A., Aitchison KJ., Morgan C., Murray RM., Pariante CM. 2011. Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine.* 2011, Vol. 41, 3:463–476.

Abercrombie ED., Keefe KA., DiFrischia DS., Zigmond MJ. 1989. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem.* 1989, 52:1655–1658.

Adler CM., Elman I., Weisenfeld N., Kestler L., Pickar D., Breier A. 2000. Effects of acute metabolic stress on striatal dopamine release in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology.* 2000, 22:545–550.

Afifi TO., Boman J., Fleisher W., Sareen J. 2009. The relationship between child abuse, parental divorce, and lifetime mental disorders and suicidality in a nationally representative adult sample. *Child Abuse Negl.* 2009, 33:139–147.

Afifi TO., Enns MW., Cox BJ., Asmundson GJ., Stein MB., Sareen J. 2008. Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences. *Am J Public Health.* 2008, 98:946–952.

Agid O., Seeman P., Kapur S. 2006. The “delayed onset” of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci.* 2006, 31: 93–100.

Aleman S., Arias B., Aguilera M., Villa H., Moya J., Ibáñez MI., et al. 2011. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry.* 2011, 199:38–42.

Alvarez MJ., Roura P., Osés A., Foguet Q., Solà J., Arrufat FX. 2011. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2011, 199:156–161.

Archer T. 1982. Serotonin and fear retention in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1982, 96: 491–516.

- Arseneault L., Cannon M., Fisher HL., Polanczyk G., Moffitt TE., Caspi A. 2011.** Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*. 2011, 168:65–72.
- Barkus EJ., Stirling J., Hopkins RS., Lewis S. 2006.** Cannabis induced psychosis like experiences are associated with high schyzotipy. *Psychopathology*. 2006, 39:175-178.
- Bebbington P., Jonas S., Kuipers E., King M., Cooper C., Brugha T., et al. 2011.** Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *Br J Psychiatry*. 2011, 199:29–37.
- Bebbington P., Nayani T. 1995.** The Psychosis Screening Questionnaire . *Int J Methods Psychiatr Res*. 1995, 5:11-19.
- Bebbington P., Wilkins S., Jones P., Foerster A., Murray R., Toone B., Lewis S. 1993.** Life events and psychosis, initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*. 1993, 162:72-79.
- Bebbington PE., Bhugra D., Bhugra T., Singleton N., Farrel M., Jenkins R., et al. 2004.** Psychosis, victimization and childhood disadvantage: Evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *British Journal of Psychiatry*. 2004, 185:220-226.
- Beehdolf A., Thompson A., Nelson B., Cotton S., Simmons MB., Amminger GP., et al. 2010.** Exsperience of trauma conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010, 121(5):377-384.
- Beighley PS., Brown GR., Thompson JW. 1992.** DSM-III-R brief reactive psychosis among Air Force recruits. *Clinical Psychiatry*. 1992, 53:283–288.
- Bendall S., Jackson J., Hulbert CA., McGorry P. 2008.** Childhood Trauma and Psychotic Disorders: a Systematic, Critical Review of the Evidence. *Schizophr Bull May*. 2008, 34(3):568–579.
- Benjamin J., Osher Y., Kotler M., et al. 2000.** Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5- HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry*. 2000, 5:96-100.
- Bhagwagar Z., Hafizi S., Cowen P. 2005.** Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*. 2005, 1-4.
- Bhatnagar S., Dallman M. 1998.** Neuroanatomical basis for facilitation of hypothalamic-pituitaryadrenal responses to a novel stressor after chronic stress. *Neuroscience*. 1998, 84: 1025-39.
- Bhui K., Abdi A., Abdi M., Pereira S., Dualeh M., Robertson D., et al. 2003.** Traumatic events, migration characteristics and psychiatricsymptoms among Somali

refugees: Preliminary communication. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*. 2003, 38:35-43.

Bifulco A., Bernazzani P., Moran PM., Jacobs C. 2005. The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA-Q): validation in community series. *Br J Clin Psychol*. 2005, 44:563-581.

Boog G. 2004. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004, 114:130–136.

Bordeau I., Celine B., Noel B., et al. 2002. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87:1949-54.

Breier A., Davis OR., Buchanan RW., Moricle LA., Munson RC. 1993. Effects of metabolic perturbation on plasma homovanillic acid in schizophrenia. Relationship to prefrontal cortex volume. *Arch Gen Psychiatry*. 1993, 50:541–550.

Bremner JD., Randall P., Vermetten E., et al. 1997. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in post-traumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse-a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997, 41: 23-32.

Brezo J., Paris J., Vitaro F., Hébert M., Tremblay RE., Turecki G. 2008. Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse. *Br J Psychiatry*. 2008, 193:134–139.

Brodsky BS., Stanley B. 2001. Developmental effects on suicidal behavior: the role of abuse in childhood. *Clin Neurosci Res*. 2001, 1:331–336.

Brown G., Birley J. 1968. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *Journal of Health and Social Behavior*. 1968, 9:203–214.

Brown GW., Harris TO., Peto J. 1973. Life events and psychiatric disorders II: the nature of the causal link. *Psychological Medicine*. 1973, 3:159-176.

Brugha TS., Cragg D. 1990. The list of threatening experiences: the reliability and validity of a brief live events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand*. 1990, 82:77-81.

Brunelin J., D'Amato T., van Os J., Cochet A., Suaud-Chagny MF., Saoud M. 2008. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophr Res*. 2008, 100:206-211.

Brunelin J., D'Amato T., van Os J., Dalery J., Suaud-Chagny MF., Saoud M. 2007. Serotonergic response to stress: a protective factor against abnormal dopaminergic reactivity in schizophrenia? . *Eur Psychiatry*. 2007, 22:362–364.

- Buckley PF., Mahadik S., Pillai A., Terry Jr A. 2007.** Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007, 94:1–11.
- Butts KA., Phillips AG. 2013.** Glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex regulate dopamine efflux to stress via descending glutamatergic feedback to the ventral tegmental area. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013.
- Cabib S., Puglisi S. 1996.** Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology.* 1996, 128:331-42.
- Cannon TD., Cadenhead K., Cornblatt B., Woods SW., Addington J., Walker E., et al. 2008.** Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry.* 2008, 65(1):28–37.
- Cannon WB. 1940.** The Adrenal Medulla. *Bull N Y Acad Med.* 1940, 16:3-13.
- Cannon WB. 1939.** The Argument for Chemical Mediation of Nerve Impulses. *Science.* 1939, 90:521-527.
- Canton G., Fraccon IG. 1985.** Life events and schizophrenia: A replication. *Acta Psychiatrica Scandanavica.* 1985, 71:211–216.
- Cantor-Graae E., Selten J. 2005.** Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry.* 2005, 162:12–24.
- Cash SJ., Bridge JA. 2009.** Epidemiology of youth suicide and suicidal behavior. *Curr Opin Pediatr.* 2009, 21:613–619.
- Chaven BS., Kulhara P. 1988.** A clinical study of reactive psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1988, 78:712–715.
- Chen ZY., Patel PD., Sant G., et al. 2004.** Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.* 2004, 24:4401–44.
- Choen S., Williamson G. 1988.** Perceived Stress in a probability sample of the United States. [book auth.] Oskamp S. (Eds) Spacapam S. *The Social Psychology.* Newbury Park, CA : Sage, 1988.
- Chrousos GP., Gold PW. 1998.** A healthy body in a healthy mind – and viceversa – the damaging power of “uncontrollable stress”. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83:1842-5.
- Chung RK., Langeluddecke P., Tennant C. 1986.** Threatening life events in the onset of schizophrenia, schizophreniform psychosis and hypomania. *British Journal of Psychiatry.* 1986, 148:680–685.

Ciampi L. 1988. *The psyche and schizophrenia. The bond between affect and logic.* Cambridge, Mass : Harvard University Press, 1988.

Cleare AJ. 2003. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev.* 2003, 24:236-252.

Clementz BA., Grove WM., Katsanis J., Iacono WG. 1991. Psychometric detection of schizotypy: perceptual aberration and physical anhedonia in relatives of schizophrenics. *J Abnorm Psychol.* 1991, 100:607–612.

Cohrs S., Roher C., Jordan W., Meier A., Huether G., Wuttke W., Ruther E., Rodenbeck A. 2006. The atypical olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2006, 185:11-18.

Collip D., Myin-Germeys I., Van Os J. 2008. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? . *Schizophr Bull.* 2008, 34:220–225.

Collip D., N. A. Nicolson NA., Lardinois M., Lataster T., Van Os J., Myin-Germeys I. 2011. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychological Medicine.* 2011, 41(11):2305-2315.

Corcoran C., Walker E., Huot R., Nittal V., Tessner K., Kestler L., et al. 2003. The stress cascade and schizophrenia: Etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin.* 2003, 29:671-692.

Corcoran CM., Smith C., McLaughlin D., Auther A., Malaspina D., Cornblatt B. 2012. HPA axis function and symptoms in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2012, 135:170–174.

Cutajar MC., Mullen PE., Ogloff JR., Thomas SD., Wells DL., Spataro J. 2010. Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse Negl.* 2010, 34:813–822.

Czyrck A., Makowiak M., Chocyk A., Fijal K., Wedzony K. 2003. Role of glucocorticoids in the regulation of dopaminergic neurotransmission. *Pl J Pharmacology.* 2003, 55(6):667-74.

D’Souza DC., Gil RB., Zuzarte E., MacDougall LM., Donahue L. 2006. Gamma-aminobutyrric acid-serotonin interactions in healthy men: implications for network models of psychosis dissociation. *Biol Psychiatry.* 2006, 59(2):128-137.

Dalman MF., Scribner KS., Paecoraro N. 2004. Chronic stress induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. *Ann NY Acc Sci.* 2004, 1018:141-50.

- Darves-Bornoz J., Lemperiere T., Degiovanni A., Gaillard P. 1995.** Sexual victimization in women with schizophrenia and bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1995, 30:78–84.
- Davidson RJ., Pizzagalli D., Nitschke JB., Putnam K. 2002.** Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol.* 2002, 53:545-574.
- Day R., Nielsen JA., Korten A., Ernberg G., Dube KC., Gebhart J., et al. 1987.** Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: A cross-national study from the World Health Organisation. *Culture, Medicine and Psychiatry.* 1987, 11:123-205.
- De Bellis MD., Chrousos GP., Dorn LD., et al. 1994.** Hypothalamic- pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 78:249–255.
- De Leon J., Diaz FJ. 2005.** A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res.* 2005, 76:135-157.
- Deicken RF., Pegues MP., Anzalone S., Feiwell R., Soher B. 2003.** Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *AM J Psychiatry.* 2003, 160:873-882.
- Di Forti M., Morgan C., Dazzan P., Pariante C., Mondelli V., Reis Marques T., Handley R., Luzzi S., Russo M., Paparelli A., Butt A., Stilo SA., Wiffen B., Powell J., Murray RM. 2009.** High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry.* 2009, 195:488-491.
- Di S., Malcher-Lopes R., Halmos KC., Tasker JG. 2003.** Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci.* 2003, 23:4850-4857.
- Dickerson SS., Kemeny ME. 2004.** Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull.* 2004, 130:355–391.
- Dill DL., Chu JA., Grob MC., Eisen SV. 1991.** The reliability of abuse history reports: a comparison of two inquiry formats. *Compr Psychiatry.* 1991, 32:166–169.
- Drabant EM., Hariri AR., Meyer-Lindenberg A., et al. 2006.** CatecholO-methyltransferase Val158Met genotype an neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2006, 63:1396–1406.
- Edwards E., Harkins K., Wright G., et al. 1990.** Effects of bilateral adrenalectomy on the induction of learned helplessness behavior. *Neuropsychopharmacology.* 1990, 3:109-14.

- Egerton A., Mehta MA., Montgomery AJ., Lappin JM., Howes OD., Reeves SJ., et al. 2009.** The dopaminergic basis of human behaviors: a review of molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009, 33:1109–1132.
- Eisen ML., Goodman GS. 1998.** Trauma, memory and Suggestibility in children. *Development and Psychopathology.* 1998, 10:717-738.
- Engler D., Redei E., Kola I. 1999.** The corticotropin-release inhibitory factor hypothesis: a review for the evidence for the existence of inhibitory as well as stimulatory hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion and biosynthesis. *Endocrine Rev.* 1999, 20:460-500.
- Enoch MA., Xu K., Ferro E., Harris CR., Goldman D. 2003.** Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol- O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet.* 2003, 13:33–41.
- Evans E., Hawton K., Rodham K. 2004.** Factors associated with suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. *Clin Psychol Rev.* 2004, 24:957–979.
- Famularo R., Kinscherff R., Fenton T. 1992.** Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992, 31:863.
- Fanselow MS. 2000.** Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res.* 2000, 110:73-81.
- Felmingham K., et al. 2009.** Duration of post-traumatic stress disorder predicts hippocampal grey matter loss. *Neuroreport.* 2009, 20:1402-6.
- Fergusson DM., Boden JM., Horwood LJ. 2008.** Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse Negl.* 2008, 32:607–619.
- Finlay JM., Zigmond MJ. 1997.** The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochem Res.* 1997, 22:1387–1394.
- Fisher H., Morgan C., Dazzan P., Craig TK., Morgan K., Hutchinson G., et al. 2009.** Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009, 194:319–325.
- Fisher HL., Jones PB., Fearon P., Craig TK., Dazzan P., Morgan K., Hutchinson G., Doody GA., McGuffin P., Leff J., Murray RM., Morganc. 2010.** The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychological Medicine.* 2010, pp.1-12.
- Fredrickson BL., Joiner T. 2002.** Positive emotions trigger upward spirals toward emotional well-being. *Psychol Sci.* 2002, 13(2):172-175.

- Frodl T., O’Keane V. 2012.** How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*. 2012.
- Gallagher P., Watson S., Smith MS., Young AH., Ferrier IN. 2007.** Plasma cortisol/dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2007, 90:258-265.
- Galletly C., Van Hooff M., McFarlane A. 2011.** Psychotic symptoms in young adults exposed to childhood trauma--a 20 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2011, 127:76–82.
- Garner B., Berger GE., Nicolo JP., Mackinnon A., Wood SJ., Pariante CM., et al. 2009.** Pituitary volume and early treatment response in drug-naïve first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*. 2009, 113:65-71.
- Garner B., Chanen AM., Phillips L., Velakoulis D., Wood SJ., Jackson HJ., Pantelis C., McGorry PD. 2007.** Pituitary volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2007, 156:257-61.
- Garner B., Pariante CM., Wood SJ., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B., et al. 2005.** Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Biological Psychiatry*. 2005, 58:427-423.
- Garner B., Phassouliotis C., Phillips LJ., Markulev C., Butselaar F., Bendall S., Yun Y., McGorry PD. 2011.** Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*. 2011, 45:249-255.
- Geuze E., Vermetten E., Bremner JD. 2005.** MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2005, 10:160–18.
- Giordano R., Grottoli S., Brossa P., et al. 2003.** Alprazolam (a benzodiazepine activating GABA receptor) reduces the neuroendocrine responses to insulin-induced hypoglycaemia in humans. *Clin Endocrinol*. 2003, 59:314-20.
- Glaser JP., Van Os J., Portegijs PJ., Myin-Germeys I. 2006.** Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res*. 2006, 61:229–236.
- Goyal RO., Sagar R., Ammini AC., Khurana ML., Alias AG. 2004.** Negative correlation between negative symptoms of schizophrenia and testosterone levels. *Ann NY Acad Sci*. 2004, 1032:291-94.
- Gresch PJ., Sved AF., Zigmond MJ., Finlay JM. 1995.** Local influence of endogenous norepinephrine on extracellular dopamine in rat medial prefrontal cortex. *J Neurochem*. 1995, 65:111–116.

Gruen R., Baron M. 1984. Stressful life events and schizophrenia: Relation to illness onset and family history. *Neuropsychobiology*. 1984, 12:206–208.

Habets P., Collip D., Myin-Germeys I., Gronenschild E., Van Bronswijk S., Hofman P., Lataster T., Lardinois M., Nicolson NA., Van Os J. and Marcelis M. for G.R.O.U.P. 2012. Pituitary volume, stress reactivity and genetic risk for psychotic disorder. *Psychological Medicine*. 2012, Vol. 42, 7:1523-1533.

Herman JP. 1999. Neurocircuit control of the Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis during stress. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 1999, 6:3-9.

Herman JP., Dolgas CM., Carlson SC. 1998. Ventral subiculum co-ordinates situation-specific neuroendocrine and behavioral stress responses. *Neurosci*. 1998, 86:449-59.

Holsboer F., Barden N. 1996. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Rev*. 1996, 17:187-205.

Houston JE., Murphy J., Shevlin M., Adamson G. 2011. Cannabis use and psychosis: re-visiting the role of childhood trauma. *Psychol Med*. 2011, 41:2339–2348.

Howes OD., McDonald C., Cannon M., Arseneault L., Boydell J., Murray RM. 2004. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004, 7:suppl1S7–S13.

Hoy K., Barrett S., Shannon C., Campbell C., Watson D., Rushe T., Shevlin M., Feng B., Cooper C., Mulholland C. 2011. Childhood Trauma and Hippocampal and Amygdalar Volumes in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. 2011, 38(6): 1162–1169.

Husum H., Mathe AA. 2002. Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes. *Neuropsychopharmacology*. 2002, 27:756-64.

Hutchinson G., Haasen C. 2004. Migration and schizophrenia: The challenges for European psychiatry and implications for the future. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2004, 39:350–357.

Ilssa G., Wilson C., Terry Jr A., Pillai A. 2010. An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: Data from human postmortem and animal studies. *Neurobiology of Disease* . 2010, 39:327-333.

Janssen I., Krabbendam L., Bak M., Hanssen M., Vollebergh W., De Graaf R., et al. 2004. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand*. 2004, 109:38–45.

Jaracz J. 2008. The anatomy of depression in light of evidence from neuroimaging studies. *Psychiatr Pol*. 2008, 42:875-88.

- Jedema HP., Grace AA. 2003.** Chronic exposure to cold stress alters electrophysiological properties of locus coeruleus neurons recorded in vitro. *Neuropsychopharmacology*. 2003, 28:63-72.
- Johns LC., Cannon M., Singleton N., et al. 2004.** Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry*. 2004, 185:298–305.
- Jonas S., Bebbington P., McManus S., Meltzer H., Jenkins R., Kuipers E., et al. 2011.** Sexual abuse and psychiatric disorder in England: results from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Psychol Med*. 2011, 41:709–719.
- Jones SR., Fernyhough C. 2007.** A new look at the neural diathesis– stress model of schizophrenia: the primacy of social-evaluative and uncontrollable situations. *Schizophr Bull*. 2007, 33:1171–1177.
- Jovev M., Garner B., Phillips L., Velakoulis D., Wood SJ., Jackson HJ., Pantelis C., McGorry PD., Chanen AM. 2008.** An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2008, 162:273-7.
- Kageyama K., Li C., Vale WW. 2003.** Corticotropin-releasing factor receptor type 2 messenger ribonucleic acid in rat pituitary: localization and regulation by immune challenge, restraint stress, and glucocorticoids. *Endocrinology*. 2003, 144:1524-32.
- Kain ZN., Zimolo Z., Heninger G. 1999.** Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84:2438-4.
- Katsanis J., Iacono WG., Beiser M. 1990.** Anhedonia and perceptual aberration in first-episode psychotic patients and their relatives. *J Abnorm Psychol*. 1990, 99:202–206.
- Kay SR., Fiszbein A., Opler LA. 1987.** The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987, 13:261.
- Kelleher I., Harley M., Lynch F., Arseneault L., Fitzpatrick C., Cannon M. 2008.** Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *The British Journal of Psychiatry*. 2008, 193:378-382.
- Keller J., Flores B., Gomez RG., Solvason HB., Kenna H. 2006.** Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2006, 60:839:257-81.
- Kessler RC. 1994.** The National Comorbidity Survey of the United States. *Int Rev Psychiatry*. 1994, 6:365–376.
- King D., Zigmond MJ., Finlay JM. 1997.** Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*. 1997, 77:141–153.

- Konings M., Stefanis N., Kuepper R., De Graaf R., Ten Have M., Van Os J., et al. 2012.** Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol Med.* 2012, 42:149–159.
- Krishnan V., Han MH., Graham DL., et al. 2007.** Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 2007, 131:391–404.
- Lardinois M., Lataster T., Mengelers R., Van Os J., Myin-Germeys I. 2011.** Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2011, 123:28–35.
- Lataster T., Van Os J., Drukker M., Henquet C., Feron F., Gunther N., et al. 2006.** Childhood victimisation and developmental expression of non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences: victimisation and non-clinical psychotic experiences. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006, 41:423–428.
- Lazarus RS. 1993.** From psychological stress to the emotions: a history of changing out-looks. *Ann Rev Psychol.* 1993, 44:1–21.
- Lazarus RS., Folkman S. 1984.** *Stress, appraisal and coping.* New York : Springer, 1984.
- MacMaster F., El-Sheikh R., Upadhyaya AR., Nutche J. 2007.** Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episode schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research.* 2007, 92:207–210.
- Malzacher M., Merz J., Ebonther D. 1981.** Entscheidende lebenssereignisse im vorfeld akuter schizophrener episoden. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 1981, 230:227–242.
- Mann K., Rossbach W., Muller MJ., Muller-Siecheneder F., Pott T., Linde I., Dittman RW., Hiemke C. 2006.** Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psyconeuroendocrinology.* 2006, 31:246–264.
- Marinelli M., Rudick CN., Hu XT., White FJ. 2006.** Excitability of dopamine neurons: modulation and physiological consequences. *Neurol Disord Drug Targets.* 2006, 5(1):29–97.
- Markianos M., Hatzimanolis J., Lykouras L. 1999.** Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999, 9:533–536.
- Markus CR., Olivier B., Haan EH. 2002.** Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002, 75:227–237.

Mason O., Startup M., Halpin S., Schall U., Conrad A., Carr V. 2004. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophr Res.* 2004, 71:227–237.

Mathew RJ., Ho BT., Kralik P., et al. 1980. Catechol-O-methyltransferase and catecholamines in anxiety and relaxation. *Psychiatry Res.* 1980, 3:85–91.

Maxwell ME. 1992. *Family Interview for Genetic Studies (FIGS): Manual For FIGS. Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health. Bethesda, MD.* 1992.

Maynard TM., et al. 2001. Neural development, cell-cell signalling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2001, 27:457-476.

Mazure CM., Quinlan DM., Bowers MB. 1997. Recent life stressors and biological markers in newly admitted psychotic patients. *Biological Psychiatry.* 1997, 41:865–870.

McCrory E., De Brito SA., Viding E. 2010. Research Review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010, 51:1079–1095.

McEwen BS. 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998, 338:171-9.

McEwen BS. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002, 23:921-39.

McEwen BS. 2003. Stress and neuroendocrine function. Individual differences and mechanism leading to disease . [book auth.] Rothschild AJ. Wolkowitz OM. *Psychoneuroendocrinology. The scientific basis of clinical practice.* Washington, DC : Am Psychiatric Publ Inc, 2003.

McEwen BS. 1995. Stressful experience, brain and emotions: developmental, genetic, and hormonal influences. [book auth.] Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences.* Cambridge Massachusetts : MIT Press, 1995.

McEwen BS. 2002. The neurobiology and neuroendocrinology of stress: implications for post-traumatic stress disorder from basic science perspective. *Psych Clin North Am.* 2002, 25(2):469-494.

McEwen BS., Angulo J., Cameron H., et al. 1992. Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection versus degeneration. *Biol Psychiatry.* 1992, 31:177-99.

McEwen BS., De Kloet ER., Rostene W. 1986. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev.* 1986, 66:1121-1188.

McGowan P., et al. 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with Childhood Abuse. *Nature Neuroscience.* 2009, 12:342-347.

- Michaux WW., Gansereit KH., McCabe OL., Kurland AA. 1967.** Psychopathology and measurement of environmental stress. *Community Mental Health Journal*. 1967, 3:358–372.
- Miller P., Lawrie SM., Hodges A., Clafferty R., Cosway R., Johnstone EC.,. 2001.** Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001, 36:338-342.
- Modai I., Sirota P., Cygielman G., Wijsenbeek H. 1980.** Conversive hallucinations. *J Nerv Ment Dis*. 1980, 168:564–565.
- Modinos G., Aleman A., Ormel J. 2009.** Cortisol Levels in Childhood and Psychosis Risk in late Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009, 48(7):765-766.
- Mondelli V., Cattaneo A., Belvederi Murri M., Di Forti M., Handley R., Hepgul N., et al. 2011.** Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry*. 2011, 72:1677-1684.
- Mondelli V., Dazzan P., Hepgul N., Di Forti M., Aas M., D’Albenzio A., Di Nicola M., Handley R., Marques TR., Morgan C., Navari S., Taylor H., Papadopolulos A., Aitchison KJ., Murray RM. 2010.** Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*. 2010, 116(2-3):234-242.
- Mondelli V., Dazzan P., Gabilondo A., Tournikioti K., Walshe M., Marshall N., et al. 2008.** Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008, 33:1004-10012.
- Mondelli V., Pariante C., Navari S., Aas M., D’Albenzio A., Di Forti M., Handley R., Hepgul N., Marques TR., Taylor H., Papadopolulos A., Aitchison KJ., Murray RM., Dazzan P. 2010.** Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2010, 119:75-78.
- Moore H., Rose HJ., Grace AA. 2001.** Chronic cold stress reduces the spontaneous activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology*. 2001, 24:410-19.
- Moore TH., Zammit S., Lingford-Hughes A., et al. 2007.** Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007, 370:319–328.
- Morgan C., Fisher H. 2007.** Environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophr Bull*. 2007, 33:3–10.

- Muck-Seler D., Pivac N., Mustapic M., Cernevic Z., Jakovlievic M., Sagud M. 2004.** Psychiatry Res. *Psychiatry Res.* 2004, 127(3):217-26.
- Murri MB., Pariante CM., Dazzan P., Hepgul N., Papadopoulos AJ., Zunszain P., Di Forti M., Murray RM., Mondelli V. 2012.** Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2012, 37(5):629-644.
- Myin-Germeys I., Delespaul PA., Van Os J. 2005.** Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychological Medicine.* 2005, 35:733-741.
- Myin-Germeys I., Marcelis M., Krabbendam L., Delespaul P., Van Os J. 2005.** Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biol Psychiatry.* 2005, 58:105–110.
- Myin-Germeys I., Van Os J. 2007.** Stress reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev.* 2007, 27:409-424.
- Myin-Germeys I., Van Os J., Schwartz JE., Atone AA., Delespaul PA. 2001.** Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry.* 2001, 58:1137-114.
- Myint AM. 2009 .** Blood and CSF kynurenines and their clinical implications in major depressive disorders. *Psychiatria Danubina.* 2009 , Vol. 21, S2-S166.
- Nettelbladt P., Svensson C., Serin U. 1996.** Background factors in patients with schizoaffective disorder as compared with patients with diabetes and healthy individuals. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc.* 1996, 246:213–218.
- Nuechterlein KH. 1987.** Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. [book auth.] Gattaz WF., Janzarik W. Hafner H. *Search for the causes of Schizophrenia.* Heidelberg : Springer, 1987.
- Nuechterlein KH., Dawson ME. 1984.** A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin.* 1984, 10:300-312.
- O’Brien JT., Llyod A., McKeith I., Ghoklar QA., Ferrier N. 2004.** A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am F Psychiatry.* 2004, 161(11):2081-2090.
- Oorschot M., Kwapil T., Delespaul P., Myin-Germeys I. 2009.** Momentary assessment research in psychosis. *Psychol Assess.* 2009, 21:498–505.
- Oswald LM., McCaul M., Choi L., Yang X., Wand G. 2004.** Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2004, 55:102–105.
- Pacák K., Palkovits M. 2001.** Stressor specificity of central neuroendocrine responses implications for stress-related disorders. *Endocrine Rev.* 2001, 22:502-48.

- Pariante CM. 2008.** Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *J Psychopharmacol.* 2008, 22:76–81.
- Pariante CM., Dasnese A. 2008.** Basi neuroendocrine dei disturbi dello spettro dell'umore. [book auth.] Tundo A. Cassano GN. *Lo Spettro dell'umore. Psicopatologia e Clinica.* Milano : Elsevier, 2008.
- Pariante CM., Dazzan P., Dasnese A., Morgan K., Brudaglio F., Morgan C., et al. 2005.** Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the Aesop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30:1923-31.
- Pariante CM., Lightman SL. 2008.** The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008, 31:464-468.
- Pariante CM., Mondelli V. 2006.** Neuro-endocrinologia. [book auth.] Rossi A. *Psichiatria e Neuroscienze, Trattato italiano di psichiatria, Terza edizione, Volume V.* Milano : Masson, 2006.
- Pariante CM., Vassilopoulou K., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B., Wood SJ., et al. 2004.** Pituitary volume in psychosis. *The British Journal of Psychiatry.* 2004, 185:5-10.
- Perlman WR., Webster MJ., Kleinman JE., Weickert CS. 2004.** Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biol Psychiatry.* 2004, 56:844–852.
- Phillips LJ., Francey SM., Edwards J., McMurray N. 2007.** Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review.* 2007, 27:307–317.
- Phillips LJ., McGorry PD., Garner B., Thompson KN., Pantelis C., Wood SJ., et al. 2006.** Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the development of psychotic disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2006, 40:725-741.
- Piazza PV., Barrot M., Rouge-Pont F., Marinelli M., Maccari S. 1996.** Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci, USA .* 1996, 93(26):15445-50S.
- Pine DS., Cohen JA. 2002.** Trauma in children and adolescents: risk and treatment of psychiatry sequelae. *Biological Psychiatry.* 2002, 51:519-531.
- Pozzi F. 2002.** Stress, regolazione neuroendocrina e farmaci antidepressivi. *Psichiatria e Psicoterapia Analitica.* 2002, 21:1-9.
- Pozzi F., Frajese G. 2004.** Regolazione neuroendocrina dello stress, recent acquisizioni. *Noos.* 2004, 143-154.

- Pozzi F., Troisi A., Cerilli M., et al. 2003.** Serum cholesterol and impulsivity in a large sample of healthy young men. *Psychiatric Res.* 2003, 120: 239-45.
- Prewitt CMF., Herman JP. 1998.** Anatomical interactions between the central amygdaloid nucleus and the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat: a dual tract-tracing analysis. *J Chem Neuroanat.* 1998, 15:173-85.
- Pruessner JC., Champagne F., Meaney MJ., Dagher A. 2004.** Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C] raclopride. *J Neurosci.* 2004, 24:2825–2831.
- Prussner M., Vracotas N., Ridha J., Prussner JC., Malla AK. 2013.** Blunted cortisol awakening response in men with first episode psychosis: Relationship to parental bonding. *Psychoneuroendocrinology.* 2013, Vol. 38, 2:229-240.
- Read J., Van Os J., Morrison AP., Ross CA. 2005.** Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand.* 2005, 112:330–350.
- Reul JM., De Kloet ER. 1986.** Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem.* 1986, 24:269–272.
- Reul JM., De Kloet ER. 1985.** Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* 1985, 117:2505-2511.
- Reuter M., Hennig J. 2005.** Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport.* 2005, 16:1135–1138.
- Rey JM., Martin A., Krabman P. 2004.** Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *F Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004, 43(10):1194- 205.
- Ristner M., Gibel A., Maayan R., Ratner Y., Ram E. 2005.** Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30(10):1013-1922.
- Ristner M., Maayan R., Gibel A., Strous RD., Modai I., Weizman A. 2004.** Elevation of Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2004, 14(4):267-273.
- Ristner M., Strous R. 2010.** Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: A multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA. *Journal of Psychiatry Research.* 2010, 44:75-80.

- Ritter S., Watts AG., Dinh TT., Sanchez-Watts G., Pedrow C. 2003.** Immunotoxin lesion of hypothalamically projecting norepinephrine and epinephrine neurons differentially affects circadian and stressor-stimulated corticosterone secretion. *Endocrinology*. 2003, 144:1357-67.
- Roberts AD., Wessely S., Chalder T., Papadopoulos A., Cleare AJ. 2004.** Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*. 2004, 184:136-141.
- Rohleder N., Kirschbaum C. 2006.** The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol*. 2006, 59:236-243.
- Rosmond R., Dallman MF., Bjorntorp P. 1998.** Stress-related cortisol secretion in men: relations with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83:1853-9.
- Rubino IA., Nanni RC., Pozzi DM., Siracusano A. 2009.** Early adverse experiences in schizophrenia and unipolar depression. *J Nerv Ment Dis*. 2009, 197:65–68.
- Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Klosterkotter J. 2003.** Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2003, 36:S162–S167.
- Ryan MC., Sharifi N., Condren R., Thakore JH. 2004.** Evidence of basal pituitary-adrenal over activity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2004, 29(8):1065-70.
- Sapolsky RM. 2003.** Stress and plasticità in the limbic system. *Neurochem Res*. 2003, 28(11):1065-70.
- Sapolsky RM., Krey LC., McEwens BS. 1986.** The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*. 1986, 7:284-301.
- Sapolsky RM., Romero LM., Munck AU. 2000.** How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev*. 2000, 21: 55-89.
- Schürhoff F., Laguerre A., Fisher H., Etain B., Méary A., Soussy C., et al. 2009.** Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia but not bipolar pedigrees. *Psychol Med*. 2009, 39:365–370.
- Schwartz CC., Myers JK. 1977.** Life events and schizophrenia.II: Impact of life events on symptom configuration. *Archives of General Psychiatry*. 1977, 34:1242–1245.
- Selten JP., Cantor-Graae E. 2007.** Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry Suppl*. 2007, 51:S9–S12.
- Selten JP., Cantor-Graae E. 2005.** Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry*. 2005, 187:101–102.

- Selye H. 1950.** Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J.* 1950, 1:1383-1392.
- Selye H. 1937.** The Significance of the Adrenals for Adaptation . *Science* . 1937, 85:247-248.
- Selye H., Fortier C. 1950.** Adaptive reaction to stress . *Psychosom Med.* 1950, 12:149-157.
- Shannon C., Douse K., McCusker C., Feeney L., Barrett S., Mulholland C. 2011.** The Association Between Childhood Trauma and Memory Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2011, Vol. 37, 3:531-537.
- Sheline YL., Wang PW., Gado MH., Csernansky JG., Vannier MW. 1996.** Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996, 93:3908-3913.
- Shevlin M., Houston JE., Dorahy MJ., Adamson G. 2008.** Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull.* 2008, 34:193–199.
- Sideli L., Mulè A., La Barbera D., Murray RM. 2012 .** Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? *Psychiatry Investig.* 2012 , 9(2):87-99.
- Singleton N., Bumpstead R., O'Brien M., Lee A., Meltzer H. 2001.** Psychiatric morbidity among adults living in private households. *Int Rev Psychiatry.* 2001, 15:65–73.
- Slifstein M., Kolachana B., Simpson EH., et al. 2008.** COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [(11)C]NNC112 and PET. *Mol Psychiatry.* 2008, 13:821–827.
- Smolka MN., Schumann G., Wrase J., et al. 2005.** Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2005, 25:836–842.
- Sofroniew MV., Howe CL., Mobley WC. 2001.** Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci.* 2001, 24:1217–1281.
- Soliman A., O'Driscoll GA., Pruessner J., Holahan ALV., Boileau I., Gagnon D., et al. 2007.** Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: a [11C]raclopride PET Study. *Neuropsychopharmacology.* 2007, 33:2033–2041.
- Spataro J., Mullen PE., Burgess PM., Wells DL., Moss SA. 2004.** Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *Br J Psychiatry.* 2004, 184:416–421.

Spauwen J., Krabbendam L., Lieb R., Wittchen HU., Van Os J. 2006. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry.* 2006, 188:527–533.

Spauwen J., Krabbendam L., Lieb R., Wittchen HU., Van Os J. 2006. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry.* 2006, 188:527–533.

Squire LR., Knowlton BJ. 2000. The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. [book auth.] Gazzaniga MS. *The New Cognitive Neurosciences.* Cambridge, MA : MIT Press, 2000.

Steen NE., Methlie P., Lorentzen S., Hope S., Barrett EA., Larsson S., Mork E., Almås B., Løvås K., Agartz I., Melle I., Berg JP., Andreassen OA. 2011. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability. *J Clin Psychiatry.* 2011, 72(11):1515-21.

Steen RG., Mull C., McClure R., Hamer RM., Lieberman JA. 2006. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006, 188:510-8.

Stefanis NC., Henquet C., Avramopoulos D., et al. 2007. COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychol Med.* 2007, 37:1651–1656.

Stein JA., Goldring JM., Siegel JM., Burnam MA., Sorrenson SB. 1988. Long-term psychological sequelae of child sexual abuse. The Los Angeles Epidemiologic Catchment Area study. [book auth.] Powell GJ. Wyatt GE. *Lasting Effects of Child Sexual Abuse.* Newbury Park, CA : Sage Publications, 1988.

Stein MB., Fallin MD., Schork NJ., Gelernter J. 2005. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30:2092–2102.

Steinberg H., Durrell J. 1968. A stressful social situation as a precipitant of schizophrenic symptoms: An epidemiological study. *British Journal of Psychiatry.* 1968, 114:1097–1105.

Steinberg L., Avenevoli S. 2000. The role of context in the development of psychopathology. A conceptual framework and some speculative propositions. *Child Development.* 2000, 71:66-74.

Sterling P., Eyer J. 1988. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. [book auth.] Reason J. Fisher S. *Handbook of life stress, cognition and health.* New York : Wiley, 1988.

Strauss JS., Carpenter Jr WT. 1981. *Schizophrenia.* New York, NY : Plenum, 1981.

Sumich A., et al. 2002. Temporal Lobe Abnormalities in First- Episode Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2002, 159:1232-1235.

- Tanapat P., Galea La., Gould E. 1998.** Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci.* 1998, 16(3-4)235-239.
- Tarullo AR., Gunnar MR. 2006.** Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav.* 2006, 50:632–639.
- Tasker JG., Di S., Malcher-Lopes R. 2006.** Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology.* 2006, 147:5549-5556.
- Tennant CC. 1985.** Stress and schizophrenia: A review. *Integrated Psychiatry.* 1985, 3:248–261.
- Thompson JL., Kelly M., Kimby D., Harkavy-Friedman JM., Khan S., Messinger JW., et al. 2009.** Childhood trauma and prodromal symptoms among individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research.* 2009, 108:176-181.
- Thompson KN., Berger G., Phillips LJ., Komesaroff P., Purcell R., McGorry PD. 2007.** HPA functioning associated with transition to psychosis: Combined DEX/CRH test. *Journal of Psychiatric research.* 2007, 41:446-450.
- Thompson KN., Phillips LJ., Komesaroff P., Yuen HP., Wood SJ., Pantelis C., et al. 2007.** Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research.* 2007, 41:561-569.
- Tsuang MT., Gilbertson MW., Faraone SV. 1991.** *Genetic Transmission of Negative and Positive Symptoms in the Biological Relatives of Schizophrenics.* New York, NY : Springer- Verlag, 1991.
- Ulrich-Lai YM., Herman JP. 2009.** Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009, 10:397-409.
- Upadhyaya AR., El-Sheikh R., MacMaster FP., Diwadkar VA., Keshavan MS. 2007.** Pituitary volume in neuroleptic-naïve schizophrenia: A structural MRI study. *Schizophrenia Research.* 2007, 90:266–273.
- Van den Berghe G., De Zegher F., Bouillon R. 1998.** Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83:1827-34.
- Van Erp TG., Saleh PA., Huttunen M., et al. 2004.** Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry.* 2004, 61:346–353.
- Van Haren NE., Picchioni MM., McDonald C., et al. 2004.** A controlled study of brain structure in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004, 56:454–461.
- Van Os J., Hanssen M., Bak M., Bijl RV., Vollebergh W. 2003.** Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry.* 2003, 160:477–482.

- Van Os J., Pedersen CB., Mortensen PB. 2004.** Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*. 2004, 161:2312–2314.
- Van Venrooij J., Fluitman S., Lijmer J., Kavelaars A., Heijnen C. 2010.** Impaired Neuroendocrine and Immune Response to Acute Stress in Medication Naïve Patients With a First Episode of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2010, Vol. 38, 2: 272–279.
- Van Winkel R., Stefanis NC., Myin-Germeys. 2008.** Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of the Neurobiological Mechanisms and the Evidence for Gene-Stress Interaction. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, Vol. 34, 6:1095–1105.
- Veling W., Selten JP., Susser E., Laan W., Mackenbach JP., Hoek HW. 2007.** Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol*. 2007, 36:761–768.
- Wagner PS. 1946.** Psychiatric activities during the Normandy offensive. June 20–August 20, 1944: An experience with 5, 203 neuropsychiatric casualties. *Psychiatry*. 1946, 9:341–363.
- Walder DJ., Walker EF., Lewine RJ. 2000.** Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000, 48(12):1121-32.
- Walker EF., Trotman HD., Pearce BD., Addington J., Cadenhead KS., Cornblatt BA., Heissen R., Matalon DH., Perkins DO., Seidman LJ., Tsuang MT., Cannon TD., McGlashan TH., Woods SW. 2013.** Cortisol Levels and Risk for Psychosis: Initial Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*. 2013, 74(6):410-417.
- Walker EF., Diodrio D. 1997.** Schizophrenia: a neural diathesis stress model. *Psychol Rev*. 1997, 104:667-685.
- Walker EF., Mittal V., Tessner K. 2008.** Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008, 4:189-216.
- Walker EF., Walder DJ., Reynolds F. 2001.** Developmental changes in cortisol secretion in normal and at risk youth. *Development and Psychopathology*. 2001, 13:721-732.
- Walsh P., Spelma L., Dhafiri N., Thakore JH. 2005.** Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. *Psychoneuroendocrinology*. 2005, 30(5):431-37.
- Webster MJ., Knable MB., O’Grady J., Orthmann J., Weickert CS. 2002.** Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002, 7:924,985–994.

- Wechsler D. 1981.** *WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*. Firenze : Organizzazioni Speciali O.S., Adattamento italiano a cura di Laicardi C., Orsini A., 1981.
- Weich S., Patterson J., Shaw R., Stewart-Brown S. 2009.** Family relationships in childhood and common psychiatric disorders in later life: systematic review of prospective studies. *Br J Psychiatry*. 2009, 194:392–398.
- Welle SL., Thompson DA., Campbell RG., Lilavivathana U. 1980.** Increased hunger and thirst during glucoprivation in humans. *Physiol Behav*. 1980, 25:397–403.
- Weniger G., et al. 2009.** Reduced amygdale and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without post-traumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009, 34:383-8.
- Wexler BE., Lyons L., Lyons H., Mazure CM. 1997.** Physical and sexual abuse during childhood and development of psychiatric illnesses during adulthood. *J Nerv Ment Dis*. 1997, 185:522–524.
- Whitfield CL., Dube SR., Felitti VJ., Anda RF. 2005.** Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl*. 2005, 29:797–810.
- Wiles NJ., Zammit S., Bebbington P., Singleton N., Meltzer H., Lewis G. 2006.** Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry* . 2006, 188:519–526.
- Windle RJ., Wood SA., Shanks N., Lightman SL., Ingram CD. 1998.** Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress. *Endocrinology*. 1998, 139:443-50.
- World Health Organization, Mental Health Division. 1996.** *SCAN 2.1. Schede di Valutazione Clinica in Neuropsichiatria - Manuale*. Roma : Il Pensiero Scientifico Editore, Ed. italiana a cura di Tansella M. e Nardini M., 1996.
- Wurr CJ., Partridge IM. 1996.** The prevalence of a history of childhood sexual abuse in an acute adult inpatient population. *Child Abuse Negl*. 1996, 20:867–872.
- Xing GQ., Russell S., Webster MJ., Post RM. 2004.** Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004, 7:143–153.
- Yehuda R. 2001.** Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001, 62 (suppl 17): 41-46.
- Yıldırım O., Dogan O., Semiz M., Kilicli F. 2011.** Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011, 65:584–591.

Yin D., Tuthill D., Mufson RA., Shi Y. 2000. Chronic restraint stress promotes lymphocyte apoptosis by modulating CD95 expression. *J Exp Med.* 2000, 191:1423-8.

Yoshizato H., Fujikawa T., Soya H., Tanaka M., Nakashima K. 1998. The growth hormone (GH) gene is expressed in the lateral hypothalamus: enhancement by GH-releasing hormone and repression by restraint stress. *Endocrinology.* 1998, 139:2545-51.

Yui K., Suzuki M., Kurachi M. 2007. Stress sensitization in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1113:276–290.

Yung AR., Phillips LJ., Yuen HP., Francey SM., McFarlane CA., Hallgren M., et al. 2003. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res.* 2003, 60(1)21–32.

Zhang XY., Zhou DF., Cao LY., Wu GY., Shen YC. 2005. Cortisol and Cytokines in Chronic and Treatment-Resistant Patients with Schizophrenia: Association with Psychopathology and Response to Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30:1532–1538.

Ziegler DR., Herman JP. 2000. Local integration of glutamate signaling in the hypothalamic paraventricular region: regulation of glucocorticoid stress responses. *Endocrinology.* 2000, 141:4801-42.

Zolkowska K., Cantor-Graae E., McNeil TF. 2003. Psychiatric admissions for psychosis in Malmo during the NATO bombing of Kosovo. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 2003, 191:820–826.

Zubieta JK., Heitzeg MM., Smith YR., et al. 2003. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003, 299:1240–1243.

Zubin J., Spring B. 1977. Vulnerability, a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology.* 1977, 88:103-126.