

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

L' INTER-RATER RELIABILITY NELLA DIAGNOSI DEI DISTURBI
DELLO SPETTRO DELLA SCHIZOFRENIA E ALTRI DISTURBI
PSICOTICI:

Una revisione sistematica con meta-analisi

RELATORE:
Prof. Davide Liccione

CORRELATORE:
Dr.ssa Carla Laura Di Forti

Tesi di laurea di
Giulia Valentino
525236

Anno accademico 2023/2024

ABSTRACT

Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders are among the most disabling disorders in clinical psychopathology; therefore, it is crucial to invest in research to improve the diagnostic process. The aim of the following study was to evaluate inter-rater agreement in the diagnoses of psychotic spectrum disorders. 92 studies were initially selected, 12 of which were subsequently excluded from statistical analyses because the sample was small. The results show a good overall effect size (Cohen's $K = 0.70$), but a lower level for schizoaffective disorder. The heterogeneity found was high ($I^2 = 97\%$). The analyses performed to evaluate publication bias indicated the presence of a non-significant bias, although the funnel plot representation shows an unequal distribution of studies. In conclusion, these data suggest a good level of reliability, but strong variability between studies and a lower reliability for schizoaffective disorder, underlining the need for further research.

RIASSUNTO

I disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici sono tra i disturbi più invalidanti presenti in psicopatologia clinica; per questo, risulta fondamentale l'impegno nella ricerca per migliorare il processo diagnostico. Obiettivo del seguente studio è stato quello di andare a valutare l'accordo inter-rater nelle diagnosi dei disturbi dello spettro psicotico. Sono stati inizialmente selezionati 92 studi, 12 dei quali sono successivamente stati esclusi dalle analisi statistiche in quanto il campione risultava essere esiguo. I risultati mostrano un buon effect size globale ($k = 0.70$), ma un livello inferiore per il disturbo schizoaffettivo. L'eterogeneità riscontrata è stata alta ($I^2 = 97\%$). Le analisi effettuate per la valutazione del bias di pubblicazione hanno indicato la presenza di un bias non significativa, anche se dalla

rappresentazione tramite funnel plot è evidente una distribuzione non equa degli studi. In conclusione, questi dati suggeriscono un buon livello di affidabilità, ma una forte variabilità tra studi e un'affidabilità inferiore per il disturbo schizoaffettivo, sottolineando la necessità di ulteriori ricerche.

INDICE

Introduzione

1. Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici
 - 1.1 Classificazione dei segni e sintomi
 - 1.2 La diagnosi secondo il modello categoriale: spiegare la patologia o spiegare i sintomi?
 - 1.2.1 Disturbo delirante
 - 1.2.2 Disturbo psicotico breve
 - 1.2.3 Disturbo schizofreniforme
 - 1.2.4 Schizofrenia
 - 1.2.5 Disturbo schizoaffettivo
2. Stati mentali a rischio di psicosi
 - 2.1 I sintomi di base: esperienze prodromiche e vulnerabilità
 - 2.2 I criteri UHR e il potenziale potere predittivo
 - 2.3 Fattori di rischio e biomarkers
3. Il problema della diagnosi nell'ambito clinico-psicopatologico
 - a. L'era delle definizioni operative nella diagnosi psichiatrica
 - b. Affidabilità e validità diagnostica
 - c. Bias cognitivi
4. Lo studio
 - 4.1 Obiettivi
 - 4.2 Materiali e metodi
 - 4.3 Risultati
5. Discussione
6. Conclusione

INTRODUZIONE

La categorizzazione e la classificazione dell'oggetto di studio delle scienze sono fondamentali per creare un linguaggio che faccia riferimento a significati condivisi. Questo è essenziale per condurre ricerche secondo i canoni del sistema scientifico, e nel caso della psicopatologia, per descrivere accuratamente i disturbi, documentare i tassi di prevalenza e individuare i migliori trattamenti a beneficio delle persone. Tuttavia, questo processo di categorizzazione comporta una perdita di informazioni legate all'immensa variabilità dei fenomeni studiati. Ciò avviene in virtù della creazione di un sistema di comprensione della realtà che incasella i singoli esemplari dell'esperienza in categorie discrete, definite da un prototipo. Il prototipo non è altro che la "rappresentazione cognitiva delle caratteristiche tipiche/ideali che definiscono una categoria" (Hogg & Vaughan, 2016). Ciò appare particolarmente critico quando si tratta della psicopatologia, il cui oggetto di studio è la salute mentale dell'uomo. Il principale rischio del clinico è quello di ridurre l'esperienza della singola persona alla categoria del disturbo, ricercando meramente degli elementi, i sintomi e i segni, che confermino l'appartenenza del soggetto a quella categoria diagnostica. Un buon lavoro clinico si costruisce con la dialettica tra la consapevolezza di un'irriducibilità ad una qualsiasi categoria che riesca a render conto dell'esperienza umana e il bisogno di trovare un sistema diagnostico che riesca ad individuare, con dei criteri formali, delle diagnosi appropriate. Per far ciò, bisogna integrare all'approccio categoriale un approccio dimensionale che ne descriva la proprietà quantitativa e la transizione graduale tra parti estreme dell'entità, e un approccio più individualista che faccia emergere le singolarità della persona che manifesta quel disturbo (American Psychiatric Association [APA], 2014; Hooley et al., 2017; Jablensky, 2005; Liccione, 2019).

Uno degli obiettivi di questa tesi è quello di presentare un'analisi critica dei sistemi diagnostici nosografici. Ad oggi, il DSM-5 e l'ICD-11 possono essere definiti i due principali

sistemi di classificazione utilizzati in psicopatologia, anche se non sono gli unici, ed è per questo che in questa tesi mi riferirò principalmente alle definizioni presenti all'interno di questi due manuali. Le varie revisioni dei sistemi diagnostici che ci sono state nel corso della storia hanno sempre avuto l'obiettivo di migliorare l'affidabilità, la validità e l'utilità clinica dei costrutti clinici che definiscono i diversi disturbi mentali. Possiamo definire l'affidabilità come la coerenza della diagnosi in tempi e contesti diversi oltre che tra diversi valutatori. La validità diagnostica invece esprime invece il grado di precisione della diagnosi nel riflettere la natura del disturbo, il riuscire a distinguere tra malattia e sanità e a discriminare i diversi disturbi tra loro. Inoltre, una diagnosi e per estensione, un sistema diagnostico è utile nella misura in cui apporta valore nella comunicazione tra i professionisti e tra professionista e paziente, e facilita il suo utilizzo nella pratica clinica (Kendell, 1974; Kendell & Jablensky, 2003; Spitzer & Fleiss, 1974; World Health Organization [WHO], 1947).

Verrà approfondita una delle aree dei disturbi psichiatrici oggetto delle numerose revisioni all'interno dei manuali, ovvero quella dei disturbi dello spettro psicotico, quali: il disturbo psicotico breve, il disturbo delirante, il disturbo schizofreniforme, la schizofrenia e il disturbo schizoaffettivo. Sebbene questi disturbi colpiscano una piccola parte della popolazione, con una prevalenza relativamente ristretta rispetto ad altri disturbi, per esempio la schizofrenia è presente tra lo 0.3 e lo 0.7% (APA, 2014), i disturbi della sfera psicotica risultano essere tra i più invalidanti. Possiamo esemplificare ciò asserendo che l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da disturbi psicotici sia più o meno di 15 anni inferiore alla popolazione generale, e anche in presenza di remissione sintomatologica, il ritorno al funzionamento sociale e psicologico pre-morboso è raro. (Jaaskelainen et al., 2013; Laursen et al., 2014; Phahladira et al., 2020). Data l'eterogeneità della presentazione di tali quadri psicopatologici, la diagnosi di questi disturbi rappresenta per i clinici una sfida. È importante che la ricerca si concentri sullo

studio delle tre componenti citate, affidabilità, validità ed utilità, in riferimento a questi disturbi per migliorare il lavoro clinico diagnostico (Harvey et al., 2012; Tandon, 2014; Valle, 2022).

Dedicheremo la nostra attenzione, dunque, alla descrizione dei disturbi dello spettro della schizofrenia e degli altri disturbi psicotici, inoltre descriveremo quei fenomeni che precedono lo sviluppo di questi disturbi, ovvero i sintomi di base e gli stati mentali a rischio. Verranno poi affrontati i problemi relativi al processo diagnostico in psicopatologia, muovendoci tra i pro e i contro dei criteri operativi utilizzati nei manuali, dedicandoci alla spiegazione dell'affidabilità e della validità e analizzando gli errori (bias) cognitivi in cui i clinici potrebbero cadere. Infine, verrà illustrato lo studio di meta-analisi condotto da me e i miei colleghi sotto la supervisione della psichiatra Carla di Forti. L'obiettivo è stato quello di indagare nella letteratura gli studi che si sono occupati dell'affidabilità diagnostica tra valutatori (inter-rater) per far emergere un quadro generale del processo diagnostico nella psichiatria. Seguirà nell'ultimo capitolo una discussione su quanto emerge dai risultati di suddetta analisi e una riflessione critica sulla possibile ricerca futura.

CAPITOLO 1 - DISTURBI DELLO SPETTRO DELLA SCHIZOFRENIA E ALTRI DISTURBI PSICOTICI

I disturbi di cui ci occuperemo fanno parte dello stesso *spettro* psicopatologico in virtù delle caratteristiche che li accomunano. Essi si caratterizzano per procurare una distorsione dell'esperienza della persona, ed i sintomi attorno cui gravitano sono:

- Deliri, credenze erronee fermamente sostenute.
- Allucinazioni, esperienze sensoriali percepite dalla persona in assenza di uno stimolo.
- Pensiero/elquio disorganizzato, disturbo nel contenuto del pensiero e nella sua manifestazione esterna attraverso il linguaggio.
- Comportamento disorganizzato, l'insieme diversificato di comportamenti fuori dal comune attribuibili al disturbo.
- Sintomi negativi, deficit rispetto al funzionamento normale della persona.

I diversi disturbi possono essere posti lungo un continuum psicopatologico ed i segni e i sintomi di cui sono composti possono assumere diversi livelli di gravità, risultando quindi più o meno invalidanti in base al numero e all'intensità delle manifestazioni sintomatologiche (APA, 2014; Heckers et al., 2013; WHO, 2024).

Per poter inquadrare questi disturbi, bisogna procedere con un excursus riguardo la storia della concettualizzazione delle psicosi in psicopatologia, per poi arrivare ai moderni manuali di classificazione. Inoltre, bisogna specificare che i fenomeni psichici dello spettro della schizofrenia sono fortemente eterogenei e molto complessi, come messo in risalto dalla fenomenologia, una branca di studi che si occupa di analizzare per l'appunto i fenomeni in sé (Liccione, 2019; Sass & Parnas, 2003). In virtù di questa forte eterogeneità, esiste un ampio dibattito su quali metodi di classificazione siano più adatti a render conto dei disturbi nel modo più valido ed affidabile. Nel corso del capitolo verranno approfondite queste tematiche.

1.1 Classificazione di segni e sintomi

Il sostantivo che nel corso della storia della psicopatologia è stato usato per descrivere il substrato fondamentale di questi disturbi è quello di *psicosi*. Questo termine è stato introdotto per la prima volta nel 1845 (come citato in Gaebel & Salveridou-Hof, 2023) da Ernst von Feuchtersleben per riferirsi ai gravi disturbi mentali e nel tempo è stato introdotto nei manuali diagnostici per riferirsi alla sindrome composta dai diversi sintomi che abbiamo precedentemente nominato, ovvero i sintomi positivi e negativi. Questi sintomi possono essere una manifestazione anche di altre condizioni psichiatriche o mediche, ma rimangono tuttavia la caratteristica principale dei disturbi che stiamo affrontando, i quali prendono per questo il nome di disturbi psicotici. Essi si differenziano tra loro per il livello, la durata e il numero di sintomi che li compongono. Il disturbo psicotico più comune è la schizofrenia, proprio per questo nel corso della storia della psichiatria è stata oggetto di molte revisioni a livello di concettualizzazione (APA, 2014; Gaebel & Salveridou-Hof, 2023).

Un primo sforzo per la creazione di una tassonomia univoca delle malattie mentali può essere collocato tra il XIX e il XX secolo grazie agli studi di Kraepelin sull'eziologia dei disturbi psichiatrici. Il contesto teorico in cui si inserisce il suo lavoro è caratterizzato dalla ricerca di cause biologiche della malattia mentale da parte dei medici psichiatri operanti all'interno dei manicomi, i quali organizzavano i disturbi con dei propri sistemi tassonomici. Poiché molti di questi non potevano essere ricollegati a una specifica causalità fisica, Kraepelin costruì la sua classificazione basandosi sulla sintomatologia, sul decorso e sull'esito della patologia. Per quanto riguarda la concettualizzazione dei disturbi psicotici, Kraepelin (come citato in Jablensky, 2010) utilizzò il termine *dementia praecox* per riferirsi alla schizofrenia, e la descrisse come la perdita dell'unitarietà della coscienza accompagnata dalla frammentazione dei processi mentali e di quelli emotivi. Sulla base delle osservazioni longitudinali dei pazienti,

egli articolò diverse forme cliniche della *dementia praecox*, anche se non pubblicò mai un elenco definitivo di criteri diagnostici.

Intanto, nel 1918 venne realizzato il primo sistema diagnostico standardizzato americano (SMUII), grazie alle spinte da parte del Census Bureau per ottenere una stima della prevalenza dei disturbi mentali. All'interno di questo manuale vi erano 21 disturbi, di cui 19 riguardavano i disturbi psicotici, ma venne ampiamente ignorato dalla maggior parte degli psichiatri, anche a causa delle notevoli limitazioni al suo interno riguardanti la popolazione ristretta di riferimento e lo schema diagnostico "incoerente".

Un altro passo fondamentale venne realizzato grazie allo sviluppo e i successivi aggiornamenti dei due manuali diagnostici attualmente più utilizzati al mondo: l'ICD e il DSM. Nel 1948 grazie alla World Health Organization (WHO) venne pubblicata la sesta versione dell'International Classification of Disease (ICD-6), un sistema di classificazione internazionale per le patologie dell'uomo, contenente per la prima volta una sezione specifica per i disturbi mentali con l'esplicitazione dei criteri diagnostici per l'inclusione (WHO, 2024). Invece, nel 1952, l'American Psychiatric Association pubblicò il primo Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-I), al cui interno venivano classificati i disturbi sulla base dell'eziologia e inquadrati tramite una descrizione narrativa dei sintomi con un linguaggio che attingeva perlopiù alla teoria psicoanalitica senza una comprovata affidabilità e validità. La seconda versione del DSM arrivò sulla spinta per voler diminuire il divario tra il DSM e l'ICD che era giunto alla sua ottava edizione e aveva per la prima volta incluso suggerimenti per l'implementazione clinica. Le prime due versioni del DSM furono influenzate dal concetto, nato decenni prima, di *schizofrenia* proposto da Bleuler (come citato in Jablensky, 2010). Egli individuò nella frammentazione della personalità e delle funzioni psichiche del paziente il sintomo chiave di questo disturbo. Bleuler riconobbe che la schizofrenia era da intendersi come una manifestazione del concetto più ampio di psicosi, individuando diversi tipi di schizofrenie.

Inoltre, attuò una distinzione tra *sintomi di base*, ovvero deragliamento del pensiero/linguaggio, indeterminatezza volitiva, incongruenza affettiva, ritiro dalla realtà e *sintomi accessori* come deliri e allucinazioni.

Negli anni a venire, diversi clinici contribuirono allo studio dei disturbi psicotici, sviscerando diverse nuove categorie come ad esempio il disturbo schizoaffettivo. Inoltre, in contrapposizione a quelli promossi da Bleuler, Schneider nel 1959 (come citato in Moscarelli) delineò quelli che per lui erano i “sintomi di primo rango” per individuare la schizofrenia: allucinazioni, esperienze di passività e influenza esterna come il ritiro, l’inserimento o la trasmissione del pensiero. Schneider ha descritto questi sintomi come "sintomi psicologici primari" e "irriducibili", nel senso che rappresentano disturbi fondamentali nell'esperienza del paziente e non sono secondari ad altri sintomi come deliri o disturbi dell'umore. Proprio per questo, essi sono stati ritenuti indispensabili nella diagnosi differenziale con disturbi dell'umore come la ciclotimia. Questi criteri furono incorporati nel DSM-III, nell'ICD-10 e nei Criteri Diagnostici di Ricerca (RDC).

Con il DSM-III nel 1980, venne rivoluzionato il sistema diagnostico americano, frutto del lavoro di revisione dei criteri diagnostici americani della task force guidata da Spitzer. Il nuovo manuale si basava sugli studi ventennali dei ricercatori dell'Università di Washington, i quali si concentrarono sulla validità e affidabilità diagnostica dei criteri nonché sulla creazione di interviste strutturate mediante l'utilizzo di un approccio ateoretico basato sulla raccolta di dati empirici (Robins & Guze, 1970). L'opera scientifica di questi ricercatori culminò nella pubblicazione dei “criteri di Feighner” (1972), sui quali si basò lo stesso Spitzer per la definizione dei Criteri Diagnostici di Ricerca (RDC). Essi segnarono la nascita nel DSM-III di una diagnosi psichiatrica *operazionalizzata* basata su un'organizzazione multi-assiale che si avvaleva anche di criteri di esclusione (Bayer & Spitzer, 1985). Fino alla quarta edizione del

DSM, i clinici avevano incluso dei sottotipi della schizofrenia, quali: disorganizzato, catatonico, paranoide, indifferenziato e residuale, poi eliminati con l'avvento del DSM-5.

Le revisioni di entrambi manuali hanno continuato ad aggiornare e ad armonizzare i criteri diagnostici coerentemente con l'evolversi del panorama psicopatologico contemporaneo. I disturbi psicotici vengono descritti nel capitolo "Disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" nel DSM-5 così come nell'ICD-11, riferendosi ad uno spettro dimensionale dei disturbi psicotici, seppur continuando a definire in modo piuttosto separato i diversi disturbi attraverso un sistema basato sui criteri operativi (APA, 2014; Fischer, 2012; Surís et al., 2016; WHO, 2024).

1.2 La diagnosi secondo il modello categoriale: spiegare la patologia o spiegare i sintomi

Come abbiamo visto, sin dalle prime definizioni proposte da Kraepelin e in seguito da Bleuler, la schizofrenia veniva intesa come una frammentazione della coscienza e delle sue funzioni psichiche. Tutt'ora questi concetti rimangono centrali nell'ambito fenomenologico i quali definiscono i disturbi dello spettro schizofrenico come modi di essere caratterizzati da una fondamentale alterazione *del Sé* o dell'*ipseità*. Per ipseità s'intende l'atto di percepire l'esperienza come propria, sentendosi situati nel mondo secondo una specifica tonalità emotiva. Normalmente, il senso di sé e il senso di immersione nel mondo sono due fenomeni che hanno luogo all'unisono: siamo immediatamente consapevoli di noi stessi, dei nostri pensieri, sentimenti, del nostro corpo immerso nel mondo in maniera preriﬂessiva. Per quanto riguarda la schizofrenia, l'approccio fenomenologico pone l'accento sulla riduzione del sentimento o autocoscienza di Sé e, dunque, sul vissuto frammentato dell'esperienza corporea dove il malato psichico vive il corpo come un'entità disconnessa dal Sé. È proprio dal corpo disincarnato che ha origine il fenomeno dell'iperriﬂessività schizofrenica, attraverso cui il soggetto affetto

osserva costantemente le proprie esperienze interne che vengono percepite come non proprie, ma vissute dall'esterno. Elementi caratterizzanti di questi disturbi sono i *sintomi positivi* e *negativi* (APA, 2014; Gaebel & Salveridou-Hof, 2023; Sass & Parnas, 2003). I sintomi positivi si basano sulla frammentazione del senso di sé, ove i pensieri, sentimenti, impulsi, percezioni e azioni divengono estranei, non permettendo più il naturale delinarsi di un confine tra sé stessi e l'altro. Essi si manifestano ad esempio attraverso le allucinazioni o i deliri. I sintomi negativi, d'altra parte, comprendono solitamente l'abbassamento dell'energia, la povertà di parola, l'appiattimento affettivo, l'apatia e l'anedonia.

I *deliri* sono giudizi erronei sostenuti con insolita convinzione e impareggiabile certezza soggettiva, refrattari all'esperienza e dal contenuto impossibile. Il disturbo del contenuto del pensiero può altresì variare in base alla tematica di base (di grandezza, di persecuzione etc.). Jaspers (1997, come citato in Feyaerts et al., 2021) identifica tre criteri del delirio:

1. Contenuto falso o impossibile
2. Sostenuto con forte convinzione
3. Indifferente ad argomentazioni che lo contraddicono

Jaspers propone, inoltre, una separazione tra delirio (*Wahn*) e deliroide (*Wahnhaft*), dove il deliroide è "comprensibile" e derivabile", a differenza dell'inderivabilità del delirio. L'opera jasperiana ha collocato le manifestazioni della vita psicotica dentro la cornice esperienziale del delirio primario, caratteristico della schizofrenia, che è percorso da un carattere di alienazione che resiste ad ogni comprensione. I deliri primari (o deliri propri) appaiono inderivabili e incomprensibili, non possono essere spiegati e sono psicologicamente irriducibili. Sono inoltre accompagnati da una forte significatività a livello esperienziale, intaccando il processo dell'ipseità stessa. Diversamente, i deliri secondari possono essere visti come emergenti in modo comprensibile dall'ambiente interno ed esterno del paziente, in rapporto ad altri contenuti psichici, specialmente il suo umore. I deliri primari sono dunque più

pervasivi in quanto comportano un'alterazione generale del senso di realtà, compromettendo il normale scambio intersoggettivo della persona con gli altri. L'uomo è di fatti immerso in un mondo fatto di significati co-costruiti con i suoi simili, ma una persona delirante si discosterà da questo scambio, rompendo il confronto e trasformando l'esperienza da intersoggettiva ad autoreferenziale (Fuchs, 2015; Sass & Parnas, 2003). Volendo invece inquadrare i deliri attraverso la prospettiva della continuità, questi ne costituiscono il punto più estremo, la cui controparte è data dalle credenze ordinarie. Questa prospettiva raccoglie a proprio supporto diverse prove del fatto che i sintomi psicotici, tra cui i deliri, possono manifestarsi all'interno della popolazione generale, variando di frequenza, grado di convinzione e influenza sul funzionamento (Johns & van Os, 2001).

Le *allucinazioni* sono uno dei sintomi tipici di dei disturbi dello spettro psicotico, anche se ricordiamo la loro presenza in altri disturbi psichiatrici, come disturbi affettivi, disturbo post-traumatico da stress, e non, come esiti di lesioni cerebrali o tumori encefalici (Larøi, 2006). Le allucinazioni sono false percezioni sensoriali non associate a stimoli esterni reali e possono presentarsi in tutte le modalità sensoriali sebbene le più frequenti siano quelle uditive (obiettivate in circa il 60-80% dei pazienti affetti da schizofrenia) (Waters et al., 2014). Non tutte le allucinazioni vengono considerate patologiche e non tutte le allucinazioni sono di pertinenza psichiatrica. Le allucinazioni uditive possono presentarsi in presenza di disturbi psicotici, schizofrenia, disturbi affettivi e dissociativi sotto forma di voci, e pertanto definite allucinazioni complesse. Di pertinenza prevalentemente organica sono le allucinazioni uditive semplici in forma di suoni, rumori come ronzii e fischi che non possiedono apparentemente significato alcuno. Similmente, le allucinazioni visive si manifestano più frequentemente in corso di disturbi di origine organica, sebbene possano verificarsi con minor tasso di incidenza anche in caso di psicosi acuta, schizofrenia, delirium, disturbi affettivi e dissociativi. Esiste infine una percentuale minore per le altre forme sensoriali, anche se sembrerebbero molto

comuni anche le modalità multisensoriali (Lim et al., 2016). Le allucinazioni uditive possono essere percepite come una o più voci diverse. Solitamente sono voci conosciute ma possono anche essere estranee, possono parlare direttamente al paziente, ad esempio, per dargli ordini oppure possono conversare tra di loro per commentare le sue azioni in terza persona (Wong & Van Tol, 2003). Secondo alcuni, le caratteristiche di questa manifestazione sintomatologica suggeriscono la loro eziologia. L'ipotesi è che le allucinazioni derivino da un progressivo senso di alienazione e una comprensione dei processi di coscienza di sé che, come tali, sono fenomeni esperienziali normali ma vissuti in una condizione di iperreflessività (Sass & Parnas, 2003). Le allucinazioni hanno spesso un'elevata risonanza a livello emotivo anche perché sono spesso integrate con i loro deliri (Hooley et al., 2017). Come per i deliri, anche le allucinazioni sono state ipotizzate come una variabile continua che si manifesta con intensità diverse, anche nella popolazione generale. Per definire la presenza dei sintomi psicotici (deliri e allucinazioni) Strauss (1969) ha proposto quattro criteri di un continuum in modo da non utilizzare una netta dicotomia:

1. Il livello di convinzione.
2. L'assenza di fattori culturali o stimolazioni dirette.
3. Quantità di tempo speso a preoccuparsene.
4. L'implausibilità dell'esperienza.

Come abbiamo accennato prima, deliri e allucinazioni sono stati sempre ritenuti i sintomi più "rappresentativi" della schizofrenia, e pertanto, sono stati concettualizzati da Schneider (Moscarelli, 2020) come i sintomi "di primo rango" (FRS), ovvero i più significativi nel determinare la diagnosi. Tuttavia, l'intento e i criteri originali descritti da Schneider sono stati spesso fraintesi o applicati in modo errato. Ad esempio, la percezione delirante compresa nei FRS è stata talvolta confusa con il concetto più ampio dei deliri, anche se Schneider li aveva esplicitamente esclusi in quanto non rispettavano il principio di irriducibilità. La percezione

delirante si riferisce a una percezione reale investita di un significato delirante, e dunque essendo un'esperienza psichica diretta, si differenzia dalle altre forme di delirio che possono svilupparsi gradualmente.

Il *pensiero disorganizzato* è un disturbo della forma del pensiero che si manifesta con l'eloquio disorganizzato. Alcuni esempi di questo deficit possono essere: la povertà di parola, una diminuzione del discorso spontaneo; la distraibilità, il paziente interrompe e cambia l'oggetto del proprio discorso con un nuovo tema; la tangenzialità, il paziente risponde in modo poco o totalmente irrilevante alla questione; l'insalata di parole è una forma del disturbo in cui il discorso del soggetto perde il filo logico e le parole sembrano quasi mescolate assieme incoerentemente. Questi sono solo alcuni esempi delle diverse modalità di manifestazione del pensiero/linguaggio disorganizzato (Andreasen, 1979). Un'ipotesi è che sia una manifestazione della compromissione dei processi specifici della lingua, simile all'afasia, quali la perdita della capacità di comunicare (Chaika, 1974). Secondo un'altra prospettiva invece, essa deriva da una disfunzione dei processi cognitivi generali, come l'elaborazione cognitiva e l'elaborazione selettiva (Schwartz, 1982). Dalla speculazione fenomenologica emerge l'idea che la progressiva alienazione e la forte iperreflessività, già citate in precedenza, potrebbero essere anche qui la causa della disorganizzazione del pensiero e la corrispettiva esternazione tramite l'eloquio (Sass & Parnas, 2003). Sebbene questo sia un sintomo caratteristico della schizofrenia, bisogna ricordare che può essere trovato anche in pazienti clinici non affetti da schizofrenia, sino ad arrivare alla popolazione non clinica, in cui sono stati rilevati livelli meno gravi di pensiero disordinato. Questo potrebbe essere un ulteriore indizio della continuità dei sintomi psicotici (Prause et al., 1984).

Per *comportamento motorio grossolanamente disorganizzato o anormale*, s'intende l'insieme dei comportamenti del paziente, che risultano come bizzarri o senza uno scopo in quanto al di fuori delle norme e convenzioni sociali, comportando uno scadimento del

funzionamento globale del paziente. Questo tipo di comportamenti possono manifestarsi in diversi modi, tra cui agitazione o affaccendamento, o una marcata diminuzione della reattività all'ambiente (comportamento catatonico). Quando il paziente presenta *catatonia* in esso si riscontra un forte disinteresse verso il mondo e, dunque, una corrispettiva riduzione delle risposte alle stimolazioni ambientali. Questa chiusura può palesarsi attraverso il negativismo, in cui c'è una forte resistenza alle istruzioni impartite o alla rigidità posturale, fino al mutismo o allo stupor, in cui il paziente non dispone di alcuna risposta verbale o motoria. Oltre a queste modalità, questo sintomo racchiude anche comportamenti stereotipati, ripetitivi oltre che la ecolalia (ripetizione di suoni). Sempre parte di questa categoria ma in maniera del tutto opposta a ciò che è stato descritto finora, ci sono i comportamenti legati all'eccitamento catatonico, in cui vi è un'attività motoria eccessiva, che può arrivare a comprendere atti aggressivi auto- ed eterodiretti. Dal punto di vista storico, la catatonia è sempre stata associata alla schizofrenia, ma bisogna ricordare che i suoi sintomi possono essere presenti anche in altri disturbi mentali (APA, 2013; APA, 2014; Rasmussen et al., 2016)

I *sintomi negativi* sono sostanziali nella schizofrenia ma meno preminenti negli altri disturbi dello spettro psicotico. Vengono chiamati in questo modo per differenziarli dai sintomi positivi, e dunque riflettono il concetto di deficit in diverse aree. Dobbiamo comunque ricordare che secondo alcuni autori, essi non sarebbero altro che una conseguenza della disgregazione esperienziale, che comporta una focalizzazione analitica sui dettagli e la perdita dell'evidenza generale dei significati del mondo, portando a un sovraccarico cognitivo più che a un deficit (Sass & Parnas, 2003). Possiamo citare tra questi sintomi (APA, 2014): diminuzione dell'espressione delle emozioni; l'abulia (diminuzione delle attività finalizzate e spontanee); alogia (povertà della produzione verbale); l'anedonia (incapacità di provare piacere) e asocialità. Questi sintomi possono essere letti alla luce di un corrispettivo esperienziale "positivo" come un'iperconsapevolezza cognitiva, percettiva, emozionale e della percezione

corporea. Sembrerebbe che i pazienti attuino uno sforzo maggiore per la comprensione di elementi e processi di azione ed esperienza che una persona normale darebbe per scontati. Se infatti, l'ipseità comprende l'essere situati in un mondo ed un contesto, che sarà intriso di significati condivisi con gli altri, i disturbi dell'ipseità altro non sono che una difettuale apertura a questo mondo e dunque ci sarà uno sforzo maggiore ad accedere a codesti significati. Tutto questo porterebbe a un esaurimento energetico e confusione, che spiegherebbe, assieme alla perdita del sentimento di sé, anche i sintomi di disorganizzazione del pensiero, della parola e dell'attenzione (Blankenburg, 1991; Liccione, 2019; Sass & Parnas, 2003).

La fenomenologia ci aiuta a comprendere il modo in cui ci appaiono tali disturbi, ma per attuare una diagnosi che rispetti i criteri scientifici, bisogna associare questo tipo di descrizione a dei criteri che siano misurabili, individuando specifici segni e sintomi associati ad uno specifico disturbo. Non avendo identificato in psicopatologia alcun rapporto causale, i clinici hanno utilizzato il raggruppamento delle manifestazioni obiettivabili o i sintomi riferiti dai pazienti per raggruppare e classificare i disturbi. Come abbiamo visto, a partire dalla metà del XX secolo il progresso scientifico psichiatrico stava lavorando per migliorare i criteri diagnostici dei manuali. Dal lavoro di Robins e Guze si è arrivati a comprendere il peso che l'affidabilità e la validità hanno per attuare una buona diagnosi (Surís et al., 2016). Con il DSM-III e con l'ICD-9 c'è stato un focus con relativo miglioramento dell'affidabilità, che ha permesso ai diversi specialisti di migliorare la comunicazione tra loro. Per quanto riguarda la validità invece, essa è risultata spesso variabile. Ad esempio, si può citare la sovrapposizione sintomatica con altri disturbi, o il dibattito riguardo l'esistenza o meno dei sottotipi della schizofrenia, i quali sono stati poi eliminati nel DSM-5 (Haller et al., 2014; Tandon, 2012).

Come abbiamo detto, i disturbi del cluster della schizofrenia e altri disturbi psicotici sono stati ritenuti parte di un unico spettro proprio perché accomunati da segni e sintomi. Sia il DSM-5 che l'ICD-10, utilizzano un approccio *politetico*, cioè i disturbi vengono descritti da

molti sintomi ma per poter effettuare una diagnosi sono necessari soltanto una combinazione specifica di alcuni di questi, per cui, basta un numero inferiore rispetto all'elenco totale (Krueger & Bezdjian, 2009). In entrambi i manuali è presente un elenco di specificatori e di sottotipi per ogni disturbo, che aiuta a inquadrare meglio le caratteristiche specifiche. Inoltre, vi è una descrizione discorsiva per aiutare il clinico a formarsi un prototipo ideale del disturbo. Sono incluse informazioni sulla prevalenza, sullo sviluppo del disturbo secondo una prospettiva ontogenetica, sui fattori di rischio, sull'interazione ambientale e culturale, e sugli elementi utili per effettuare una diagnosi differenziale. Sia ICD-11 che DSM-5 fanno infine loro l'approccio dimensionale dei disturbi, includendo una sezione dedicata alla valutazione della gravità e, nella parte descrittiva dei disturbi, delle informazioni utili per comprendere il continuum tra normalità-patologia e tra i disturbi dello spettro. Sia ICD che DSM concludono la descrizione dei criteri chiarendo che i sintomi elencati possono essere indicatori di altre condizioni mediche o disturbi psichiatrici. In entrambi non sono incluse sezioni dedicate alle sindromi prodromiche (antecedenti), nonostante l'interesse da parte della letteratura scientifica per il loro ruolo nell'identificazione precoce e la miglior comprensione dei disturbi psicotici (Biedermann & Fleischhacker, 2016). Le differenze nei due manuali non sono molte e riguardano principalmente alcuni criteri temporali e criteri relativi la compromissione del funzionamento del paziente, fondamentale nel DSM ma non nell'ICD (Sampogna et al., 2020). La principale limitazione di entrambi i sistemi nosologici è quella di non riuscire a produrre descrizioni esaustive dei disturbi, nonostante l'inserimento di valutazioni dimensionali, rimanendo ancorati alla divisione categoriale dei disturbi (Goldberg, 2019).

L'utilizzo dei criteri diagnostici è sufficiente per fare una buona diagnosi? Questi disturbi raccolgono una vasta eterogeneità di segni e sintomi clinici molto complessi, lasciando aperta la possibilità a individui con sintomi anche molto diversi tra loro di avere la stessa diagnosi. Sebbene l'utilizzo dei criteri diagnostici sia stato molto utile per la creazione di un

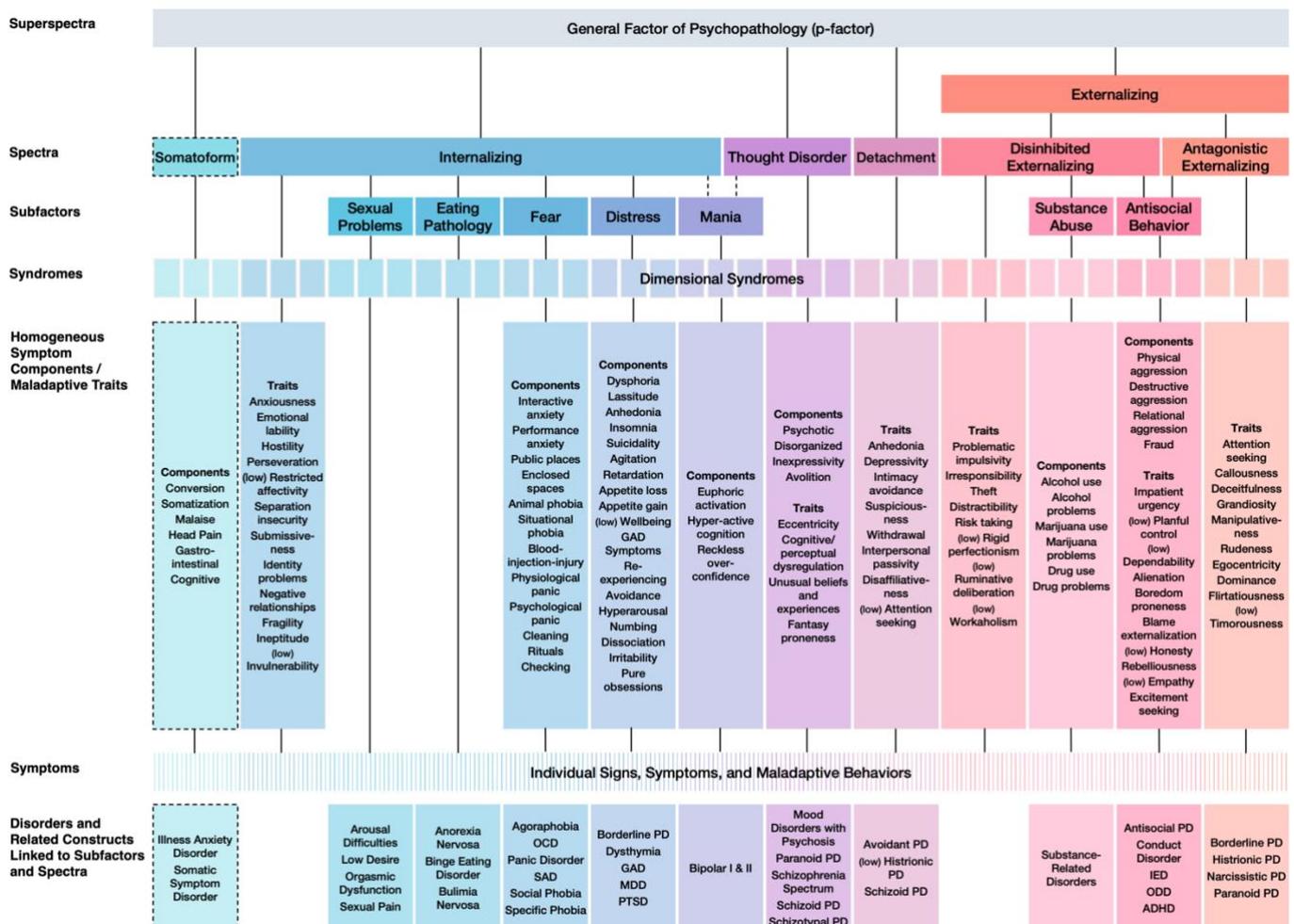
linguaggio comune a supporto della diagnosi e della ricerca, c'è il rischio di valutare la psicopatologia unicamente nei confini dei suddetti criteri (Andreasen, 2006). Il fatto che diversi studi abbiano trovato delle manifestazioni psicotiche sub-cliniche nella popolazione generale, seppur con limitazioni metodologiche come i bias nelle risposte agli strumenti autovalutativi utilizzati in questi studi, è un fattore che indebolisce la diagnosi basata su un approccio meramente categoriale (Rössler et al., 2007; Van Os et al., 2000). Gli studi dimensionali hanno inoltre rilevato una sovrapposizione tra i confini diagnostici all'interno dello spettro, riflettendo difficoltà diagnostiche del modello categoriale per delimitare tali confini, individuare la comorbilità o per le diagnosi incerte. Infatti, quando ci si trova dinanzi a classificazioni dicotomiche assolute, la valutazione basata sulla presenza/assenza di sintomi può portare alla diagnosi di "non altrimenti specificato" (NOS) oltre che a condurre all'aggregazione sotto una medesima diagnosi di manifestazioni cliniche molto diverse. Questo risulta essere evidente in particolar modo per i disturbi psicotici. I ricercatori che hanno abbracciato l'approccio dimensionale hanno utilizzato tecniche psicometriche come l'analisi fattoriale, con la quale è possibile estrarre dei fattori rappresentativi di un grande numero di variabili (Brugnoli et al., 2008). Solitamente i risultati di questi studi mostrano una struttura composta, appunto, da dimensioni (di solito da 3 a 5) su cui si dispongono, con diversi gradienti e in maniera sovrapposta, i disturbi dello spettro (Muñoz-Negro et al., 2015; Potuzak et al., 2012). Secondo lo psichiatra Van Os (2016), la conclusione da trarre sarebbe quella di contrapporre alla visione delle categorie discrete quella generale di sindrome dello spettro psicotico che comprenda una forte eterogeneità di manifestazioni sintomatologiche e di risposte al trattamento. Sono stati proposti dei modelli alternativi dimensionali come quello del consorzio Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP

). Il suo obiettivo è quello di formare un sistema di classificazione gerarchica che combini i segni e i sintomi in tratti, i tratti in sindromi, sottofattori, spettri e superspettri, come

mostrato nell'immagine 1. Questo modello sembrerebbe facilitare una comprensione più sfumata dei disturbi mentali, considerando la sovrapposizione e la co-occorrenza dei sintomi e riconoscendo la natura continua dei disturbi psicopatologici. In questo modo promuove una maggiore flessibilità diagnostica e una personalizzazione più efficace dei trattamenti, tenendo conto delle differenze individuali e delle diverse combinazioni di sintomi presenti nei pazienti (https://en.wikipedia.org/wiki/Hierarchical_Taxonomy_of_Psychopathology).

Immagine 1

HiTOP model. From Kotov et al., 2021, "The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A Quantitative Model of Dimensional Syndromes of Psychopathology," in Psychological Medicine (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HiTOP_Model.png), licensed under CC BY-SA 4.0.



Un altro sistema di classificazione è il Research Domain Criteria (RDoC), il quale si basa su dimensioni neurobiologiche e di comportamento osservabile e che ammette all'approccio dimensionale transizioni non sempre lineari lungo il continuum psicopatologico (Cuthbert & Insel, 2013). Uno degli strumenti per la rilevazione dimensionale dei sintomi è la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al, 1987). Attraverso l'analisi dei dati ottenuti dall'utilizzo di questa scala, sono state estratte la dimensione positiva, negativa, disorganizzata oltre che quella di eccitamento (ostilità, discontrollo impulsivo, eccitamento, etc.) e quella di ansia/depressione (tensione, preoccupazione somatica, ansia, colpa etc.).

Nonostante l'approccio dimensionale sembri quello preferibile da utilizzare, dobbiamo ricordare che non è esente da numerose limitazioni legate alle modalità con cui gli studi e le ricerche su questo tema sono state svolte, alla scala di valutazione usata, al campione utilizzato, inoltre, gli studi producono risultati dimensionali non sempre concordi tra loro, rilevando un diverso numero di fattori (Brugnoli, et al., 2008). Ricordiamo poi che queste scale valutative non possono produrre una diagnosi. Questo tipo di assessment però può essere ampiamente utile in psicopatologia quando usato come supporto a strumenti diagnostici come elemento per individualizzare il paziente, rendere conto dell'eterogeneità delle sue manifestazioni cliniche, anche in una prospettiva longitudinale per monitorare l'andamento del disturbo.

1.2.1 Disturbo delirante

Il disturbo delirante è caratterizzato per l'appunto dalla presenza di uno o più deliri. Il concetto di delirio come abbiamo visto, risulta essere complesso ed è stato sempre dibattuto in letteratura. Da un lato, abbiamo una visione secondo cui il delirio risulta essere una manifestazione qualitativamente diversa da altri tipi di manifestazioni presenti nella popolazione generale, mentre per altri esse possono essere distribuite lungo un continuum

trasversale ai tipi di popolazione. Solitamente questo disturbo non mina il funzionamento del paziente in modo grave come nella schizofrenia. Esso solitamente si manifesta in persone adulte e la sua prevalenza risulta essere dello 0,2%. Il tema dei deliri può variare da persona a persona, ma quello più frequentemente riportato è quello di persecuzione.

I criteri diagnostici del disturbo delirante per il DSM-5 comprendono la presenza di uno o più deliri con una durata di almeno un mese, mentre per l'ICD-11 il criterio temporale risulta essere di 3 mesi. Entrambi i sistemi diagnostici sottolineano l'importanza del fatto che in questo disturbo il sintomo preminente è il delirio e non le allucinazioni, i sintomi negativi o la disorganizzazione del comportamento e dell'eloquio, che invece sono tipici della schizofrenia. Se presenti, questi sintomi sono di gravità inferiore e direttamente correlati al delirio in atto, e il funzionamento generale del paziente, a parte per il delirio, non risulta compromesso. Il DSM-5 specifica inoltre che se presenti episodi maniacali o depressivi maggiori, essi son stati brevi rispetto alla durata dei periodi deliranti.

1.2.2 Disturbo psicotico breve

Il disturbo psicotico breve si caratterizza per la manifestazione di sintomi di matrice psicotica autolimitanti. Psicosi è un termine che, come abbiamo visto, racchiude una serie di sintomi che compromettono il rapporto con la realtà, essendo caratterizzato dalle manifestazioni psicotiche che abbiamo analizzato in precedenza. Proprio come i deliri, anche le altre manifestazioni sono oggetto di dibattito nella letteratura tra coloro che li concettualizzano come cambiamenti qualitativamente diversi rispetto al funzionamento normale e coloro che li pongono lungo un continuum psicopatologico.

I criteri per il disturbo psicotico breve comprendono la presenza di almeno uno dei sintomi psicotici quali, allucinazioni, deliri o eloquio/pensiero disorganizzato. Possono

comparire assieme anche i sintomi del comportamento disorganizzato. Secondo il criterio temporale del DSM-5, l'episodio psicotico deve essere compreso tra 1 giorno e 1 mese, col successivo ritorno al funzionamento premorboso. Mentre per l'ICD-11 il disturbo si sviluppa in un periodo compreso di 2 settimane e può durare fino a 3 mesi. Esso può manifestarsi sin dall'adolescenza e negli Stati Uniti è rilevabile nel 9% dei casi di esordio psicotico.

1.2.3 Disturbo schizofreniforme

La manifestazione sintomatologica del disturbo schizofreniforme è la stessa della schizofrenia, con la distinzione tra le due del criterio temporale, presentando uno sviluppo, decorso e la prevalenza del tutto simili alla schizofrenia.

Il disturbo schizofreniforme nel DSM-5 viene classificato secondo i seguenti criteri. Devono essere presenti in modo significativo due o più dei sintomi psicotici, quali deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato, comportamento disorganizzato e/o sintomi negativi. Almeno uno dei sintomi dev'essere uno dei primi tre elencati e devono esser presenti in un arco temporale che va da 1 mese a 6 mesi. Questo disturbo non è classificato in modo indipendente nell'ICD-11.

1.2.4 Schizofrenia

La schizofrenia risulta essere un disturbo molto pervasivo che comporta il decadimento del funzionamento globale della persona in assenza di consapevolezza o "insight" di malattia da parte del soggetto. La prevalenza del disturbo varia tra lo 0,3 e lo 0,7% della popolazione, risultando variabile tra le differenti culture. Tipicamente si manifesta tra l'adolescenza e la

quarta decade. Risultano esserci differenze di genere: l'incidenza nelle femmine risulta essere minore, con un esordio più tardivo.

La schizofrenia si manifesta con la presenza di almeno due dei sintomi psicotici, e anche in questo caso almeno un sintomo deve essere compreso tra deliri, allucinazioni ed eloquio/pensiero disorganizzato. L'ICD-11 indica come sintomo indipendente dai deliri, le esperienze di influenza, passività o controllo; lo stesso vale per i disturbi psicomotori rispetto al comportamento disorganizzato. I criteri del DSM-5 includono, inoltre, anche un livello di funzionamento compromesso in una o più aree principali (lavoro, relazioni, cura di sé) e il fatto che i segni continuativi del disturbo debbano esserci per almeno 6 mesi, comprendendo periodi prodromici e residui, in cui ci sono meno sintomi o meno intensità degli stessi.

1.2.5 Disturbo schizoaffettivo

Il disturbo schizoaffettivo risulta essere a cavallo tra i disturbi psicotici e i disturbi dell'umore, mostrando l'esistenza di un continuum anche "inter-categoriale" oltre che all'interno di questo spettro. Il disturbo schizoaffettivo risulta essere meno pervasivo della schizofrenia ma più invalidante dei disturbi dell'umore a causa della presenza dei sintomi psicotici. Solitamente insorge nella prima età adulta con un'incidenza dello 0,3%.

Secondo il DSM-5, il criterio fondamentale risulta essere quello di un periodo ininterrotto di malattia in cui è presente un episodio dell'umore maggiore, depressivo o maniacale, in concomitanza con il primo criterio per la schizofrenia secondo cui devono essere presente almeno due dei sintomi psicotici, di cui uno tra deliri, allucinazioni ed eloquio/pensiero disorganizzato. Nel caso in cui si tratti di un episodio depressivo maggiore, deve essere presente il sintomo dell'umore depresso. I deliri o le allucinazioni devono comparire per almeno due settimane in assenza dell'episodio dell'umore maggiore. Secondo l'ICD-11 invece, devono

esser rispettati tutti i criteri diagnostici per la schizofrenia contemporaneamente ai sintomi di un episodio depressivo moderato o grave (anche in questo caso devono includere umore depresso), un episodio maniacale o un episodio misto. In questo caso l'esordio dei sintomi psicotici e dell'umore è simultaneo o a pochi giorni di distanza gli uni dagli altri, e la durata dell'episodio è di almeno 1 mese.

CAPITOLO 2 - STATI MENTALI A RISCHIO DI PSICOSI

L'interesse per l'identificazione dello stato premorbo nelle varie affezioni mentali è da sempre stato uno dei più importanti temi della ricerca in psicopatologia, cercando idealmente di continuare il lavoro di Kraepelin. Questo risulta utile per molte ragioni, come ad esempio poter aumentare la nostra conoscenza sui disturbi mentali stessi, per poterne prevenire l'evoluzione, oltre che per attuare una classificazione che si basi sulle cause e non solo sul raggruppamento dei sintomi.

Nella psicopatologia del secolo scorso è stata data grande importanza alla ricerca delle prime manifestazioni della psicosi. Un iniziale arresto della dialettica tra l'individuo e la realtà oggettiva può riscontrarsi già ad uno stadio precoce della vita del soggetto che potrà o meno sviluppare un quadro psicotico conclamato. La teoria dei sintomi di base (BS) è stata elaborata dalla Scuola di Bonn grazie al lavoro di autori come Gross, Huber, Klosterkötter e i loro colleghi (Huber et al., 1975; Huber & Gross, 1989; Schultze-Lutter et al., 2007). La sintomatologia si sviluppa in maniera graduale, attraversando dapprima un periodo "prodromico" con l'insorgenza di sintomi non specifici e sottosoglia. Dalla teoria dei sintomi di base nasce la scala per la loro misurazione, chiamata Scala di Bonn. Successivamente la ricerca ha individuato dei criteri per l'identificazione dei soggetti che erano a rischio di sviluppare una psicosi, chiamati criteri Ultra-High-Risk (UHR).

2.1 I sintomi di base: esperienze prodromiche e vulnerabilità

I sintomi di base possono essere definiti come esperienze soggettive anomale associate ad uno stato di disagio che si presentano come disturbi di lieve entità, di natura prevalentemente cognitiva. Essi si presentano soprattutto nelle fasi prodromiche del disturbo, esprimendo il

deterioramento della dialettica tra la persona e la realtà (Bove, 2005). Lo stato prodromico solitamente include sintomi non specifici come i disturbi del sonno, ansia, irritabilità ed abbassamento dell'umore, oltre a sintomi dell'area psicotica in modalità attenuata (Yung & McGorry, 1996). I sintomi che più sembrano essere specifici dell'area psicotica si manifestano con la progressiva perdita del normale rapporto con se stessi, il proprio corpo e il mondo (Giacomini, 2019).

Jaspers, nel 1959 (come citato in Giacomini, 2019) li definì come:

- Alterazione dell'attività dell'Io. La persona vive uno stato di depersonalizzazione in cui non attribuisce più a se stessa il controllo diretto sui pensieri e le emozioni.
- Alterazione dell'unità dell'Io. Una fase iniziale di scissione del sentimento di sé.
- Alterazione dell'identità dell'Io. Il soggetto non si sente più agente nel mondo e si percepisce inerme al continuo divenire degli eventi.
- Alterazione dei confini dell'Io. La percezione di sentirsi nel proprio corpo viene man mano frammentata, i confini tra se stessi e il mondo si disgregano, portando alla sensazione di imposizione dei pensieri e della manipolazione del proprio corpo e azioni.

L'evoluzione dei sintomi di base viene determinata da complesse dinamiche tra variabili soggettive e ambientali che svolgono il ruolo di fattori di rischio precipitanti per la schizofrenia e non solo. Sembrerebbe infatti che ci siano sintomi di primo livello, comuni anche ad altri disturbi, che si manifesterebbero agli albori, e successivamente si aggiungano quelli di secondo livello che sono più caratteristici dello spettro psicotico (Huber et al., 1975; Huber & Gross, 1989; Maggini, 1996; Maggini et al., 2002). Come spiegheremo meglio nel capitolo 2.3, la base biologica possiede un forte peso nella dinamica dello sviluppo dei disturbi dello spettro psicotico. Per questo lo psichiatra Huber ha ipotizzato che l'insorgere dei sintomi di base altro non sia che la manifestazione delle disfunzioni cerebrali che permettono la formazione della sovrastruttura del disturbo (Huber, 1992 come citato in Bove, 2005; Huber et al., 1980).

Sembrerebbe infatti, che ci sia una disposizione per i sintomi di base aspecifici nei parenti di primo grado di pazienti psicotici (Wieneke et al., 1997, come citato in Bove, 2005). Se i sintomi di secondo livello sono la degenerazione dei sintomi di primo livello, l'anello di congiunzione tra i sintomi di base e il disturbo psicotico sono le manifestazioni di derealizzazione e depersonalizzazione, attraverso cui c'è una progressiva perdita del senso di realtà e di se stessi (Maggini et al., 2002).

Per facilitarne l'individuazione, sono stati sviluppati diversi tipi di assessment, come la Scala di Bonn per la Valutazione dei Sintomi di Base (BS) da parte di Huber e Gross (come citato in Bove, 2005) in cui vengono valutati i seguenti sintomi:

- Deficit dinamici con sintomi negativi diretti
- Deficit dinamici con sintomi negativi indiretti
- Disturbi cognitivi del pensiero, percezione e azione
- Disturbi vegetativi centrali
- Cenestesie (propriocezione e interocezione alterate)

Ci sono state poi successive elaborazioni della Scala da parte di Klosterkötter e colleghi (Schultze-Lutter, 2007) giungendo alla Schizophrenia Proneness Instrument (SPI) che raccoglie i sintomi maggiormente predittivi della psicosi.

2.2 I criteri UHR e il potenziale potere predittivo

Il concetto di “stato mentale a rischio” è nato da ricerche precedenti che tentavano di identificare possibili prodromi psicotici. Si è cercato di identificare gli stati mentali a rischio di sviluppare psicosi (ARMS) nei giovani che rientrano nella fascia d'età più a rischio di insorgenza dei disturbi psicotici (15-25). Gli individui ad alto rischio di sviluppare una psicosi

vengono quindi identificati mediante i criteri ultra-high-risk (UHR) che comprendono tre gruppi (Thompson et al., 2016; Yung et al., 2003):

- Sintomi psicotici attenuati, attenuated psychotic symptoms (APS): presenza di sintomi sottosoglia nei precedenti 12 mesi
- Sintomi psicotici brevi o intermittenti, brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS): storia di sintomi psicotici brevi autolimitanti nei precedenti 12 mesi che si sono risolti spontaneamente
- Gruppo con vulnerabilità genetica o di tratto, trait vulnerability group: vulnerabilità genetica per un disturbo psicotico ovvero presenza di disturbo schizotipico di personalità o si possiede un parente di primo grado con un disturbo psicotico

Almeno uno dei tre gruppi di criteri deve essere soddisfatto e deve esserci un declino del funzionamento per almeno un mese nei 12 precedenti all'episodio psicotico.

Gli stati UHR sono stati ideati per massimizzare l'individuazione dei "veri positivi" cioè coloro che presentano una costellazione di sintomi che senza alcun tipo di intervento porterebbe allo sviluppo di un disturbo psicotico, rispetto ai "falsi positivi", ovvero coloro che nonostante la presenza di questi sintomi, non riusciranno a soddisfare i criteri per il disturbo conclamato (Yung et al., 2012). La valutazione completa degli stati mentali a rischio viene effettuata attraverso scale di valutazione, sviluppate e validate per riconoscere quegli individui che soddisfacevano i criteri UHR. Lo strumento più diffuso è il Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) che si focalizza sui fattori che indicano l'espressione del rischio di uno stato psicotico (Nelson et al., 2014).

Diversi autori si sono occupati della validità predittiva dei criteri UHR. I risultati hanno mostrato che gli individui che rispettavano i criteri hanno in seguito sviluppato una vera e propria psicosi nel periodo successivo in percentuali variabili tra il 18 e il 36%, in maniera

proporzionale al tempo in cui venivano effettuate le rilevazioni, tra i 6 mesi e i 3 anni (Fusar-Poli et al., 2012).

Secondo alcuni autori, questi sintomi potrebbero collocarsi in continuità ai sintomi di base, rappresentando la congiunzione con i sintomi psicotici. Sembra esserci infatti un'associazione tra i sintomi di base specifici per la psicosi e i sintomi psicotici attenuati degli UHR, come se fossero un'evoluzione graduale dei sintomi. Questa associazione non è ancora pienamente comprovata, inoltre la combinazione di UHR e BS non sembra migliorare la predizione dello sviluppo della psicosi rispetto ai soli criteri UHR. Per questo sono necessari ulteriori approfondimenti nella ricerca (Hengartner et al., 2017; Youn et al., 2020).

2.3 Fattori di rischio e biomarkers

La ricerca di predittori si è di fatti concentrata anche sui cosiddetti *biomarkers*. Per biomarkers s'intendono dei cambiamenti molecolari nei tessuti/fluidi corporei che possono fungere da indicatori clinici che predicono in maniera valida e affidabile la presenza di malattia. L'utilità clinica per l'individuazione di questi indici biologici sarebbe utile per la diagnosi, per poter prevedere chi svilupperà il disturbo o per la previsione di risposta al trattamento terapeutico. Al momento però, rimane una sfida della ricerca in ambito psicopatologico (Weickert et al., 2013). Numerosi studi hanno di fatto identificato alcune variabili che interagendo tra loro, possano contribuire allo sviluppo di una psicopatologia. La salute, così come la malattia, deriva secondo l'approccio adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Kalimo et al., 1977) dal connubio di fattori biologici, psicologici e socio-culturali. Essi giocano un ruolo più o meno forte a seconda che si tratti di un disturbo piuttosto che di un altro (Hooley et al., 2017).

Se volessimo porre i disturbi dello spettro della schizofrenia lungo un continuum, le cui estremità sono rappresentate da un lato da causalità meramente biologiche e dall'altro da ragioni puramente psicologiche, essi si troverebbero circa a metà strada, rivolti più sul fronte delle patologie biologiche (Liccione, 2019).

In psicopatologia ci sono stati molti progressi negli ultimi anni per quanto riguarda l'importanza della componente biologica, che è stata verificata attraverso studi sui gemelli, sulla trasmissione familiare, sulle adozioni e attraverso la genetica molecolare (Hooley et al., 2017). Gli studi sui gemelli hanno dimostrato un tasso di concordanza tra gemelli monozigoti che si attesta intorno al 33% e intorno all'80% per quanto riguarda l'ereditarietà. Inoltre, sembrerebbe che all'aumentare del numero di parenti di primo grado con una diagnosi psichiatrica aumenti il rischio di sviluppare uno dei disturbi citati in precedenza, confermando l'esistenza di uno spettro che lega l'eterogeneità di questi disturbi (Hilker et al., 2018; Lo et al., 2020; Owen et al., 2016; Sullivan et al., 2003). Altre tipologie di studi si sono basati sul confronto dei tassi di concordanza tra i parenti biologici e quelli adottivi dei bambini. I risultati hanno mostrato l'esistenza di una maggior presenza di disturbi dello spettro schizofrenico negli individui adottati che avevano parenti biologici con disturbi psicotici (Kendler & Gruenberg, 1984; Kety, 1988). Grazie a questi ed altri studi sappiamo che per i familiari dei pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici, la probabilità di sviluppare la patologia è più alta rispetto alla popolazione generale. Sappiamo inoltre che esiste una natura poligenetica sottesa ad essi, ovvero basata sul coinvolgimento e l'interazione di un ampio numero di alleli. Essi sembrano determinare anomalie strutturali e funzionali del cervello e del sistema immunitario (Smeland et al., 2020) come, ad esempio, la diminuzione della materia grigia negli individui affetti da schizofrenia che colpisce aree responsabili del funzionamento cognitivo sin dai primi stadi della malattia (Chan et al., 2011). Studi di imaging hanno dimostrato anomalie anche a livello della sostanza bianca, impattando così le connessioni neuronali nella popolazione affetta (Lee et al.,

2013). Nonostante queste importanti scoperte, il fatto che il tasso di concordanza nei gemelli monozigoti non sia al 100% in nessuno studio, indica che i fattori genetici da soli non bastano. Possiamo dunque basarci unicamente sulle tracce neurofisiologiche per attuare una diagnosi? Possono sicuramente aiutarci a capire il substrato funzionale del disturbo, visto che la componente biologica risulta essere molto forte rispetto a molti altri disturbi mentali, ma non possono essere utilizzati come il criterio fondamentale per una diagnosi differenziale.

Come abbiamo accennato, ci sono anche diversi rischi ambientali che intervengono come trigger per lo sviluppo dei disturbi mentali (Misiak et al., 2018). Sono stati identificati dei fattori di rischio perinatali, come per esempio per le infezioni batteriche materne. Esse sono associate a una maggior probabilità per il bambino di sviluppare la schizofrenia quando sarà adulto, in quanto esiste un'interferenza con lo sviluppo neurologico del feto (Khandaker et al., 2013). Inoltre, secondo alcuni studi, con l'avanzare dell'età genitoriale, aumenterebbe il rischio per il figlio (Hubert et al., 2011; Lopez-Castroman et al., 2010). Esistono inoltre delle componenti ambientali più macroscopiche, come il far parte del gruppo sociale dei migranti, o vivere in contesti fortemente urbanizzati (Bourque et al., 2011; Marcelis et al., 1998). Anche l'utilizzo di sostanze stupefacenti può aumentare il rischio di incorrere in un disturbo psicotico, come ad esempio l'abuso di psicostimolanti, di alcol ma soprattutto l'utilizzo della cannabis (Barnett et al., 2007; Van Os et al., 2002). Altri fattori precipitanti sono infine l'isolamento sociale e le interazioni potenzialmente dolorose con l'altro, come l'abuso fisico ed emotivo, il bullismo, la morte dei genitori soprattutto in età infantile o nel periodo precedente all'esordio di una psicosi (Beards et al., 2013; Morgan et al., 2007; Varese et al., 2012). Tutti i fattori sopracitati sembrano comunque avere un effetto modesto e nessuno di essi è necessario o sufficiente per lo sviluppo di un disturbo dello spettro schizofrenico, anche se alcuni studi confermano l'effetto additivo di queste minacce ambientali specialmente se combinati a predisposizioni genetiche (Padmanabhan et al., 2017).

CAPITOLO 3 - IL PROBLEMA DELLA DIAGNOSI NELL'AMBITO CLINICO-PSICOPATOLOGICO

I disturbi dello spettro psicotico rappresentano un importante problema di sanità pubblica data la loro gravità e disabilità ad essi associata, nonché la continua presenza di un forte stigma sociale. Per questo risulta fondamentale saper diagnosticare questi disturbi, i quali, essendo privi di biomarkers o di elementi patognomonic, devono essere individuati attraverso la valutazione clinica dei segni e sintomi. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha diffuso delle linee guida cliniche basate sull'evidenza riguardanti la prevenzione e la cura, e ha sottolineato l'importanza di fornire una diagnosi in tempi precoci per intervenire tempestivamente (Taylor & Perera, 2015). Esistono diversi tipi di interventi per risolvere la fase acuta dell'episodio psicotico, come l'utilizzo degli antipsicotici nonché di interventi psicologici singoli o familiari di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e interventi psicoeducazionali e di riabilitazione cognitiva. A seguito di un intervento terapeutico si assiste in una buona percentuale di casi ad una risoluzione della sintomatologia acuta sebbene i sintomi negativi possano persistere per molto tempo (Hooley et al., 2017). È raro di fatti assistere ad un ritorno al funzionamento premorbo e quando vengono utilizzati dei criteri molto rigidi la percentuale di remissione sono modesti, rimanendo intorno al 14% (Jääskeläinen et al., 2013). Fornire una diagnosi precoce e attivare tempestivamente un intervento terapeutico sembra comunque favorire una prognosi migliore (Larsen et al., 2011; Puntis et al., 2020). Per poter effettuare una diagnosi che sia efficace nel suo intento di individuare un disturbo c'è stato bisogno di rendere i criteri "operativi", cioè misurabili, nel rispetto di una diagnosi che sia al contempo affidabile e valida. Questo progresso non ha comunque reso il processo diagnostico esente da difficoltà e possibili errori. Il clinico dovrà tener conto di queste limitazioni intrinseche e dovrà porre

attenzione anche ai propri meccanismi cognitivi che possono indurlo, inconsapevolmente, in errore.

a. L'era delle definizioni operative nella diagnosi psichiatrica

Come precedentemente citato, il DSM-III segna una svolta nella diagnosi in psicopatologia. Prima di ciò vi era un forte problema di affidabilità diagnostica che si ripercuoteva sulla comunicazione tra clinici; nella ricerca eziologica; e nei problemi riguardanti la previsione dell'esito e della risposta al trattamento dei disturbi (Spitzer et al., 1975; Spitzer & Fleiss, 1974). Grazie agli psichiatri della Washington University è stato coniato il concetto di "operatività" e da quel momento è entrato a far parte del DSM e dell'ICD, e con esso le descrizioni dei vari disturbi sono state sintetizzate con costrutti ateorici e ben definiti in modo da standardizzare le diagnosi in ambito psicopatologico. I gruppi di esperti che hanno aggiornato nel corso degli anni il DSM, hanno inoltre cercato di validare questi criteri sulla base dei dati provenienti dalla ricerca.

La definizione di criteri operativi può favorire la pratica clinica attraverso la ricerca scientifica, fornendo ad esempio un sistema linguistico comune ai clinici, permettendo il confronto tra popolazioni omogenee di soggetti selezionati sulla base degli stessi criteri. D'altro canto, l'utilizzo di meri criteri diagnostici, come già discusso nel capitolo precedente, non può ambire ad essere considerato sufficiente per comprendere a pieno l'altro e la sua psicopatologia in termini fenomenologici. Lo stesso DSM-5 riporta, per esemplificare, l'insufficienza dei criteri operativi della schizofrenia rispetto alla sua descrizione narrativa. Il manuale propone che nel lavoro clinico l'utilizzo di questi criteri venga unito alle descrizioni narrative per la formazione di prototipi dei disturbi che possano indirizzare lo specialista. Il prototipo non è altro che la "rappresentazione cognitiva delle caratteristiche tipiche/ideali che definiscono una

categoria” (Hogg & Vaughan, 2016). Questo modo di intendere le diagnosi purtroppo non sempre è utilizzato e vi è infatti il rischio di reificazione dei costrutti diagnostici. Ciò vuol dire trattare i disturbi descritti all’interno dei manuali come se fossero delle entità fisiche in virtù del fatto che esiste una definizione con dei precisi criteri (Kendell & Jablensky, 2003). Questo, unito alla mancata considerazione di aspetti non descrittivi della diagnosi, ha portato a un impoverimento concettuale in psicopatologia. Sebbene l’introduzione di criteri diagnostici operativi internazionalmente accettati abbia portato dunque molti vantaggi in ambito psicopatologico, gli attuali sistemi di classificazione sono tutt’oggi oggetto di intenso dibattito e di crescenti critiche.

Per determinare l’efficacia dei criteri diagnostici, la ricerca ha dunque continuato ad analizzare la validità e l’affidabilità delle diagnosi, data la mancanza di biomarkers o test diagnostici oggettivi (Hyman, 2010; Luciano et al., 2016; Telles-Correia, 2023).

b. Affidabilità e validità diagnostica

In psicopatologia il dibattito si è concentrato su due tipo di incertezza diagnostica: l’affidabilità e la validità. L’affidabilità (reliability) viene intesa come la concordanza soggettiva tra operatori rispetto alla diagnosi, mentre la validità (validity) implica la relazione tra la diagnosi e la realtà clinica cui dovrebbe corrispondere (Rossi et al., 2010; Valle, 2022). Poiché lo scopo principale dei sistemi di classificazione è di fornire la base per la comunicazione tra clinici in modo da favorire la diagnosi, questi due indicatori risultano essenziali per definire l’efficacia dei sistemi diagnostici attuali. I criteri operativi, l’affidabilità e la validità sono intrinsecamente legati tra loro. Possiamo difatti affermare che l’utilizzo di criteri diagnostici ha indubbiamente favorito l’affidabilità diagnostica. Inoltre, la validità è legata all’affidabilità, nel senso che un sistema valido deve per definizione essere affidabile,

ma un sistema affidabile non è detto che sia valido. L'affidabilità non può dunque garantire la validità dei criteri nel rappresentare il fenomeno patologico. (Spitzer & Fleiss, 1974; Regier et al., 2013).

Possiamo rappresentare l'affidabilità come il rapporto tra segnale e rumore. Se il segnale è la presenza di un disturbo, il rumore rappresenta le variazioni che possono influenzare la valutazione diagnostica e che può pertanto manifestarsi nella variabilità dell'espressione dei pazienti e nell'applicazione dei criteri diagnostici da parte dei clinici. L'affidabilità diagnostica può essere misurata in diversi modi (Kendell, 1974; Rousson et al., 2002; Kraemer et al., 2012):

- Test-retest reliability: valuta la stabilità dei punteggi in somministrazioni successive dello strumento, misurando la coerenza nel tempo. In questa misurazione, è incluso il rumore correlato ai pazienti e ai medici.
- Intra-rater reliability: valuta la correlazione fra valutazioni effettuate a distanza di tempo da parte dello stesso valutatore. Il rumore correlato ai pazienti e ai clinici è quindi rimosso.
- Inter-rater reliability: valuta il grado di correlazione tra punteggi assegnati allo stesso campione di pazienti da parte di due o più valutatori indipendenti. In questo caso è incluso solo il rumore correlato ai medici.

Uno dei metodi più utilizzati per calcolare la stima dell'affidabilità è il K di Cohen. Nel calcolo dell'inter-rater reliability, il K di Cohen varia da -1 a +1, dove lo 0 indica un accordo casuale tra i valutatori e 1 un accordo perfetto. L'interpretazione del valore K è oggetto di dibattito in letteratura. Cohen ha suggerito come i valori tra lo 0.41 e lo 0.60 siano da considerare come un accordo moderato mentre tra lo 0.60 e lo 0.80 come accordo sostanziale. Secondo la ricercatrice McHugh (2012) invece, bisognerebbe essere più cauti in questa interpretazione. Infatti, convertendo i valori k in percentuale di accordo, valori tra 0.40 e 0.59 corrispondono a una percentuale di dati affidabili pari al 15-35% e i valori tra 0.60 e 0.79 raggiungono solo il 35-

63%. Con l'introduzione dei criteri operativi, si assistette ad un miglioramento dell'affidabilità diagnostica contestualmente all'aggiornamento dei sistemi di classificazione e all'utilizzo delle interviste diagnostiche strutturate (Mannuzza et al., 1989; Reed et al., 2018; Segal et al., 1994). Diversamente però accadeva nella pratica quotidiana clinica in quanto il trend è stato evidente solo nei contesti di ricerca (Reed, 2010). La task force che si è occupata degli studi di ricerca empirica (field trials) ha interpretato i risultati sull'affidabilità test-retest descrivendoli come: da buono a molto buono nella maggior parte delle diagnosi del DSM-5, in riferimento a soglie di k che andavano tra gli 0.40 e gli 0.80 (Regier, 2013). Per Spitzer e colleghi (2012), valori che si aggirano attorno a 0.40 non dovrebbero essere accettati, così come accade nelle altre discipline scientifiche. Questo lascia intendere che forse c'è ancora un problema di affidabilità nelle diagnosi. Per esempio, l'affidabilità derivata da sperimentazioni test-retest nei field trials del DSM-5 è risultata essere per la schizofrenia $k = 0,46$. Ricordiamo che elevando al quadrato il coefficiente di correlazione k possiamo ottenere la percentuale di accuratezza dei dati dovuto alla congruenza tra i valutatori, ottenendo in questo caso solo un 16% (McHugh, 2012).

In generale, il dibattito sul concetto di validity rimane attuale in ambito psicopatologico. Prima della rivoluzione del DSM-III, si cominciò a parlare dell'importanza della validità per definire la qualità di un test psicologico, differenziando questa misura in diverse sottocategorie: la validità *predittiva*, ovvero la forza con cui il risultato di un test può prevedere un comportamento futuro; la validità *concorrente*, la correlazione tra scale che misurano lo stesso costrutto; la validità di *contenuto*, il grado con cui gli elementi della scala sono rappresentativi del dominio a cui si vogliono riferire; infine c'è quella di *costrutto* con cui si valuta la validità interna dello strumento attraverso la correlazione tra gli item del test. Per quanto riguarda invece la validità della diagnosi, dal momento della creazione dei criteri operativi di Feighner, il gruppo dell'Università di Washington creò i criteri di validità diagnostica (DCPR) (Feighner et al., 1972):

1. Descrizione clinica: caratteristiche, esordio, fattori precipitanti.
2. Studi di follow-up: grandi differenze nell'esito rappresentano un problema di validità.
3. Delimitazione da altri disturbi: descrivere i criteri di inclusione ed esclusione.
4. Storia familiare: prove dell'aumento della prevalenza di quel disturbo.
5. Studi di laboratorio: ricerca su fattori biologici.

Questi criteri, noti come criteri di Feighner, sono stati poi utilizzati per la validazione dei criteri dei disturbi. Spitzer e i suoi colleghi (1978) si ispirarono ad essi per i loro RDC, proponendo una nosologia di disturbi che ne aggiungeva di nuovi rispetto a quelli avanzati da Feighner. I criteri di Feighner, che portarono al DSM-III, si basavano principalmente sul concetto di affidabilità piuttosto che su quello di validità, e in oltre trent'anni dalla loro introduzione non riuscirono a raggiungere l'obiettivo di validare le sindromi psicopatologiche e di scoprire le comuni eziologie (First et al., 2002). Da questo momento storico, la psichiatria che ha partorito l'attuale sistema diagnostico aveva come fine dichiarato quello di riportare la psichiatria nell'ambito della scienza medica e pertanto, non poteva esentarsi dal problema della validità e della ricerca in ambito empirico. Nel 2001, Spitzer propose il concetto di validità della classificazione diagnostica come misura in cui essa raggiunge lo scopo di favorire la comunicazione, prevenire i disturbi e migliorarne la loro comprensione (Spitzer, 2001). Egli ha aggiunto alla validità predittiva e di costrutto, quella di facciata, ovvero la misura in cui a prima vista una categoria descrive accuratamente quel disturbo, e la validità descrittiva, cioè la misura in cui le caratteristiche di un disturbo sono uniche nella sua categoria rispetto ad altri disturbi. Facendo riferimento a quanto detto riguardo al dibattito tra categorie e dimensioni, la difficoltà nel definire i confini tra disturbi e tra salute-malattia, e nel determinare l'eziopatogenesi dei disturbi, risulta chiaro come il concetto di validità applicato alla categorizzazione psichiatrica risulti per questo ancora poco chiaro (Kendell & Jablensky, 2003; Telles Correia, 2017; Telles-Correia, 2023).

c. Bias cognitivi

Il cervello umano è stato forgiato dall'evoluzione per essere molto veloce nella presa di decisione, in modo da sopravvivere al pericolo. Questo processo ha portato a sviluppare dei modi di pensare, decidere e analizzare la situazione che possano essere efficienti, rapidi e poco dispendiosi di energie. La rapidità del processo decisionale, però, non risulta sempre ottimale a livello della qualità del prodotto ottenuto, portando gli individui ad essere soggetti ad errori di pensiero non dovuti al caso, bensì sistematici specialmente in situazioni incerte. In questo caso si parla di errori o bias cognitivi. Kahneman e Tversky (1973, 1974, 1983) sono stati i ricercatori che hanno maggiormente contribuito alla letteratura in quest'ambito, gettando le basi per lo sviluppo delle teorie della decisione.

Sappiamo esserci due modalità di pensiero, una veloce, chiamata sistema 1, e una lenta, detta sistema 2 (Stanovich & West, 2000; Kahneman, 2011). Il sistema 1 è un tipo di pensiero automatico che utilizza poche energie, è intuitivo e rapido, molto efficiente per rispondere a decisioni nel breve termine seppur influenzabile dalle emozioni. Il sistema 2 non è spontaneo, consuma molte più energie, è analitico, riflessivo, lento ed è più efficiente nella previsione a lungo termine. Entrambi possono cadere in errore ma la riflessività presente nel secondo sistema permette una revisione dei suoi processi, mentre il primo sistema rimane spesso invischiato nei bias. Nell'esperienza quotidiana così come nella pratica clinica ci affidiamo perlopiù al primo sistema (Kahneman & Klein, 2009). Ad esempio, il sistema 1 si manifesta nell'intuizione basata sull'esperienza clinica e sulle sensazioni viscerali che aiutano a semplificare il lavoro, affidandosi alle euristiche, ovvero a quei costrutti mentali basati su ideologie e pregiudizi che consentono di prendere decisioni nonostante possano indurre in errore. Se questo sistema viene utilizzato molto più spesso, possiamo comunque cercare di neutralizzare i possibili meccanismi euristici integrando nelle nostre conoscenze la consapevolezza dei bias, rivalutando le decisioni

prese dal sistema 1 attraverso il sistema 2. Forniamo quindi un elenco di alcuni di questi errori, con particolare attenzione agli effetti nella diagnosi psichiatrica:

- *Ancoraggio*: tendenza a rimanere “agganciati” a un dato iniziale che influenza o distorce le stime successive. Nella clinica, può manifestarsi con l’influenza di un’iniziale etichetta diagnostica che non permette di effettuare un’indagine sistematica senza pregiudizi.
- *Euristica della disponibilità*: stima della probabilità di un evento basandosi sulla facilità con cui vengono in mente ricordi di eventi simili. Questo può portare a considerare un evento come più probabile solo perché è facile ricordare eventi simili, anche se questi non si sono verificati molto frequentemente. La disponibilità mnemonica dipende dalla vividezza emotiva o dalla vicinanza temporale. Esemplicando, questo può portare a formulare una diagnosi erronea perché il ricordo di pazienti con quel disturbo è più recente (Schildkrout, 2011).
- *Euristica della rappresentatività*: stima della probabilità dell’appartenenza di un esemplare a una categoria in base a quanto è rappresentativo del prototipo di quella categoria. Questo bias può portare a ignorare qual è la probabilità di base che si manifesti un evento di quella categoria, in questo caso il disturbo psichiatrico.
- *Bias di conferma*: credere alla veridicità di un’ipotesi basandosi solo su informazioni che confermano quell’ipotesi, ignorando o reinterpretando quelle che la contraddicono. Questo può portare a cercare informazioni solo nella direzione di confermare una precedente diagnosi effettuata o la propria ipotesi diagnostica iniziale, soprattutto per i decisori meno esperti. Questa ricerca confermativa può portare a tutti gli effetti a formulare una diagnosi sbagliata (Mendel et al., 2011).

- *Tendenza a non falsificare le ipotesi*: Possiamo affermare che le persone tendono a cercare soprattutto conferme delle loro ipotesi e raramente cercano di falsificarle, ossia di trovare prove che potrebbero confutare l'ipotesi diagnostica.
- *Controllo positivo*: la presenza o l'assenza di un elemento (ad es. un sintomo) può essere una prova confermatrice di un'ipotesi (come una diagnosi). Questo bias porta a preferire la ricerca e l'utilizzo di elementi presenti che confermano le ipotesi. Nel momento in cui un fattore non viene trovato, la sua assenza non viene stimata allo stesso modo in cui avremmo dato peso alla sua presenza, ignorando il suo valore falsificante nei confronti della nostra ipotesi. Nella pratica clinica, in cui gli elementi sono i sintomi, la loro mancanza dovrebbe avere un peso adeguato nel falsificare l'ipotesi diagnostica, ma questo bias induce a ignorare tale informazione. Questo avviene anche a causa della nostra innata *sottostima delle assenze*, per cui ci viene più naturale notare le presenze rispetto al processo contrario.

(Magnavita, 2015; Cherubini, in press)

CAPITOLO 4 - LO STUDIO

4.1 Obiettivi

Lo studio di meta-analisi condotto si prefigge l'obiettivo di esaminare e sintetizzare le evidenze presenti in letteratura relative all'affidabilità tra valutatori nella diagnosi in ambito psicopatologico. Dunque, l'oggetto di studio di nostro interesse è stato la stima del grado di concordanza tra i diversi valutatori, misurato attraverso l'affidabilità inter-rater che, come abbiamo detto, viene solitamente indicata attraverso il k di Cohen, sebbene in alcuni casi sia stata utilizzata l'ICC (coefficiente di correlazione intraclassa). In particolare, ci siamo concentrati su ricerche che hanno indagato l'affidabilità tra due o più valutatori utilizzando metodi standardizzati di assessment per effettuare diagnosi di disturbi psichiatrici, escludendo quindi studi fenomenologici o studi che indagavano la gravità sintomatologica.

La meta-analisi intende, inoltre, identificare eventuali variazioni nell'affidabilità in base a differenti fattori, come il tipo di disturbo diagnosticato, la tipologia di assessment utilizzato e la qualità dello studio, soggetto più o meno a bias. I disturbi sono stati raggruppati per diagnosi, in modo da dividere il lavoro tra i partecipanti a questo studio di ricerca, e dunque divisi in:

- Disturbo post-traumatico da stress
- Disturbi psicotici e stati mentali a rischio (ARMS, UHR)
- Disturbi di personalità
- Disturbi dello spettro ansioso-panico-fobico e disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbi dell'umore
- Disturbi del comportamento alimentare
- Altri disturbi

In questo elaborato ci limiteremo a esporre i risultati riguardanti i disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici nonché gli stati mentali a rischio di psicosi nei giovani adulti.

4.2 Materiali e metodi

La presente meta-analisi è stata condotta secondo le linee guida del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (*Immagine 2*). La ricerca è stata effettuata in un database rinomato per la letteratura scientifica biomedica tra cui la psichiatria, quale PubMed (National Library of Medicine) includendo tutti gli articoli originali scritti in lingua inglese dal 1973 al 21 marzo 2024 in possesso di abstract e testo completo disponibile. La ricerca è stata condotta utilizzando la seguente chiave di ricerca:

(Inter-rater reliability) AND (psychiatry OR psychiatric diagnosis OR schizophrenia OR psychosis OR personality disorder OR bipolar disorder OR anxiety disorder OR obsessive-compulsive disorder OR OCD OR post-traumatic stress disorder OR PTSD) NOT (Alzheimer OR Parkinson OR multiple sclerosis OR neurolog*)*.

Gli articoli sono stati selezionati in questa prima fase attraverso dei parametri specifici.

I criteri di inclusione comprendevano:

1. Articoli originali.
2. Età media dei pazienti ≥ 18 anni.
3. Diagnosi riportata secondo un manuale diagnostico.
4. Focus dell'articolo sull'affidabilità inter-valutatore per diagnosi psichiatriche specifiche e/o generali.

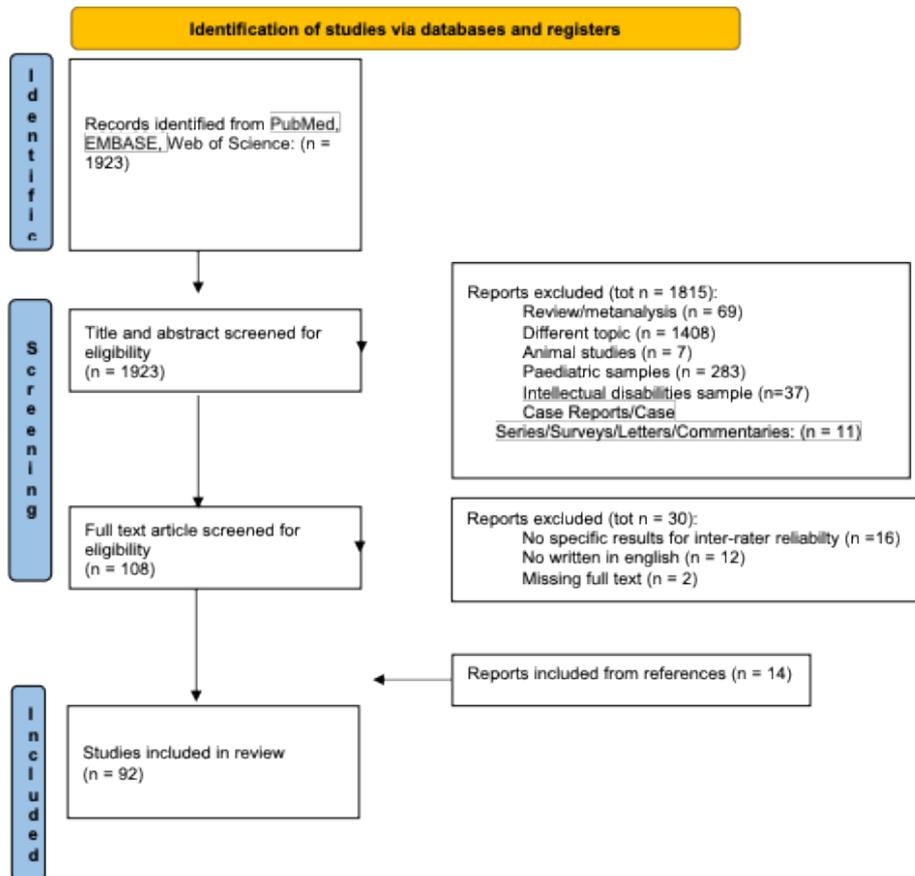
I criteri di esclusione invece:

1. Recensioni, meta-analisi, lettere, case report, analisi aggregate, commenti, studi di casi, protocolli di studio.
2. Età media dei soggetti inferiore a 18 anni.
3. Studi che non fornivano risultati specifici per l'affidabilità inter-valutatore.
4. Studi condotti su animali.
5. Articoli non scritti in lingua inglese.
6. Studi condotti su altre forme di affidabilità.

Successivamente, quattro autori e un quinto autore come supervisore, hanno proceduto all'estrazione dei dati utilizzando la piattaforma *Ryyan*, un software online specifico per la gestione delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi. Dalla ricerca iniziale sono stati screenati 1923 articoli.

Immagine 2

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Dagli articoli selezionati, sono stati estratti i seguenti dati per la successiva analisi:

1. Numero di valutatori: Indica il numero di persone che hanno effettuato la valutazione.
2. Numero di soggetti: Indica il numero di partecipanti nello studio.
3. Manuale diagnostico utilizzato: Specifica quale manuale diagnostico è stato utilizzato per la diagnosi (es. DSM, ICD).
4. Forma di valutazione: Descrive il metodo utilizzato per effettuare la valutazione (es. interviste cliniche, questionari).
5. Statistiche Kappa: Una misura statistica dell'accordo tra i valutatori.
6. Intervalli di Confidenza (IC): Fornisce un range entro il quale è probabile che si trovi il valore reale dell'affidabilità con un certo livello di confidenza.

Sono stati inoltre segnati i relativi errori standard per il K, estrapolandoli da analisi statistiche mediante i valori della deviazione standard, del numero campionario e dell'intervallo di confidenza quando non presenti nello studio. Il valore del K è stato inoltre estrapolato per ogni singola diagnosi all'interno dei singoli studi, senza sintetizzarli in una media, proprio perché poi sono stati stratificati per ogni singola diagnosi. Dopo l'estrazione dei dati, sono stati inclusi ulteriori 14 studi dai riferimenti degli articoli selezionati.

Abbiamo inoltre valutato la qualità dello studio per ciascun articolo che è stato selezionato. Per far ciò abbiamo utilizzato uno strumento di valutazione di rischio di bias per studi randomizzati RoB 2.0. Questa valutazione si articola valutando diversi domini dello studio in cui il bias potrebbe essersi insinuato. I domini riguardano:

1. Bias derivante dal processo di randomizzazione.
2. Bias dovuto a deviazioni dagli interventi previsti.
3. Bias dovuto a dati di esito mancanti.
4. Distorsione nella misurazione dell'esito.
5. Distorsione nella selezione del risultato riportato.

I giudizi di rischio finali possono essere:

1. Basso rischio di bias.
2. Alcune preoccupazioni /medio
3. Alto rischio di bias.

Per l'analisi statistica dei dati, gli articoli con meno di 60 partecipanti sono stati esclusi per diminuire l'eterogeneità tra gli studi e aumentare la forza dell'effetto, ed è stata effettuata una meta-analisi basata su un modello ad effetti casuali (random effects model). Questa scelta metodologica è stata determinata dalla forte eterogeneità riscontrata tra i risultati degli studi inclusi. L'eterogeneità in una meta-analisi si riferisce alla variabilità o differenze nei risultati che non possono essere spiegate solo dal caso, ma indicano che esiste una vera differenza tra gli studi, sia per quanto riguarda i metodi utilizzati che le popolazioni studiate. Questo modello è particolarmente indicato in presenza di eterogeneità significativa, in quanto, diversamente dal modello a effetti fissi, assume che le differenze osservate tra gli studi derivino non solo dalla variabilità all'interno di ciascuno studio (intra-studio), ma anche da una variazione reale tra gli studi stessi (inter-studio). Questo modello permette di fornire stime più conservative e generalizzabili, incorporando entrambe le fonti di variazione (Lee, 2018).

Inoltre, gli studi sono stati suddivisi in due gruppi distinti: quelli che utilizzavano il coefficiente Kappa (K) e quelli che utilizzavano il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC). Due diverse meta-analisi sono, quindi, state condotte per ciascun gruppo.

Per le analisi è stato utilizzato il software statistico Jamovi, mentre per la realizzazione dei grafici R-studio.

4.3 Risultati

Eliminato gli studi con un campione esiguo, gli studi utilizzati per la meta-analisi sono stati 80. Riporto nella tabella seguente ognuno di essi con i relativi dati.

Studio	Diagnosi	Tipo di valutazione	Manuali diagnostic	Kappa	N° Soggetti	N° Valutati	Rischio di bias
Rossi (2010)	Psychotic disorder A	DIP	ICD-10	0.84	60	7	Basso
Rossi (2010)	Psychotic disorder B	DIP	DSM-IV	0.74	60	7	Basso
Medina-Mora (2019)	Psychotic disorder	ICD-11	ICD-11	0.83	153	2	Medio
Maj (2000)	Schizoaffective disorder	CIDI	DSM-IV	0.22	150	2	Basso
Rocha Neto (2023)	Schizophrenia	NSDA	ICD-10	0.71	99	2	Basso
Shabani (2021)	Psychotic disorder	SCID-5-CV	DSM 5	0.9	245	2	Basso
Malhotra (2015)	Psychotic disorder	Net-based application	ICD-10, DSM-IV	0.84	135	9	Basso
Kralj (2017)	Schizophrenia	CRO-DIGS	ICD-10	0.84	150	3	Basso

Kralj (2017)	Schizoaffective disorder	CRO-DIGS	ICD-10	0.5	150	3	Basso
Onofa (2019)	Schizophrenia	ICD-11	ICD-11	0.93	132	2	Basso
Onofa (2019)	Schizoaffective disorder	ICD-11	ICD-11	0.71	132	2	Basso
Wittchen (1991)	Schizophrenia	CIDI, ES, DRS	ICD-10, DSM-III	0.91	575	2	Basso
Wittchen (1991)	Schizophreniform disorder	CIDI, ES, DRS	ICD-10, DSM-III	0.89	575	2	Basso
Dahl (2009)	Psychotic disorder 1	SPIFA	DSM-IV	0.69	164	38	Basso
Dahl (2009)	Psychotic disorder 2	SPIFA/SCID	DSM-IV	0.6	167	38	Basso
Quintana (2004)	Schizophrenia	Portoguese CIDI 2.1	ICD-10	0.94	186	16	Basso
Osório (2019)	Schizophrenia	Brasilian SCID-5-CV	DSM 5	0.97	180	2	Basso
Osório (2019)	Delusional disorder	Brasilian SCID-5-CV	DSM 5	0.79	180	2	Basso
Pang (1997)	Psychotic disorder 1	ICD-10	ICD-10	0.94	73	238	Medio
Roca (2007)	Schizophrenia	LEAD	DSM-IV	0.79	90	2	Basso

Roca (2007)	Schizoaffective disorder	LEAD	DSM-IV	0.75	90	2	Basso
Preisig (1999)	Schizoaffective, depressive type	DIGS french version	DSM-IV	0.87	136	8	Basso
Preisig (1999)	Schizoaffective, manic type	DIGS french version	DSM-IV	0.6	136	8	Basso
Preisig (1999)	Psychotic disorder	DIGS french version	DSM-IV	0.88	136	8	Basso
Okasha (1993)	Schizophrenia 1	PSE english- arabic version	ICD-9	0.95	100	3	Basso
Okasha (1993)	Schizoaffective disorder 1	PSE english- arabic version	ICD-9	1	100	3	Basso
Okasha (1993)	Delusional disorder 1	PSE english- arabic version	ICD-9	0.66	100	3	Basso
Okasha (1993)	Schizophrenia 2	PSE english- arabic version	ICD-10	0.9	100	3	Basso
Okasha (1993)	Schizoaffective disorder 2	PSE english- arabic version	ICD-10	1	100	3	Basso

Okasha (1993)	Delusional disorder 2	PSE english- arabic version	ICD-10	0.66	100	3	Basso
Okasha (1993)	Schizophrenia 3	PSE english- arabic version	DSM-III-R	0.89	100	3	Basso
Okasha (1993)	Schizoaffective disorder 3	PSE english- arabic version	DSM-III-R	0.19	100	3	Basso
Okasha (1993)	Delusional disorder 3	PSE english- arabic version	DSM-III-R	0.38	100	3	Basso
Wang (2022)	ARMS/UHR 1	CAARMS	UHR criteria	0.87	189	3	Medio
Wang (2022)	ARMS/UHR 2	SIPS	UHR criteria	0.84	189	3	Medio
Wang (2022)	ARMS/UHR 3	BSABS	UHR criteria	0.82	189	3	Medio
Cheniaux (2009)	Schizophrenia 1	CIDI	DSM-IV	0.59	200	2	Basso
Cheniaux (2009)	Schizoaffective disorder 1	CIDI	DSM-IV	0.65	200	2	Basso
Cheniaux (2009)	Schizophrenia 2	CIDI	ICD-10	0.56	200	2	Basso

Cheniaux (2009)	Schizoaffective disorder 2	CIDI	ICD-10	0.26	200	2	Basso
Regier (1994) A	Schizophrenia	ICD-10	ICD-10	0.81	1969	1969	Basso
Regier (1994) A	Delusional disorder	ICD-10	ICD-10	0.65	1969	472	Basso
Regier (1994) A	Brief psychotic disorder	ICD-10	ICD-10	0.68	1969	472	Basso
Regier (1994) A	Schizoaffective, manic type	ICD-10	ICD-10	0.57	1969	472	Basso
Regier (1994) A	Schizoaffective, depressive type	ICD-10	ICD-10	0.5	1969	472	Basso
Regier (1994) A	Schizoaffective disorder	ICD-10	ICD-10	0.57	1969	472	Basso
Regier (1994) B	Schizophrenia	ICD-10	ICD-10	0.79	491	96	Basso
Regier (1994) B	Delusional disorder	ICD-10	ICD-10	0.47	491	96	Basso
Regier (1994) B	Brief psychotic disorder	ICD-10	ICD-10	0.49	491	96	Basso
Regier (1994) B	Schizoaffective, manic type	ICD-10	ICD-10	0.44	491	96	Basso
Regier (1994) B	Schizoaffective, depressive type	ICD-10	ICD-10	0.44	491	96	Basso

Regier (1994) B	Schizoaffective disorder	ICD-10	ICD-10	0.51	491	96	Basso
Sartorius (1995)	Psychotic disorder	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.69	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Schizophrenia	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.86	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Delusional disorder	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.67	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Brief psychotic disorder	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.74	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Schizoaffective disorder	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.63	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Schizoaffective, manic type	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.68	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Schizoaffective, depressive type	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.59	4322	2	Basso
Sartorius (1995)	Schizoaffective, mixed type	ICD-10 DCR	ICD-10 DCR	0.49	4322	2	Basso
Reed (2018)	Schizophrenia	CDDG for ICD-11	ICD-11	0.89	1806	2	Basso
Reed (2018)	Schizoaffective disorder	CDDG for ICD-11	ICD-11	0.66	1806	2	Basso
Reed (2018)	Brief psychotic disorder	CDDG for ICD-11	ICD-11	0.45	1806	2	Basso

Dai risultati emersi dalla meta-analisi, (Immagine 3), emerge un valore medio di K di 0.70 con un intervallo di confidenza al 95% (IC: 0,66; 0,75) denotando un grado globalmente buono di inter-rater reliability per i disturbi psicotici.

Immagine 3

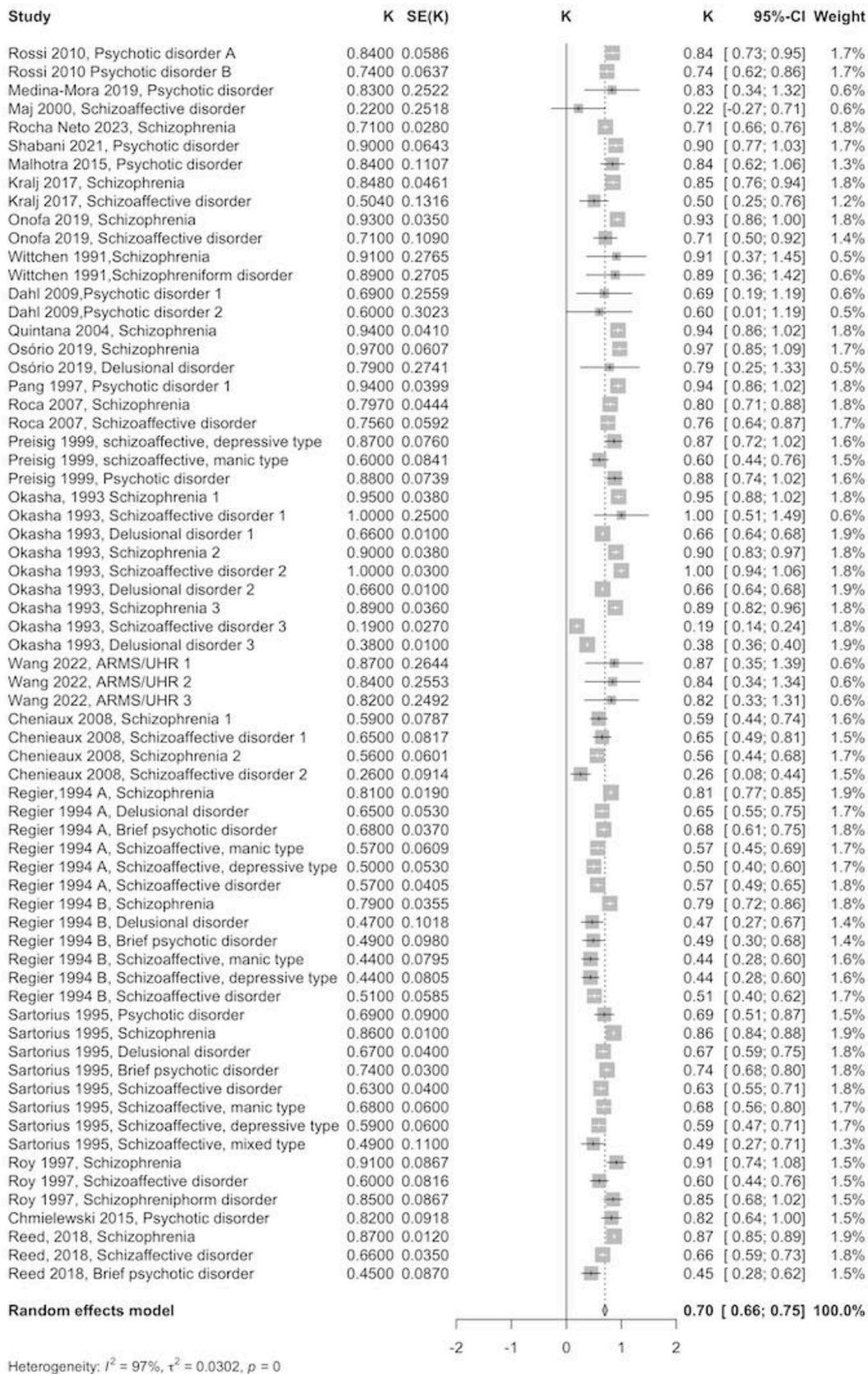
Random-Effects Model (k = 80)						
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	0.700	0.0222	31.5	<.001	0.656	0.743

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Come possibile vedere dal forest plot (Immagine 4), i valori di K riportati nei singoli studi variano da un minimo di 0.22 (Maj, 2000, Schizoaffective disorder) ad un massimo di 1.00 (Okasha, 1993 Schizoaffective disorder), con la maggior parte degli studi che si collocano nell'intervallo tra 0.60 e 0.80. Questo indica che, sebbene in alcuni casi l'affidabilità risulti bassa, nella maggior parte degli studi è moderata o alta. La meta-analisi pondera i diversi studi per il calcolo complessivo, in modo che quelli con un errore standard inferiore contribuiscano maggiormente. Dai risultati emerge una tendenza a un minor accordo tra valutatori (un K inferiore) nelle diagnosi per il disturbo schizoaffective che presentano un $K < 0.70$. Non sembrano esserci altri tipi di trend rispetto al tipo di diagnosi, o rispetto ad altre variabili associate.

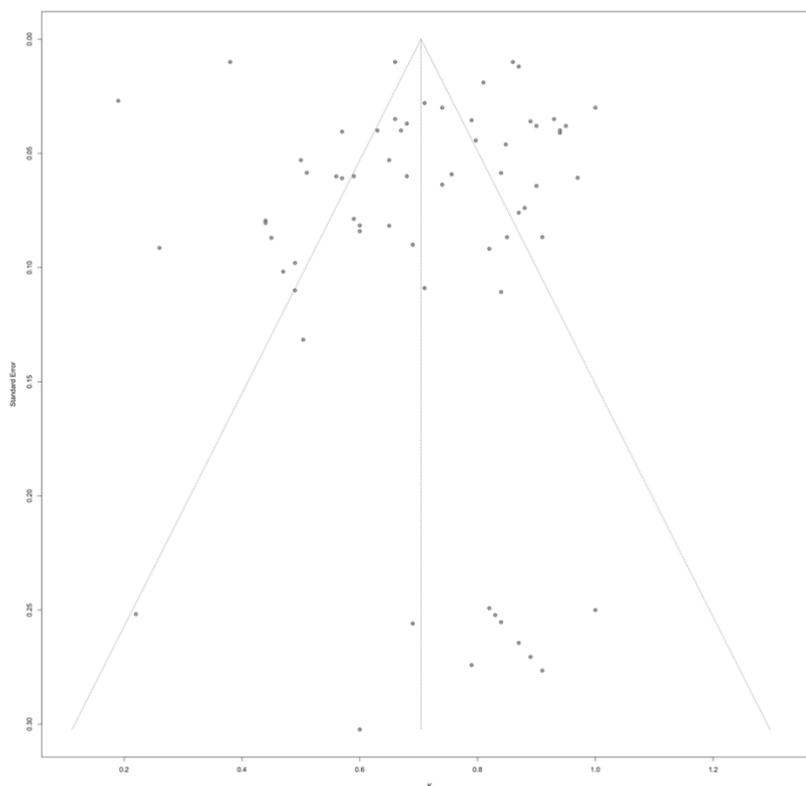
L'analisi rileva, inoltre, una considerevole eterogeneità tra gli studi suggerendo una significativa variabilità i diversi studi, come evidenziato dall'indice $I^2 = 97\%$. L'indice di Higgins rappresenta la percentuale di variazione totale tra gli studi attribuibile all'eterogeneità piuttosto che al caso, i cui valori si posizionano all'interno di una percentuale da 0 a 100.

Immagine 4 - Forest plot



Il Funnel plot va a valutare la presenza di bias di pubblicazione attraverso la rappresentazione sull'asse delle ascisse dell'effetto stimato di ciascun studio, e sull'asse delle ordinate del loro errore standard. La linea verticale al centro rappresenta, invece, l'effect size della meta-analisi, ovvero l'effetto medio combinato di tutti gli studi. Idealmente, in assenza di publication bias, il 95% degli studi dovrebbero disporsi simmetricamente attorno all'effect size all'interno del grafico a imbuto, Il funnel plot (Immagine 5) mostra come non ci sia una distribuzione equa degli studi, con una maggior rappresentazione di questi ultimi nella parte in alto del grafico.

Immagine 5 - Funnel plot



Il Fail-Safe N, infine, altro non è che il numero di studi che dovrebbero essere aggiunti per confutare i risultati osservati dalla meta-analisi. In questo caso vi è un Fail-Safe N di 450565 statisticamente significativo $p < .001$. Il test di Kendall e la regressione di Egger, anch'essi

utilizzati per la valutazione del bias di pubblicazione, non risultano statisticamente significativi (Immagine 6).

Immagine 6

Publication Bias Assessment

Test Name	value	p
Fail-Safe N	450565.000	<.001
Kendalls Tau	-0.108	0.159
Egger's Regression	-0.808	0.419

Nota. Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

DISCUSSIONE

Gli studi sull'affidabilità inter-rater sono una risorsa fondamentale per determinare l'utilità dei sistemi diagnostici a nostra disposizione nell'agevolare la costruzione di un modello condiviso di riferimento per la definizione, l'individuazione della psicopatologia oltre che il favorire la ricerca sull'eziologia e sulle migliori soluzioni terapeutiche. Inoltre, la ricerca sull'affidabilità pone le basi per quella sulla validità diagnostica, fondamentale per determinare se i sistemi nosografici riescano a rendere conto del fenomeno psicopatologico in sé. Entrambi questi indicatori sono molto meno consolidati rispetto a quelli delle scienze fisiche che si concentrano sullo studio di oggetti e fenomeni tangibili. In confronto, la psicologia clinica e la psichiatria si occupano della psicopatologia, che riguarda l'analisi e la comprensione dei soggetti umani, con tutte le complessità e le variabili che questo comporta. Le problematiche intrinseche di queste discipline rendono necessario lo sforzo di attuare delle ricerche in ambito diagnostico. In particolar modo, questo è vero per la classificazione diagnostica dei disturbi psicotici, tutt'oggi oggetto di dibattito nella letteratura scientifica a causa della vasta eterogeneità nella manifestazione fenomenologica dei vari disturbi e nella difficoltà di differenziarli all'interno dello spettro. La scelta di trattare all'interno del presente elaborato anche gli stati mentali a rischio è spiegata dalla ricerca emergente in questi anni, che sottolinea l'importanza di sviluppare dei metodi di assessment per l'individuazione di questi stati, che si manifestano nella giovane età ed espongono gli individui allo sviluppo di quadri psicotici invalidanti. Spinti da queste motivazioni, ho voluto fornire con questa meta-analisi un quadro generale e sintetico dei lavori presenti in letteratura, base utile da cui partire per la creazione di nuovi studi su questo argomento.

I risultati di questa analisi mostrano come il trend generale dell'affidabilità diagnostica per i disturbi dello spettro psicotico sia uguale ad un valore di $K = 0.70$. Per interpretare questo

dato, possiamo far riferimento alle linee guida utilizzate dalla task force del DSM-5 (2013), e giudicarlo come “molto buono”; oppure, in virtù dell’importanza che questo indicatore rappresenta, essere meno indulgenti e considerarlo soltanto come “moderato” (McHugh, 2012). In ogni caso, secondo entrambe le modalità, questo livello non rappresenta un basso accordo.

L’intervallo di confidenza dell’effect size stimato al 95% risulta essere compreso tra 0.66 e 0.75, dunque può essere considerato relativamente stretto, indicando come la stima dell’effect size sia piuttosto affidabile.

Da un’analisi del forest plot è possibile osservare come ci siano alcuni studi con un valore di K al di sotto dell’effect size e che per la maggior parte riguardano la diagnosi del disturbo schizoaffettivo. Il fatto che questa diagnosi abbia una minor affidabilità rispetto ad altri disturbi dello spettro risulta essere coerente con la letteratura. Ad esempio, dai risultati di una meta-analisi è emerso come l’affidabilità inter-rater del disturbo schizoaffettivo abbia un effect size di 0.57, ponendosi molto al di sotto del valore medio relativo alla schizofrenia che si attestava intorno ai 0.80 (Santelmann et al., 2016). Questa categoria diagnostica è controversa ed è tutt’oggi oggetto di dibattito. Essa è stata inclusa nei manuali diagnostici a partire dalla terza edizione del DSM ed è stata mantenuta come entità separata fino ad oggi, ma non per questo ci sono pochi dubbi riguardo la sua entità psichiatrica. Le caratteristiche cliniche dei pazienti a cui è stato diagnosticato il disturbo schizoaffettivo possono essere considerate come in un “livello intermedio” tra quelle dei pazienti con schizofrenia e quelle dei pazienti con disturbo bipolare, mantenendo comunque un’identità principalmente appartenente allo spettro psicotico (Pagel et al., 2013). Questa categoria diagnostica sembra essere l’anello di congiunzione tra i disturbi dello spettro psicotico e i disturbi dell’umore e sembrano esserci prove sostanziali riguardo l’esistenza di un continuum psicopatologico che unisce queste due macro-categorie. Infatti, diversi studi hanno rilevato delle componenti genetiche comuni tra la schizofrenia e il disturbo bipolare, oltre che a quello schizoaffettivo (Cardno & Owen, 2014;

Fabbri & Serretti, 2017). In virtù di questo, nel modello dimensionale HiTOP questi disturbi fanno parte dello stesso spettro del disturbo del pensiero, anche se viene sottolineata la necessità di approfondire questo legame, che sembra essere forte solo con la mania (presente nel disturbo bipolare I, ma non nel II) (Kotov et al., 2020).

Per quanto riguarda la valutazione dell'eterogeneità nella meta-analisi, dobbiamo ricordare come l'indice di Higgins risulti essere molto elevato $I^2 = 97\%$. Il forte grado di eterogeneità dei diversi studi comporta delle difficoltà nel generalizzare le conclusioni tratte e potrebbe essere spiegato in diversi modi (Higgins & Thompson, 2002; Lee, 2018). Effettivamente, ci sono diversi fattori che possono aver causato questa variabilità tra gli studi:

- Lo strumento di assessment utilizzato e il manuale diagnostico a cui faceva riferimento. Lo strumento variava da studio a studio, mentre i manuali diagnostici di riferimento erano quasi sempre DSM e ICD, anche se in diverse edizioni, in base a quando è stato compiuto lo studio. In ogni caso sono stati scelti studi che utilizzavano dalla terza edizione del DSM in poi proprio per evitare di aumentare troppo l'eterogeneità. Come sappiamo infatti, dal DSM-III sono stati inseriti i criteri operativi e l'affidabilità è aumentata notevolmente rispetto ai precedenti manuali.
- Il campione. Nonostante la scelta di escludere gli studi con un ristretto numero di soggetti, i campioni variavano notevolmente tra loro, arrivando persino a un numero pari a 1969 (Regier, 1994). Anche il reclutamento era variabile, ad esempio in alcuni studi il campione è stato formato includendo intenzionalmente pazienti psichiatrici e soggetti non psichiatrici, in altri sono stati selezionati coloro che contattavano i servizi di salute mentale, etc.
- I valutatori. Il numero dei valutatori è risultato anch'esso molto diversificato tra gli studi, passando da un minimo di 2 (Maj, 2000) fino ad un massimo di 472 (Regier, 1994).

Nonostante queste limitazioni, lo sforzo iniziale nella selezione degli articoli ha prodotto un campione di studi che avevano lo stesso obiettivo: quello di valutare l'affidabilità inter-rater per diagnosi tramite manuali diagnostici nella popolazione degli adulti. Inoltre, nella maggior parte degli articoli, i valutatori avevano esperienza nella diagnosi clinica o avevano ricevuto una preparazione per l'utilizzo dell'assessment. Questo sicuramente è un fattore importante per determinare la qualità delle rilevazioni negli studi, anche se, in alcuni casi era specificato che i valutatori erano delle figure professionali come psicologi clinici o psichiatri, mentre in altri era semplicemente indicato che i valutatori avevano ricevuto una formazione nell'utilizzo dell'assessment.

Per quanto riguarda la valutazione del bias di pubblicazione, sono state utilizzate diverse metodologie, tra cui il Fail-Safe N, il test di Kendall, la regressione di Egger e l'analisi del Funnel Plot. Il fatto che il Fail-Safe N sia un numero notevolmente alto (450565) suggerisce una robustezza dei risultati della meta-analisi. Nonostante ciò, bisogna fare delle osservazioni. Il Fail-Safe N è rappresentativo di quanti studi nulli (senza effetto) sarebbero necessari per rendere nullo anche l'effetto della meta-analisi, assumendo però che gli studi mancanti nell'analisi e nella letteratura abbiano appunto un effetto nullo (Fragkos et al., 2014). Questo è particolarmente problematico nel caso del K di Cohen per l'affidabilità inter-rater, in quanto, nonostante questo indice possa avere anche valori compresi tra -1 e 0, questi si presentano molto raramente nei contesti clinici (Sim & Wright, 2005). Il fatto che il K di Cohen per l'affidabilità inter-rater sia quasi sempre un valore positivo (anche se minimo) potrebbe aver causato una sovrastima del Fail-safe N.

Un'altra manifestazione del bias di pubblicazione riguarda la correlazione tra la dimensione del campione e la forza dell'effetto trovato. Questo accade perché è probabile che ci sia in letteratura una maggior presenza di studi con un ampio campione in modo indipendente dall'effetto che è stato trovato, e studi piccoli solamente quando presentano dimensioni

dell'effetto grandi. Dunque, due fattori che determinano una maggior probabilità di pubblicazione sono la grandezza del campione e la forza dell'effetto trovato: studi con piccoli campioni ed effetti non molto grandi sono più difficili da rilevare se c'è un bias di pubblicazione. Con il test di Kendall, viene indicata la correlazione tra effetto ed errore standard (influenzato dalla dimensione del campione), e, nel caso di correlazione positiva può indicare la presenza del bias. Nel nostro caso esso risulta non significativo, ad indicare una bassa probabilità del bias, eguagliando il risultato del test di Egger. Quest'ultimo è un indicatore che misura una regressione lineare tra gli effetti e i loro errori standard attraverso la valutazione dell'asimmetria del Funnel plot. Idealmente, gli studi più precisi dovrebbero situarsi vicino al valore dell'effect size, mentre quelli meno precisi distribuiti sempre più lontani all'interno del triangolo, in modo simmetrico. In assenza di bias, il coefficiente di regressione dovrebbe essere quanto più vicino allo 0. In questo caso essa è pari a -0.808 ma questa deviazione dell'intercetta non è statisticamente significativa $p = 0.419$, dunque non vi sono evidenze per asserire la presenza di un forte bias. Utilizzando queste informazioni, possiamo ridimensionare il giudizio che a primo impatto verrebbe spontaneo osservando il Funnel plot. Il posizionamento degli studi al di fuori del triangolo (delimitato dalle linee tratteggiate nell'immagine 6) potrebbe indicare semplicemente una forte variabilità dell'accordo inter-rater, soprattutto in quanto vi è un'ampia dispersione (variabilità del K) per studi con un basso errore standard, quindi più precisi (Fajar, 2024).

Nello studio presentato, bisogna indicare i fattori che rappresentano delle limitazioni. In primis, bisogna riconoscere che avere a disposizione un maggior numero di studi avrebbe sicuramente reso più forte la potenza degli effetti rilevati nella prospettiva di creare un'ulteriore stratificazione della meta-analisi in modo da archiviare la forte eterogeneità presente. La diversità degli studi determinata da tutte le differenze elencate in precedenza riguardo l'assessment/manuale diagnostico, i soggetti ed i valutatori, possono aver provocato la forte

variabilità dei dati con la presenza di un ampio range di K (0.22 - 1). Purtroppo, la quantità di articoli presenti in letteratura che rispetta i criteri che abbiamo imposto è esigua. Ad esempio, molti studi comprendono popolazioni troppo specifiche per poter essere inserite in una meta-analisi il cui obiettivo è quello di inquadrare l'affidabilità inter-rater nei confronti di popolazioni abbastanza generali. O ancora, spesso era presente il calcolo del K in riferimento alle qualità psicometriche di uno strumento valutativo, o il K generale senza differenziare per il tipo di diagnosi.

Ci sono d'altra parte diversi aspetti che rendono favorevole l'impatto di questo studio in letteratura. Grazie alle meta-analisi è possibile rendere evidente un tipo di informazione più generale che non può essere rilevata da un singolo studio a causa della limitatezza delle risorse, del campione e del tempo a disposizione. Con il nostro studio siamo riusciti a far emergere degli aspetti importanti riguardo le diagnosi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici: rivelando che esiste una forte variabilità dell'affidabilità, con le diagnosi del disturbo schizoaffettivo più basse rispetto agli altri, che però porta a un effetto medio piuttosto soddisfacente.

La variabilità nell'affidabilità inter-rater nelle diagnosi ha delle implicazioni importanti specialmente se si tratta dei disturbi psicotici, i quali come abbiamo osservato in questo elaborato, risultano essere tra i più gravi.

In primo luogo, questo può avere un forte impatto sui pazienti e sui costi impartiti al sistema sanitario. Da un lato vi è un costo dal punto di vista economico importante per la presa in carico dei disturbi psicotici, articolata tra psicofarmaci, interventi psicosociali e riabilitativi che andrebbero sprecati in trattamenti non adeguati al paziente che ha ricevuto una diagnosi errata. Una valutazione clinica non attenta, e il conseguente etichettamento inappropriato porta plausibilmente a non rispondere in modo positivo a una terapia che non è consona, e nel caso

degli antipsicotici vi è anche un forte impatto degli effetti collaterali molto pervasivi (Duwe & Turetsky, 2002; Andlin-Sobocki & Rössler, 2005; Hooley et al., 2017).

Un secondo punto messo in evidenza da questi risultati è la necessità di continuare ad investire nella revisione dei manuali diagnostici presenti. Con l'introduzione dei criteri operativi l'affidabilità delle diagnosi è aumentata, ma il fatto che ci sia così tanta variabilità fa sorgere non pochi dubbi sull'intenzione di ritenere il DSM e l'ICD come modelli compiuti e perfetti. C'è bisogno di creare dei sistemi diagnostici che siano più affidabili e al contempo validi nel riuscire ad individuare correttamente il disturbo psichiatrico. Questo potrebbe essere raggiunto con un incremento del dialogo con gli studiosi che si occupano dei modelli dimensionali, ancora poco esplorati. In tal modo, si potrebbe favorire un processo diagnostico che tenga conto delle peculiarità individuali del disturbo, piuttosto che fermare il processo all'adesione di rigidi criteri. Quest'ultimi hanno da un lato aumentato l'affidabilità in quanto si sono sostituiti all'arbitrarietà delle valutazioni soggettive, ma nel caso dello spettro della schizofrenia non risultano essere facilmente maneggevoli a causa dei confini sbiaditi che marciano sia i disturbi all'interno dello spettro che quelli tra i disturbi psicotici e i disturbi dell'umore.

Oltre ai problemi legati all'utilizzo dell'assessment esistono, come abbiamo visto, quelli legati al processo decisionale del valutatore. Le distorsioni durante il ragionamento diagnostico possono portare alla formulazione di diagnosi sbagliate e plausibilmente abbassare l'accordo tra valutatori. Poiché neanche i valutatori più esperti sono immuni ai bias cognitivi, migliorare la formazione su queste tematiche da parte di chi compie diagnosi sembra a questo punto cruciale. L'intuizione, anche degli esperti è un processo decisionale a rischio di bias, e dunque andrebbe revisionata attraverso un sistema di ragionamento probabilistico *bayesiano* (Magnavita, 2015). Il modello bayesiano è un sistema statistico grazie al quale è possibile stimare la probabilità di una determinata diagnosi sulla base della presenza/assenza di

determinati sintomi ed evidenze cliniche basate sulla ricerca che vengono inseriti nel modello. Questo sistema funziona bene anche con la presenza di dati incompleti ed incerti, molto diffusi in psicopatologia e come abbiamo visto, attivatori del sistema di ragionamento 1. Utilizzando dei software di reti bayesiane possiamo calcolare la probabilità condizionata (la probabilità del verificarsi di un evento dato il verificarsi di un altro evento) che il paziente abbia un determinato disturbo $[P(d | s)]$ (si legge: probabilità P di avere il disturbo d a partire dai sintomi/evidenze s), a partire da:

- Probabilità a priori del disturbo, la sua prevalenza nella popolazione $[P(d)]$.
- Probabilità di osservare determinati sintomi s in un paziente con quel disturbo $[P(s | d)]$.
- Probabilità incondizionata $[P(i)]$ di osservare quel sintomo a prescindere dal disturbo.

Attraverso il teorema di Bayes il programma combina queste probabilità attraverso la formula presente nell'immagine 7.

Immagine 7

$$P(d | s) = \frac{P(s | d) P(d)}{P(i)}$$

Ad esempio, nel caso della schizofrenia, potremmo inserire nella rete dei fattori che si ritengono avere un ruolo nell'eziologia del disturbo, come ad esempio la storia familiare di disturbi di questo spettro, dei sintomi tipici, come i deliri, e la risposta agli antipsicotici. Queste variabili possono essere modellate come dicotomiche (presente/assente) o lungo dei continua, conferendo loro una stima dimensionale in base alla loro natura. La rete andrà modellata con nessi di antecedenza/conseguenza tra i fattori e andranno inseriti i valori delle probabilità per ogni singolo fattore (nodo della rete). Alla fine, quando indicheremo la presenza o l'assenza di

quel fattore (ad es. un sintomo), o il suo valore lungo il continuum, gli algoritmi si aggiorneranno e produrranno una stima della probabilità del disturbo. La stima prodotta è una stima dimensionale, non propone illusioni di certezza e può avere diversi vantaggi clinici nell'archiviazione di alcuni dei problemi nella formulazione diagnostica. Ad esempio, può ridurre il numero di diagnosi non specificate, può presentare una valutazione dimensionale per ogni categoria diagnostica invece di dover scegliere tra due o più categorie o presentare una diagnosi multipla, infine, può aiutare a non cadere nei bias cognitivi ponendosi come supporto al ragionamento diagnostico (Sorias, 2015; Cherubini, in press).

Ci sono diverse direzioni future che potrebbero approfondire ulteriormente questo campo di ricerca e migliorare la comprensione e l'accuratezza delle diagnosi. Innanzitutto, ulteriori studi su questo argomento sarebbero necessari andando a selezionare un maggior numero di studi, fornendo una panoramica più completa e rappresentativa della letteratura disponibile. Inoltre, ricerche future potrebbero stratificare una meta-analisi su questo argomento utilizzando criteri di inclusione più stringenti. Un'ulteriore stratificazione potrebbe essere fatta valutando separatamente gli studi che analizzano gli stati mentali a rischio, fornendo così dati più specifici su questa popolazione particolare. Un'altra area di ricerca promettente sarebbe la conduzione di una meta-analisi che confronti l'affidabilità tra manuali diagnostici categoriali e dimensionali. Questo confronto potrebbe offrire nuove intuizioni sull'adeguatezza dei diversi approcci diagnostici nei disturbi psicotici e suggerire miglioramenti per le future edizioni dei manuali. Un'altra importante direzione di ricerca potrebbe essere l'esplorazione dell'impatto diretto dei bias cognitivi sull'affidabilità diagnostica. Questo studio potrebbe indirizzare in futuro ad una possibile formazione specifica sui bias cognitivi ai fini di migliorare la precisione e l'affidabilità delle diagnosi. Infine, sarebbe utile condurre uno studio comparativo tra le diagnosi di disturbi psicotici effettuate attraverso metodi tradizionali e quelle effettuate utilizzando la metodologia bayesiana.

Queste direzioni future per la ricerca potrebbero non solo migliorare la nostra comprensione dell'affidabilità diagnostica nei disturbi psicotici, ma anche portare a pratiche cliniche maggiormente basate su evidenze, migliorando così la qualità delle cure fornite ai pazienti.

CONCLUSIONI

L'affidabilità inter-rater nella diagnosi dei disturbi psicotici rappresenta un elemento di grande rilevanza per garantire la coerenza e la validità delle diagnosi psichiatriche. In questo elaborato è stata fatta una panoramica generale della letteratura scientifica esistente rispetto la diagnosi in ambito psicopatologico, con un riferimento particolare ai disturbi dello spettro psicotico, concentrandosi sull'importanza dell'affidabilità diagnostica tra diversi valutatori.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare il livello di accordo tra valutatori nell'effettuare diagnosi di un disturbo della sfera psicotica. I risultati della meta-analisi mostrano un $K = 0.70$, valore che, rappresenta un buon grado d'accordo considerando i limiti intrinseci al processo diagnostico e a quelli legati alla forte eterogeneità di questi disturbi in particolare.

Uno dei punti chiave emersi da questa analisi è la variabilità dell'affidabilità tra le diverse diagnosi dello spettro psicotico, esempio il disturbo schizoaffettivo che presenta una minore affidabilità rispetto ad altri disturbi come la schizofrenia. Questo risultato è coerente con la letteratura esistente e sottolinea la complessità e la controversia che coinvolgono questa categoria diagnostica. La continua revisione e il dibattito sulla validità e la classificazione dei disturbi di questo spettro, in particolar modo del disturbo schizoaffettivo, evidenziano la necessità di ulteriori ricerche per migliorare la precisione diagnostica.

Sono diversi i fattori che hanno limitato la forza dell'impatto di questo studio legati principalmente all'elevata eterogeneità degli studi inclusi, sebbene quest'ultima non abbia inficiato la sua significatività.

In conclusione, questo studio fornisce un contributo significativo alla comprensione dell'affidabilità inter-rater nella diagnosi dei disturbi psicotici, evidenziando sia i punti di forza sia le aree critiche che richiedono ulteriori approfondimenti. La continua ricerca in questo

campo è essenziale per migliorare la validità e la sensibilità dei sistemi diagnostici, con l'obiettivo ultimo di garantire una diagnosi più accurata e coerente, e quindi migliori trattamenti per le persone affette da disturbi psicotici. La sfida futura sarà quella di integrare i risultati di studi come questi per affinare e perfezionare i criteri diagnostici, riducendo la variabilità e migliorando l'affidabilità, in modo da fornire un supporto sempre più solido alla pratica clinica.

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine a tutti coloro che hanno contribuito in modo significativo alla conclusione di questo percorso formativo, trasmettendomi il loro sapere, promuovendo la mia determinazione e standomi vicini in questi anni.

In primo luogo, voglio ringraziare il mio relatore, il professor Davide Liccione. È stato mio docente in corsi che si sono rilevati fondamentali nella costruzione delle mie competenze psicologiche. Quelle lezioni mi hanno trasmesso la passione per la psicologia clinica, facendo nascere in me il desiderio di continuare questo percorso e specializzarmi nell'area della psicoterapia. Desidero ringraziare anche la mia correlatrice, la dottoressa Carla Di Forti, con cui ho svolto lo studio di meta-analisi descritto in questa tesi. Grazie alla sua supervisione ho potuto esplorare per la prima volta l'area della ricerca. Vorrei rivolgere dei sentiti ringraziamenti anche al professor Paolo Cheurbini che mi ha trasmesso tanto dal punto di vista didattico e umano.

Voglio ringraziare anche i miei due aiutanti, i miei gatti Red e Neo, che mi sono stati costantemente accanto durante tutte le sessioni e la stesura di questa tesi. Ringrazio di cuore Nicole, collega universitaria, assistente personale ma soprattutto amica. Ti conosco da pochi anni ma hai reso questo periodo della mia vita migliore. Ti ho sentita vicina in un modo che non avrei creduto possibile e ti ringrazio davvero tanto per tutto quello che hai fatto e che fai per me. Grazie a tutti gli amici delle 4P: Riccardo, Alessandro e Pietro. Vi voglio bene.

Adesso ringrazio te, Cristina. Se ho imparato qualcosa da questo percorso universitario è che siamo interconnessi con gli altri e dunque è importante circondarsi di persone positive. E tu lo sei. Mi hai resa felice, mi hai spronata e hai creduto in me. Per questo ti ringrazio, spero di essere all'altezza di quello che sei tu per me.

Ringrazio mia madre per tutto quello che ha fatto. Quando mi sono iscritta all'università la prima volta lo hai fatto in un certo senso anche tu, in quanto sei stata costretta ad ascoltare le mille teorie che imparavo. Sono fiera di te quanto sento che tu lo sei di me.

Grazie a mio fratello Mirko, Rosita, nonna e Alfredo, tutti i miei zii ed i miei cugini. Vi voglio tantissimo bene anche se mi bullizzate (sarà attaccamento traumatico?). In particolare, ringrazio mia cugina Claudia. Inutile dire che sei, prima di tutto, un'amica, e ti ringrazio per tutti i momenti belli vissuti assieme. Sei "il regalo del destino di una vita".

Ringrazio infine tutti i miei amici, quelli che sono parte della mia vita da più tempo e quelli che hanno deciso di sopportarmi solo da poco. Vi voglio bene.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. (1983). DSM-III : Manuale diagnostico e statistico dei disturbi. Masson.
- American Psychiatric Association. (2014). DSM-5 : Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. R. Cortina.
- Andlin-Sobocki, P., & Rössler, W. (2005). Cost of psychotic disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(s1), 74–77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01198.x>
- Andreasen, N. C. (1979). Thought, Language, and Communication Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 36(12), 1315. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780120045006>
- Andreasen, N. C. (2006). DSM and the Death of Phenomenology in America: An Example of Unintended Consequences. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 108–112. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl054>
- Barnett, J. H., Werners, U., Secher, S. M., Hill, K. E., Brazil, R., Masson, K., ... Jones, P. B. (2007). Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 190(6), 515–520. doi:10.1192/bjp.bp.106.024448
- Bayer, R., & Spitzer, R. L. (1985). Neurosis, Psychodynamics, and DSM-III. *Archives of General Psychiatry*, 42(2), 187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790250081011>
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 39(4), 740–747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>

- Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectrums*, 21(4), 349–354. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000316>
- Blankenburg, W., Azorin, J. M., & Pélécier, Y. (1991). *La perte de l'évidence naturelle: une contribution à la psychopathologie des schizophrénies pauci-symptomatiques*. Presses univ. de France.
- Bove, E. A. (2005). *Sintomi di base: quali sono quelli veri?* (Vol. 11).
- Bourque, F., van der Ven, E., & Malla, A. (2011). A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine*, 41(5), 897–910. doi:10.1017/S0033291710001406
- Brugnoli, R., Tarsitani, L., Mandarelli, G., Fini, C., & Pancheri, P. (2008). Schizofrenia: Il problema delle dimensioni psicopatologiche [Schizophrenia: The issue of psychopathological dimensions]. *Giornale Italiano di Psicopatologia / Italian Journal of Psychopathology*, 14(1), 36–50.
- Cardno, A. G., & Owen, M. J. (2014). Genetic Relationships Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 504–515. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu016>
- Chaika, E. (1974). A linguist looks at “schizophrenic” language. *Brain and Language*, 1(3), 257–276. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(74\)90040-6](https://doi.org/10.1016/0093-934X(74)90040-6)
- Chan, R. C., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2011). Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia bulletin*, 37(1), 177-188.
- Cheniaux, E., Landeira-Fernandez, J., & Versiani, M. (2009). The diagnoses of schizophrenia,

- schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10. *Psychopathology*, 42(5), 293–298.
<https://doi.org/10.1159/000228838>
- Cherubini, P. (in press) Guida al ragionamento probatorio con le reti bayesiane. Giuffrè Francis Lefebvre.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Dahl, A. A., Krüger, M. B., Dahl, N. H., Karlsson, H., Von Knorring, L., & Stordal, E. (2009). SPIFA-A presentation of the Structured Psychiatric Interview for General Practice. *Nordic journal of psychiatry*, 63(6), 443–453.
<https://doi.org/10.3109/08039480902874769>
- Duwe, B. V., & Turetsky, B. I. (2002). Misdiagnosis of schizophrenia in a patient with psychotic symptoms. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 15(4), 252–260.
- Fabbri, C., & Serretti, A. (2017). Role of 108 schizophrenia-associated loci in modulating psychopathological dimensions in schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(7), 757–764.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32577>
- Fajar, J. (2024). Approaches for identifying and managing publication bias in meta-analysis. *Deka in Medicine*, 1(1), e865-e865.
- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Jr, Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry*, 26(1), 57–63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>
- Feyaerts, J., Henriksen, M. G., Vanheule, S., Myin-Germeys, I., & Sass, L. A. (2021).

Delusions beyond beliefs: a critical overview of diagnostic, aetiological, and therapeutic schizophrenia research from a clinical-phenomenological perspective. In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 8, Issue 3, pp. 237–249). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30460-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30460-0)

First, M. B., Regier, D. A., & Kupfer, D. J. (2002). *A Research Agenda for DSM-V*. American Psychiatric Pub

Fischer, B. A. (2012). A Review of American Psychiatry Through Its Diagnoses. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 200(12), 1022–1030. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318275cf19>

Fragkos, K. C., Tsagris, M., & Frangos, C. C. (2014). Publication Bias in Meta-Analysis: Confidence Intervals for Rosenthal's Fail-Safe Number. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2014/825383>

Fuchs, T. (2015). The intersubjectivity of delusions. *World Psychiatry*, 14(2), 178–179. <https://doi.org/10.1002/wps.20209>

Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, ; Edgardo, & McGuire, P. (2012). Predicting Psychosis Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk.

Gaebel, W. & Salveridou-Hof, E., 2023. *Schizophrenia or Other Primary Psychotic Disorder*. In Tyrer, P. (Ed.). (2023). *Making Sense of the ICD-11: For Mental Health Professionals*. Cambridge University Press

Giacomini, G. (2019). I sintomi di base della schizofrenia e gli stati mentali “a rischio” di psicosi. <https://gabrielegiacomini.com/2019/11/17/i-sintomi-di-base-stati-mentali-a-rischio/>

Goldberg, S. D. (2019). Are official psychiatric classification systems for mental disorders

- suitable for use in primary care? *British Journal of General Practice*, 69(680), 108–109.
<https://doi.org/10.3399/bjgp19X701369>
- Haller, C. S., Padmanabhan, J. L., Lizano, P., Torous, J., & Keshavan, M. (2014). Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Reports*, 6.
<https://doi.org/10.12703/P6-57>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green, M. F., Gold, J. M., & Schoenbaum, M. (2012). Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition. *Schizophrenia Research*, 140(1–3), 9–14.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>
- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tandon, R., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.039>
- Hengartner, M. P., Heekeren, K., Dvorsky, D., Walitza, S., Rössler, W., & Theodoridou, A. (2017). Checking the predictive accuracy of basic symptoms against ultra high-risk criteria and testing of a multivariable prediction model: Evidence from a prospective three-year observational study of persons at clinical high-risk for psychosis. *European Psychiatry*, 45, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.05.026>
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, 83(6), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hogg, M. A., & Vaughan, G. M., Luciano (a cura di) (2016). *Psicologia sociale: teorie e*

- applicazioni (2. Ed.). Pearson.
- Hooley, J.M, Butcher, J. N., Nock, M. K., Mineka, S., Buodo, G., Gentili, C., Ghisi, M. & Prunas, A. (2017). *Psicopatologia e psicologia clinica* (Pearson, Ed.).
- Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med.* 1989 Dec;80(12): 646-52. PMID: 2697899.
- Huber, G., Gross, G., & Schüttler, R. (1975). A long-term follow-up study of Schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 52(1), 49–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1975.tb00022.x>
- Huber, G., Gross, G., Schuttler, R., Linz, M., & Clemens, S. (1980). Longitudinal Studies of Schizophrenic Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 6(4), 592–605. <https://doi.org/10.1093/schbul/6.4.592>
- Hubert, A., Szöke, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2011). Âge paternel élevé et risque de schizophrénie [Influence of paternal age in schizophrenia]. *L'Encephale*, 37(3), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.005>
- Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: The problem of reification. In *Annual Review of Clinical Psychology* (Vol. 6, pp. 155–179). <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091532>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271–287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky>
- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in

- The general population. *Clinical Psychology Review*, 21(8), 1125–1141.
[https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(01\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(01)00103-9)
- Kahneman, D. (2011). *Thinking fast and slow*. New York, NY: Farrar, Straus & Giroux. SI
- Duwe, B. V., & Turetsky, B. I. (2002). Misdiagnosis of schizophrenia in a patient with psychotic symptoms. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 15(4), 252–260
- Kahneman, D., & Klein, G. (2009). Conditions for intuitive expertise: A failure to disagree. *American Psychologist*, 64(6), 515–526. <https://doi.org/10.1037/a0016755>
- Kalimo, R., El-Batawi, M. A., & Cooper, C. L. (1987). Psychosocial Factors At Work and their Relation to Health. In *World Health Organization eBooks (Issue 1)*.
https://perpustakaan.litbang.kemkes.go.id/index.php?p=show_detail&id=21597&keywords=
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276.
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kendell, R. E. (1974). The stability of psychiatric diagnoses. *British Journal of Psychiatry*, 124(4), 352–356. <https://doi.org/10.1192/bjp.124.4.352>
- Kendell, R., & Jablensky, A. (2003). Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 4–12.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.4>
- Kendler, K. S., & Gruenberg, A. (1984). An Independent Analysis of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 41(6), 555.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790170029004>
- Kety, S. S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophrenia bulletin*, 14(2), 217-222

- Khandaker, G. M., Zimbron, J., Lewis, G., & Jones, P. B. (2013). Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological medicine*, 43(2), 239–257. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>
- Kotov, R., Jonas, K. G., Carpenter, W. T., Dretsch, M. N., Eaton, N. R., Forbes, M. K., Forbush, K. T., Hobbs, K., Reininghaus, U., Slade, T., South, S. C., Sunderland, M., Waszczuk, M. A., Widiger, T. A., Wright, A. G. C., Zald, D. H., Krueger, R. F., & Watson, D. (2020). Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry*, 19(2), 151–172. <https://doi.org/10.1002/wps.20730>
- Kraemer, H. C., Kupfer, D. J., Clarke, D. E., Narrow, W. E., & Regier, D. A. (2012). DSM-5: How Reliable Is Reliable Enough? *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 13–15. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010050>
- Kralj, Ž., Dedić, M., Kovačević, A., Malički, M., Dedić, J., Pelivan, M., Vuković, D., Fisher, C., Kember, R. L., Nurnberger, J., Bućan, M., & Britvić, D. (2017). Diagnostic Interview for Genetic Studies: validity and reliability of the Croatian version. *Psychiatric genetics*, 27(1), 17–22. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000154>
- Krueger, R. F., & Bezdjian, S. (2009). Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11. *World Psychiatry*, 8(1), 3–6. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00197.x>
- Larøi, F. (2006). The phenomenological diversity of hallucinations: Some theoretical and clinical implications. In *Psychologica Belgica* (Vol. 46, Issues 1–2, pp. 163–183). Ubiquity Press Ltd. <https://doi.org/10.5334/pb-46-1-2-163>
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Haahr, U., Joa, I., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S.,

- Rund, B. R., Rossberg, J. I., Simonsen, E., Vaglum, P., Friis, S., & McGlashan, T. (2011). Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychological medicine*, 41(7), 1461–1469. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002023>
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. In *Annual Review of Clinical Psychology* (Vol. 10, pp. 425–448). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lee, Y. H. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(2), 277–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>
- Lee, W. W., Tajunisah, I., Sharmilla, K., Peyman, M., Subrayan, V. (2013). Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*; 54(12):7785-7792. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12534>.
- Liccione, D. (2019). *Psicoterapia cognitiva neuropsicologica*. Bollati Boringhieri.
- Lim, A., Hoek, H. W., Deen, M. L., Blom, J. D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Kahn, R. S., Meijer, C. J., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Wiersma, D. (2016). Prevalence and classification of hallucinations in multiple sensory modalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.010>
- Lo, L., Kaur, R., Meiser, B. & Green, M.J. (2020). Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 286, 112852. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112852>
- Lopez-Castroman, J., Gómez, D. D., Belloso, J. J., Fernandez-Navarro, P., Perez-Rodriguez, M. M., Villamor, I. B., Navarrete, F. F., Ginestar, C. M., Currier, D., Torres, M. R., Navio-Acosta, M., Saiz-Ruiz, J., Jimenez-Arriero, M. A., & Baca-Garcia, E. (2010). Differences in maternal and paternal age between schizophrenia and other psychiatric

- disorders. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 184–190.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.006>
- Luciano, M., Sampogna, G., Vecchio, V. Del, De Rosa, C., Albert, U., Carrà, G., Dell'osso, B., Lorenzo, G. Di, Ferrari, S., Martinotti, G., Nanni, M. G., Pinna, F., Pompili, M., Volpe, U., Catapano, F., & Fiorillo, A. (2016). Un approfondimento Critiche e prospettive degli attuali sistemi di classificazione in psichiatria: il caso del DSM-5
Critical evaluation of current diagnostic classification systems in psychiatry: the case of DSM-5. In *Riv Psichiatr* (Vol. 51, Issue 3).
- Maggini C. Sintomi di base, sintomi positivi e sintomi negativi. . doi 10.1722/2757.28093
- Maggini, C., Raballo, A., & Salvatore, P. (2002). Depersonalization and Basic Symptoms in Schizophrenia. *Psychopathology*, 35(1), 17–24. <https://doi.org/10.1159/000056211>
- Magnavita, J. J. (2015). Clinical decision making in mental health practice. In *Clinical decision making in mental health practice*. American Psychological Association.
<https://doi.org/10.1037/14711-000>
- Maj, M., Pirozzi, R., Formicola, A. M., Bartoli, L., & Bucci, P. (2000). Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *Journal of affective disorders*, 57(1-3), 95–98. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00059-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00059-2)
- Malhotra, S., Chakrabarti, S., Shah, R., Sharma, M., Sharma, K., & Singh, H. (2015). Diagnostic accuracy and feasibility of a net-based application for diagnosing common psychiatric disorders. *Psychiatry research*, 230(2), 369–376.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.020>
- Mannuzza, S., Fyer, A. J., Martin, L. Y., Gallops, M. S., Endicott, J., Gorman, J., Liebowitz, M. R., & Klein, D. F. (1989). Reliability of anxiety assessment. I. Diagnostic agreement. *Archives of general psychiatry*, 46(12), 1093–1101.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810120035007>

- MarceliS, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J.-P., & Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychological Medicine*, 28(4), 871–879. doi:10.1017/S0033291798006898
- McHugh M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*, 22(3), 276–282
- Medina-Mora, M. E., Robles, R., Rebello, T. J., Domínguez, T., Martínez, N., Juárez, F., Sharan, P., & Reed, G. M. (2019). ICD-11 guidelines for psychotic, mood, anxiety and stress-related disorders in Mexico: Clinical utility and reliability. *International journal of clinical and health psychology : IJCHP*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.09.003>
- Mendel, R., Traut-Mattausch, E., Jonas, E., Leucht, S., Kane, J. M., Maino, K., Kissling, W., & Hamann, J. (2011). Confirmation bias: why psychiatrists stick to wrong preliminary diagnoses. *Psychological Medicine*, 41(12), 2651–2659. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000808>
- Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sasiadek, M. M., Moustafa, A. A., & Frydecka, D. (2018). Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Molecular neurobiology*, 55(6), 5075–5100. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y>
- Moscarelli, M. (2020). A major flaw in the diagnosis of schizophrenia: what happened to the Schneider’s first rank symptoms. *Psychological Medicine*, 50(9), 1409–1417. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001816>
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., Morgan, K.,

- Dazzan, P., Doody, G. A., Jones, P., Murray, R., & Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological medicine*, 37(4), 495–503. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009330>
- Muñoz-Negro, J. E., Ibanez-Casas, I., de Portugal, E., Ochoa, S., Dolz, M., Haro, J. M., Ruiz Veguilla, M., de Dios Luna del Castillo, J., & Cervilla, J. A. (2015). A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.039>
- Nelson B, Yung A, Markulev C, & Nicoll M (2014). The CAARMS: assessing youth at very high risk for psychosis. Orygen Youth Health Research Center
- Okasha, A., Sadek, A., al-Haddad, M. K., & Abdel-Mawgoud, M. (1993). Diagnostic agreement in psychiatry. A comparative study between ICD-9, ICD-10 and DSM-III-R. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 162, 621–626. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.5.621>
- Onofa, L., Odunleye, M., Kola, L., & Gureje, O. (2019). Reliability and Clinical Utility of ICD 11 Diagnostic Guidelines for Severe Mental Disorders in Nigeria. *Archives of medical research*, 50(8), 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.01.004>
- Osório, F. L., Loureiro, S. R., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Ushirohira, J. M., Baes, C. V. W., Apolinario, T. D., Donadon, M. F., Bolsoni, L. M., Guimarães, T., Fracon, V. S., Silva-Rodrigues, A. P. C., Pizeta, F. A., Souza, R. M., Sanches, R. F., Dos Santos, R. G., Martin-Santos, R., & Crippa, J. A. S. (2019). Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(12), 754–760. <https://doi.org/10.1111/pcn.12931>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388(10039),

86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)

- Padmanabhan, J. L., Shah, J. L., Tandon, N., & Keshavan, M. S. (2017). The "polyenviromic risk score": Aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophrenia research*, 181, 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.014>
- Pagel, T., Baldessarini, R. J., Franklin, J., & Baethge, C. (2013). Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15(3), 229–239. <https://doi.org/10.1111/bdi.12057>
- Pang, A., Ungvari, G., Wong, C., & Leung, T. (1997). Inter-rater reliability of ICD-10 in Chinese patients. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 12(1), 8–10. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)86372-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)86372-9)
- Phaladira, L., Luckhoff, H. K., Asmal, L., Kilian, S., Scheffler, F., Plessis, S. du, Chiliza, B., & Emsley, R. (2020). Early recovery in the first 24 months of treatment in first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Npj Schizophrenia*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0091-y>
- Potuzak, M., Ravichandran, C., Lewandowski, K. E., Ongür, D., & Cohen, B. M. (2012). Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 53(8), 1118–1129. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.04.010>
- Puntis, S., Minichino, A., De Crescenzo, F., Cipriani, A., Lennox, B., & Harrison, R. (2020). Specialised early intervention teams for recent-onset psychosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD013288. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013288.pub2>
- Prause, M., Schulz, H. -J, & Wagler, D. (1984). Rechnergestützte Führung von Fermentationsprozessen, Teil 2. *Acta Biotechnologica*, 4(2), 143–151. <https://doi.org/10.1002/abio.370040210>

- Preisig, M., Fenton, B. T., Matthey, M. L., Berney, A., & Ferrero, F. (1999). Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 249(4), 174–179. <https://doi.org/10.1007/s004060050084>
- Quintana, M. I., Andreoli, S. B., Jorge, M. R., Gastal, F. L., & Miranda, C. T. (2004). The reliability of the Brazilian version of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI 2.1). *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 37(11), 1739–1745. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004001100020>
- Rasmussen, S. A., Mazurek, M. F., & Rosebush, P. I. (2016). Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World journal of psychiatry*, 6(4), 391–398. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i4.391>
- Reed, G. M. (2010). Toward ICD-11: Improving the clinical utility of WHO's International Classification of mental disorders. *Professional Psychology: Research and Practice*, 41(6), 457–464. <https://doi.org/10.1037/a0021701>
- Reed, G. M., Sharan, P., Rebello, T. J., Keeley, J. W., Elena Medina-Mora, M., Gureje, O., Luis Ayuso-Mateos, J., Kanba, S., Khoury, B., Kogan, C. S., Krasnov, V. N., Maj, M., de Jesus Mari, J., Stein, D. J., Zhao, M., Akiyama, T., Andrews, H. F., Asevedo, E., Cheour, M., ... Pike, K. M. (2018). The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry*, 17(2), 174–186. <https://doi.org/10.1002/wps.20524>
- Regier, D. A., Kaelber, C. T., Roper, M. T., Rae, D. S., & Sartorius, N. (1994). The ICD-10

- clinical field trial for mental and behavioral disorders: results in Canada and the United States. *The American journal of psychiatry*, 151(9), 1340–1350.
<https://doi.org/10.1176/ajp.151.9.1340>
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *The American journal of psychiatry*, 170(1), 59–70. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999>
- Robins, E., & Guze, S. B. (1970). Establishment of Diagnostic Validity in Psychiatric Illness: Its Application to Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 126(7), 983–987.
<https://doi.org/10.1176/ajp.126.7.983>
- Roca, M., Martin-Santos, R., Saiz, J., Obiols, J., Serrano, M. J., Torrens, M., Subirà, S., Gili, M., Navinés, R., Ibañez, A., Nadal, M., Barrantes, N., & Cañellas, F. (2007). Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability and validity in a Spanish population. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(1), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.10.004>
- Rocha Neto, H. G., Lessa, J. L. M., Koiller, L. M., Pereira, A. M., de Souza Gomes, B. M., Veloso Filho, C. L., Telleria, C. H. C., Cavalcanti, M. T., & Telles-Correia, D. (2023). Non-standard diagnostic assessment reliability in psychiatry: a study in a Brazilian outpatient setting using Kappa. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 10.1007/s00406-023-01730-7. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1007/s00406-023-01730-7>
- Rossi, A., Morgan, V., Amaddeo, F., Sandri, M., Grigoletti, L., Maggioni, F., ... Jablensky, A. (2010). Diagnosing psychotic disorders: validity, reliability and applications of the Diagnostic Interview for Psychosis (DIP). Italian version. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 19(1), 33–43. doi:10.1017/S1121189X00001585

- Rössler, W., Riecher-Rössler, A., Angst, J., Murray, R., Gamma, A., Eich, D., van Os, J., & Gross, V. A. (2007). Psychotic experiences in the general population: A twenty-year prospective community study. *Schizophrenia Research*, 92(1–3), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.002>
- Rousson, V., Gasser, T., & Seifert, B. (2002). Assessing intrarater, interrater and test-retest reliability of continuous measurements. *Statistics in Medicine*, 21(22), 3431–3446. <https://doi.org/10.1002/sim.1253>
- Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, Luciano M, Perris F, Saviano P, Zinno F, Fiorillo A (2020). Il processo di revisione dei sistemi diagnostici in psichiatria: differenze tra ICD-11 e DSM-5. *Riv Psichiatr* ;55(6):323-330. doi 10.1708/3503.34889
- Santelmann, H., Franklin, J., Bußhoff, J., & Baethge, C. (2016). Interrater reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.012>
- Sartorius, N., Ustün, T. B., Korten, A., Cooper, J. E., & van Drimmelen, J. (1995). Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *The American journal of psychiatry*, 152(10), 1427–1437. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1427>
- Sass, L. A., & Parnas, J. (2003). *Schizophrenia, Consciousness, and the Self*. <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/29/3/427/1928596>
- Schildkrout, B. (2011). *Unmasking Psychological Symptoms*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118083598>
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2007). *Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A)*. Rome: Giovanni Fioriti

- Schwartz, S. (1982). Is there a schizophrenic language? *Behavioral and Brain Sciences*, 5(4), 579–588. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00013650>
- Segal, D. L., Hersen, M., & Van Hasselt, V. B. (1994). Reliability of the structured clinical interview for DSM-III-R: An evaluative review. *Comprehensive Psychiatry*, 35(4), 316–327. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0010-440X(94)90025-6)
- Shabani, A., Masoumian, S., Zamirinejad, S., Hejri, M., Pirmorad, T., & Yaghmaeezadeh, H. (2021). Psychometric properties of Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-Clinician Version (SCID-5-CV). *Brain and behavior*, 11(5), e01894. <https://doi.org/10.1002/brb3.1894>
- Sim, J., & Wright, C. C. (2005). The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Physical Therapy*, 85(3), 257–268. <https://doi.org/10.1093/ptj/85.3.257>
- Smeland, O. B., Frei, O., Dale, A. M., & Andreassen, O. A. (2020). The polygenic architecture of schizophrenia - rethinking pathogenesis and nosology. *Nature reviews. Neurology*, 16(7), 366–379. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0364-0>
- Sorias, S. (2015). Overcoming the limitations of the descriptive and categorical approaches in psychiatric diagnosis: A proposal based on bayesian networks. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 26(1), 1–12. <https://doi.org/10.5080/u11198>
- Spitzer, R., Endicott, J., & Robins, E. (1975). Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. *American Journal of Psychiatry*, 132(11), 1187–1192. <https://doi.org/10.1176/ajp.132.11.1187>
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Archives of general psychiatry*, 35(6), 773–782. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>
- Spitzer, R. L. (2001). Values and Assumptions in the Development of DSM-III and DSM-III

- R: An Insider's Perspective and a Belated Response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On Values in Recent American Psychiatric Classification." *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(6), 351–359. <https://doi.org/10.1097/00005053-200106000-00002>
- Spitzer, R. L., & Fleiss, J. L. (1974). A Re-analysis of the Reliability of Psychiatric Diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 125(587), 341–347. <https://doi.org/10.1192/bjp.125.4.341>
- Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Endicott, J. (2012). Standards for DSM-5 Reliability. *American Journal of Psychiatry*, 169(5), 537–537. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010083>
- Stanovich, K. E., & West, R. F. (2000). Advancing the rationality debate. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(5), 701–717. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00623439>
- Strauss JS. Hallucinations and Delusions as Points on Continua Function: Rating Scale Evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;21(5):581–586. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740230069010
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Surís, A., Holliday, R., & North, C. (2016). The Evolution of the Classification of Psychiatric Disorders. *Behavioral Sciences*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.3390/bs6010005>
- Tandon, R. (2012). The Nosology of Schizophrenia. Toward DSM-5 and ICD-11. In *Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 3, pp. 557–569). <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.001>
- Tandon, R. (2014). Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical

- Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(3), 223–225.
<https://doi.org/10.4103/0253-7176.135365>
- Taylor, M., & Perera, U. (2015). NICE CG178 Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management - an evidence-based guideline?. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 206(5), 357–359.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.155945>
- Telles Correia, D. (2017). The concept of validity throughout the history of psychiatry. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 23(5), 994–998.
<https://doi.org/10.1111/jep.12750>
- Telles-Correia, D. (2023). The operational paradigm in psychiatry: How valid is it? In *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/jep.13933>
- Thompson, A., Marwaha, S., & Broome, M. R. (2016). At-risk mental state for psychosis: identification and current treatment approaches. *BJPsych Advances*, 22(3), 186–193.
<https://doi.org/10.1192/apt.bp.115.015487>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1973). Availability: A Heuristic for Judging Frequency and Probability¹²². In *COGNITIVE PSYCHOLOGY* (Vol. 5).
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, 185(4157), 1124–1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1983). Extensional versus intuitive reasoning: The conjunction fallacy in probability judgment. *Psychological Review*, 90(4), 293–315.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.90.4.293>
- Valle, R. (2022). Validity, Reliability and Clinical Utility of Mental Disorders: The Case of

- ICD-11 Schizophrenia. In *Revista Colombiana de Psiquiatria* (Vol. 51, Issue 1, pp. 61–70). Asociacion Colombiana de Psiquiatria. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.09.004>
- Van Os, J. (2016). “Schizophrenia” does not exist. <https://doi.org/10.2307/26943638>
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156(4), 319–327. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf043>
- Van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? In *Schizophrenia Research* (Vol. 45). www.elsevier.com/locate/schres
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., Van Os, J., Bentall, R. P. (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 38, Issue 4, Pages 661–671, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Wang, P., Yan, C. D., Dong, X. J., Geng, L., Xu, C., Nie, Y., & Zhang, S. (2022). Identification and predictive analysis for participants at ultra-high risk of psychosis: A comparison of three psychometric diagnostic interviews. *World journal of clinical cases*, 10(8), 2420–2428. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i8.2420>
- Waters, F., Collerton, D., Ffytche, D. H., Jardri, R., Pins, D., Dudley, R., Blom, J. D., Mosimann, U. P., Eperjesi, F., Ford, S., & Laroi, F. (2014). Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophrenia Bulletin*, 40 (SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu036>
- Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., & Buckley, P. F. (2013). Biomarkers in

- Schizophrenia: A Brief Conceptual Consideration. *Disease Markers*, 35, 3–9.
<https://doi.org/10.1155/2013/510402>
- Wittchen, H. U., Robins, L. N., Cottler, L. B., Sartorius, N., Burke, J. D., & Regier, D. (1991). Cross-cultural feasibility, reliability and sources of variance of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). The Multicentre WHO/ADAMHA Field Trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 159, 645–658.
<https://doi.org/10.1192/bjp.159.5.645>
- Wong, A. H. C., & Van Tol, H. H. M. (2003). Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(3), 269–306.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00035-6)
- World Health Organization. (2024). Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders.
- Youn, S., Phillips, L. J., Amminger, G. P., Berger, G., Chen, E. Y. H., de Haan, L., Hartmann, J. A., Hickie, I. B., Lavoie, S., Markulev, C., McGorry, P. D., Mossaheb, N., Nieman, D. H., Nordentoft, M., Riecher-Rössler, A., Schäfer, M. R., Schlögelhofer, M., Smesny, S., Thompson, A., Nelson, B. (2020). Basic symptoms in young people at ultra-high risk of psychosis: Association with clinical characteristics and outcomes. *Schizophrenia Research*, 216, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.047>
- Yung, A. R., Fusar-Poli, P., & Nelson, B. (2012). The Ultra High Risk Approach to Define Psychosis Risk. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 18).
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The Initial Prodrome in Psychosis: Descriptive and Qualitative Aspects. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(5), 587–599.
<https://doi.org/10.3109/00048679609062654>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., &

McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21–32.

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00167-6)