



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Scuola di Dottorato di Ricerca in Neuroscienze Clinico-Sperimentali e
Psichiatria

XXVII Ciclo

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria

TESI DI DOTTORATO

**IL RUOLO DELLO STRESS SOGGETTIVO E OGGETTIVO NELLA VARIABILITÀ
FENOMENOLOGICA DEI SINTOMI DI BASE. STUDIO DI UN CAMPIONE DI PAZIENTI
AFFETTI DA DISTURBI DELLO SPETTRO DELLA SCHIZOFRENIA E DEL DISTURBO
BIPOLARE**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Alfredo Berardelli

Dottoranda: Dott.ssa G. Parmigiani

Tutor: Chiar.mo Prof. Massimo Biondi

A.A.2013-2014

Indice

I Introduzione.....	3
• Precursori del modello della vulnerabilità.....	6
• Vulnerabilità e sintomi di base.....	8
• Modello di vulnerabilità stress <i> coping</i> di Nuechterlein.....	12
• Integrazione del modello dei sintomi di base con il modello vulnerabilità stress <i> coping</i>	17
• Eventi di vita e sintomi psicotici.....	19
• Alterazioni delle funzioni esecutive e disturbi psicotici.....	21
• Correlati neuro anatomici del modello della vulnerabilità allo stress.....	24
• Ipotesi di ricerca e obiettivi dello studio.....	27
II Materiali e Metodi.....	28
• Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	29
• FBF Questionario dei Sintomi-Base.....	31
• Stress-related Vulnerability Scale (SVS).....	34
• Interview for Recent Life Events (IRLE).....	35
• Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	35
• Analisi statistica.....	38
III Risultati.....	39
IV Discussione.....	59
V Conclusioni.....	66
VI Bibliografia.....	69

Introduzione

Il modello della vulnerabilità allo stress, in accordo al quale i sintomi psichiatrici emergono quando il peso cumulativo degli *stressor* eccede la soglia di vulnerabilità individuale, sostiene che lo stress psicosociale sia implicato nello sviluppo dei sintomi psicotici. Difatti esordio e ricadute psicotiche sono risultati associati a eventi di vita stressanti^{1,2}, all'esposizione agli stress della vita urbana³ e allo stress associato ad un ambiente familiare ostile¹.

Una prima descrizione del rapporto tra stress esistenziale e malattia mentale era già stata effettuata da Esquirol⁴ con la distinzione tra “cause morali” e “cause fisiche” della pazzia. Nei primi del novecento anche Jung⁵ in Europa e Meyer⁶ negli Stati Uniti avevano poi sottolineato il ruolo dei “fattori psicogeni” nella genesi della schizofrenia. Ulteriori ricerche sul rapporto tra eventi di vita stressanti e disturbi psicotici sono poi state condotte a partire dagli anni '70^{7,8,9,10}. Complessivamente da tali studi emergeva come i pazienti affetti da schizofrenia sperimentassero un minor numero di eventi stressanti rispetto ai pazienti affetti da disturbo depressivo⁹ e bipolare¹⁰; questo aveva portato gli autori a concludere che fosse più importante tener conto non tanto dell'evento oggettivo quanto del significato ad esso attribuito dal paziente. Più recentemente studi effettuati su campioni non clinici hanno

evidenziato un'associazione tra eventi avversi di vita nei sei mesi precedenti e esperienze psicotiche^{11,12}. In campioni clinici è stato riscontrato un aumento degli eventi di vita nei tre mesi precedenti l'insorgenza dell'episodio psicotico tanto nei pazienti affetti da schizofrenia, che da eccitamento maniaco o depressione con sintomi psicotici². È stato inoltre riportato che il rischio di sviluppare un disturbo psicotico aumenta in maniera proporzionale al numero degli eventi stressanti sperimentati¹³. Ulteriori conferme a questa ipotesi giungono poi dagli studi che hanno indagato l'associazione tra psicosi e crescita nei centri urbani^{14,15}, migrazione¹⁶, difficoltà sociali¹⁷ e traumi infantili¹⁸. In un campione di pazienti affetti da un disturbo psicotico di recente insorgenza è stato poi riscontrato che l'esperienza di un evento di vita stressante aumenta il rischio di aggravamento di sintomi psicotici e depressivi¹⁹. Tuttavia i pazienti non sperimentavano un maggior numero di eventi stressanti rispetto ai controlli sani, ma piuttosto li esperivano come meno controllabili. Myin-Germeys e collaboratori²⁰ riportavano inoltre una correlazione tra l'aumento del rischio e una maggiore reattività emozionale ai piccoli stress della vita quotidiana. Questi dati complessivamente suggeriscono che l'associazione tra stress e psicosi potrebbe essere conseguente ad una sottostante vulnerabilità, caratterizzata da aumentate reazioni emozionali e psicotiche in seguito all'esposizione agli *stressor*. Tuttavia il reale meccanismo attraverso il quale gli *stressor* influenzano l'insorgenza e il decorso dei disturbi psicotici rimane poco chiaro.

Il concetto di vulnerabilità sta ricevendo molta attenzione negli ultimi anni, soprattutto in relazione alla ricerca sugli esordi psicotici, che focalizza la sua attenzione sull'individuazione e intervento precoce sulle persone a rischio di

sviluppare un disturbo psicotico. La grande attenzione prestata a questo tema si basa sull'ipotesi dell'intervento precoce²¹, che sostiene che il decorso della malattia potrebbe essere migliorato quando il disturbo è individuato e trattato precocemente e sull'osservazione che gli interventi successivi all'esordio psicotico spesso hanno esiti poco favorevoli²². Di conseguenza sono stati effettuati numerosi studi di natura prospettica^{23,24,25,26,27} e retrospettiva^{23,28} che hanno indagato il ruolo dei sintomi precoci nel predire l'episodio psicotico schizofrenico. Numerosi autori^{29,30,31,32} hanno inoltre indagato la specificità di tali esperienze e la loro capacità discriminativa rispetto alle psicosi affettive, giungendo a risultati contrastanti.

In questo campo attualmente due approcci degni di nota sono costituiti dal modello dei sintomi di base e dal modello vulnerabilità stress *coping* di Nuechterlein, che seppur sviluppati e utilizzati finora principalmente nel campo degli esordi psicotici, potrebbero a nostro avviso venir applicati anche nei pazienti con malattia di lungo decorso.

Scopo del presente lavoro è quindi proporre un'integrazione dei due modelli sulla base anche della mancanza, a nostra conoscenza, di studi che abbiano indagato il reale impatto dello stress percepito e obiettivo sui sintomi di base sia in pazienti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico che bipolare.

Precursori del modello della vulnerabilità

Storicamente vi sono almeno due scuole che hanno fatto riferimento all'esistenza di sintomi sub-clinici, e di tratto, nella schizofrenia, o più in generale nelle psicosi, individuandosi quali principali estensori di tali teorie la scuola americana e quella tedesca. Già Eugen Bleuler³³ aveva discusso l'esistenza di una forma subclinica e paucisintomatica di schizofrenia, che definì "schizofrenia latente", alludendo ad un quadro caratterizzato da espressioni psicopatologiche sottili, manifestazione di una predisposizione alla schizofrenia conclamata. Secondo Bleuler tali quadri (chiamati anche "forme fruste") appaiono frequentemente nelle famiglie in cui vi sono pazienti affetti da schizofrenia, ed al contempo si possono rilevare anamnesticamente nella storia individuale precedente l'esordio schizofrenico. Tale concezione può essere considerata, sebbene in modo larvato, un endofenotipo *ante litteram*.

La scuola americana vede con la definizione di Meehl³⁴ di "schizotassia" un franco riferimento agli aspetti ereditari della schizofrenia, che fu considerata dall'autore una malattia neurologica su base genetica. Con il neologismo "schizotassia" Meehl volle indicare un supposto deficit neurologico alla base del disturbo e della sua fisiopatologia, sul quale attraverso i meccanismi di apprendimento sociale andava a svilupparsi una personalità caratteristica che egli definì "schizotipo", caratterizzato da anedonia, ambivalenza, aversività (*aversiveness*) interpersonale e lieve allentamento dei nessi associativi (*cognitive slippage*)³⁵. Gli individui "schizotassici", secondo le sue supposizioni, avrebbero

sviluppato alternativamente la schizotipia o la schizofrenia, a seconda delle circostanze ambientali³⁶.

L'analisi delle succitate concezioni, sebbene lasci emergere una differenza terminologica, al contempo mostra evidenti punti di contatto tra le due impostazioni, basate entrambe su un modello di "suscettibilità" a sviluppare la schizofrenia, suggerendo una lettura differente del medesimo fenomeno. Nello specifico, la ricerca tedesca basata sul modello dei sintomi di base può essere messa in relazione con il concetto di "schizofrenia latente" di Bleuler, mentre il filone di ricerca americano sui soggetti ad alto rischio e il modello di vulnerabilità-stress- *coping* di Nuechterlein sono principalmente basati sulla definizione della "schizotipia" secondo Meehl; entrambi fanno comunque riferimento a espressioni sottili, spesso subcliniche della propensione a sviluppare una "schizofrenia manifesta".

Con lo sviluppo dei modelli sopra citati si assiste comunque al passaggio da un concetto di "suscettibilità", quale "*conditio sine qua non*" per l'insorgenza del processo di malattia, a un modello di "vulnerabilità", come tratto preesistente e persistente agli episodi psicotici, che interagisce con una componente di natura ambientale.

Vulnerabilità e sintomi di base

Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è focalizzata sullo studio delle esperienze soggettive disturbanti dei pazienti affetti da psicosi³⁷. Tali esperienze costituiscono difatti un aspetto rilevante dal punto di vista psicopatologico sia nelle fasi prodromiche che nel decorso successivo della malattia. Appaiono inoltre utili per le loro implicazioni cliniche, quali il monitoraggio della risposta al trattamento e decorso della malattia, adattamento socio funzionale e prevenzione di ricadute.

Le esperienze soggettive sono state descritte in maniera dettagliata dal ricercatore tedesco Gerd Huber intorno agli anni '60. L'autore, nel contesto di una revisione di studi longitudinali su pazienti affetti da schizofrenia³⁸, evidenziò e descrisse difatti la presenza di fenomeni caratterizzati da sensazioni soggettive disturbanti, che definì "sintomi di base"³⁹.

I sintomi di base prendono origine dal concetto bleuleriano di "schizofrenia latente". Tuttavia, a differenza dei sintomi fondamentali di Bleuler o dei sintomi negativi, loro successori, che sono osservabili esternamente sulla base del comportamento, i sintomi di base possono essere identificati esclusivamente dalla persona affetta³⁵. La loro attuale definizione fa riferimento a aspetti sintomatologici, non direttamente produttivi, accessibili alla auto percezione del paziente anche se non sempre esplicitati, costituenti il correlato più prossimo di un danno neurologico fondamentale, e pertanto persistenti lungo il decorso della patologia⁴⁰. Rappresentano pertanto disturbi subclinici sottili, sperimentati soggettivamente negli impulsi, affetti, pensiero, linguaggio, percezioni, azione motoria, funzioni centrali vegetative e tolleranza allo stress^{41,42}.

Secondo Huber, i sintomi di base, per la loro natura disturbante, determinano l'attivazione di meccanismi di compenso soggettivi di tipo psicologico, con la possibilità di un'evoluzione adattativa o alternativamente lo sviluppo di sintomi psicotici produttivi o negativi³⁸. La loro comparsa e intensità risulterebbe associata alla maggiore o minore pressione ambientale.

La progressione da tali esperienze soggettive disturbanti di natura subclinica fino allo sviluppo della sintomatologia produttiva psicotica è stata successivamente indagata da Klosterkötter⁴³, all'interno del "*Bonn Transition Sequences Study*". Lo studio, effettuato su pazienti affetti da schizofrenia di tipo paranoide, ha evidenziato cinque sequenze sintomatologiche di transizione che, partendo dai sintomi di base, portano allo sviluppo dei seguenti sintomi di primo rango schneideriani: percezione delirante, inserzione, furto e diffusione del pensiero; allucinazioni acustiche; influenzamento della volontà; influenzamento somatico.

Nel presente modello le sequenze di transizione si compongono di tre fasi:

1. fase di irritazione basale;
2. fase di esternalizzazione psicotica;
3. fase di concretizzazione

Nella "fase d'irritazione basale", in seguito a stress aspecifici, si manifesterebbero i sintomi-base, che, intensificandosi, si accompagnerebbero a esperienze di depersonalizzazione allo-, auto- e somatopsichica, con conseguente aumento della tensione emotiva. Secondo questo modello, per evitare questi intollerabili stati d'animo, i pazienti riattiverebbero forme di pensiero infantile tramite il quale le sensazioni penose vissute verrebbero attribuite all'azione di agenti esterni, ancora sconosciuti ("fase d'esternalizzazione psicotica"). La successiva elaborazione di una

spiegazione delirante dell'accaduto condurrebbe infine alla "fase di concretizzazione", con riduzione della tensione emotiva e acquisizione di un quadro esplicativo apparentemente più chiaro e coerente.

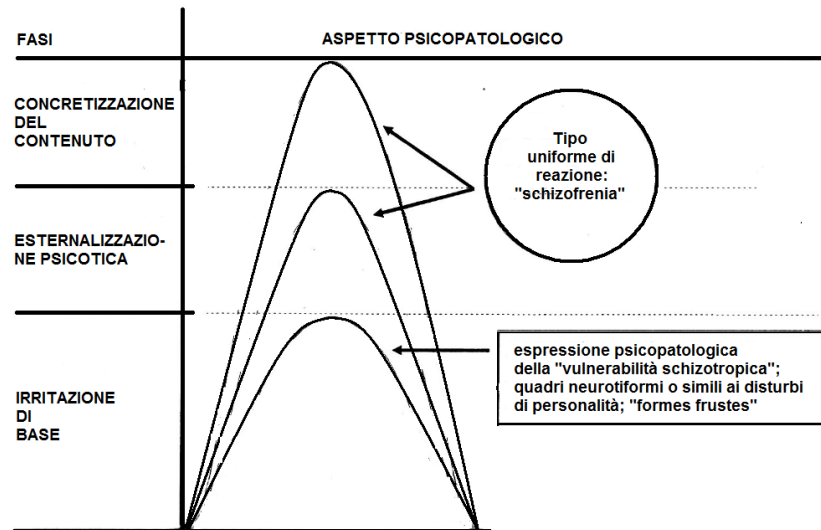


Figura 1. Manifestazioni cliniche delle 3 fasi del cambiamento psicotico dell'esperienza⁴⁴

La progressione lungo tali fasi tuttavia non costituisce un processo inarrestabile e ineluttabile⁴⁵. La fase di irritazione può mantenersi a lungo sotto forma di molteplici deficit iniziali e di esperienze di depersonalizzazione progredendo talvolta lungo la fase di esternalizzazione psicotica solo in presenza di *stressor* esterni; tra la fase di esternalizzazione e di concretizzazione può inoltre passare un lungo periodo di tempo; infine la transizione può fermarsi alla fase di esternalizzazione e quindi regredire.

Diversi studi hanno poi esplorato la relazione tra esperienze soggettive disturbanti e sintomi psicotici, portando a risultati contrastanti. I sintomi di base sono risultati infatti correlati in alcuni studi alla sintomatologia negativa^{46,47}, in altri a

quella positiva^{48,49,50,51} e in un altro ancora del tutto indipendenti dalla sintomatologia obiettiva⁵². È stato inoltre suggerito che le esperienze soggettive siano associate ai sintomi positivi durante le fasi acute di malattia, quali indicatori del processo psicotico in corso, e ai sintomi negativi durante la fase cronica⁵³, quali correlato soggettivo del deficit psicologico. Questi risultati pongono alcune domande sulla natura dei sintomi di base, considerati alternativamente come sintomi di tratto o stato-dipendenti.

Nonostante siano stati selezionati sulla base di osservazioni su pazienti affetti da schizofrenia, i sintomi di base sono in realtà relativamente aspecifici, essendo riscontrati anche in condizioni psicopatologiche diverse dalla schizofrenia e talvolta accertabili in soggetti clinicamente normali. Diversi studi volti a indagarne la specificità per la schizofrenia hanno difatti condotto a risultati contrastanti^{31,54,55,56}. Alcuni autori hanno tuttavia riscontrato che esperienze soggettive nelle aree della percezione^{57,58}, pensiero²⁹, processazione delle informazioni³², e motricità²⁹ erano maggiormente prevalenti in pazienti affetti da schizofrenia che da psicosi affettive. Ciononostante non rappresentano *item* diagnostici, ma indici di vulnerabilità per lo sviluppo di sintomi psicotici.

Modello di vulnerabilità stress *coping* di Nuechterlein

Uno degli esempi più esaustivi del concetto di vulnerabilità per lo sviluppo della schizofrenia è costituito dal modello *vulnerabilità-stress-coping* di Neuchterlein e Dawson⁵⁹. È questo caratterizzato da un approccio multidisciplinare che comprende l'interazione di fattori di vulnerabilità personali, *stressor* psicosociali e fattori di protezione nel determinare lo sviluppo degli episodi schizofrenici. Nello specifico, i fattori di vulnerabilità personale sono rappresentati da qualità stabili e durature della persona e comprendono “disfunzioni dopaminergiche”, “ridotta capacità di processazione delle informazioni”, “iperattività del sistema nervoso autonomo a stimolazioni negative” e “tratti schizotipici di personalità”. Tra gli *stressor* psicosociali sono riportati un “clima familiare caratterizzato da ipercoinvolgimento critico o emotivo”, “ambiente sociale iperstimolante” e “eventi di vita stressanti”. Infine vi sono i fattori protettivi personali costituiti da “*coping* e autoefficacia” e “farmaci antipsicotici” e fattori protettivi ambientali tra cui “capacità della famiglia nella risoluzione dei problemi” e “interventi psicosociali di supporto”.

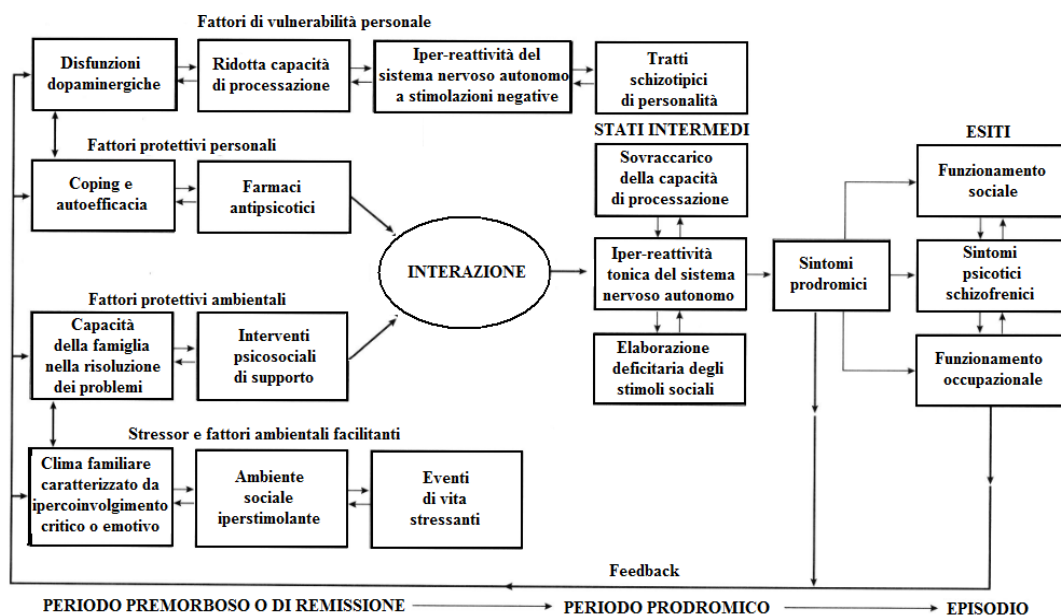


Figura 2. Quadro euristico-concettuale dei possibili fattori in gioco nello sviluppo delle psicosi schizofreniche (Nuechterlein, 1987)³⁷

I componenti principali di questo modello interattivo sono racchiusi all'interno di quattro categorie:

1. Caratteristiche di vulnerabilità costanti
2. Stimoli ambientali esterni
3. Stati intermedi transitori
4. Comportamenti risultanti

In accordo a tale modello, ancor prima che si sviluppino i sintomi psicotici, l'interazione tra specifiche caratteristiche di vulnerabilità individuali, costanti nel tempo, e stimoli ambientali esterni di natura stressante conduce agli "stati intermedi transitori", caratterizzati da un sovraccarico della capacità di processazione delle informazioni con difficoltà nella processazione degli stimoli sociali e *iperarousal* autonomico. Questi stati intermedi e i comportamenti associati tendono ad incrementare la frequenza e la portata degli *stressor* ambientali, causando difficoltà

nell'ambiente sociale e familiare. Questo, a sua volta, conduce a un maggiore sovraccarico della capacità di processazione con insufficiente processazione degli stimoli sociali e *iperarousal* autonomico. Tale circolo vizioso continua fino a che gli stati intermedi transitori raggiungono una soglia, che varia da individuo a individuo, che porta allo sviluppo di sintomi psicotici.

Le principali caratteristiche di vulnerabilità preesistenti e costanti descritte sono: limitata capacità di attenzione, alterazioni a carico dell'*arousal* autonomico e deficit nelle competenze sociali. Queste anomalie si riferiscono a configurazioni presenti già anni prima della comparsa dei sintomi psicotici, derivanti da fattori genetici specifici e aspecifici che interagiscono con influenze fisiche e sociali precoci. Gli autori ipotizzano che queste disfunzioni siano presenti prima, durante e dopo gli episodi psicotici.

Altri candidati come fattori di vulnerabilità sono le disfunzioni a carico delle operazioni di processazione dell'informazione, l'iperattività autonoma verso stimoli avversi lievi e le scarse competenze interpersonali e capacità di *coping*. Secondo gli autori è anche possibile che le scarse abilità sociali e strategie di *coping* riscontrate durante il periodo premorbo siano il risultato delle disfunzioni nella processazione dell'informazione e della iperattività autonoma piuttosto che un fattore preesistente distinto. Infine, mentre alcuni fattori di vulnerabilità potrebbero essere relativamente specifici per il disturbo schizofrenico, altri potrebbero essere associati a una vasta gamma di disturbi.

Le due classi principali di stimoli ambientali delineate in questo modello sono gli *stressor* sociali e una rete sociale non supportiva. Gli *stressor* sociali includono eventi di vita, sia indipendenti che influenzati dal comportamento individuale, e

stress familiare continuo, caratterizzato dall'eccessivo criticismo personale, ostilità e ipercoinvolgimento emotivo, che si sono mostrati fattori predittivi lo scompenso psicotico¹. Questi fattori concorrono insieme verso un unico effetto stressogeno: ad esempio l'impatto di uno *stressor* sociale è parzialmente dipendente dal grado di supporto sociale disponibile. Si ipotizza che effetti additivi o interattivi tra i fattori di vulnerabilità preesistenti e gli *stressor* ambientali esterni potenzino gli stati intermedi transitori con sovraccarico della capacità di processazione, *iperarousal* autonomico e conseguente processazione insufficiente degli stimoli sociali. Ad esempio è probabile che un soggetto con alterazioni particolarmente marcate della capacità di processazione o delle funzioni esecutive, che influiscono sulla capacità di processazione disponibile, raggiunga uno stato di sovraccarico di suddette capacità molto velocemente, quando viene esposto a un evento stressante. Tali eventi, difatti, richiedono da parte del soggetto una accurata valutazione del cambiamento avvenuto e valutazioni attive e flessibili delle alternative di *coping*, cognitive e comportamentali, attuabili.

In questo modo i segni prodromici precoci di un episodio psicotico schizofrenico, come la difficoltà di concentrazione, tensione e nervosismo⁶⁰, potrebbero essere contemporanei agli stati intermedi di sovraccarico della capacità di processazione e *iperarousal* autonomico derivanti dalle interazioni vulnerabilità/stress. Questi stati intermedi molto probabilmente hanno un effetto *feedback* negativo sull'ambiente sociale, creando un circolo vizioso, che conduce a un continuo incremento del sovraccarico della capacità di processazione, dell'*iperarousal* autonomico e dell'alterata processazione dei segnali sociali. L'individuo potrebbe tentare di far

fronte a questa situazione tramite strategie di evitamento fisico e psicologico di tutti gli stimoli ambientali; strategia che spesso precede gli episodi schizofrenici⁶⁰.

Se i tentativi dell'individuo di far fronte a questa condizione interna e esterna sempre più grave falliscono, l'inadeguata processazione degli stimoli esterni e la disorganizzazione cognitiva interna continuano ad aumentare fino a quando il pensiero diviene frammentato, le esperienze percettive cominciano ad essere integrate in maniera incompleta o inappropriata e i confini rispetto agli altri e al mondo esterno risultano indeboliti. I sintomi psicotici schizofrenici cominciano a comparire sotto forma di allucinazioni, deliri, e o di floridi disturbi formali del pensiero quando la processazione cognitiva raggiunge i livelli della distorsione della realtà⁵⁹.

Integrazione del modello dei sintomi di base con il modello vulnerabilità stress

coping

Stante le evidenti analogie tra i due modelli, appare utile una loro integrazione. I sintomi di base, difatti, possono essere considerati come la percezione soggettiva della vulnerabilità schizotropica e sono associati a deficit neuropsicologici e a segni frontali obiettivamente misurabili⁶¹. Se quindi da un lato risultano sovrapponibili ai sintomi prodromici di Neuchterlein, dall'altro costituiscono parte dei fattori di vulnerabilità ipotizzati a livello psicometrico³⁷. Presentano difatti numerose analogie con la definizione di Neuchterlein di "personalità schizotipica", descritta in termini di instabilità emotiva, slittamenti cognitivi subclinici e sottili disturbi delle propriocezioni e della percezione auto percepiti valutati con le scale per la schizotipia⁶². Infine, i pazienti riportano disturbi causati da una diminuita tolleranza psichica allo stress e da una aumentata impressionabilità che risale anche ad anni o decenni antecedenti la prima manifestazione psicotica. Questi sintomi di base correlati allo stress possono essere considerati il deficit iniziale che conduce a un'irritazione basale caratterizzata soprattutto da disturbi cognitivi, che nello studio delle sequenze di transizione costituiva il punto di partenza per lo sviluppo dei sintomi della schizofrenia vera e propria⁴³.

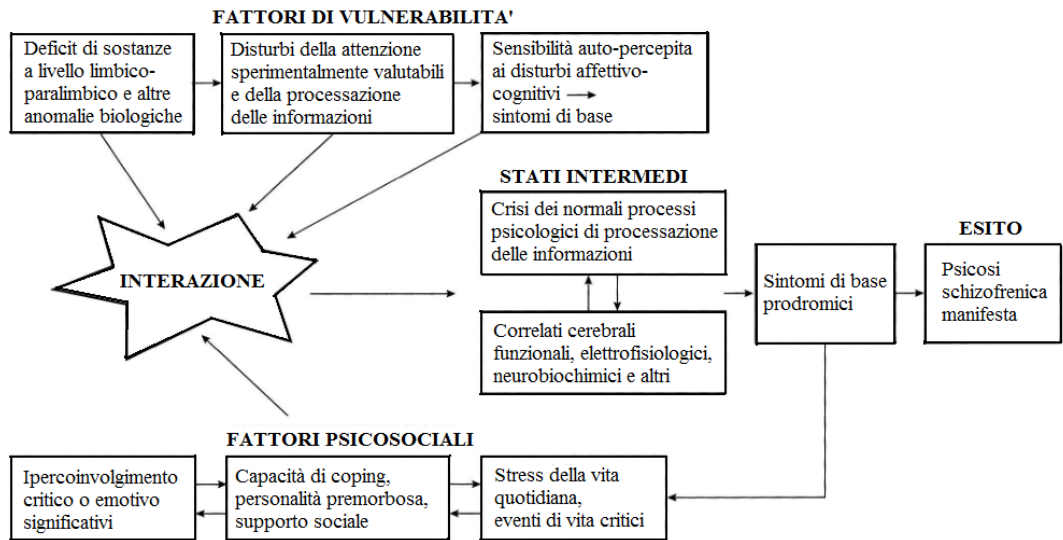


Figura 3. Sviluppo delle psicosi secondo il modello vulnerabilità-stress-coping (Nuechterlein, 1987) e il concetto di sintomi di base (Klosterkotter, Gross, Huber et al., 1990)³⁷

Eventi di vita e sintomi psicotici

Con il termine eventi di vita si è soliti far riferimento a situazioni o avvenimenti che portano un cambiamento positivo o negativo nella situazione personale e/o coinvolgono un elemento di minaccia.

Gli eventi di vita hanno mostrato di rivestire un ruolo importante nel decorso e esito dei disturbi psicotici⁶³. Una recente metanalisi di Beards e collaboratori⁶⁴, ha riscontrato come una riferita esposizione a eventi di vita nell'età adulta era associata ad un aumentato rischio di disturbi psicotici e di esperienze psicotiche subcliniche. Gli eventi risultavano elevati prima dell'esordio psicotico, all'interno di un periodo di riferimento tra i 3 mesi⁶⁵ ai 3,6 anni⁶⁶. Nello specifico Brown e Birley⁶⁵ hanno riscontrato che gli eventi di vita erano più numerosi nelle 3 settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi psicotici. Altri due studi^{67,68}, hanno evidenziato come gli eventi di vita fossero circa 2-3 volte più frequenti nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli nell'arco di un periodo di un anno. Inoltre, uno studio sulla popolazione generale⁶⁶ su 1722 giovani adulti ha riscontrato che l'esposizione agli eventi di vita nei tre anni precedenti era associata ad un aumentato rischio di esperienze psicotiche.

Riguardo la gravità e il tipo di evento, gli eventi moderati e gravi erano più frequenti nei tre mesi precedenti l'esordio in pazienti affetti da schizofrenia²; gli eventi intrusivi, come un'aggressione fisica o un'operazione invasiva, erano associati ad un aumentato rischio di psicosi ed erano più comuni nei tre mesi precedenti⁶⁹; infine le malattie fisiche e lesioni (similmente agli eventi intrusivi) erano circa due volte più comuni nei pazienti affetti da schizofrenia che nei controlli⁶⁸.

Per studiare in maniera più approfondita la relazione causale tra gli eventi e l'esordio alcuni autori^{2,65,67,68,69} hanno fatto una distinzione tra gli eventi che sono indipendenti dall'emergenza dei sintomi, ad esempio la morte di un parente stretto, rispetto a quelli che possono essere influenzati da uno stato mentale già alterato, come i conflitti interpersonali. Ad esempio Brown e Birley⁶⁵ hanno riscontrato che il 46% dei pazienti riportavano eventi indipendenti recenti rispetto al 14% dei controlli. Questi risultati sono stati replicati da ulteriori studi^{2,67,69}. Per contro, Dohrenwend e collaboratori⁶⁸ non hanno trovato nessun aumento negli eventi indipendenti prima dell'esordio.

Riguardo alle differenze tra i gruppi diagnostici, Bebbington e collaboratori² hanno rilevato un marcato aumento di eventi nei tre mesi precedenti l'insorgenza degli episodi psicotici sia nei pazienti affetti da schizofrenia, che mania o depressione con sintomi psicotici. Uno studio di Myin-Germeys e collaboratori⁷⁰, su pazienti affetti da psicosi non affettive, disturbo bipolare e depressione maggiore, ha riscontrato come il primo gruppo sia più vulnerabile agli effetti dei piccoli stress della vita quotidiana.

Inoltre alcuni autori sostengono che la relazione evento-insorgenza dei disturbi psicotici potrebbe essere più pronunciata nei primi episodi^{71,72,73,74}; con il passare del tempo, sembra difatti che lo stress non sia più necessario per provocare le ricadute o è possibile che i soggetti diventino così sensibilizzati che anche gli accadimenti più banali, non individuati dalle interviste standard per gli eventi di vita, possono innescare una ricaduta.

Alterazioni delle funzioni esecutive e disturbi psicotici

Le funzioni esecutive sono costituite da una serie di abilità cognitive che controllano e regolano i comportamenti e le attitudini. Ci consentono di mettere in atto comportamenti finalizzati, comprendono la capacità di iniziare e terminare le azioni, di monitorare e cambiare il comportamento secondo le necessità, di pianificare le proprie risposte comportamentali quando si fronteggiano nuovi compiti e situazioni. Ci permettono inoltre di anticipare gli esiti, di adattarci ai cambiamenti, creare concetti e di pensare astrattamente. Complessivamente, sono considerate espressione di “flessibilità cognitiva”⁷⁵.

Baddeley⁷⁶ nel 1986 le descrive come: “Le abilità che sfruttiamo per rispondere accuratamente ad una nuova situazione, che sono frequentemente utilizzate per gestire condizioni in cui il routinario approccio ad un problema non è sufficiente per una *performance* ottimale, e in cui è necessario il controllo *topdown* (cioè da parte di strutture più complesse verso strutture più semplici) per modificare il nostro comportamento; le funzioni esecutive sono quelle attività cognitive, attraverso le quali, si ottimizzano le prestazioni in situazioni in cui è richiesta la simultanea attivazione di differenti funzioni cerebrali”.

Le funzioni esecutive sono state ampiamente studiate all’interno dei disturbi psichiatrici, soprattutto nei pazienti affetti da disturbi psicotici. In letteratura è difatti riportato come la schizofrenia sia tipicamente caratterizzata da deficit nelle funzioni esecutive, pensiero astratto, memoria, attenzione e apprendimento⁷⁷. Nei pazienti affetti da disturbi dell’umore con sintomi psicotici sono stati inoltre riportate alterazioni neuro cognitive sovrapponibili a quelle riscontrate nei pazienti

schizofrenici, soprattutto nella *working memory*, nelle funzioni esecutive e attentive⁷⁸. Difatti anche uno studio di Reichenberg e collaboratori⁷⁹ su pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo depressivo maggiore e bipolare con sintomi psicotici ha mostrato come i pazienti differissero in maniera minima nelle loro *performance* ai test neuropsicologici, mostrando comuni deficit della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. Già studi precedenti avevano riportato simili profili ai test neuro cognitivi tra pazienti schizofrenici e bipolari con sintomi psicotici, sebbene i primi mostrassero deficit più marcati^{80,81}. Questo potrebbe suggerire una simile patofisiologia, che coinvolge probabilmente i circuiti del lobo frontale, alla base dei deficit neuropsicologici in diversi disturbi psicotici.

Ulteriori studi sono stati inoltre condotti per indagare la possibile associazione tra le funzioni esecutive e i sintomi di base, portando tuttavia a risultati contrastanti^{61,82,83}.

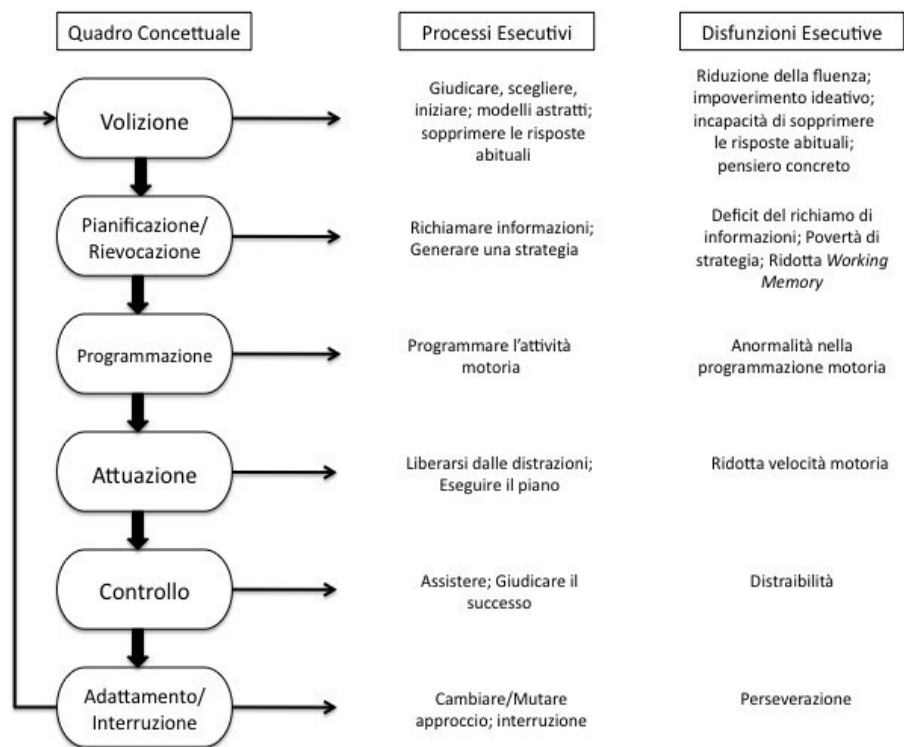


Figura 4. Funzioni esecutive e relative alterazioni⁸⁴

Correlati neuro anatomici del modello della vulnerabilità allo stress

Come suggerito dal modello di vulnerabilità stress *coping*⁵⁹, l'incapacità di fronteggiare situazioni stressanti rappresenta una delle caratteristiche chiave della psicosi, e spesso agisce come *trigger* per la transizione verso l'esordio e le successive ricadute della malattia. Nelle ultime decadi sono stati effettuati diversi studi volti ad indagare il meccanismo biologico sottostante l'aumentata sensibilità allo stress nei disturbi psicotici. Molti studi si sono focalizzati sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) responsabile per la produzione e regolazione del cortisolo e quindi considerato il maggior mediatore biologico della risposta allo stress. Un dato interessante deriva dagli studi sui pazienti che sperimentano un primo episodio psicotico, nei quali l'asse HPA non risente quindi della lunga durata di malattia e della terapia⁸⁵. In tali pazienti sono stati riscontrati più alti livelli di cortisolo al *baseline* rispetto ai controlli^{86,87,88}, insieme ad una ridotta risposta del cortisolo al risveglio⁸⁹. Ulteriori studi su pazienti al primo episodio psicotico hanno mostrato un aumentato volume ipofisario rispetto ai controlli^{90,91}. Una grande porzione dell'ipofisi anteriore è coinvolta nella produzione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone che stimola la produzione di cortisolo. Dal momento che questo gruppo di pazienti ha avuto una esposizione minima alle terapie antipsicotiche, è possibile escludere l'iperprolattinemia secondaria agli effetti della terapia e considerare questo aumento di volume un segno indiretto dell'iperattività dell'asse HPA. Infine, l'ippocampo è considerato una delle regioni chiave coinvolte nella patofisiologia della schizofrenia e la riduzione del suo volume è ben documentata nella patologia⁹². C'è una chiara connessione tra l'ippocampo e l'asse HPA: da un lato, l'ippocampo

rileva i livelli di cortisolo tramite i recettori dei glucocorticoidi (GR) e mineralcorticoidi (MR) e regola il *feedback* negativo sull'asse HPA, e dall'altro, livelli persistentemente elevati di cortisolo sono stati associati ad una riduzione del volume ippocampale⁹³. Alla luce di questi dati, alcuni autori hanno ipotizzato che il concetto di vulnerabilità alla psicosi dovrebbe includere l'iperattività dell'asse HPA^{20,94}. La forza di questa ipotesi è che fornisce una spiegazione coerente della relazione tra alcuni elementi chiave della psicosi, quali l'aumentata sensibilità allo stress, la riduzione del volume ippocampale e l'aumentato rilascio di dopamina nello striato dopo l'esposizione allo stress.

Rimane tuttavia ancora da chiarire se la risposta anomala allo stress dell'asse HPA nei pazienti al primo episodio psicotico sia causata dall'esordio, in seguito alla natura stressante dell'esperienza psicotica o dell'effetto stressante del venir ricoverati o se, al contrario come sostenuto da alcune linee di evidenza, l'aumentata risposta allo stress esista prima dell'esordio della malattia e rappresenti un *marker* di vulnerabilità⁹⁵. In questo caso l'alterazione dell'asse HPA potrebbe essere coinvolta nella progressione psicotica mediando sia l'incapacità di fronteggiare le situazioni stressanti che aumentando il rilascio di dopamina nelle aree mesolimbiche in risposta allo stress riportato dai pazienti⁹⁶.

L'associazione tra l'attività dell'asse HPA e la sintomatologia può anche essere influenzata dalla diagnosi. Difatti pazienti con differenti tipi di disturbo psicotico mostrano differenze non solo nel *pattern* sintomatologico, ma anche nell'attività dell'asse HPA. Ad esempio, i livelli basali di cortisolo sono più alti nei pazienti affetti da eccitamento maniaco che da schizofrenia⁹⁷. Sono state inoltre riscontrate

differenze nella vulnerabilità familiare all'attività dell'asse HPA tra psicosi affettive e non affettive⁹⁸.

Ipotesi di ricerca e obiettivi dello studio

Nonostante gli evidenti punti di contatto tra il modello dei sintomi di base e il modello vulnerabilità-stress-*coping* di Nuechterlein, mancano, a nostra conoscenza, studi che abbiano indagato il reale impatto dello stress percepito e obiettivo sui sintomi di base in pazienti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare.

Pertanto la prima ipotesi di ricerca é che lo stress (percepito e obiettivo-eventi di vita) abbia un'influenza sull'intensificarsi dei sintomi di base e sulla gravità dei sintomi psichiatrici.

La seconda ipotesi è che vi siano differenze significative nei sintomi di base, strategie di *coping*, quadro psicopatologico, stress percepito e eventi di vita tra il gruppo dei pazienti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare.

La terza ipotesi è che vi sia una associazione tra le alterazioni delle funzioni esecutive e i sintomi di base.

La quarta e ultima ipotesi è che vi siano delle differenze nei sintomi di base e diverse associazioni tra esperienze soggettive disturbanti e sintomatologia psichiatrica nella fase acuta di malattia e di compenso psicopatologico.

Materiali e Metodi

Il presente studio è stato condotto da gennaio 2013 a ottobre 2014 presso due centri: il Dipartimento di Neurologia e Psichiatria del Policlinico Umberto I e il Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso dell'Ospedale Sant'Andrea, entrambi parte dell'Università di Roma La Sapienza.

Ha comportato l'arruolamento di pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare, sia ricoverati volontariamente presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura in regime di degenza ospedaliera, sia afferenti presso l' Ambulatorio di Psichiatria di entrambi i centri.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o disturbo bipolare secondo i criteri del DSM-IV, che si trovassero nelle condizioni di poter effettuare un colloquio al momento previsto per la prima valutazione. I criteri di inclusione per i tre gruppi di pazienti erano costituiti da un'età compresa tra i 18 e i 65 anni, una scolarità costituita almeno dalla V elementare, un punteggio della PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) inferiore o uguale a 70 (questo ci avrebbe consentito di mettere meglio in luce la presenza di sintomi di base che sarebbe stata altrimenti ostacolata dalla presenza di una maggiore gravità della psicopatologia). I criteri di esclusione erano invece costituiti dalla scarsa conoscenza della lingua italiana, ritardo mentale noto o sospetto ($QI < 70$) e presenza di concomitanti patologie neurologiche a carico del SNC. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con anamnesi positiva per trauma cranico, abuso di alcool e/o sostanze, nonché per un episodio di *delirium* occorso nel mese precedente.

I dati ottenuti e di seguito presentati si riferiscono ai soli pazienti che hanno

effettuato sia il colloquio clinico finalizzato alla valutazione psicopatologica che l'intera batteria di test psicometrici.

Procedura e strumenti di valutazione

Il protocollo dello studio è stato esaminato e approvato dal Comitato Etico del Policlinico Umberto I e dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma.

È stata compilata una scheda con i dati demografici, anamnestici e clinici.

Ai pazienti sono state spiegate le finalità e le modalità dello studio e, dopo aver firmato il consenso informato scritto, sono stati sottoposti ad una valutazione psicometrica tramite somministrazione delle seguenti scale di valutazione:

1. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

La PANSS⁹⁹ è stata creata combinando i 18 *item* della BPRS di Overall e Gorham¹⁰⁰ con i 12 *item* della Psychopathology Rating Scale-PRS di Singh e Kay. È composta da 30 *item* raggruppati in 3 scale distinte: Scala Positiva (7 *item*), Scala Negativa (7 *item*) e Scala di Psicopatologia (16 *item*). Ogni *item* è valutato su di una scala a 7 punti, da "assente" (1) ad "estremamente grave" (7). L'applicazione della PANSS richiede dai 30 ai 45 minuti; l'intervista si svolge in 4 fasi che partono da un'intervista libera, non strutturata per giungere ad un'intervista strutturata e direttiva. All'inizio si cerca di stabilire un rapporto con il paziente per consentirgli di manifestare i diversi aspetti della sua patologia; questo materiale viene esaminato quindi in maggiore dettaglio al fine di stabilire la presenza e la gravità dei sintomi produttivi. Nella terza fase si valutano la componente affettiva, l'orientamento ed il ragionamento astratto ed alla fine l'esaminatore cerca di indagare in maniera diretta

e direttiva le aree in cui il paziente è apparso difeso o non collaborante.

Per quanto riguarda la struttura fattoriale della scala, nello studio si è fatto riferimento a una struttura a cinque fattori, che a oggi sembra tra le più valide psicometricamente. A tale proposito sono state utilizzate le caratteristiche fattoriali proposte nello studio di Lykouras e collaboratori¹⁰¹, riportate in tabella 1.

Tabella 1. Struttura fattoriale e rispettivi *item* della PANSS relativi a un campione (N=258) di pazienti affetti da schizofrenia

	Item PANSS
Sintomi positivi	p1(deliri); p3 (comportamento allucinatorio); p5 (grandiosità); p6 (sospettosità persecuzione); g9 (contenuti del pensiero insoliti)
Sintomi negativi	n1 (appiattimento affettivo); n2 (ritiro emozionale); n3 (rapporto insufficiente); n4 (ritiro sociale passivo/apatico); n6 (mancanza di spontaneità e fluidità nel colloquio); g7 (rallentamento motorio)
Sintomi cognitivi	p2 (disorganizzazione concettuale); n5 (difficoltà nel pensiero astratto); n7 (pensiero stereotipato); g10 (disorientamento); g11 (povertà attentiva)
Eccitamento	p4 (eccitamento); p7 (ostilità); g4 (tensione); g8 (non cooperatività); g14 (scarso controllo degli impulsi)
Depressione	g2 (ansia) g3 (sentimenti di colpa) g6 (depressione)

2. FBF Questionario dei Sintomi-Base

Il Questionario dei Sintomi-Base⁴⁰ è un questionario autosomministrato che si compone di 98 *item* originariamente ricavati dalle descrizioni dei loro sintomi da parte di pazienti con diagnosi di schizofrenia. I 98 *item*, a risposta dicotomica (presente/non presente), sono raggruppati in 10 insiemi fenomenici per affinità tematica:

- Perdita di Controllo (KO);
- Disturbi della Percezione Semplice (WAS);
- Disturbi della Percezione Complessa (WAK);
- Disturbi del Linguaggio Espressivo e Ricettivo (SP);
- Disturbi del Pensiero (DE);
- Disturbi della Memoria (GE);
- Disturbi della Motricità (MO);
- Perdita degli Automatismi (AU);
- Anedonia e Ansia (AN);
- Sovrabbondanza di Stimoli (REI).

L'analisi fattoriale ha isolato da questi 10 insiemi fenomenici quattro dimensioni capaci di rendere conto di oltre il 70% della varianza. Queste sono: "perdita degli automatismi" (composta da perdita degli automatismi, motricità, pensiero e linguaggio), "disturbi percettivi" (cui fanno parte i disturbi della percezione semplice e complessa), "anedonia", "sovrabbondanza di stimoli"⁴⁰.

Oltre alle quattro dimensioni precedentemente descritte, nel presente studio abbiamo utilizzato anche la struttura monofattoriale della scala composta da 24 dei

98 *item* presenti (FCQ-24), derivata da un'analisi fattoriale del gruppo di Loas e collaboratori¹⁰² (gli *item* corrispondenti sono riportati in tabella 2)

Al termine del questionario, la cui compilazione richiede circa 30 minuti, al paziente vengono richiesti quali accorgimenti lo aiutino a migliorare le sue condizioni (riportati in tabella 3). Inoltre può aggiungere, se lo ritiene opportuno, quali altri disturbi avverte. Nel presente studio è stato richiesto ai pazienti di fare riferimento ai sintomi di base sperimentati esclusivamente al momento della valutazione.

Tabella 2. Versione a 24 item del Questionario dei Sintomi di Base (FCQ-24)

26	Non percepisco più in modo sufficientemente chiaro e nitido quello che mi sta intorno
27	Quello che vedo, nonostante sia davanti a me, spesso non arriva bene nella mia testa e io rimango insicuro
35	Mi costa continuamente fatica ordinare i pensieri
36	La mia concentrazione peggiora progressivamente perché i miei pensieri si rincorrono disordinatamente senza che io possa farci nulla
38	Anche durante i lavori più usuali devo prima riflettere faticosamente sulla sequenza delle cose da fare
39	Mi sembra di non poter più concentrare i miei pensieri su una cosa precisa
42	Mentre parlo spesso non c'è più la parola che volevo pronunciare
44	Talvolta mi fermo in mezzo a un movimento e rifletto su come devo continuare
45	Talvolta tutto sembrava spostato lontano
46	La mia giornata spesso si sconvolge perché ho dimenticato le mie abitudini
55	Ho paura di quasi tutto quello che devo affrontare quotidianamente
60	Spesso non so cosa è appena successo intorno a me
66	Non riesco più a parlare come prima, le parole non mi vengono più in mente abbastanza velocemente
69	Quando qualcuno mi parla sento sì le parole, ma non riesco a coglierne bene il senso
73	Abbastanza spesso mi accorgo che dopo un po' non so più quello che stavo dicendo o facendo
75	Tutto va più a rilento rispetto a prima perché mi devo concentrare faticosamente su ogni cosa
80	Non posso pensare a qualcosa e contemporaneamente capire quello che c'è intorno a me: devo potermi concentrare completamente sull'una o sull'altra cosa
85	Non posso più scegliere a cosa voglio pensare
86	Talvolta divento rigido e non posso reagire anche se lo voglio
89	Tutto ha un effetto troppo forte su di me, non mi posso più schermare, difendere a sufficienza
93	Mi ritiro dalla compagnia delle persone perché ho tanta difficoltà a seguire la conversazione
95	Mi fanno fatica anche i lavori di routine perché devo riflettere di nuovo su tutto
96	Mi accorgo spesso che mi comporto diversamente da come vorrei: non lo posso più decidere a sufficienza
98	Temo che la mia concentrazione diminuisca sempre più

Tabella 3. Strategie di *coping* del Questionario dei Sintomi di Base

Quali sono le situazioni che mi aiutano a migliorare la mia condizione	
1	Quando mi ritiro molto
2	Quando lavoro lentamente
3	Quando sto tranquillo e mi muovo poco
4	Quando mi concentro su poche attività e lascio da parte tutto il resto
5	Quando mi trattengo molto nelle stesse stanze
6	Quando parlo poco
7	Quando evito confusione intorno a me
8	Quando evito le emozioni

3. Stress-related Vulnerability Scale (SVS)

La SVS¹⁰³ é una scala autosomministrata che valuta lo stress e il supporto sociale percepito, facendo riferimento all'ultimo mese. È composta da 9 *item* con formato di risposta a 4 posizioni (per nulla, lievemente, abbastanza, molto), può essere somministrata ed interpretata in pochi minuti e ha mostrato proprietà psicometriche più che soddisfacenti, dal punto di vista della validità e dell'attendibilità. Il punteggio totale rappresenta una quantificazione generale dello stress e dall'analisi fattoriale degli *item* sono risultate tre dimensioni che si ottengono dai punteggi di tre sottoscale corrispondenti: *demoralizzazione/difficoltà di coping*, *tensione/irritabilità* e *ridotto supporto sociale*.

4. Interview for Recent Life Events (IRLE)

L'*Interview for Recent Life Events*¹⁰⁴ prende in considerazione gli ultimi sei mesi e suddivide gli eventi in 10 categorie (lavoro, educazione, problemi economici, salute, lutto, emigrazione, vita sentimentale, problemi legali, relazioni familiari ed area coniugale) e di ciascun evento richiede di valutare (su una scala da 1 a 5) l'indipendenza dalla malattia e l'impatto oggettivamente negativo; la valutazione viene effettuata mediante un'intervista semistrutturata.

Nella versione italiana, curata da Fava e Osti¹⁰⁴, gli eventi sono stati portati a 63. L'intervista richiede approssimativamente 25-70 minuti, a seconda del numero di eventi riportati, le difficoltà nell'ottenimento delle informazioni dal soggetto e la complessità dell'evento stesso.

5. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Il Wisconsin Card Sorting Test¹⁰⁵ è composto da quattro carte stimolo e 128 carte di risposta con figure geometriche che variano secondo tre dimensioni percettive (colore, forma o numero). Il test richiede al soggetto di trovare il giusto principio di appaiamento attraverso prove, errori e il *feedback* dell'esaminatore. Bisogna sistemare al di sotto delle quattro carte stimolo (un triangolo rosso, due stelle verdi, tre croci gialle, quattro cerchi blu) le altre carte risposta, a seconda delle informazioni ricavate dalle risposte dell'esaminatore. Il test inizia con il colore come base dimensionale

per la selezione, spostandosi poi sulla forma, quindi sul numero, ritornando poi al colore e così via. Il test non ha limiti di tempo e continua fino a che la persona non abbia eseguito sei serie di dieci posizionamenti corretti, abbia messo più di sessantaquattro carte in una categoria oppure riporti autonomamente il principio sotteso. Gli errori di perseverazione compaiono quando il soggetto continua a compiere selezioni in base a un principio prima valido oppure, nella prima serie, quando il soggetto persiste nelle selezioni sulla base di un'errata iniziale congettura. Il punteggio *Perseverative Error* è utile per documentare problemi nella formazione di concetti, nel trarre profitto dalle correzioni e nella flessibilità concettuale. Per le prestazioni possono anche essere calcolati punteggi relativi al numero di prove necessarie per completare la prima categoria e per "l'apprendimento ad apprendere" come riflesso nell'aumento della rapidità con cui vengono raggiunte le disposizioni successive. Poiché il successo di questo test dipende dalla scoperta del principio di selezione e del suo avvicendamento, una volta che questo è stato ottenuto è improbabile che la maggior parte dei soggetti sbagli di nuovo o che anche esaurisca molte carte mentre ricerca la soluzione. Perciò il WCST non misura più le abilità di *problem-solving* dei soggetti che lo hanno risolto una volta e la cui memoria è rimasta ragionevolmente intatta: si tratta di un test da "solo un tentativo". A oggi è considerato tra i test più adatti a valutare le funzioni esecutive.

Nel presente studio abbiamo calcolato, in aggiunta al numero di categorie completate, errori perseverativi e non perseverativi, anche il numero di prove per completare la prima categoria, i fallimenti serie, i livelli concettuali di risposta e l'apprendimento ad apprendere. Il fallimento serie avviene quando il soggetto riesce ad effettuare cinque o più appaiamenti consecutivi corretti, ma poi fa un errore prima di riuscire a completare la categoria con successo; riflette l'abilità di rimanere focalizzati su un compito, una funzione che dipende dalla *working memory*. Il livello concettuale della risposta misura le risposte corrette consecutive che si verificano in gruppi di tre o più, e fa riferimento alla comprensione del corretto principio di appaiamento. L'apprendimento ad apprendere riflette il cambiamento medio nell'efficienza concettuale del soggetto nel corso del test e ne valuta l'attività di apprendimento. Dal momento che eravamo interessati nel valutare l'impatto della *performance* al WCST sul funzionamento giornaliero, ci siamo avvalsi di una metodologia già collaudata in un lavoro precedente del nostro gruppo¹⁰⁶, utilizzando i dati normativi dell'appendice C per il campione di adulti, corretta per valutare il deficit assoluto nelle funzioni esecutive individuali.

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state effettuate tramite lo *Statistical Software Package for Social Science* (SPSS) per Windows versione 20.0. Per valutare la normalità della distribuzione delle variabili è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. Le analisi di correlazione sono state condotte tramite il coefficiente rho di Spearman, o tramite il coefficiente di correlazione di Pearson, quando appropriato.

I confronti tra variabili numeriche di tipo continuo sono stati effettuati tramite test *t* di Student o test U di Mann-Whitney, quando appropriato. I confronti tra variabili numeriche discrete sono state effettuate tramite test delle mediane o del χ^2 quando appropriato.

Per valutare l'influenza dello stress percepito, degli eventi di vita e delle funzioni esecutive sui sintomi di base e sulla gravità dei sintomi psichiatrici sono stati costruiti dei modelli di regressione lineare multipla con il metodo di selezione delle variabili *enter*. Per ogni modello sono riportati il coefficiente di regressione standardizzato (β), il valore di R^2 di Cox e Snell del modello, la *p* del modello (ANOVA).

Per tutte le analisi è stato utilizzato un livello α pari al 5%, tutte le analisi si intendono a due code.

Risultati

Sono stati reclutati 144 pazienti, di cui 112 hanno completato l'intera batteria psicometrica e sono pertanto stati inclusi nello studio (il 58% sono stati arruolati presso l'Ospedale Sant'Andrea di Roma). Tra questi 56 (50%) erano ricoverati presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura di uno dei due centri.

Le caratteristiche socio demografiche e cliniche dei due gruppi sono riportate in tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione totale e dei due gruppi diagnostici

	Campione totale (N=112)	Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo (N=42)	Disturbo bipolare (N=70)	Statistica	p
Età, anni, M (DS)	43,3 (12,2)	39,7 (12,8)	45,4 (11,3)	$t = -2,43$; $df = 110$	<0,05
Maschi, n (%)	51 (45,5%)	24 (57,1%)	27 (38,6%)	$\chi^2=3,65$; $df = 1$	ns
Coniugati, n (%)	33 (29,5%)	6 (14,3%)	27 (38,6%)	$\chi^2=7,45$; $df = 1$	<0,05
Scolarità, anni, M (DS)	12,7 (3,7)	12,1 (4)	13,1 (3,5)	$t = -1,32$; $df = 110$	ns
Durata di malattia, anni, M (DS)	17,2 (10,7)	14,8 (9,7)	18,6 (11,1)	$t = -1,80$; $df = 110$	ns
Ricoverati, n (%)	56 (50%)	24 (57,1%)	32 (45,7%)	$\chi^2= 1,37$; $df = 1$	ns
PANSS totale, M (DS)	53,5 (10,6)	58,1 (10,5)	50,8 (9,7)	$t = 3,78$; $df = 110$	<0,001
PANSS sintomi positivi, M (DS)	9,9 (4,8)	12 (5)	8,6 (4,2)	$t = 3,85$; $df = 110$	<0,001
PANSS sintomi negativi, M (DS)	10,4 (4,7)	12,9 (5,2)	8,9 (3,6)	$t = 4,45$; $df = 110$	<0,001
PANSS sintomi cognitivi, M (DS)	7,9 (2,7)	8,9 (2,8)	7,4 (2,5)	$t = 2,87$; $df = 110$	<0,005
PANSS eccitamento, M (DS)	8 (3)	7,2 (2,3)	8,5 (3,3)	$t = -2,51$; $df = 110$	<0,014
PANSS depressione, M (DS)	6,5 (2,7)	5,4 (1,9)	7,2 (2,9)	$t = -3,91$; $df = 110$	<0,001

Nella tabella 5 sono riportati i valori relativi ai sintomi di base sperimentati e le differenze nelle capacità di *coping* tra il gruppo di pazienti affetti da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo e il gruppo di pazienti affetti da disturbo bipolare. Come si evince dalla stessa, i due gruppi non differiscono nei punteggi medi dei sintomi di base, mentre utilizzano diverse strategie di *coping*. Nello specifico, sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi negli *item* 2 (“quando lavoro lentamente”) e 6 (“quando parlo poco”), con una maggiore tendenza del gruppo dei pazienti affetti da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo a ricorrere a tali strategie di *coping* nei momenti di difficoltà.

Tabella 5. Sintomi di base e strategie di *coping* nei due gruppi

Dimensioni FBF e strategie di <i>coping</i>	Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo (N=42)	Disturbo bipolare (N=70)	Statistica	p
FCQ-24, M (DS)	9,4 (7,3)	8,6 (6,8)	$t = 0,50$; $df = 110$	ns
Perdita degli automatismi, M (DS)	17,1 (10)	15,5 (10,4)	$t = 0,78$; $df = 110$	ns
Disturbi percettivi, M (DS)	5,1 (4,7)	3,5 (3,4)	$t = 1,79$; $df = 110$	ns
Anedonia, M (DS)	4,1 (3)	3,8 (2,9)	$t = 0,30$; $df = 110$	ns
Sovrabbondanza di stimoli, M (DS)	4,5 (2,7)	4 (2,7)	$t = 0,95$; $df = 110$	ns
Strategia di <i>coping</i> 1, n (%)	28 (66,7%)	35 (50%)	$\chi^2 = 2,96$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 2, n (%)	30 (71,4%)	32 (45,7%)	$\chi^2 = 7,02$; $df = 1$	<0,05
Strategia di <i>coping</i> 3, n (%)	28 (66,7%)	38 (54,3%)	$\chi^2 = 1,66$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 4, n (%)	32 (76,2%)	52 (74,3%)	$\chi^2 = 0,05$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 5, n (%)	15 (35,7%)	19 (27,1%)	$\chi^2 = 0,91$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 6, n (%)	24 (57,1%)	23 (32,9%)	$\chi^2 = 6,69$; $df = 1$	<0,05
Strategia di <i>coping</i> 7, n (%)	32 (76,2%)	53 (75,7%)	$\chi^2 = 0,00$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 8, n (%)	21 (50%)	30 (42,9%)	$\chi^2 = 0,54$; $df = 1$	ns

Nella tabella 6 sono riportati i valori dello stress percepito tra i due gruppi di pazienti.

Tabella 6. Stress percepito nei due gruppi

	Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo (N=42)	Disturbo bipolare (N=70)	Statistica	p
SVS totale, M (DS)	13,4 (5,6)	13,2 (5,8)	$t = 0,19$; $df = 110$	ns
SVS tensione, M (DS)	3,8 (2,3)	3,9 (2,4)	$t = -0,25$; $df = 110$	ns
SVS demoralizzazione/difficoltà di <i> coping</i> , M (DS)	4,9 (2,7)	4,7 (3,1)	$t = 0,32$; $df = 110$	ns
SVS ridotto supporto sociale, M (DS)	4,7 (1,8)	4,5 (2)	$t = 0,39$; $df = 110$	ns

La tabella mostra come non vi siano differenze significative nello stress percepito totale e nelle sue dimensioni tra i due gruppi.

I punteggi relativi agli eventi di vita negli ultimi sei mesi sono riportati in tabella 7. Le “uscite” sono rappresentate da quegli eventi che comportano un allontanamento nella vita di relazione (come la morte o il divorzio); le “entrate” sono invece caratterizzate dall’inserimento di una nuova persona (come la nascita di un figlio o il matrimonio); gli eventi “controllati” sono quelli che è probabile si verifichino per propria scelta o sotto il proprio controllo; quelli “non controllati” sono quelli che si verificano contro il proprio volere o fuori dal proprio controllo.

Per calcolare le differenze negli eventi di vita indipendenti tra i due gruppi, sono stati considerati solo gli eventi “quasi certamente indipendenti” e “probabilmente indipendenti”. Similmente per valutare l’impatto oggettivamente negativo sono stati inseriti nelle analisi esclusivamente gli eventi con “impatto gravemente negativo”,

“impatto spiccatamente negativo” e “impatto moderatamente negativo”. Infine, per quanto riguarda il tempo, è stata creata una nuova variabile che valutasse specificatamente l’impatto degli eventi negli ultimi 3 mesi. Complessivamente, i pazienti affetti da disturbo bipolare hanno riportato una maggiore frequenza di eventi di vita totali, indipendenti dalla malattia, a impatto oggettivamente negativo e a maggiore frequenza negli ultimi 3 mesi, rispetto al gruppo affetto da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo.

Tabella 7. Caratteristiche degli eventi di vita nei due gruppi

Eventi di vita	Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo (N=42)	Disturbo bipolare (N=70)	Statistica	p
Totali, mediana (range)	0 (0-3)	1 (0-4)	U = 1099,5; z = -2,38	<0,017
Entrate, mediana (range)	0 (0-0)	0 (0-1)	U = 1407,0; z = -1,35	ns
Uscite, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-1)	U = 1456,0; z = -0,17	ns
Desiderabili, mediana (range)	0 (0-0)	0 (0-2)	U = 1386,0; z = -1,57	ns
Indesiderabili, mediana (range)	0 (0-2)	1 (0-4)	U = 1,191; z = -1,82	ns
Controllati, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-2)	U = 1465,5; z = -0,05	ns
Non controllati, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-2)	U = 1275,0; z = -1,45	ns
Indipendenti, mediana (range)	0 (0-2)	1 (0-2)	U = 1002,0; z = 3,23	<0,001
Impatto negativo, mediana (range)	0 (0-2)	1 (0-4)	U = 1094,5; z = -2,43	<0,05
3 mesi precedenti, mediana (range)	0 (0-2)	1 (0-3)	U = 1176,5; z = -1,96	<0,05

In un secondo tempo, al fine di indagare le differenze nei punteggi dei sintomi di base e strategie di *coping* rispetto alla fase di malattia, si sono confrontati il gruppo di pazienti ricoverati in SPDC e il gruppo ambulatoriale, considerando in questo caso insieme i pazienti affetti da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo e bipolare. Le caratteristiche socio demografiche sono riportate in tabella 8.

Tabella 8. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti ricoverati e ambulatoriali

	Pazienti ricoverati (N=56)	Pazienti ambulatoriali (N=56)	Statistica	p
Età, anni, M (DS)	41,8 (10,2)	44,7 (13,8)	$t = -1,26; df = 110$	ns
Maschi, n (%)	21 (37,5%)	30 (53,6%)	$\chi^2 = 2,92; df = 1$	ns
Coniugati, n (%)	11 (19,6%)	22 (39,3%)	$\chi^2 = 5,20; df = 1$	<0,05
Scolarità, anni, M (DS)	12,8 (3,5)	12,6 (4)	$t = 0,28; df = 110$	ns
Durata di malattia, anni, M (DS)	17,4 (11)	17 (10,6)	$t = 0,18; df = 110$	ns
Diagnosi, n (%)				
Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo	24 (42,9%)	18 (32,1%)	$\chi^2 = 1,37; df = 1$	ns
Disturbo bipolare	32 (57,1%)	38 (67,9%)		
PANSS totale, M (DS)	58,3 (8,8)	48,7 (10,2)	$t = 5,35; df = 110$	<0,001
PANSS sintomi positivi, M (DS)	12,4 (5,1)	7,4 (2,7)	$t = 6,38; df = 110$	<0,001
PANSS sintomi negativi, M (DS)	11 (4,9)	9,7 (4,5)	$t = 1,46; df = 110$	ns
PANSS sintomi cognitivi, M (DS)	8,8 (2,6)	7 (2,5)	$t = 3,72; df = 110$	<0,001
PANSS eccitamento, M (DS)	8,4 (3,2)	7,7 (2,8)	$t = 1,17; df = 110$	ns
PANSS depressione, M (DS)	6,7 (2,9)	6,2 (2,5)	$t = 1,08; df = 110$	ns

I due gruppi differivano in maniera statisticamente significativa nel punteggio totale, nei sintomi positivi e cognitivi della PANSS che risultavano maggiori nel gruppo in regime di ricovero ospedaliero. Inoltre, una maggiore percentuale di pazienti ambulatoriali risultava coniugata, rispetto ai ricoverati.

Nella tabella 9 sono descritti i punteggi relativi ai sintomi di base e alle strategie di *coping* nei due gruppi.

Tabella 9. Sintomi di base e capacità di *coping* dei pazienti ricoverati e ambulatoriali

Dimensioni FBF e strategie di <i>coping</i>	Pazienti ricoverati (N=56)	Pazienti ambulatoriali (N=56)	Statistica	p
FCQ-24, M (DS)	8,9 (7)	8,7 (7)	$t = 0,15$; $df = 110$	ns
Perdita degli automatismi, M (DS)	16,3 (10)	15,8 (10,5)	$t = 0,25$; $df = 110$	ns
Disturbi percettivi, M (DS)	4,5 (3,7)	3,7 (4,2)	$t = 1,13$; $df = 110$	ns
Anedonia, M (DS)	3,8 (3,1)	4 (2,8)	$t = -0,26$; $df = 110$	ns
Sovrabbondanza di stimoli, M (DS)	4,6 (2,4)	3,8 (2,9)	$t = 1,65$; $df = 110$	ns
Strategia di <i>coping</i> 1, n (%)	37 (66,1%)	26 (46,4%)	$\chi^2 = 4,39$; $df = 1$	<0,05
Strategia di <i>coping</i> 2, n (%)	31 (55,4%)	31 (55,4%)	$\chi^2 = 0,00$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 3, n (%)	34 (60,7%)	32 (57,1%)	$\chi^2 = 0,15$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 4, n (%)	42 (75%)	42 (75%)	$\chi^2 = 0,00$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 5, n (%)	21 (37,5%)	13 (23,2%)	$\chi^2 = 2,70$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 6, n (%)	28 (50%)	20 (35,7%)	$\chi^2 = 2,33$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 7, n (%)	43 (76,8%)	42 (75%)	$\chi^2 = 0,05$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 8, n (%)	27 (48,2%)	24 (42,9%)	$\chi^2 = 0,32$; $df = 1$	ns

Non sono emerse differenze statisticamente significative nei sintomi di base, mentre il gruppo di pazienti ricoverato ha mostrato di ricorrere con maggiore frequenza alla strategia di *coping* 1 (“quando mi ritiro molto”), rispetto al gruppo ambulatoriale.

Al fine di verificare la corrispondenza tra le esperienze soggettive a carattere disturbante sperimentate dal paziente e la sintomatologia osservata da parte

dell'esaminatore, è stata condotta un'analisi di correlazione tra le dimensioni della PANSS e i fattori del Questionario dei Sintomi di Base. L'analisi è stata condotta sia sul campione dei pazienti ricoverati (in fase acuta) che ambulatoriale (in fase di compenso psicopatologico), ed i risultati sono riportati rispettivamente nelle tabelle 10 e 11.

Tabella 10. Correlazioni esperienze soggettive e dimensioni della PANSS nei pazienti ricoverati

Dimensioni PANSS	FCQ-24	Perdita automatismi	Disturbi percettivi	Anedonia	Sovrabbondanza stimoli
Sintomi positivi	-0,333*	-0,219	-0,168	-0,249	-0,162
Sintomi negativi	0,316*	0,402**	0,207	0,424**	0,285*
Sintomi cognitivi	0,095	0,225	0,335*	-0,074	0,204
Eccitamento	-0,127	-0,195	0,053	-0,310*	-0,122
Depressione	0,134	0,096	-0,055	0,299*	-0,067
Totale	-0,054	0,081	0,061	0,045	-0,066

*p<0,05; **p<0,01

Nel campione di pazienti ricoverati in SPDC il test rho di Spearman ha evidenziato una correlazione significativa negativa tra la FCQ-24 e i sintomi positivi e positiva con i sintomi negativi. La perdita di automatismi risultava correlata in maniera altamente significativa ai sintomi negativi. I disturbi percettivi erano associati ai sintomi cognitivi. Infine, l'anedonia era correlata positivamente in maniera altamente significativa ai sintomi negativi, significativa alla depressione e in maniera negativa all'eccitamento, mentre la sovrabbondanza di stimoli si correlava positivamente ai sintomi negativi.

Tabella 11. Correlazioni esperienze soggettive e dimensioni della PANSS nei pazienti ambulatoriali

Dimensioni PANSS	FCQ-24	Perdita automatismi	Disturbi percettivi	Anedonia	Sovrabbondanza stimoli
Sintomi positivi	0,031	0,017	0,142	0,089	0,030
Sintomi negativi	0,240	0,253	0,155	0,307*	0,145
Sintomi cognitivi	0,341*	0,345**	0,242	0,320*	0,347**
Eccitamento	0,109	0,110	0,105	0,062	0,093
Depressione	0,292*	0,311*	0,061	0,363**	0,201
PANSS totale	0,327*	0,337*	0,241	0,383**	0,269*

*p<0,05; **p<0,01

Nel campione di pazienti ambulatoriali, l'analisi, effettuata tramite rho di Spearman, ha mostrato correlazioni significative tra la FCQ-24 e i sintomi cognitivi, la depressione e la PANSS totale. La perdita di automatismi era associata in maniera altamente significativa ai sintomi cognitivi, significativa alla depressione e alla PANSS totale. L'anedonia era correlata significativamente ai sintomi negativi e cognitivi e in maniera altamente significativa alla depressione e alla PANSS totale. Infine la sovrabbondanza di stimoli mostrava associazioni altamente significative con i sintomi cognitivi e significative con la PANSS totale.

Su 112 pazienti, n = 57 (50,9%) hanno riportato un punteggio di stress totale inferiore a 13 (mediana = 13). Si è quindi scelto questo valore, quale *cut-off* per definire i pazienti con bassi o alti livelli di stress percepito, al fine di valutare l'impatto dello stress soggettivo sui sintomi di base e sulla gravità della sintomatologia psichiatrica. Riguardo alle caratteristiche socio demografiche i due

gruppi differivano per la sola scolarità che risultava più bassa nei soggetti con bassi livelli di stress percepito (vedi tabella 12).

Tabella 12. Caratteristiche socio demografiche dei gruppi di pazienti con basso o alto livello di stress percepito

	Pazienti con alti livelli di stress percepito (N=55)	Pazienti con bassi livelli di stress percepito (N=57)	Statistica	p
Età, anni, M (DS)	44,3 (12,2)	42,3 (12,2)	$t = -0,89$; $df = 110$	ns
Maschi, n (%)	26 (47,3%)	25 (43,9%)	$\chi^2 = 0,13$; $df = 1$	ns
Coniugati, n (%)	17 (30,9%)	16 (28,1%)	$\chi^2 = 0,11$; $df = 1$	ns
Scolarità, anni, M (DS)	12 (3,6)	13,5 (3,7)	$t = 2,16$; $df = 110$	<0,03
Durata di malattia, anni, M (DS)	17,5 (10,4)	16,9 (11,1)	$t = -0,28$; $df = 110$	ns
Diagnosi, n (%)				
Schizofrenia/disturbo schizoaffettivo	22 (52,4%)	20 (47,6%)	$\chi^2 = 0,29$; $df = 1$	ns
Disturbo bipolare	33 (47,1%)	37 (52,9%)		

I due gruppi risultavano differire in maniera significativa negli aspetti psicopatologici; nello specifico i pazienti con alti livelli di stress percepito hanno riportato punteggi maggiori nella PANSS totale, nei sintomi negativi, cognitivi e depressivi (vedi tabella 13).

Tabella 13. Caratteristiche cliniche dei gruppi di pazienti con basso o alto livello di stress percepito

PANSS	Pazienti con alti livelli di stress percepito (N=55)	Pazienti con bassi livelli di stress percepito (N=57)	Statistica	p
Totale, M (DS)	55,7 (9,1)	51,4 (11,6)	$t = -2,19$; $df = 110$	<0,031
Sintomi positivi, M (DS)	9,4 (5,4)	10,3 (5)	$t = 0,95$; $df = 110$	ns
Sintomi negativi, M (DS)	11,6 (4,9)	9,2 (4,2)	$t = -2,84$; $df = 110$	<0,005
Sintomi cognitivi, M (DS)	8,4 (2,8)	7,5 (2,5)	$t = -1,94$; $df = 110$	<0,005
Eccitamento, M (DS)	7,8 (2,9)	8,3 (3,1)	$t = 0,72$; $df = 110$	ns
Depressione, M (DS)	7,3 (2,6)	5,7 (2,6)	$t = -3,27$; $df = 110$	<0,001

Come si evince dalla tabella 14, i due gruppi risultavano inoltre differire in maniera altamente significativa in tutte le dimensioni dei sintomi di base, con i pazienti che sperimentavano più alti livelli di stress caratterizzati da punteggi maggiori in tutte le sottoscale. Riguardo alle strategie di *coping*, i pazienti con più alto livello di stress ricorrevano più frequentemente alle strategie riportate nell' *item* 5 ("quando mi trattengo molto nelle stesse stanze") e 8 ("quando evito le emozioni").

Tabella 14. Sintomi di base e capacità di *coping* dei gruppi di pazienti con basso o alto livello di stress percepito

Dimensioni FBF e strategie di <i>coping</i>	Pazienti con alti livelli di stress percepito (N=55)	Pazienti con bassi livelli di stress percepito (N=57)	Statistica	p
FCQ-24, M (DS)	12,3 (6,5)	5,5 (5,7)	$t = -5,9$; $df = 110$	<0,001
Perdita degli automatismi, M (DS)	21 (9,2)	11,3 (8,8)	$t = -5,64$; $df = 110$	<0,001
Disturbi percettivi, M (DS)	5,2 (3,7)	3 (3,9)	$t = -3,01$; $df = 110$	<0,003
Anedonia, M (DS)	5,5 (2,8)	2,4 (2,2)	$t = -6,49$; $df = 110$	<0,001

Sovrabbondanza di stimoli, M (DS)	5,1 (2,5)	3,3 (2,6)	$t = -3,82; df = 110$	<0,001
Strategia di <i>coping</i> 1, n (%)	35 (63,6%)	28 (49,1%)	$\chi^2=2,40; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 2, n (%)	35 (63,6%)	27 (47,4%)	$\chi^2=3; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 3, n (%)	36 (65,5%)	30 (52,6%)	$\chi^2 = 1,9; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 4, n (%)	45 (81,8%)	39 (68,4%)	$\chi^2=2,68; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 5, n (%)	24 (34,6%)	10 (17,5%)	$\chi^2=9,01; df = 1$	<0,003
Strategia di <i>coping</i> 6, n (%)	24 (43,6%)	24 (42,1%)	$\chi^2=0,03; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 7, n (%)	44 (80%)	41 (71,9%)	$\chi^2 = 1; df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 8, n (%)	31 (56,4%)	20 (35,1%)	$\chi^2=5,11; df = 1$	<0,02

I pazienti che sperimentavano alti livelli di stress soggettivo non hanno riportato differenze negli eventi di vita degli ultimi 6 mesi rispetto a quelli con bassi livelli di stress (vedi tabella 15).

Tabella 15. Eventi di vita dei gruppi di pazienti con basso o alto livello di stress percepito

Eventi di vita	Pazienti con alti livelli di stress percepito (N=55)	Pazienti con bassi livelli di stress percepito (N=57)	Statistica	p
Totali, mediana (range)	1 (0-4)	1 (0-4)	$U = 1331,5; z = -1,47$	ns
Entrate, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-1)	$U = 1541,0; z = -0,55$	ns
Uscite, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-1)	$U = 1450,5; z = -1,38$	ns
Desiderabili, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-2)	$U = 1513,0; z = -0,99$	ns
Indesiderabili, mediana (range)	1 (0-2)	1 (0-4)	$U = 1474,0; z = -0,59$	ns
Controllati, mediana (range)	0 (0-1)	0 (0-2)	$U = 1487,5; z = -0,84$	ns
Non controllati, mediana (range)	0 (0-2)	0 (0-2)	$U = 1324,5; z = -1,75$	ns
Indipendenti, mediana (range)	0 (0-2)	0 (0-2)	$U = 1475,0; z = 0,62$	ns
Impatto negativo, mediana (range)	1 (0-4)	1 (0-4)	$U = 1420,5; z = -0,92$	ns
3 mesi precedenti, mediana (range)	0 (0-3)	1 (0-2)	$U = 1316,0; z = 1,62$	ns

Per valutare specificamente l'associazione tra eventi di vita, sintomi di base e gravità della psicopatologia, si è diviso il campione totale in due gruppi, il primo comprendente soggetti che non riferivano eventi di vita nei sei mesi precedenti e il secondo con soggetti che riportavano almeno 1 evento di vita. Come si evince dalla tabella 16, i due gruppi non differivano nei livelli complessivi di psicopatologia, come misurati dal totale della PANSS, né nelle sue dimensioni.

Tabella 16. Caratteristiche cliniche dei gruppi di pazienti con nessun o almeno 1 evento di vita nei sei mesi precedenti

PANSS	Pazienti con nessun evento di vita (N=40)	Pazienti con almeno 1 evento di vita (N=72)	Statistica	p
Totale, M (DS)	53,9 (11)	53,4 (10,5)	$t = 0,239$; $df = 110$	ns
Sintomi positivi, M (DS)	9,9 (5)	9,9 (4,7)	$t = -0,041$; $df = 110$	ns
Sintomi negativi, M (DS)	11,1 (5,1)	10 (4,5)	$t = 1,18$; $df = 110$	ns
Sintomi cognitivi, M (DS)	8,1 (2,9)	7,9 (2,6)	$t = 0,471$; $df = 110$	ns
Eccitamento, M (DS)	7,8 (2,7)	8,2 (3,2)	$t = -0,641$; $df = 110$	ns
Depressione, M (DS)	6,2 (2,3)	6,7 (2,9)	$t = -0,918$; $df = 110$	ns

Similmente non sono emerse differenze statisticamente significative tra due gruppi nei sintomi di base né nelle strategie di *coping* (vedi tabella 17).

Tabella 17. Sintomi di base e capacità di *coping* dei gruppi di pazienti con nessun o almeno 1 evento di vita nei sei mesi precedenti

Dimensioni FBF e strategie di <i>coping</i>	Pazienti con nessun evento di vita (N=40)	Pazienti con almeno 1 evento di vita (N=72)	Statistica	p
FCQ-24, M (DS)	9,9 (7,2)	8,2 (6,9)	$t = 1,24$; $df = 110$	ns
Perdita degli automatismi, M (DS)	17,4 (10,1)	15,4 (10,3)	$t = 1,00$; $df = 110$	ns
Disturbi percettivi, M (DS)	5,3 (4,6)	3,3 (3,3)	$t = 2,55$; $df = 110$	ns
Anedonia, M (DS)	4 (3)	3,9 (3)	$t = 0,219$; $df = 110$	ns
Sovrabbondanza di stimoli, M (DS)	4,6 (2,7)	4 (2,7)	$t = 1,13$; $df = 110$	ns
Strategia di <i>coping</i> 1, n (%)	23 (57,5%)	40 (55,6%)	$\chi^2=0,04$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 2, n (%)	25 (62,5%)	37 (51,4%)	$\chi^2=1,29$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 3, n (%)	25 (62,5%)	41 (56,9%)	$\chi^2 = 0,33$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 4, n (%)	30 (75%)	54 (75%)	$\chi^2=0,00$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 5, n (%)	16 (40%)	18 (25%)	$\chi^2=2,74$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 6, n (%)	17 (42,5%)	31 (43,1%)	$\chi^2=0,003$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 7, n (%)	29 (72,5%)	56 (77,8%)	$\chi^2 = 0,391$; $df = 1$	ns
Strategia di <i>coping</i> 8, n (%)	17 (42,5%)	34 (47,2%)	$\chi^2=5,11$; $df = 1$	ns

Nella tabella 18 sono descritte le correlazioni tra i sintomi di base e le funzioni esecutive nell'intero campione. L'analisi, effettuata tramite il coefficiente di correlazione di Pearson, mostra una associazione positiva tra i disturbi percettivi e la percentuale di errori, la percentuale di errori non perseverativi, una correlazione negativa con il numero di categorie completate e un'associazione positiva altamente significativa con la percentuale di risposte alogiche e negativa con l'apprendimento ad apprendere. L'anedonia mostrava correlazioni positive con la percentuale di errori, la percentuale di risposte ed errori perseverativi, mentre una correlazione

negativa con il livello concettuale di risposta percentuale e le categorie completate. Infine, la sovrabbondanza di stimoli risultava inversamente associata all'apprendimento ad apprendere.

Tabella 18. Correlazioni tra sintomi di base e funzioni esecutive

WCST	FCQ-24	Perdita automatismi	Disturbi percettivi	Anedonia	Sovrabbondanza stimoli
Errori %	0,139	0,163	0,211*	0,216*	0,166
Risposte perseverative %	0,121	0,131	0,062	0,224*	0,062
Errori perseverativi %	0,130	0,138	0,068	0,234*	0,071
Errori non perseverativi %	0,045	0,071	0,234*	0,030	0,155
Livello concettuale della risposta %	-0,119	-0,149	-0,176	-0,200*	-0,159
Alogiche %	0,050	0,094	0,289**	-0,004	0,129
Categorie completate	-0,134	-0,156	-0,199*	-0,188*	-0,174
N prove per completare prima categoria	-0,003	-0,014	0,050	0,136	0,019
Fallimenti serie	-0,001	0,005	-0,022	0,017	-0,069
Apprendimento ad apprendere	-0,153	-0,156	-0,259**	-0,149	-0,234*

L'analisi di correlazione, effettuata tramite il coefficiente di correlazione di Pearson, tra la gravità dei sintomi psichiatrici e le funzioni esecutive del campione totale è descritta in tabella 19. Come si evince dalla stessa i sintomi positivi sono risultati correlati in maniera altamente significativa alla percentuale di errori non perseverativi e risposte alogiche, e in maniera significativa al numero di prove per completare la prima categoria. I sintomi negativi erano correlati in maniera altamente significativa alla percentuale di errori, errori non perseverativi e risposte alogiche, mentre erano inversamente correlati al livello concettuale di risposta

percentuale, categorie completate e apprendimento ad apprendere. I sintomi cognitivi si correlavano positivamente in maniera altamente significativa alla percentuale di errori, agli errori non perseverativi, risposte alogiche e significativamente al numero di prove per completare la prima categoria; erano negativamente associati in maniera altamente significativa con il livello concettuale di risposte percentuale, le categorie completate e l'apprendimento ad apprendere. Infine il livelli di psicopatologia totali si correlavano in maniera positiva altamente significativa alla percentuale di errori, errori non perseverativi, risposte alogiche e al numero di prove per completare la prima categoria, mentre erano inversamente correlati al livello concettuale di risposta percentuale, alle categorie completate e all'apprendimento ad apprendere.

Tabella 19. Correlazioni tra sintomi psichiatrici e funzioni esecutive

WCST	Sintomi positivi	Sintomi negativi	Sintomi cognitivi	Eccitamento	Depressione	Totale
Errori %	0,122	0,304**	0,287**	-0,096	0,017	0,272**
Risposte perseverative %	-0,087	0,150	0,038	-0,124	0,113	0,021
Errori perseverativi %	-0,077	0,165	0,053	-0,131	0,120	0,039
Errori non perseverativi %	0,275**	0,249**	0,357**	0,024	-0,125	0,357**
Livello concettuale della risposta %	-0,117	-0,278**	-0,304**	0,067	0,002	-0,265**
Alogiche %	0,243**	0,266**	0,288**	-0,071	-0,157	0,302**
Categorie completate	-0,170	-0,239*	-0,331**	-0,036	-0,005	-0,314**
N prove per completare prima categoria	0,189*	0,108	0,225*	-0,018	0,168	0,278**
Fallimenti serie	0,068	-0,015	0,004	0,037	0,001	0,055

Apprendimento ad apprendere	-0,135	-0,192*	-0,265**	-0,18	0,029	-0,248**
-----------------------------	--------	----------------	-----------------	-------	-------	-----------------

Al fine di verificare con una diversa metodologia l'esistenza di una associazione tra stress, obiettivo e soggettivo, funzioni esecutive e esperienze soggettive disturbanti, è stata effettuata un'analisi di regressione lineare multipla utilizzando quali variabili indipendenti introdotte nel modello esclusivamente quelle risultate significative, e ritenute maggiormente utili, alle precedenti analisi di correlazione semplice. Sono stati pertanto creati cinque modelli di regressione lineare multipla finalizzati a individuare i predittori migliori dei sintomi di base. Un ulteriore modello di regressione lineare multipla è stato effettuato con le variabili sopra descritte per individuare i possibili predittori della gravità dei sintomi psichiatrici. Tutti i modelli hanno mostrato risultati significativi e interpretabili.

Il modello di regressione lineare multipla relativo alla FCQ-24, sintetizzato in tabella 20, ha utilizzato il metodo di selezione *enter*. L'analisi ha fatto emergere un modello statisticamente significativo comprendente, come unico predittore, il punteggio della SVS totale.

Tabella 20. Regressione lineare multipla, predittori FCQ-24

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	p<
SVS totale	0,816	0,130	0,669	0,001*
SVS supporto	-0,585	0,386	-0,162	0,132
Eventi < 3 mesi	-0,306	0,896	-0,031	0,734
Eventi indipendenti	0,921	0,935	0,088	0,327
WCST categorie complete	-0,155	0,240	-0,052	0,519

--	--	--	--	--

$R^2 = 0,341$; $F = 10,97$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

Similmente l'analisi di regressione lineare multipla relativa alla FBF – Perdita di automatismi (vedi tabella 21), ha evidenziato il punteggio totale alla SVS come unico predittore.

Tabella 21. Regressione lineare multipla, predittori FBF - Perdita di automatismi

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	p<
SVS totale	1,23	0,189	0,692	0,001*
SVS supporto	-0,990	0,559	-0,188	0,079
Eventi < 3 mesi	-0,065	1,300	-0,004	0,960
Eventi indipendenti	0,745	1,357	0,049	0,584
WCST categorie complete	-0,318	0,347	-0,073	0,362

$R^2 = 0,356$; $F = 11,62$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

I disturbi percettivi della FBF sono risultati predetti in maniera statisticamente significativa sia dai punteggi della SVS totale che dalla percentuale di risposte alogiche al WCST (Tabella 22).

Tabella 22. Regressione lineare multipla, predittori FBF – Disturbi percettivi

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	p<
SVS totale	0,160	0,061	0,233	0,010*

Eventi totali	-0,230	0,686	-0,054	0,739
Eventi indesiderabili	-0,570	0,790	-0,115	0,472
WCST alogiche %	0,093	0,040	0,219	0,022*
WCST apprendimento ad apprendere	-0,234	0,167	-0,134	0,166

$R^2 = 0,197$; $F = 5,193$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

L'analisi di regressione lineare multipla relativa alla dimensione Anedonia della FBF (Tabella 23) ha fatto emergere come unico predittore il punteggio totale alla SVS.

Tabella 23. Regressione lineare multipla, predittori FBF – Anedonia

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	$p <$
SVS totale	0,368	0,052	0,714	0,001*
Eventi totali	0,261	0,241	0,082	0,281
SVS supporto	-0,225	0,153	-0,148	0,144
WCST risposte concettuali	-0,006	0,020	-0,052	0,756
WCST categorie complete	-0,069	0,208	-0,055	0,742

$R^2 = 0,416$; $F = 15,08$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

Allo stesso modo, anche la Sovrabbondanza di stimoli alla FBF veniva predetta in modo statisticamente significativo dal solo punteggio della SVS totale (Tabella 24).

Tabella 24. Regressione lineare multipla, predittori FBF – Sovrabbondanza di stimoli

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	p<
SVS totale	0,183	0,086	0,388	0,035*
Eventi totali	-0,102	0,259	-0,035	0,695
WCST apprendimento ad apprendere	-0,513	0,230	-0,430	0,028
WCST categorie complete	0,324	0,226	0,280	0,154
SVS demoralizzazione	-0,011	0,163	-0,012	0,949

$R^2 = 0,202$; $F = 5,365$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

Infine l'analisi di regressione lineare multipla relativa al punteggio totale della PANSS, ha fatto emergere come predittori statisticamente significati il ridotto supporto sociale alla SVS e la *performance* al WCST, tramite il ridotto numero di categorie completate (Tabella 25).

Tabella 25. Regressione lineare multipla, predittori di PANSS totale

	Coefficiente di regressione non standardizzato (B)	Deviazione standard Errore per B	Coefficiente di regressione standardizzato β	p<
SVS totale	-0,192	0,242	-0,104	0,430
SVS supporto	1,591	0,671	0,290	0,020*
FBF sovrabbondanza di stimoli	0,720	0,395	0,184	0,072
PLE_uscite	-0,77	3,338	-0,021	0,818
WCST categorie complete	-1,83	0,897	-0,406	0,044*
WCST apprendimento ad apprendere	0,83	0,932	0,178	0,374

$R^2 = 0,183$; $F = 3,93$; $p < 0,001$; *= significativo. Metodo di selezione *enter*

Discussione

Il presente studio condotto su un campione di 112 pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare ha evidenziato, quale primo risultato, l'impatto dello stress soggettivo sui sintomi di base e sulla gravità dei sintomi psichiatrici.

Come inizialmente previsto, non sono emerse sostanziali differenze nei sintomi di base tra il gruppo di pazienti affetto da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo e il gruppo con disturbo bipolare. Questo appare in accordo con altri studi che avevano sollevato alcuni dubbi circa la specificità diagnostica dei sintomi di base^{51,53}. Una possibile spiegazione potrebbe anche derivare dal fatto che i sintomi di base, per come vengono attualmente concettualizzati, costituiscono dei precursori dei sintomi di primo rango schneideriani piuttosto che della schizofrenia. Sebbene difatti tali sintomi appaiano in maniera più frequente nei pazienti affetti da schizofrenia che dal disturbo bipolare, il loro valore diagnostico discriminativo risulta comunque piuttosto basso¹⁰⁷. I due gruppi differivano comunque nelle strategie di *coping*, con i pazienti affetti da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo con una tendenza maggiore a ricorrere a strategie di evitamento e ritiro ("lavoro lentamente", "parlo poco") nei momenti di maggiore stress.

A nostro avviso, un dato degno di nota è rappresentato dal fatto che nonostante i pazienti affetti da disturbo bipolare abbiano riportato un maggior numero di eventi di vita nei sei mesi precedenti la valutazione, più eventi indipendenti, a impatto oggettivamente negativo e un maggior numero di eventi negli ultimi 3 mesi rispetto al gruppo affetto da schizofrenia/disturbo schizoaffettivo,

i due gruppi diagnostici non risultavano differire nelle misurazioni inerenti lo stress percepito. Questo risultato a nostro avviso appare in accordo a quanto già riportato da Myin-Germeys e collaboratori⁷⁰ che avevano riscontrato nei pazienti affetti da schizofrenia e disturbo schizoaffettivo una maggiore reattività emozionale ai piccoli stress della vita quotidiana rispetto ai pazienti affetti da disturbo bipolare e depressione. Questo darebbe quindi ragione dei livelli paragonabili di stress soggettivo tra i due gruppi diagnostici, seppur a fronte di una differente esposizione agli eventi di vita. I pazienti affetti da disturbo bipolare difatti tendono, nel complesso, ad avere una vita di relazione più ricca rispetto all'altro gruppo, ricorrendo anche meno a strategie di evitamento e ritiro nei momenti di difficoltà; potrebbero in questo modo essere maggiormente esposti a eventi di vita, anche quando scarsamente sintomatici.

Un altro dato interessante è la mancanza di differenze significative nei sintomi di base tra il gruppo di pazienti ricoverati in scempenso psicopatologico e il gruppo di pazienti ambulatoriali in una fase stabile di malattia. Questo sembrerebbe suggerire una migliore concettualizzazione dei sintomi di base come caratteristiche di tratto piuttosto che di stato. L'unica differenza significativa è risultata nelle strategie di *coping* , con il gruppo di pazienti in fase di acuzie che ha mostrato una tendenza maggiore a ricorrere a strategie di *coping* disfunzionali di ritiro ("quando mi ritiro molto").

Sono poi emersi due *pattern* di correlazione differenti tra le esperienze soggettive disturbanti sperimentate dai pazienti e la sintomatologia oggettiva rilevata dall'esaminatore a seconda della fase di malattia. Nei pazienti ricoverati in fase di acuzie i sintomi positivi sono risultati inversamente correlati alla FCQ-24. Il

fatto di aver riscontrato una correlazione inversa potrebbe essere spiegato considerando che i sintomi di base costituiscono i precursori attenuati e auto percepiti dei sintomi di primo rango schneideriani che sono ampiamente rappresentati nella dimensione dei sintomi positivi; pertanto un aumento dei sintomi di primo rango porta per forza di cose a una riduzione della capacità del paziente di percepire e riportare i sintomi di base. Nel complesso le uniche correlazioni che si sono mantenute costanti hanno riguardato le esperienze soggettive disturbanti di stampo anedonico con i sintomi negativi e la depressione, lasciando pertanto presupporre, come già riportato da alcuni autori^{46,47}, una maggiore correlazione tra sintomi di base, appartenenti al campo dell'esperienza soggettiva, e i sintomi negativi, che si manifestano sul piano comportamentale. L'evidenza di un maggior numero di correlazioni tra le esperienze soggettive disturbanti e i sintomi psicopatologici nei pazienti in una fase di compenso rispetto ai pazienti in acuzie conferma inoltre quanto già riportato in letteratura¹⁰⁸. L'abilità di esperire sintomi di base con consapevolezza e quindi di mettere in atto delle strategie di *coping* spesso difatti si attenua con il progredire della malattia e l'emergenza dei sintomi psicotici ma è ristabilita con la remissione. Di conseguenza una valutazione dei sintomi di base è resa difficoltosa dalla presenza di sintomi psicotici acuti o prominenti.

Un risultato degno di nota è stato l'impatto dello stress percepito sui livelli di psicopatologia. I pazienti che sperimentavano maggiori livelli di stress soggettivo hanno riportato punteggi maggiori alla PANSS totale e alle dimensioni dei sintomi negativi, cognitivi e depressivi. Questo dato appare in accordo con quanto riportato in letteratura circa il ruolo dello stress quale fattore favorente lo sviluppo di sintomi

psicotici. In accordo inoltre al modello dei sintomi di base, i pazienti con alti livelli di stress riportavano un maggior numero di esperienze soggettive disturbanti rispetto al gruppo con bassi livelli di stress. In aggiunta, i soggetti con alti livelli di stress risultavano ricorrere in maniera più frequente a strategie disfunzionali di *coping* (“quando mi trattengo molto nelle stesse stanze”, “quando evito le emozioni”). Questo conferma quanto già riportato in letteratura, circa l’associazione dell’utilizzo di strategie di *coping* evitanti ad un maggiore *distress* e sintomi negativi¹⁰⁹. L’utilizzo di strategie di *coping* evitanti difatti ostacolerebbe la capacità dei pazienti di adattarsi al loro ambiente alterando la loro risposta psicologica allo stress¹¹⁰. In contraddizione invece con quanto ci aspettavamo, è l’assenza di una differenza tra i due gruppi rispetto agli eventi di vita sperimentati negli ultimi sei mesi, quasi a voler suggerire che i livelli di stress percepito non siano tanto dipendenti dagli eventi di vita sperimentati nella vita quotidiana.

A conferma di questo dato, è l’assenza di differenze significative nei livelli di psicopatologia, sintomi di base e strategie di *coping* tra i pazienti che non avevano riportato eventi di vita nei sei mesi precedenti e coloro i quali avevano esperito almeno un evento.

Un risultato previsto, ma non per questo meno importante, è rappresentato dall’associazione riscontrata tra i sintomi di base e le funzioni esecutive. Le dimensioni maggiormente correlate sono risultate i “disturbi percettivi” e l’“anedonia” facendo presupporre l’importanza di specifiche funzioni cognitive e capacità di *problem solving* rispetto all’intensificarsi delle esperienze soggettive disturbanti. Le funzioni esecutive sono inoltre risultate correlate al quadro psicopatologico, specialmente ai livelli di psicopatologia generale. Anche questo

appare in accordo al modello di vulnerabilità *stress coping*, che ipotizza un ruolo delle alterazioni nella processazione delle informazioni e funzioni esecutive, insieme all'interazione con *stressor* interni e esterni, per lo sviluppo di sintomi psicotici.

Un risultato interessante, derivato da modelli di regressione lineare multipla costruiti, è il ruolo dello stress percepito quale predittore di tutte le dimensioni dei sintomi di base considerate. Solo i disturbi percettivi hanno mostrato essere predetti in maniera statisticamente significativa, oltre che dallo stress percepito, anche da alterazioni delle funzioni esecutive, nello specifico la percentuale di risposte alogiche. Questo dato potrebbe essere interpretato alla luce dell'importanza delle funzioni esecutive per l'adattamento e il superamento delle comuni difficoltà della vita quotidiana. È verosimile supporre che una loro alterazione o deficit facilmente si correli allo sperimentare maggiori difficoltà nella gestione e risoluzione dei problemi, il che, agendo in sinergia e amplificando lo stress percepito, porterebbe poi a esperire maggiormente i sintomi di base. Curiosamente, invece, gli eventi di vita non sembrano esercitare un ruolo degno di nota rispetto all'intensificarsi dei sintomi di base, il che sarebbe in apparente contraddizione con il modello considerato.

Infine, un risultato parzialmente atteso, ma non per questo meno interessante, è costituito dall'individuazione quali predittori della gravità complessiva della sintomatologia psichiatrica del ridotto supporto sociale percepito e della ridotta capacità di ragionamento e risoluzione di problemi, nello specifico il numero di categorie complete al WCST. È probabile difatti che difficoltà nel ragionamento e risoluzione anche dei piccoli problemi della vita quotidiana portino l'individuo a esperire livelli di stress maggiori rispetto agli altri. Questo, in base ai

dati precedentemente descritti, porterà verosimilmente il soggetto a mettere in atto strategie basate principalmente sull'evitamento e il ritiro, il che lo porterà anche ad usufruire in minor misura del supporto sociale e del relativo "effetto tampone"¹¹¹ sullo stress percepito. Tutto questo, in accordo al modello di vulnerabilità-stress *coping* considerato nel presente studio, porterà ad un'intensificarsi dello stress esperito e dei sintomi di base fino al superamento di una soglia, che varia da soggetto a soggetto, che condurrà all'episodio psicotico vero e proprio. La mancanza di un'associazione con gli eventi di vita è un dato abbastanza curioso, dal momento che in letteratura è ampiamente documentata l'associazione tra eventi di vita e esordio o ricadute psicotiche, tanto nei pazienti affetti da schizofrenia^{1,7,9,10,13,16,19,20} che in quelli affetti da disturbo bipolare^{8,10,112,113,114}. Tale discrepanza potrebbe forse derivare dalle particolari caratteristiche del nostro campione, costituito nel complesso da pazienti che presentavano una lunga durata di malattia (una media di 17 anni). È stato difatti sostenuto da alcuni autori^{71,72,73,74} che l'associazione tra eventi di vita e insorgenza dei disturbi psicotici sia più pronunciata nei primi episodi; con il passare del tempo sembra difatti che gli eventi di vita stressanti non siano più necessari per provocare delle ricadute, forse perché i pazienti sono ormai così sensibilizzati che anche accadimenti apparentemente banali e quotidiani, che quindi sfuggono alle normali scale di valutazione, possono innescare un peggioramento sintomatologico.

Un possibile limite del nostro studio potrebbe risiedere nel disegno trasversale che impedisce di fare assunzioni circa il rapporto di causalità o con causalità tra le variabili in questione; tuttavia sulla base del modello "stress diatesi" adottato, i nostri dati sembrano indicare che lo stress percepito e specifiche

alterazioni delle funzioni esecutive esercitino un'influenza in primo luogo sui sintomi di base e successivamente sulla gravità della sintomatologia psichiatrica. Future ricerche con valutazioni longitudinali consentiranno di chiarire meglio il ruolo dello stress percepito e degli eventi di vita rispetto ai sintomi di base e alle ricadute psicotiche.

Conclusioni

I dati del presente studio mostrano una chiara associazione dei livelli di stress percepito tanto con l'intensità delle esperienze soggettive disturbanti che con la gravità della sintomatologia psichiatrica. Un ruolo importante sembra inoltre essere svolto dalle funzioni esecutive, l'alterazione delle quali ha mostrato giocare un ruolo favorente sia l'intensificarsi dei sintomi di base che l'aggravamento dei sintomi psichiatrici. Questo risultato conferma solo parzialmente il modello integrato "sintomi di base-vulnerabilità stress *coping*", la cui applicazione ai disturbi psicotici appare importante soprattutto per le conseguenti applicazioni terapeutiche.

Nello specifico, i sintomi di base rappresentano una parte integrante dei disturbi psicotici, potendo manifestarsi durante vari stadi del disturbo. Dal punto di vista clinico, la loro caratteristica più importante è che vengono sperimentati e riportati come anormali e disturbanti dai pazienti stessi, a differenza dei sintomi psicotici veri e propri che vengono spesso esperiti in totale assenza di *insight*. Sebbene siano attualmente maggiormente utilizzati negli studi di individuazione precoce e interventi di prevenzione delle psicosi, a nostro avviso potrebbero essere utilizzati in maniera proficua anche in altre fasi della patologia. Ad esempio, potrebbero essere oggetto di attenzione nella fase di compenso psicopatologico quale campanello di allarme per possibili ricadute. Infine, potrebbero essere dei validi *target* di intervento per la riabilitazione degli stadi residuali successivi all'acuzie psicotica.

Infine, sulla base dei nostri risultati, se la sensibilità allo stress rappresenta una reale area di vulnerabilità, si potrebbero allora suggerire terapie specifiche per diversi tipi di pazienti. Ad esempio, alcuni pazienti potrebbero trarre maggior

beneficio da tecniche di riabilitazione cognitiva, mentre altri troveranno più utile focalizzarsi su tecniche di *coping* per gestire gli stress della vita quotidiana. Sarebbe quindi utile impostare i trattamenti focalizzandosi, oltre che sulla cura e sul recupero delle capacità perdute, anche sullo sviluppo di strumenti di compenso meno fallimentari nei confronti della propria vulnerabilità.

Ringraziamenti

Ringrazio innanzitutto il Prof. Massimo Biondi per i consigli e l'aiuto fornitomi e i preziosi insegnamenti durante questi anni.

Un ringraziamento particolare va al Prof. Stefano Ferracuti, per il suo supporto, la sua disponibilità e le preziose indicazioni con le quali sono stata costantemente guidata nell'elaborazione di questo progetto.

Ringrazio sentitamente il Dott. Gabriele Mandarelli per il suo aiuto, disponibilità e pazienza nel dirimere i miei dubbi e per il fondamentale apporto dato alla stesura di questo progetto di ricerca.

Intendo poi ringraziare il Dott. Lorenzo Tarsitani per la sua costante collaborazione e le numerose indicazioni e consigli fornitimi.

Ringrazio la Dott.ssa Valentina Roselli, la Dott.ssa Ilaria Gaviano e la Dott.ssa Daniela di Cosimo che con la loro costante e attiva partecipazione hanno reso possibile la realizzazione di questo progetto.

Ringrazio infine la Dott.ssa Elisa Fabi, Il Dott. Filippo Moscati e tutti gli strutturati dell'SPDC e degli ambulatori, studenti e specializzandi di entrambi i Centri che con la loro disponibilità e collaborazione hanno reso possibile la realizzazione di questo studio.

1Bibliografia

Lukoff D, Snyder K, Ventura J, Nuechterlein KH. Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1984;10:258–292.

2 Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, 1993;162:72–79.

3 Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis : a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychological Medicine*, 1998;28:871–879.

4 Esquirol: Delle malattie mentali. Mariano Cecchi, Firenze, 1846.

5 Jung CG: On the psychogenesis of schizophrenia (1939). (Tr. It. Psicogenesi della schizofrenia. In: Jung CG: Il problema della malattia mentale. Boringhieri, Torino, 1975).

6 Meyer A. The dynamic interpretation of dementia praecox. *American Journal of Psychology*, 1910;21:385–403.

7 Biondi M, La Rosa C. Stress e schizofrenia. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1986.

8 Biondi M, Tarsitani L. Stress e spettro dell'umore. In: Cassano GB, Tundo A. Editore. Lo spettro dell'umore. Milano: Elsevier Masson eds, 2007.

9 Beck JC, Worthen K. Precipitating stress, crisis theory and hospitalization in schizophrenia and depression. *Archives of General Psychiatry*, 1972;26:123–29.

10 Clancy J, Crowe R, Winkur G, Morrison J. The Iowa 500: precipitating factors in schizophrenia and primary affective disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 1973;14:197–202.

11 Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R, Meltzer H. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *British Journal of Psychiatry*, 2004;185:298–305.

12 Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *British Journal of Psychiatry*. 2006;188:519–526.

- 13 Shevlin M, Houston JE, Dorahy MJ, Adamson G. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 2008;34:193–199.
- 14 van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *American Journal of Psychiatry*, 2003;160:477–482.
- 15 van Os J. Does the urban environment cause psychosis? *British Journal of Psychiatry*. 2004;184:287–288.
- 16 Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 2005;162:12–24.
- 17 Selten JP, Cantor-Graae E. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *British Journal of Psychiatry*. 2005;187:101–102.
- 18 Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005;112:330–350.
- 19 Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hardesty JP, Mintz J. Life events can trigger depressive exacerbation in the early course of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 2000;109:139–144.
- 20 Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 2007;27:409–424.
- 21 McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia. *Rationale*. *Schizophrenia Bulletin*, 1996;22:201–22.
- 22 Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM, Leicester S, Morrison AP, Veith V, Klosterkotter J, McGorry PD. Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 2006;256:159-73.
- 23 Birchwood M, Smith J, McMillan F, Hogg B, Prasad R, Harvey C, Bering S. Predicting relapse in schizophrenia: The development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychological Medicine*, 1989;19:649–56.

- 24 Gaebel W, Janner M, Frommann N, Pietzcker A, Kopcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. Prodromal states in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 2000;28:161–74.
- 25 Hirsch SR, Jolley AG. The dysphoric syndrome in schizophrenia and its implications for relapse. *British Journal of Psychiatry* 1989(Suppl 5):46–50.
- 26 Malla AK, Norman RMG. Prodromal symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:487–93.
- 27 Subotnik KL, Nuechterlein KH. Prodromal signs and symptoms of schizophrenic relapse. *Journal of Abnormal Psychology* 1988;97:405–12.
- 28 Herz M, Melville C. Relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1980;137:801–12.
- 29 Ebel H, Gross G, Klosterkötter J, Huber G. Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses. *Psychopathology* 1989;22:224–32.
- 30 Fabisch K, Fabisch H, Langs G, Macheiner H, Fritz W, Höngli D. Basic Symptoms and their contribution to the differential typology of acute schizophrenic and schizoaffective disorders. *Psychopathology* 2001;34:15–22.
- 31 Parnas J, Handest P, Saebye D, Jansson L. Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108:126–133.
- 32 Klosterkötter J, Ebel H, Schulze-Lutter F, Steinmeyer EM. Diagnostic validity of basic symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1996;246:147–54.
- 33 Bleuler E. *Dementia precox o il gruppo delle schizofrenie*. Tr. it. NIS, Roma 1985.
- 34 Meehl PE. Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *Journal of Personality Disorder*, 1990;4:1–99.
- 35 Yon V, Loas G, Brien D. Subjective experiences and the psychopathological dimensions in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2005;137:93–102.

- 36 Faraone SV, Green AI, Seidman LJ, Tsuang MT. "Schizotaxia": Clinical Implications and New Directions for Research. *2001;27(1):1–18*
- 37 Rossi Monti M, Stanghellini G. *Psicopatologia della schizofrenia, prospettive metodologiche e cliniche*. Raffaello Cortina Editore, Milano 1999.
- 38 Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 1980;6:592–605.
- 39 Koehler K, Sauer H. Huber's basic symptoms: another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 1984;25:174–182.
- 40 Stanghellini G, Ricca V, Quercioli L, Cabras PL. *Questionario dei Sintomi-Base, manuale*. O. S. Organizzazioni Speciali, Firenze 1991.
- 41 Gross G. The 'basic' symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1989;7(suppl):21–25.
- 42 Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina*. 1989;80:646–652.
- 43 Klosterkötter J. The meaning of basic symptoms for the genesis of the schizophrenic nuclear syndrome. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 1992;46:609-630.
- 44 Stanghellini G. *Verso la schizofrenia. La teoria dei sintomi-base*. Idelson-Liviana, Napoli 1992.
- 45 Maggini C, Raballo A, Salvatore P. Depersonalization and basic symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*, 2002;35:17-24.
- 46 Stanghellini G, Quercioli L, Ricca V, Strik WK, Cabras P. Basic symptoms and negative symptoms in the light of language impairment. *Comprehensive Psychiatry*, 1991;32:141–146.
- 47 Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Basic symptoms and P300 abnormalities in young schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 1999;40:363–371.

48 Jaeger J, Bitter I, Czobor P, Volavka J. The measurement of subjective experience in schizophrenia: the Subjective Deficit Syndrome Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 1990;31:216–226.

49 Peralta V, Cuesta M, De Leon J. Positive versus negative schizophrenia and basic symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 1992;33:202–206.

50 Nakaya M, Kusumoto K, Ohmori K. Subjective experiences of Japanese inpatients with chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorder*, 2002;190:80–85.

51 Kim JH, Byun HJ, Ann JH, Lee J. Relationship between subjective experiences and psychopathological dimensions in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010;44:952–957.

52 Rocca P, Pulvirenti L, Montemagni C, Rasetti R, Rocca G, Bogetto F. Basic symptoms in stable schizophrenia: relations with functioning and quality of life. *Clinical Neuropsychiatry*, 2010;7(3):100–110.

53 Peralta V, Cuesta MJ. Subjective experiences in schizophrenia: a critical review. *Comprehensive Psychiatry*, 1994;35:198–204.

54 Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Gianfelice D, Rinaldi O, Rossi A. Subjective experiences in schizophrenia and bipolar disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2002;252:24–27.

55 Kim JH, Lee JH, Lee J. Anomalous subjective experiences in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression. *Comprehensive Psychiatry*, 2013;54:447–453.

56 Peralta V, Cuesta M. Subjective experiences in psychotic disorders: diagnostic value and clinical correlates. *Comprehensive Psychiatry*, 1998;39:11–15.

57 Cutting J, Dunne E. Subjective experience of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1989;15:217–231.

58 Ricca V, Galassi F, La Malfa G, Mannucci E, Barciulli E, Cabras PL. Assessment of basic symptoms in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychopathology*, 1997;30:53–58.

59 Nuechterlein KH, Dawson ME. A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 1984;10(2):300–12.

60 Docherty, JP, van Kammen DP, Siris SG, Marder SR. Stages of onset of schizophrenic psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 1978;135:420–26.

61 Cuesta MJ, Peralta V, Juan JA. Abnormal subjective experiences in schizophrenia. Its relationship with neuropsychological disturbances and frontal signs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1996, 246, 101–05.

62 Chapman LJ, Chapman JP. The search for symptoms predictive of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987;13:497–504.

63 Myin-Germeys I, Krabbendam L, Delespaul PA, Van Os J. Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychological Medicine*, 2003;33(2):327–33.

64 Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2013;39(4):740–747.

65 Brown GW, Birley JL. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *Journal of Health and Social Behaviour*, 1968;9:203–214.

66 Lataster J, Myin-Germeys I, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012;125:388–399.

67 Faravelli C, Catena M, Scarpato A, Ricca V. Epidemiology of life events: life events and psychiatric disorders in the Sesto Fiorentino study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2007;76:361–368.

68 Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Link BG, Skodol AE, Martin JL. Life stress and psychopathology: progress on research begun with Barbara Snell Dohrenwend. *American Journal of Community Psychology*, 1987;15:677–715.

69 Raune D, Kuipers E, Bebbington P. Stressful and intrusive life events preceding first episode psychosis. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 2009;18:221–228.

70 Myin-Germeys I, Peeters F, Havermans R, Nicolson NA, DeVries MW, Delespaul P, Van Os J. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2003;107(2):124–131.

- 71 Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Life events at the onset of bipolar affective illness. *American Journal of Psychiatry*, 1979;136:508–511.
- 72 Perris H .Life events and depression. II. Results in diagnostic subgroups, and in relation to the recurrence of depression. *Journal of Affective Disorder*, 1984;7:25–36.
- 73 Ambelas A .Life events and mania: a special relationship? *British Journal of Psychiatry*, 1987;150:235–240.
- 74 Brown WB, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression: a puzzle re-examined. *Archives of General Psychiatry*, 1994;51:525–534.
- 75 Goldstein, G. Neuropsychological heterogeneity in schizophrenia: A consideration of abstraction and problem-solving abilities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 1990;5:251–264.
- 76 Baddeley A. *Working Memory*: Oxford University Press; 1986.
- 77 Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 1991;48(7):618–624.
- 78 Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, Soares JC, Velligan DI. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2007;62(8):910–916.
- 79 Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35: 1022–1029.
- 80 Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Research*, 2002;53(1–2):31–44.
- 81 Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR.. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(9):1355–1362.
- 82 Zanello A, Huguelet P. Relationship between subjective cognitive symptoms and frontal executive abilities in chronic schizophrenic outpatients. *Psychopathology*. 2001;34(3):153–158.

83 Comparelli A, De Carolis A, Corigliano V, Romano S, Kotzalidis G, Brugnoli R, Tamorri S, Curto M, Tatarelli R, Ferracuti S, Girardi P. Neurocognition, psychopathology, and subjective disturbances in schizophrenia: a comparison between short-term and remitted patients. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53(7):931–939.

84 Miller BC, JL. *The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders*. New York: The Guilford Press; 2007.

85 Aiello G, Horowitz M, Heggul N, Pariante CM, Mondelli V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology*, 2012;37(10):1600–1613.

86 Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary—adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(8):1065—1070.

87 Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, Johns LC, Bramon E, Murray GK, Pariante C, McGuire PK, Murray RM. What causes the onset of psychosis? *Schizophrenia Research*, 2005;79(1):23—34.

88 Belvederi Murri M, Pariante CM, Dazzan P, Heggul N, Papa-dopoulos AS, Zunszain P, Di Forti M, Murray RM, Mondelli V. Hypothalamic-pituitary—adrenal axis and clinical symp-toms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 2012;37(5):629—644.

89 Mondelli V, Dazzan P, Heggul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A, Di Nicola M, Fisher H, Handley R, Marques TR, Morgan C, Navari S, Taylor H, Papadopoulos A, Aitchison KJ, Murray RM, Pariante CM. 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.

90 Pariante CM. Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *J. Psychopharmacology*, 2008;22(2 Suppl):76—81.

91 Garner B, Berger GE, Nicolo JP, Mackinnon A, Wood SJ, Pariante CM, Dazzan P, Proffitt TM, Markulev C, Kerr M, McConchie M, Phillips LJ, Pantelis C, McGorry PD. Pituitary volume and early treatment response in drug-naive firstepisode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, 2009;113(1):65—71.

92 Heckers S, Konradi C. Hippocampal pathology in schizophrenia. *Current Topics. in Behavioural Neuroscience*, 2010;4:529—553.

93 Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M, D'Albenzio A, Di Forti M, Handley R, Heggul N, Marques TR, Taylor H, Papadopoulos AS, Aitchison KJ, Murray RM, Dazzan P. Higher cortisol levels are associated with smaller left

hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 2010;119(1–3):75–78.

94 Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis- stress model. *Psychological Review* 1997;104(4):667–685.

95 Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 2013;38(5):603–611.

96 Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997;94(6):2569–2574.

97 Christie JE, Whalley LJ, Dick H, Blackwood DH, Blackburn IM, Fink G. Raised plasma cortisol concentrations a feature of drug-free psychotics and not specific for depression. *British Journal of Psychiatry*, 1986;148:58–65.

98 Mondelli V, Dazzan P, Gabilondo A, Tournikioti K, Walshe M, Marshall N, Schulze KK, Murray RM, McDonald C, Pariante CM. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2008;33:1004–1012.

99 Kay SR, Opler LA, Fiszbein A: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual. Albert Einstein College of Medicine, New York, 1986.

100 Overall J, Gorham D: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962;10:799-812.

101 Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, Stefanis C. Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? *Eur Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2000;250:93–100.

102 Loas G, Yon V, Brien D. Dimensional structure of the Frankfurt Complaint Questionnaire. *Comprehensive Psychiatry*, 2002;43:397–403.

103 Tarsitani L, Battisti F, Biondi M, Picardi A. Development and validation of a Stress-related Vulnerability Scale. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 2010;19(2):178–182.

104 Fava GA, Osti RMA. Versione italiana della scala di Paykel per gli eventi stressanti. In Canestrari, R. (a cura di), *Nuovi metodi in psicometa*. Organizzazioni Speciali, Firenze 1982.

- 105 Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- 106 Mandarelli G, Parmigiani G, Tarsitani L, Frati P, Biondi M, Ferracuti S. The relationship between executive functions and capacity to consent to treatment in acute psychiatric hospitalization. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 2012;7(5):63–70.
- 107 van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009;120(5):363–372.
- 108 Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophrenia Bulletin*, 2009;35(1):5–8.
- 109 Phillips LJ, Francey SM, Edwards J, McMurray N. Strategies used by psychotic individuals to cope with life stress and symptoms of illness: a systematic review. *Anxiety, Stress, and Coping*, 2009;22(4):371–410.
- 110 Jansen LMC, Gispens-de Wied CC, Gademan PJ, DeJonge RCJ, vander Linden JA, Kahn RS. Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998;33:87–94.
- 111 Lakey B, Cohen S. Social support theory and measurement. In *Social Support Measurement and Intervention: a guide for health and social scientists*, 2000, Oxford University Press: New York.
- 112 Johnson SL. Life events in bipolar disorder: toward more specific models. *Clinical Psychology Review*, 2005;25:1008–1027.
- 113 Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder*, 2006;95:43–49.
- 114 Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Development and Psychopathology* 2006 ;18(4):1181-211.