



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

**Profilazione dei partecipanti allo studio ENTER sul rischio
psicotico**

RELATORE:

GIAN MAURO MANZONI

CORRELATORE:

Riccardo Stefanelli

**Tesi di laurea di
Pietro Assenza
543662**

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

1. Introduzione.....	
1.1 Nosografia della psicosi.....	
1.1.1 Eziologia e fattori di rischio dei disturbi psicotici.....	
1.2 Classificazione diagnostica della schizofrenia e dei disturbi psicotici nel DSM-5.....	
1.2.1 La diagnosi di schizofrenia nel DSM-5.....	
1.2.2 Epidemiologia dei disturbi psicotici.....	
1.2.3 Cambiamenti significativi apportati allo “spettro della schizofrenia” nel DSM-5.....	
1.2.4 I limiti della diagnosi categoriale.....	
1.3 Dal modello categoriale al modello multidimensionale e transdiagnostico della psicosi.....	
1.3.1 L’ipotesi di un continuum dello spettro psicotico.....	
1.3.2 Il concetto di fenotipo psicotico esteso.....	
1.4 Il sistema di stadiazione clinica della psicosi.....	
1.4.1 Lo “stato mentale a rischio” (ARMS), “ad altissimo rischio” (UHR),o “ad alto rischio clinico” (CHR).....	
1.4.2 Lo sviluppo del “Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States” (CAARMS).....	
1.5 Il ruolo degli strumenti di screening nella prevenzione della psicosi.....	
2. Metodi.....	
2.1 Disegno e obiettivo dello studio.....	
2.2 Campione.....	

2.3 Procedure e valutazioni.....	
2.3.1 Fase di screening online.....	
2.3.2 Strumenti di misurazione.....	
2.3.3 Analisi statistiche.....	
2.3.4 Attendibilità delle misure.....	
2.4 Risultati.....	
3. Discussione.....	
3.1 Eterogeneità della vulnerabilità psicotica.....	
3.1.1 Fattori genetici e familiari implicati nel rischio psicotico.....	
3.1.2 Il ruolo delle esperienze traumatiche nella classe ad alto rischio clinico.....	
3.1.3 Il ruolo dei fattori socio-ambientali nel rischio psicotico.....	
3.1.4 Il ruolo della sintomatologia clinica nel rischio psicotico.....	
3.2 Punti di forza dello studio.....	
3.3 Limiti dello studio.....	
3.4 Direzioni future della ricerca sugli stati mentali a rischio.....	
3.5 Conclusioni.....	

Capitolo 1. Introduzione

1.1 Nosografia della psicosi

Con il termine “psicosi” si intende una sindrome clinica, che racchiude un insieme di sintomi psicologici, caratterizzata da una significativa alterazione del contatto con la realtà (Calabrese, Al Khalili, 2023). I sintomi psicologici principali attraverso cui si manifesta sono: deliri, allucinazioni, disorganizzazione del pensiero, comportamento disorganizzato e sintomi negativi (Calabrese, Al Khalili, 2023). Tali sintomi costituiscono i domini principali della psicopatologia attraverso cui si delinea una diagnosi categoriale dei disturbi dello spettro schizofrenico (Heckers et al., 2013). Si possono distinguere differenti gradi di psicosi, caratterizzati da segni e sintomi psicotici che si possono collocare lungo un continuum insieme agli stati mentali sani (Allardyce et al., 2007). La definizione di una soglia di gravità dei disturbi psicotici è dettata dal livello, dal numero e dalla durata dei segni e dei sintomi psicotici (Heckers et al., 2013). Le variazioni significative della gravità dei sintomi psicotici possono essere colte tramite la valutazione di otto dimensioni, ovvero i cinque domini dei disturbi dello spettro schizofrenico e anche la cognizione, la depressione e la mania, che vengono valutati su una scala a 5 livelli da 0 (assente) a 4 (grave) (Barch et al., 2013). La psicosi rappresenta una caratteristica comune a numerose condizioni psichiatriche, neuropsichiatriche, neurologiche, neuroevolutive e mediche (Calabrese, Al Khalili, 2023). Essa costituisce il nucleo sintomatologico dei disturbi psicotici e dei disturbi dello spettro schizofrenico, sebbene le esperienze psicotiche possano manifestarsi anche nei disturbi dell'umore, nei disturbi correlati all'uso di sostanze e in diverse patologie neurologiche e mediche (Calabrese, Al Khalili, 2023). I disturbi psicotici che fanno parte della sezione “Disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici” contenuta nel DSM-5 sono il disturbo schizotipico di personalità, il disturbo delirante, il disturbo psicotico breve, il disturbo schizofreniforme, la schizofrenia, il disturbo schizoaffettivo, il disturbo psicotico indotto da sostanze, il disturbo psicotico dovuto ad un'altra condizione medica (Biedermann, Fleischhacker, 2016).

1.1.1 Eziologia e fattori di rischio

Da un punto di vista eziologico la psicosi può essere ricondotta a disturbi psichiatrici primari, all'assunzione di sostanze psicoattive oppure a condizioni neurologiche o mediche sottostanti (Yung, Nelson, 2013). Studi di neuroimaging condotti su soggetti al primo episodio psicotico hanno evidenziato delle alterazioni strutturali cerebrali che includono una riduzione della materia grigia nelle regioni prefrontali, temporali superiore e mediale (Pantelis et al., 2003). I disturbi psicotici primari sono generalmente considerati anomalie a base neuroevolutiva, la cui origine può risalire alle prime fasi dello sviluppo prenatale (Calabrese, Al Khalili, 2023). I fattori genetici e una storia familiare di schizofrenia o di altri disturbi psicotici rientrano tra gli elementi che costituiscono un grado elevato di vulnerabilità alla psicosi (Sullivan 2005). Pertanto, avere un parente di primo grado con una storia di disturbo psicotico potrebbe aumentare il rischio di psicosi (Healy et al., 2024). Mentre nella popolazione generale il rischio di sviluppare la psicosi è dell'1%, nei soggetti di parenti con psicosi, soprattutto se si tratta di un genitore, il rischio sale fino al 10% (Stowkowy e Addington, 2013). Il rischio genetico potrebbe provocare una serie di compromissioni e di ritardi nello sviluppo cognitivo e sociale nel 25-60% dei bambini ad alto rischio (Stowkowy e Addington, 2013). Tuttavia, la comparsa dei sintomi psicotici e la successiva evoluzione verso il disturbo conclamato sembrano essere influenzate dall'interazione tra le vulnerabilità biologiche e i fattori ambientali o epigenetici, quali l'uso di sostanze (in particolare l'uso di cannabis), eventi stressanti, avversità infantili (soprattutto l'abuso fisico e sessuale, i maltrattamenti e la perdita di un genitore), processi migratori, infezioni, periodo postpartum o altre condizioni mediche (Cardno et al., 1999; Murray et al., 2017; Stile et al., 2013). Anche lo status di minoranza etnica e l'urbanizzazione rientrano tra i fattori di rischio più fortemente associati allo sviluppo di disturbi psicotici, contribuendo a un aumento del rischio tramite

l'esposizione individuale alle avversità socio-ambientali, come l'uso di sostanze, l'isolamento sociale, la sconfitta sociale, la frammentazione sociale e la discriminazione (Kirkbride et al., 2017; Heinz et al. 2013). Inoltre, l'esposizione a eventi traumatici precoci, come l'abuso e la negligenza infantile, potrebbe provocare disregolazione affettiva, scarso funzionamento adolescenziale e significative comorbidità affettive a causa dell'alto livello di stress soggettivo associato all'esperienza traumatica vissuta (Fusar-Poli et al., 2017).

Molte di queste esposizioni ambientali sembrano avere in comune un elemento di stress e di sconfitta sociale associato ad alcune alterazioni neurobiologiche che svolgono un ruolo cruciale nei disturbi psicotici, come l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, infiammazioni, alterazioni del funzionamento cerebrale, riduzione del volume cerebrale e disfunzioni neurochimiche (Radua et al., 2018). Questi risultati rafforzano l'ipotesi che l'esposizione ad alcuni fattori socio-ambientali avversi durante i periodi critici dello sviluppo del soggetto possa influenzare i meccanismi di la neurocognizione, affettività e cognizione sociale (Van Os et al., 2010; Millan et al., 2016). La maggior parte di questi fattori di rischio non sembrano essere esclusivi dei disturbi psicotici, dato che possono associati anche ad altri disturbi mentali (Uher & Zwickler, 2017).

1.2 Classificazione diagnostica della schizofrenia e dei disturbi psicotici nel DSM-5

La quinta edizione del “Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali” ha introdotto alcune modifiche importanti nella sezione dedicata alla classificazione dei disturbi dello spettro schizofrenico e degli altri disturbi psicotici (Tandon et Carpenter, 2012; Tandon et al., 2013). L'obiettivo principale è stato quello di semplificare la diagnosi tramite l'integrazione delle evidenze scientifiche più recenti, pur mantenendo una sostanziale continuità con il nucleo dei criteri diagnostici del DSM-IV, che si era dimostrato clinicamente utile (Tandon et Carpenter, 2012; Tandon et al., 2013). Una delle modifiche più rilevanti è stata la

scelta di abbandonare la tradizionale classificazione per sottotipi della schizofrenia a favore di un approccio dimensionale, che si è dimostrato più valido, clinicamente utile e in grado di facilitare il trattamento basato sulla misurazione (Barch et al., 2013; Tandon et al., 2006; Jager et al., 2012).

1.2.1 La diagnosi di schizofrenia nel DSM-5

Per la diagnosi di "schizofrenia", il DSM-5 mantiene il requisito specificato dal criterio A della presenza di almeno due sintomi caratteristici per un periodo significativo di almeno un mese (Tandon et al., 2013). I sintomi caratteristici sono: deliri, allucinazioni, discorso disorganizzato, comportamento gravemente disorganizzato o catatonico e sintomi negativi. Almeno uno di questi sintomi dovrebbe essere deliri, allucinazioni o discorso disorganizzato (Tandon et al., 2013).

Nei deliri la persona è fermamente convinta di credenze di cui non ha consapevolezza della falsità, nonostante vi siano prove che dimostrano l'inconsistenza di tali convinzioni (Calabrese, Al Khalili, 2023). Vi sono diverse forme di deliri: i deliri di persecuzione (molto diffusi), i deliri di riferimento, i deliri di grandezza, i deliri erotomanici, i deliri nichilisti, i deliri somatici. Si possono distinguere due ulteriori principali categorie di deliri: i deliri bizzarri e i deliri non bizzarri (Calabrese, Al Khalili, 2023). I primi sono caratterizzati da contenuti del pensiero che si collocano al di fuori della realtà e che sfidano le leggi dell'universo medico; i deliri non bizzarri, invece, sono potenzialmente possibili, ma estremamente improbabili (Calabrese, Al Khalili, 2023).

Le allucinazioni rappresentano percezioni che si verificano in assenza di uno stimolo esterno sufficiente a provarle (Calabrese, Al Khalili, 2023). Le allucinazioni possono manifestarsi in qualsiasi modalità sensoriale (visiva, uditiva, olfattiva, gustativa, propriocettiva e tattile) (Calabrese, Al Khalili, 2023).

Nelle allucinazioni uditive (molto comuni nello spettro schizofrenico) i soggetti tendono a percepire voci “esterne” alla propria mente (Calabrese, Al Khalili, 2023). Le allucinazioni visive e tattili sono preminenti nelle gravi crisi di astinenza da alcol, mentre le allucinazioni visive possono rappresentare anche un tratto sintomatologico tipico della demenza a corpi di Lewy (Calabrese, Al Khalili, 2023).

Il pensiero disorganizzato è un sintomo caratteristico che si può cogliere dal linguaggio e dalle modalità di comunicazione del paziente (Calabrese, Al Khalili, 2023). Nella psicosi è frequente osservare delle associazioni di idee deboli che sono spesso associate a una scarsa correlazione tra gli argomenti del discorso (Calabrese, Al Khalili, 2023). Una struttura di pensiero che si verifica spesso nei disturbi psicotici è il pensiero circostanziale o "schema di pensiero non lineare", in cui una persona non riesce a rispondere in modo conciso ad una domanda senza fornire dettagli eccessivi o superflui (Calabrese, Al Khalili, 2023). Altre forme di pensiero disorganizzato tipiche nei disturbi psicotici sono il pensiero tangenziale, l'insalata di parole, i neologismi e la perseverazione (Calabrese, Al Khalili, 2023).

Il comportamento disorganizzato racchiude un insieme di azioni insensate e inappropriate che possono provocare un deterioramento del funzionamento della persona nelle normali attività quotidiane (Calabrese, Al Khalili, 2023). I pazienti con psicosi possono mostrare delle risposte emotive imprevedibili e/o inappropriate al contesto, oltre ad una scarsa inibizione e controllo degli impulsi che possono portare a mettere in atto comportamenti privi di uno scopo evidente (Calabrese, Al Khalili, 2023). All'interno di questa dimensione sintomatologica può rientrare il comportamento catatonico, che si manifesta con una ridotta responsività all'ambiente esterno (rallentamento psicomotorio, immobilità e grave rigidità con assenza di risposta verbale) oppure con uno stato di intensa agitazione motoria non finalizzata (Calabrese, Al Khalili, 2023).

I sintomi negativi si riferiscono ad una marcata diminuzione o perdita delle capacità di funzionare adeguatamente nella quotidianità (Calabrese, Al Khalili, 2023). Nella fase prodromica della schizofrenia è molto comune la presenza di sintomi negativi, che si manifestano principalmente con una inespressività del viso e/o appiattimento emotivo/affettivo (Calabrese, Al Khalili, 2023). Inoltre, i sintomi negativi possono essere caratterizzati dall'uso di schemi di linguaggio semplicistici che si presentano insieme all'alogia (povertà di linguaggio) (Calabrese, Al Khalili, 2023). Tra i sintomi negativi potrebbero rientrare anche il rallentamento psicomotorio, la mancanza di energia, la scarsa concentrazione e l'anedonia, cioè la perdita di interesse per le attività che un tempo trasmettevano piacere e gioia (Calabrese, Al Khalili, 2023).

Per quanto concerne la valutazione clinica della psicosi, il colloquio rappresenta lo strumento elettivo che orienta nel percorso di diagnosi e di cura (Calabrese, Al Khalili, 2023). La valutazione categoriale per la diagnosi di psicosi dovrebbe valutare il funzionamento di alcune specifiche capacità: flessibilità delle convinzioni; logicità, coerenza e carattere motivazionale dei pensieri; facilità con cui l'individuo comunica verbalmente e agisce; capacità modulatoria dell'affettività e la sua gamma completa; presenza di percezioni collegate ad uno stimolo esterno (Heckers et al., 2013).

1.2.2 Epidemiologia dei disturbi psicotici

Dal punto di vista epidemiologico, l'incidenza del primo episodio psicotico è stimata intorno a 50 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno, mentre quella della schizofrenia si attesta intorno a 15 casi ogni 100.000 persone (Calabrese, Al Khalili, 2023). Le persone affette da schizofrenia presentano un rischio di morte da due a tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale (McGrath et al., 2008). L'elevato rischio di mortalità è associato sia alla suicidalità che alle condizioni mediche comorbide con la schizofrenia (McGrath et al., 2008). Un

ulteriore aspetto preoccupante riguarda il dato secondo cui il divario di mortalità differenziale tra la popolazione generale e le persone con schizofrenia si è ampliato progressivamente negli anni ed è destinato ad aumentare in futuro (McGrath et al., 2008). La fase della vita nella quale tende a insorgere la psicosi si colloca tra l'adolescenza e la metà dei 20 anni, sia nei maschi che nelle femmine (McGrath et al., 2004). In particolare, il periodo di massima allerta risulta essere quello compreso tra i 15 e i 29 anni (Yung et al., 2005). Un'insorgenza precoce è spesso associata a una prognosi meno favorevole, anche se l'identificazione tempestiva dei sintomi e l'attivazione degli interventi precoci risultano associate a migliori esiti clinici (Calabrese, Al Khalili, 2023). La comparsa della psicosi in età infantile è invece un evento estremamente raro (Calabrese, Al Khalili, 2023). La psicosi associata a una condizione medica/neurologica sottostante, invece, si presenta spesso in forma acuta, mentre il disturbo psicotico primario è preceduto da una fase prodromica i cui sintomi possono essere associati ad altre sindromi psichiatriche, da cui non risulta facilmente distinguibile (ad esempio lo stadio iniziale della schizofrenia viene spesso confuso con la depressione) (Calabrese, Al Khalili, 2023).

1.2.3 Cambiamenti significativi apportati allo “spettro della schizofrenia” nel DSM-5

Un cambiamento importante apportato nel DSM-5 riguarda l'eliminazione del valore diagnostico speciale attribuito ai deliri bizzarri e alle allucinazioni di primo rango schneideriano (Tandon et al., 2013). Nel DSM-IV la presenza di una di queste manifestazioni sintomatologiche poteva essere sufficiente per soddisfare il criterio A, relativo ai sintomi caratteristici della schizofrenia (Tandon et al., 2013). Nel DSM-5 si è ritenuto opportuno introdurre il deficit cognitivo tra le nuove dimensioni, dato che viene considerato un aspetto clinico rilevante nella schizofrenia (Biedermann, Fleischhacker, 2016). Nello specifico,

ai fini di una diagnosi differenziale affidabile, potrebbe essere utile valutare il modello evolutivo del declino cognitivo del soggetto precedente all'esordio della psicosi (Tandon et al., 2013). Un'altra innovazione apportata nel DSM-5 riguarda l'aggiunta degli specificatori di decorso per i disturbi dello spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici (Tandon e Carpenter, 2013). Grazie a questa modifica è possibile valutare se il paziente si trova in uno stato episodico, in remissione parziale/completa oppure in uno stato continuo della malattia (Andreasen et al., 2005; Leucht e Lasser, 2006; Van Os et al., 2006). La catatonia viene trattata nel DSM-5 come uno specificatore aggiuntivo indipendente dai disturbi sottostanti, tra cui la schizofrenia, i disturbi dell'umore e le condizioni mediche generali (Biedermann, Fleischhacker, 2016). Un elemento innovativo rilevante riguarda l'introduzione della sindrome psicotica attenuata, inserita nella Sezione 3 del DSM-5 come condizione che richiede ulteriori studi (Biedermann, Fleischhacker, 2016). Questa sindrome fa riferimento alla presenza di sintomi psicotici clinicamente e funzionalmente rilevanti come deliri, allucinazioni o linguaggio disorganizzato che, manifestandosi in una forma attenuata di temporalità e gravità, non soddisfano i criteri diagnostici necessari per un disturbo psicotico conclamato (Biedermann, Fleischhacker, 2016). Questa categoria può avere un ruolo considerevole nell'ambito della prevenzione e dell'intervento precoce (Biedermann, Fleischhacker, 2016).

1.2.4 I limiti della diagnosi categoriale

Nonostante le notevoli modifiche apportate al DSM-5, sono rimaste diverse limitazioni (Jonas et al., 2024). Prima di tutto, sia l'affidabilità che la stabilità temporale per le diagnosi di schizofrenia, di disturbo schizoaffettivo e di disturbo bipolare risultano di livello basso (Jonas et al., 2024). Questa criticità potrebbe essere motivata dalla distribuzione continua dei sintomi psicotici nella popolazione generale, che potrebbe rendere arbitrarie le cesure diagnostiche

(Haslam et al., 2020; Linscott & Van Os, 2013). Un altro problema che il DSM-5 non è riuscito a risolvere è rappresentato dalle diagnosi in comorbidità, dato che i sintomi dei disturbi psicotici risultano associati anche ai disturbi dell'umore, ai disturbi di personalità e all'abuso di sostanze (Ringwald et al., 2021). I sistemi diagnostici tradizionali come il DSM-5 e l'ICD-11 hanno tentato di far fronte a questa criticità inserendo le diagnosi mutuamente esclusive, seppur tale presupposta soluzione sia stata rigettata dai dati (Kotov et al., 2017). Un altro punto problematico riscontrabile nelle diagnosi categoriali riguarda la modalità attraverso cui sono state sviluppate le diagnosi, ovvero una propensione maggiore a favorire la validità esterna a discapito di una minore coerenza interna della diagnosi, che rende complessa e articolata la scelta del trattamento più adeguato al paziente (Young et al., 2010).

1.3 Dal modello categoriale al modello multidimensionale e transdiagnostico della psicosi

Uno dei principali sviluppi teorici nella ricerca sulla psicosi è l'ipotesi che il fenotipo psicotico non si manifesti esclusivamente lungo un versante clinico, ma che possa essere distribuito su un continuum esteso dalla predisposizione alla psicosi fino ai disturbi psicotici conclamati, passando per le esperienze e i sintomi psicotici subclinici (Van Os et al., 2009). Sulla base di questa ipotesi Van Os e collaboratori (2009) hanno affermato che deliri, allucinazioni e altri sintomi tipicamente riscontrabili nei pazienti psicotici possano manifestarsi anche negli individui privi di una diagnosi di disturbo psicotico.

Numerosi studi hanno dimostrato che le manifestazioni subcliniche della psicosi, spesso definite come predisposizione alla psicosi, schizotipia, esperienze psicotiche o stati mentali a rischio, presentano dimensioni psicopatologiche condivise con le forme cliniche della schizofrenia (Chapman et al., 1994;

Gruzelier, 1996; Vollema & van den Bosch, 1995; Vollema & Hoijtink, 2000; Mata et al., 2003; Lewandowski et al., 2006¹; come citato in van Os et al., 2009).

1.3.1 L'ipotesi di un continuum dello spettro psicotico

A supporto del continuum psicotico che prevede una maggiore diffusione delle esperienze psicotiche subcliniche rispetto ai disturbi psicotici clinici, la meta-analisi di van Os e collaboratori (2009) ha evidenziato che circa l'8% della popolazione generale sperimenta vere e proprie esperienze psicotiche subcliniche e circa il 4% presenta sintomi psicotici subclinici associati a disagio e ricerca di aiuto, pur non soddisfacendo i criteri per un disturbo psicotico, mentre la prevalenza dei disturbi psicotici si attesta al 3%. Secondo Van Os et al. (2009), il punto chiave che garantisce la validità del modello del continuum psicotico riguarda l'elemento della transitorietà dinamica dalla dimensione subclinica a quella clinica. Nello stesso lavoro è emersa una notevole continuità temporale e fenomenologica tra la psicosi clinica e quella subclinica, le quali risultano entrambe associate alle caratteristiche demografiche tipicamente osservate nel disturbo psicotico diagnosticato, come il sesso maschile, la giovane età, l'appartenenza a minoranze etniche, lo status migratorio, la disoccupazione, lo stato civile non coniugato e un basso livello di istruzione (Van Os et al., 2009). Inoltre, è stato osservato che i fattori di rischio non genetici coinvolti nello

¹Chapman, LJ, Chapman, JP, Kwapil, TR, Eckblad, M, Zinser, MC (1994). Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *Journal of Abnormal Psychology* 103, 171–183;

Gruzelier, JH (1996). The factorial structure of schizotypy. Part I. Affinities with syndromes of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 22, 611–620;

Lewandowski, KE, Barrantes-Vidal, N, Nelson-Gray, RO, Clancy, C, Kepley, HO, Kwapil, TR (2006). Anxiety and depression symptoms in psychometrically identified schizotypy. *Schizophrenia Research* 83, 225–235;

Mata, I, Gilvarry, CM, Jones, PB, Lewis, SW, Murray, RM, Sham, PC (2003). Schizotypal personality traits in nonpsychotic relatives are associated with positive symptoms in psychotic probands. *Schizophrenia Bulletin* 29, 273–283;

Vollema, MG, Hoijtink, H (2000). The multidimensionality of self-report schizotypy in a psychiatric population: an analysis using multidimensional Rasch models. *Schizophrenia Bulletin* 26, 565–575;

Vollema, MG, van den Bosch, RJ (1995). The multidimensionality of schizotypy. *Schizophrenia Bulletin* 21, 19–31.

sviluppo della schizofrenia impattano significativamente anche sul tasso di incidenza e di prevalenza delle esperienze psicotiche subcliniche (Van Os et al., 2009). Tra questi fattori figurano l'urbanizzazione (Krabbedam et al., 2005), l'appartenenza a minoranze etniche (Cantor-Graae & Selten, 2005), i traumi infantili (Read et al., 2005) e il consumo di cannabis (Henquet et al., 2005). Anche le evidenze genetiche supportano il modello del continuum. Nello studio di Hanssen et al. (2006), ad esempio, è stato dimostrato che le dimensioni positive e negative della psicosi subclinica tendono a concentrarsi all'interno delle famiglie, anche in campioni non selezionati per la presenza di disturbi psichiatrici.

1.3.2 Il concetto di fenotipo psicotico esteso

Secondo la prospettiva di Van Os il disturbo psicotico potrebbe essere considerato come l'esito sfavorevole e relativamente raro di un fenotipo evolutivo molto comune e diffuso nella popolazione generale (Van Os et al., 2009). La predisposizione genetica potrebbe favorire la presenza di esperienze psicotiche transitorie durante lo sviluppo, mentre l'interazione con i fattori ambientali avversi potrebbe determinare la compromissione e la persistenza dello stato mentale a rischio, conducendo progressivamente alla necessità di cure cliniche (Van Os et al., 2009). Oltre all'esposizione ai fattori ambientali, la persistenza della sindrome psicotica clinica potrebbe essere determinata anche dalle interazioni dinamiche delle dimensioni sintomatologiche, come l'interazione tra sintomi negativi sottosoglia ed esperienze psicotiche (Van Os, Reininghaus, 2016). Queste evidenze sul piano epidemiologico e clinico supportano il concetto di un "fenotipo psicotico esteso", cioè la presenza di caratteristiche demografiche, ambientali, familiari e psicopatologiche che appartengono sia alle esperienze psicotiche subcliniche che al disturbo psicotico clinico (Van Os, Linscott, 2012). Anche la stretta relazione tra esperienze psicotiche subcliniche e

altri disturbi mentali corrobora l'esistenza di un fenotipo psicotico esteso (Van Os, Reininghaus, 2016). La maggior parte delle persone che riportano esperienze psicotiche presenta infatti una diagnosi concomitante, soprattutto di disturbi dell'umore o d'ansia (Van Os, Reininghaus, 2016). Inoltre, la prevalenza delle esperienze psicotiche risulta essere più che doppia negli individui con depressione o disturbi d'ansia (Wigman et al., 2012). Anche le ricerche sul decorso clinico degli individui ad alto rischio clinico suggeriscono che una delle possibile traiettorie evolutive di questo stato sia la progressione verso altri disturbi mentali (disturbi d'ansia, disturbi depressivi o disturbi da abuso di sostanze), nonché la transizione verso la psicosi o la remissione parziale o completa (Fusar-Poli et al., 2012; Salazar de Pablo et al., 2021; Lin et al., 2015², come citato in Bergé et al., 2024). Pertanto, vi sono evidenze che dimostrerebbero l'esistenza di un fenotipo psicotico esteso che coinvolge dimensioni generali, trans-diagnostiche e specifiche dei domini psicopatologici (Van Os, Reininghaus, 2016).

1.4 Il sistema di stadiazione clinica della psicosi

Uno dei principali limiti dell'approccio diagnostico categoriale è la difficoltà nel rappresentare adeguatamente l'evoluzione temporale dei disturbi psicotici (McGorry et al., 2006; McGorry, 2007). I sistemi di classificazione basati sulle diagnosi categoriali, infatti, tendono a raggruppare individui che si trovano in fasi molto diverse della malattia, senza considerare adeguatamente l'aspetto

²Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220–229;

Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Beavan, A., McGorry, P., & Yung, A. R. (2015). Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 249–258;

Salazar de Pablo, G., Radua, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Coronelli, F., Kaur, S., Da Silva, J., Shin, J. I., Solmi, M., Brondino, N., Politi, P., Guire, P. M., & Fusar-Poli, P. (2021). Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1–9.

temporale, la persistenza e la gravità dei sintomi, le remissioni e le ricadute (McGorry et al., 2006; McGorry, 2007). Per questo motivo è stato proposto il modello di stadiazione clinica, che introduce l'analisi delle variabili e dei processi sottostanti allo sviluppo del disturbo psichiatrico (McGorry et al., 2006; McGorry, 2007). Nella psichiatria, l'applicazione del modello di stadiazione potrebbe portare a considerare molteplici dimensioni del processo patologico: si potrebbe valutare la frequenza delle ricadute, nonché la gravità e la persistenza dei sintomi (McGorry, 2007). Distinguere gli stadi in base alla progressione della malattia richiede una comprensione approfondita dei fattori di rischio e di protezione a livello sociale, genetico e individuale che influenzano il passaggio da uno stadio all'altro (McGorry et al., 2013).

1.4.1 Lo “stato mentale a rischio” (ARMS), “ad altissimo rischio (UHR), o ad “alto rischio clinico” (CHR)

Nei disturbi psicotici è stata identificata una fase iniziale che precede la psicosi conclamata, nella quale agisce una buona parte del danno psicosociale collaterale (McGorry et al., 2013). Questo stadio iniziale, definito “prodromico”, è caratterizzato da un cambiamento significativo rispetto al funzionamento premorbo del paziente, durante il quale possono manifestarsi sintomi psicotici attenuati o sottosoglia e sintomi aspecifici, come umore depresso e ansia (Yung et al., 1996). Il termine “prodromo”, applicabile con certezza solo retrospettivamente, è stato progressivamente sostituito da espressioni come “At-Risk Mental States” (ARMS), “Ultra High Risk (UHR)” o “Clinical High Risk” (CHR), che indicano uno stato di elevata vulnerabilità che non risulta necessariamente associato a una inevitabile progressione verso il disturbo psicotico (McGorry et al., 2003; Cornblatt et al., 2002; McGorry e Singh, 1995). In termini operativi i soggetti definiti ad altissimo rischio presentano un rischio ben più elevato, intorno al 40%, rispetto alla popolazione generale di sviluppare

una psicosi entro i successivi dodici mesi (Yung et al., 2003; Cannon et al., 2008). “Lo stato mentale a rischio” non costituirebbe solamente una fase transitoria verso una potenziale psicosi, ma viene considerato una specifica sindrome clinica caratterizzata da sofferenza, compromissione funzionale e ridotta qualità della vita e comparabile allo stato sintomatologico associato ad altri disturbi psichiatrici e al primo episodio psicotico (Fusar-Poli et al., 2015). La psicosi non è infatti l’unico esito di “uno stato mentale a rischio” (ARMS) o “alto rischio clinico (CHR), dato che questi stati di rischio possono progredire verso altri disturbi psichiatrici, soprattutto i disturbi dell’umore, d’ansia, di personalità e/o da uso di sostanze (Lin et al., 2015; Rutigliano et al., 2016). Pertanto, i criteri UHR sono maggiormente associati agli esiti psicotici, ma non escludono altre traiettorie evolutive legate alla remissione o ad altri disturbi mentali (McGorry et al., 2018). Parallelamente, la psicosi conclamata può emergere da una condizione di vulnerabilità e di sofferenza psicologica, ma nella quale non figurano sintomi psicotici attenuati o sottosoglia (McGorry et al., 2018).

Nella ricerca condotta da Yung e collaboratori (2003) sono stati individuati alcuni fattori di rischio in grado di predire la comparsa della psicosi entro 12 mesi, come la lunga durata dei sintomi prodromici, la presenza di sintomi psicotici di basso livello o attenuati (sintomi “positivi”), un basso funzionamento all’ammissione e disorganizzazione. Oltre ai sintomi psicotici specifici dello stato UHR, la maggior parte degli individui della popolazione ad alto rischio clinico presenta altri disturbi psichiatrici clinicamente debilitanti, come ansia, depressione e disturbi da uso di sostanze, così come si osservano spesso alti livelli di sintomi negativi (Fusar-Poli et al., 2020). Altri studi hanno messo in evidenza il valore predittivo dei “sintomi di base” in un campione di soggetti con disturbi di personalità e nevrotici, la metà dei quali hanno sviluppato la schizofrenia dopo un follow-up di circa 8 anni (Klosterkotter et al., 1997; Klosterkotter et al., 2001). Nella ricerca longitudinale condotta da Cannon e

collaboratori (2008) in una popolazione giovanile sono emersi cinque principali predittori a breve termine, ossia un rischio genetico per la diagnosi di schizofrenia associato ad un recente deterioramento del funzionamento, livelli superiori di contenuto del pensiero insolito e di paranoia, passato uso di sostanze e compromissione sociale. Lo studio condotto da Nelson e collaboratori (2013) ha permesso di analizzare l'esito a lungo termine in un gruppo di 416 pazienti ad altissimo rischio (UHR) fino a 15 anni dall'inizio dello studio: il rischio maggiore di transizione alla psicosi avviene a circa 2 anni dall'ingresso nel servizio, mantenendosi fino a 10 anni dopo il primo invio con un tasso complessivo di transizione del 34,9%. Pertanto, una lunga durata dei sintomi e un ridotto funzionamento rappresentano i fattori predittivi maggiormente associati alla transizione verso la psicosi, come è emerso anche nei follow-up a breve e medio termine (Nelson et al., 2013).

1.4.2 Lo sviluppo del “Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States” (CAARMS)

Successivamente è nata l'esigenza di sviluppare uno strumento clinico che fosse in grado di valutare l'intensità, la frequenza, la durata e la comparsa delle esperienze simil-psicotiche. Così Yung e collaboratori (2005) hanno deciso di testare e validare il “Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States” (CAARMS), un questionario semistrutturato specificatamente progettato per identificare gli stati mentali a rischio. Oltre ai sintomi psicotici sottosoglia, la CAARMS indaga i sintomi di base, negativi e dissociativi (Yung et al., 2005). I criteri scelti per individuare lo stato UHR sono gli stessi che sono stati adoperati in altri due strumenti clinici usati per la schizofrenia e i disturbi psicotici, il “Brief Psychiatric Rating Scale” (BPRS) e il “Comprehensive Assessment of Symptoms and History” (CASH) (Yung et al., 2005). Questi criteri si possono suddividere in tre categorie: (i) la presenza di sintomi psicotici attenuati o

sottosoglia (APS); (ii) la presenza di una sintomatologia psicotica conclamata di breve durata che scompare spontaneamente entro 7 giorni (BLIPS); (iii) la storia familiare di disturbo psicotico, ovvero una vulnerabilità genetica, in concomitanza con un basso funzionamento recente del soggetto (GRD) (Yung et al., 2005). I criteri di inclusione usati per identificare lo stato di rischio clinico elevato (CHR) potrebbero rappresentare dei sottogruppi distinti di rischio, in cui i sintomi psicotici brevi e intermittenti (BLIPS) presentano un rischio più elevato rispetto ai sintomi psicotici attenuati, mentre il sottogruppo relativo al rischio familiare e genetico (GRD) si presenta raramente e non risulta associato a un aumento del rischio di psicosi (Fusar-Poli et al., 2016). Inoltre, si potrebbe considerare l'appartenenza dei criteri APS, BLIPS e GRD ad un unico gruppo di rischio clinico elevato per la psicosi (CHR-P) (Fusar-Poli et al., 2013).

Un altro metodo che può essere usato per identificare i giovani a rischio di sviluppare una psicosi è l'approccio basato sui sintomi di base, "Basic Symptoms" (BS), che è stato proposto da Huber e Gross (1989). I sintomi di base includono una serie di alterazioni soggettivamente percepite della sfera affettiva, motoria, percettiva, corporea, ideativa e di tolleranza allo stress (Huber e Gross, 1989). I sintomi di base non appartengono esclusivamente alla sindrome psicotica, dato che sono presenti anche in altri disturbi (in particolare nei disturbi affettivi) (Schultze-Lutter et al., 2016). Si possono distinguere due gruppi di sintomi di base che potrebbero essere caratteristici della psicosi, i disturbi cognitivi (COGDIS) e i disturbi cognitivo-percettivi di base (COPER)(Schultze-Lutter et al., 2014). Si ritiene che i criteri usati per rilevare i sintomi di base possano rappresentare un sottogruppo distinto e separato dagli APS, BLIPS e GRD per il rischio di psicosi, caratterizzato da un esordio più precoce rispetto ai criteri per lo stato UHR (Fusar-Poli et al., 2013).

1.5 Il ruolo degli strumenti di screening nella prevenzione della psicosi

La possibilità di individuare persone in una fase di rischio elevato ha favorito lo sviluppo di programmi di intervento precoce, così come la diffusa consapevolezza che l'esito della psicosi non fosse inevitabilmente deleterio e negativo (McGorry et al., 2008). Lo stadio prepsicotico ARMS, UHR o CHR rappresenta il momento più opportuno nel quale pianificare un intervento, noto come “prevenzione indicata”, volto a trattare la sindrome subclinica e a prevenire, ritardare o attenuare la psicosi (McGorry et al., 2013). L'erogazione dei servizi di assistenza primaria capaci di offrire interventi precoci potrebbe passare anche attraverso l'implementazione di strumenti digitali che possano favorire l'inserimento dei giovani nei servizi specialistici di cura in modo graduale (Bergé et al., 2024). L'utilizzo degli strumenti di screening potrebbe consentire l'identificazione a basso costo di individui ad alto rischio clinico di psicosi, sia all'interno della popolazione generale che negli individui al loro primo contatto con i servizi di assistenza primaria e secondaria (Kline, Schiffman, 2014). Lo screening preventivo rappresenta uno strumento importante per identificare l'esposizione al rischio su tre livelli di prevenzione di tipo primario: la prevenzione universale (orientata alla popolazione generale), selettiva (orientata a gruppi di individui a rischio) e mirata (orientata a persone ad alto rischio per determinate caratteristiche distintive e fondamentali) (Fusar-Poli et al., 2021). Questi strumenti di screening, che fanno parte di un approccio universale della prevenzione primaria mirato alla popolazione generale, dovrebbero essere integrati con gli altri due approcci della prevenzione primaria, ovvero l'approccio selettivo e indicato per massimizzare la loro efficacia (Fusar-Poli et al., 2021). Ad esempio si potrebbero progettare degli interventi precoci che combinano la valutazione psicologica del rischio clinico con un specialista della salute mentale (prevenzione indicata) e uno screening universale effettuato prima della valutazione clinica con strumenti di auto-valutazione (Fusar-Poli et al., 2021).

Negli interventi precoci la schizofrenia viene considerata un obiettivo trattamentale più distante rispetto alla psicosi, dato che solamente nel 30/40 % dei casi un primo episodio psicotico si evolve in una diagnosi di schizofrenia (Singh et al., 2004). Pertanto, sarebbe opportuno adottare un approccio più ampio, precoce e inclusivo allo spettro della psicosi, che dovrebbe costituire la tappa principale su cui impostare un intervento precoce di monitoraggio e di cura (McGorry et al., 2008). Alcuni studi hanno esaminato l'efficacia dei trattamenti preventivi rivolti ai soggetti ad altissimo rischio, tra cui la terapia cognitiva, gli antipsicotici atipici, il litio e gli acidi grassi omega-3; i risultati suggeriscono che tali interventi possono ridurre l'intensità dei sintomi e in alcuni casi ritardare o prevenire l'esordio della psicosi conclamata (McGlashan et al., 2006; Morrison et al., 2004; Berger et al., 2007; Amminger et al., 2007). La necessità di cura dei pazienti ad altissimo rischio non riguarda solo l'aspetto preventivo del passaggio alla psicosi, ma anche la possibilità di trattare i sintomi CHR, dato che rappresentano dei fenomeni clinicamente rilevanti in grado di causare disagio psicologico e di predisporre i pazienti ad altri disturbi mentali (Stuble et al., 2024). Alcune evidenze presenti in letteratura dimostrano che i programmi specializzati per la psicosi precoce migliorano significativamente gli esiti clinici e funzionali nel breve termine (Killackey, McGorry, 2013; Killackey, Yung, McGorry, 2007). L'esito sociale e funzionale può dipendere da alcuni fattori di rischio, come la presenza delle reti di supporto tra pari e familiari, che possono essere reversibili e che, se attenzionati, possono ridurre e limitare le compromissioni (McGorry et al., 2008). Anche la presenza di altre psicopatologie può influenzare l'esito in una persona con un primo episodio psicotico, in particolare la depressione, l'abuso di sostanze, il disturbo da stress post-traumatico, i disturbi della personalità (Jackson, McGorry, 2008)

Tuttavia, l'intervento nelle fasi prodromiche, o di “stato mentale a rischio”, solleva importanti questioni etiche, dal momento che non tutti i soggetti identificati come ad altissimo rischio (“UHR”) svilupperanno in seguito una

psicosi (McGorry et al., 2008). Dunque, esiste il pericolo di esporre alcune persone a trattamenti non necessari e potenzialmente dannosi, soprattutto nel caso di una terapia farmacologica (McGorry et al., 2008). Per questo motivo le linee guida internazionali di pratica clinica per la psicosi precoce sottolineano l'importanza di seguire un approccio moderato e parsimonioso nell'uso dei farmaci antipsicotici, raccomandando un maggior utilizzo degli interventi psicosociali in questa fase (International Early Psychosis Association Writing Group, 2005). Queste linee guida suggeriscono inoltre che identificare precocemente le persone con disturbi psicotici, in concomitanza con una cura efficace e specifica, possa limitare l'impatto della malattia (International Early Psychosis Association Writing Group, 2005). L'"European Psychiatric Association" ("EPA") sostiene questa linea di intervento, auspicando la necessità di personalizzare il trattamento e di progettare interventi terapeutici differenziati per gli stati UHR che possano tenere conto degli aspetti di sviluppo, delle attuali esigenze individuali e del tipo di intervento (Schmidt et al., 2015).

Capitolo 2

Metodi

2.1 Disegno e obiettivo dello studio

"ENTER" (E-Detection Tool for Emerging Mental Disorders) rappresenta uno studio di screening e di promozione della salute mentale nei giovani avviato dal Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento dell'Università di Pavia, in collaborazione con l'Università di Glasgow ed il King's College di Londra. L'obiettivo della ricerca "ENTER" consiste nel testare e valutare la sensibilità e la specificità di uno strumento digitale che è stato sviluppato con l'intento di individuare soggetti ad altissimo rischio clinico di

psicosi (CHR-P) e per offrire un intervento precoce ai giovani con un disagio mentale.

In questo lavoro di tesi, che si inserisce all'interno del più ampio progetto ENTER, è stato adottato un approccio trasversale ed esplorativo basato su metodi person-centered mediante l'uso di modelli a classi o profili latenti. Lo studio ha assunto una prospettiva multidimensionale del rischio che comprende simultaneamente variabili sintomatologiche cliniche, familiari, socio-ambientali, traumatiche e genetiche. Lo studio intende esaminare l'eterogeneità della vulnerabilità psicopatologica e psicotica nel campione che ha partecipato allo studio ENTER e che ha compilato il questionario di screening online tramite l'identificazione di sottogruppi latenti di individui che potrebbero condividere sintomi e/o fattori di rischio simili sulla base di indicatori multidimensionali relativi a: esperienze psicotiche; sintomi affettivi riconducibili alla sfera ansioso-depressiva; esperienze traumatiche; fattori genetici di rischio psicotico; fattori socio-ambientali di rischio psicotico.

2.2 Campione

Sono stati esaminati i dati raccolti in un campione di 1181 persone che hanno preso parte allo studio ENTER accedendo al questionario di screening online tramite il link o il QR code che sono stati diffusi attraverso annunci pubblicitari online (prevalentemente tramite social network) e cartacei, inviti via email da parte dei collegi locali, dell'università e delle associazioni studentesche.

Criteri di inclusione

- Avere un'età compresa tra i 12 e i 35 anni;
- Vivere in Italia;
- Avere notato un cambiamento recente nel proprio pensiero, comportamento o nelle proprie esperienze.

Criteri di esclusione

- Avere un'età <12 o >35 anni;

- Avere un disturbo psicotico già diagnosticato.

L'informativa del consenso chiarisce che la persona ha la facoltà di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza alcuna conseguenza. Chiarisce inoltre che i dati raccolti fino al momento del loro ritiro sono conservati, ma che non sono raccolti ulteriori dati una volta deciso di ritirarsi dallo studio.

2.3 Procedure e valutazioni

Si possono distinguere due fasi dello studio ENTER:

1. Nella prima fase si esegue uno screening online con l'ausilio di una piattaforma web ("RedCap") ospitata su un server dell'Università di Pavia. Le persone interessate a partecipare devono visionare l'informativa online, fornire il consenso informato alla partecipazione e al trattamento dei dati prima di compilare il questionario di screening. Viene inoltre richiesto di scrivere il proprio indirizzo e-mail per poter essere eventualmente contattati nella fase dello studio.
2. Nella seconda fase, tra i partecipanti che compilano il questionario di screening online sono individuati coloro che ottengono un punteggio totale ≥ 6 al PQ-16, rientrando quindi tra i soggetti ad alto rischio psicotico. Successivamente, i partecipanti ad alto rischio psicotico sono contattati tramite email da un membro del team di ricerca per offrirgli la possibilità di effettuare una valutazione psicologica e cognitiva più approfondita con uno specialista della salute mentale, in presenza oppure online tramite la piattaforma digitale Zoom.

Nel presente studio di tesi sono stati analizzati solamente i dati relativi al campione che ha preso parte alla prima fase dello studio ENTER, cioè la procedura di screening online.

2.3.1 Fase di screening online

Lo screening online è costituito dai seguenti questionari:

- Il questionario “Prodromal Questionnaire-16” (“PQ-16”) (Ising et al., 2012) per esaminare le esperienze psicotiche;
- Il questionario Psychosis Polyrisk Score (PPS V9) per esaminare l'esposizione multivariata al rischio ambientale e i fattori di protezione per i disturbi psicotici (Oliver, Spada, et al., 2020). Questo questionario autosomministrato ha già dimostrato di essere velocemente compilabile e non stressante per i giovani, discriminando gli individui CHR-P dai controlli sani;
- Bipolar Prodrome Symptom Scale – Abbreviated Screen for Patients (BPSS-ASP) (Van Meter et al., 2019): una breve misurazione utilizzata per valutare i sintomi prodromici del disturbo bipolare al fine di vagliare e identificare le persone per le quali è indicata un'ulteriore valutazione;
- Il digit symbol tasks (DST) per valutare la velocità di elaborazione (Dickinson et al., 2007): evidenze recenti hanno dimostrato che i deficit cognitivi possono essere utilizzati per identificare meglio le psicosi emergenti (Seidman et al., 2016). Una prestazione ridotta nella velocità di elaborazione è una dei più robusti indicatori di deficit cognitivo nella psicosi (Dickinson et al., 2007) e di predittore di transizione alla psicosi nella popolazione ARMS (Seidman et al., 2016);
- Acquisizione di campioni vocali in risposta al Thematic Apperception Test (TAT) per valutare anomalie nel modo di parlare (Corcoran et al., 2018): sottili alterazioni del linguaggio, come nelle caratteristiche semantiche e nella complessità sintattica, possono predire gli outcome nelle popolazioni ARMS (Bedi et al., 2015).

2.3.2 Strumenti di misurazione

Prodromal Questionnaire-16 (PQ-16)

Il PQ è uno strumento di screening che rappresenta una valida alternativa più rapida rispetto alle interviste cliniche strutturate e che è in grado, inoltre, di rilevare potenziali casi di UHR in base alla presenza di sintomi psicotici

attenuati, in particolare risulta abile a intercettare le categorie di stato positivo attenuato (APS) e di stato psicotico breve intermittente (BIPS) (Savill et al., 2018).

Ising et al. (2012) hanno sviluppato una versione abbreviata del questionario, il Prodromal Questionnaire-16 (PQ-16), selezionando gli item più discriminanti a partire da un ampio campione di 3.533 soggetti in cerca di aiuto per problematiche di salute mentale. Il PQ-16 comprende 9 item relativi alle anomalie percettive/allucinazioni, 5 item riferiti al contenuto di pensiero insolito, idee deliranti e paranoia, e 2 item relativi ai sintomi negativi; sulla base di tale struttura, gli autori hanno proposto una suddivisione dello strumento in tre sottoscale: anomalie percettive, contenuto di pensiero insolito e sintomi negativi (Ising et al., 2012). Il PQ-16 è stato concepito come strumento di screening autovalutativo da utilizzare nei servizi di salute mentale secondaria al fine di individuare persone che necessitano di una valutazione clinica approfondita per il rischio di psicosi (Ising et al., 2012). La brevità dello strumento ne favorisce l'utilizzo nello screening di ampie popolazioni in cerca di aiuto, migliorando la possibilità di identificare precocemente gli individui ad alto rischio clinico (Ultra High Risk, UHR) nei contesti di pratica clinica routinaria, che necessitano di valutare la presenza di un rischio psicotico (Ising et al., 2012). La somministrazione del PQ-16 prevede risposte dicotomiche ("Vero"/"Falso"); per ciascun item a risposta "Vero" viene successivamente valutato il livello di disagio associato su una scala a quattro punti (da 0 = nessuna sofferenza a 3 = sofferenza grave), mentre alle risposte "Falso" viene attribuito un punteggio pari a 0 (Ising et al., 2012). Il punteggio finale del PQ-16 può essere ottenuto sommando i punteggi del disagio (intervallo 0-48) oppure il numero totale dei sintomi riscontrati (intervallo 0-16) (Ising et al., 2012). Nello studio originale (Ising et al., 2012), un cut-off di 6 o più sintomi è stato scelto come indicativo di un potenziale stato mentale a rischio, mostrando un'elevata sensibilità (87%) e specificità (87%) nel distinguere tra soggetti con UHR/psicosi diagnosticati con la CAARMS e individui senza diagnosi CAARMS (Ising et al., 2012).

Proprietà psicometriche del PQ-16

Per quanto riguarda le proprietà psicometriche, la coerenza interna del PQ-16 nella popolazione generale in cerca di aiuto è risultata adeguata, con un alfa di Cronbach pari a 0,774; tutte le correlazioni item-totale hanno superato il valore di 0,31 (Ising et al., 2012). Inoltre, il PQ-16 ha mostrato una buona validità concorrente, rispetto sia alle diagnosi CAARMS basate su interviste cliniche che alla versione originale del PQ (Ising et al., 2012). Numerose altre ricerche condotte su adolescenti e giovani adulti hanno confermato la buona affidabilità e coerenza interna del PQ-16, con valori di alfa di Cronbach o omega di McDonald generalmente compresi tra 0,68 e 0,84, nonché un'elevata affidabilità test–retest (Chen et al., 2016; de Jong et al., 2018, 2020; Januška et al., 2022; Kim et al., 2018; Pelizza et al., 2018, 2019; Spillebout et al., 2023; Campo-Arias et al., 2024).

In uno studio condotto da Howie et al. (2022) volto ad indagare la struttura dimensionale del PQ-16 in una popolazione non clinica e non in cerca di aiuto, di età compresa tra i 18 e i 36 anni, sono state valutate l'analisi fattoriale esplorativa (EFA) e l'analisi fattoriale confermativa (CFA). I risultati hanno mostrato che la struttura a tre fattori risultava complessivamente più adeguata rispetto agli altri modelli precedentemente utilizzati nelle popolazioni non cliniche, tra cui modelli a uno, due o quattro fattori (Ising et al., 2012; Levey et al., 2018; Campo-Arias et al., 2024).

Versione italiana (iPQ-16)

Per quanto riguarda la versione italiana del PQ-16, Pelizza e collaboratori (2018) ne hanno esaminato l'affidabilità in una popolazione giovanile (13-35 anni) in cerca di aiuto, riscontrando una elevata coerenza interna del punteggio totale dei sintomi ($\alpha = 0,810$). Risultati simili sono stati ottenuti da Raballo et al. (2019) in un campione di adolescenti a rischio (13–17 anni) seguiti nei servizi di neuropsichiatria infantile e adolescenziale, in cui l'iPQ-16 ha mostrato una buona coerenza interna ($\alpha=0,827$), accuratezza diagnostica accettabile (sensibilità del 77%) e una buona validità concorrente con gli strumenti clinici impiegati per una

valutazione clinica più approfondita. Più recentemente, Parabiaghi e collaboratori (2024) hanno analizzato la struttura fattoriale dell'iPQ-16 in un campione italiano suddiviso in pazienti clinici e individui della popolazione generale. La CFA ha evidenziato il buon adattamento di un modello monofattoriale di primo ordine, supportando l'utilizzo del punteggio totale derivato dalla somma degli score ottenuti per ciascuno dei 16 items, come indice rappresentativo dei sintomi UHR (Parabiaghi et al., 2024). Lo studio ha dimostrato inoltre una forte invarianza di misurazione tra soggetti in cerca di aiuto e non, indicando che gli item vengono interpretati in modo equivalente nei due gruppi; pertanto, i risultati di questo studio dimostrano la praticabilità di somministrare l'iPQ-16 in contesti non clinici, come le scuole o le università, per identificare i soggetti a rischio (Parabiaghi et al., 2024).

L'iPQ-16 si è dimostrato particolarmente efficace nell'identificare soggetti potenzialmente a rischio di UHR/psicosi (ruling in), piuttosto che nell'escludere in modo definitivo l'assenza di rischio (Parabiaghi et al., 2024). Questo limite era emerso anche nello studio di validazione del PQ-16 (Ising et al., 2012), in cui era stata riscontrata una bassa sensibilità dello strumento nel differenziare le sindromi UHR dalle psicosi conclamate. Di conseguenza, il suo utilizzo appare più appropriato all'interno di un approccio di screening a due fasi, in cui gli individui che risultano positivi allo screening vengono successivamente sottoposti a una valutazione clinica approfondita mediante l'uso di strumenti strutturati somministrati dal clinico come la CAARMS (Savill et al., 2018).

PPS-V9

Lo sviluppo del Psychosis Polyrisk Score (PPS), proposto dal gruppo di ricerca di Oliver et al. (2019), nasce dall'esigenza di migliorare l'identificazione degli individui a rischio di sviluppare uno stato psicotico e di ottimizzare la previsione dei relativi esiti clinici tramite lo sviluppo di modelli predittivi basati su fattori di rischio solidamente supportati dalla letteratura epidemiologica (Fusar-Poli et al.,

2017; 2018). Questo paradigma si basa sull'individuazione dei soggetti caratterizzati dalla presenza di sintomi psicotici attenuati, compromissione funzionale e comportamenti di ricerca di aiuto (Oliver et al., 2019). Il PPS è stato concepito come un modello integrato di previsione del rischio psicotico, basato su un'unica misura che combina fattori di rischio e fattori protettivi genetici e ambientali (Oliver et al., 2020). Il PPS è stato testato in uno studio pilota condotto da Oliver et al. (2020) volto a verificare la fattibilità pratica e l'implementazione digitale come strumento self-report. In tale studio, i soggetti CHR-P presentavano punteggi PPS significativamente più elevati rispetto ai controlli sani e alla popolazione generale simulata, supportando la capacità discriminativa preliminare dello strumento (Oliver et al., 2020).

Il prototipo del PPS include 26 fattori di rischio e protettivi non genetici, selezionati sulla base dei risk ratio (RR), odds ratio (OR) e tassi di incidenza derivanti dalla letteratura epidemiologica (Radua et al., 2018). I punteggi sono stati calibrati utilizzando dati di prevalenza della popolazione generale, in modo tale che i valori positivi indicano un aumento del rischio psicotico e i valori negativi una riduzione del rischio (Radua et al., 2018). Il punteggio totale riflette un rischio cumulativo che è prodotto dalla somma ponderata dell'esposizione ai fattori di rischio e protezione (Oliver et al., 2020). Tra i fattori maggiormente associati alla psicosi sono emerse variabili sociodemografiche (età, sesso, etnia), fattori genitoriali (ad esempio età paterna avanzata e storia familiare di grave disturbo mentale), fattori perinatali (come complicanze ostetriche e basso peso alla nascita), fattori ambientali successivi (traumi infantili, eventi di vita stressanti, abuso di sostanze) e fattori antecedenti (ad esempio lo stato CHR-P), le anomalie fisiche minori e il funzionamento cognitivo premorbo (Radua et al., 2018). I fattori demografici, parentali, sociali e perinatali potrebbero esercitare il loro effetto nelle fasi precoci dello sviluppo, mentre i fattori successivi e antecedenti modulano il rischio dalla tarda infanzia fino alle fasi immediatamente precedenti l'esordio della psicosi, sebbene tali categorie

possano in parte sovrapporsi (Matheson et al., 2011; Dean, Murray, 2005; Oliver et al., 2020).

2.3.3 Analisi statistiche

Al fine di identificare profili latenti di rischio psicopatologico nel campione analizzato è stata utilizzata la Latent Profile Analysis (LPA), un metodo statistico a classi latenti che consente di individuare sottogruppi omogenei di individui sulla base di pattern simili di variabili osservate continue (Collins & Lanza, 2010; Spurk et al., 2020). A differenza delle tecniche di clustering tradizionali, la LPA si basa su un approccio probabilistico che permette di stimare la probabilità di appartenenza di ciascun individuo alle diverse classi latenti, fornendo una maggiore flessibilità nella capacità di identificare sottogruppi eterogenei all'interno della popolazione (Collins & Lanza, 2010; Spurk et al., 2020). La Latent Profile Analysis rientra nell'insieme dei modelli definiti "finite mixture models", che consentono di rappresentare l'eterogeneità latente all'interno di una popolazione (Muthén, 2002). In questo studio, è stata condotta un'analisi dei profili latenti attraverso una procedura di "mixture model" che ha consentito di individuare e esplorare profili latenti multidimensionali inserendo simultaneamente indicatori standardizzati continui, dicotomici e ordinali di tutti i test presi in esame, ovvero il PQ-16 e il PPS-V9. A differenza della LPA classica, in cui le variabili categoriali possono essere usate come covariate esterne (Collins & Lanza, 2010), nella procedura "mixture model" tali variabili sono state trattate come indicatori del modello e hanno quindi partecipato direttamente alla formazione delle classi latenti. Il modello stimato è un modello mixture misto esplorativo implementato in R. Gli indicatori continui standardizzati sono stati modellati come distribuzioni gaussiane indipendenti entro classe. Gli indicatori dicotomici sono stati modellati come distribuzioni categoriali/multinomiali. Le variabili ordinali pps_events_tot e pps_cannabis

sono state trattate come categorie ordinate. Pertanto, l'analisi va considerata esplorativa e non perfettamente equivalente a un mixture model stimato in Mplus.

Studi di simulazione hanno evidenziato che la capacità di identificare correttamente il numero di classi latenti dipende dall'interazione tra dimensione del campione, numero di indicatori e grado di separazione tra le classi (Tein, Coxé, & Cham, 2013). In generale, la letteratura suggerisce che un numero moderato di indicatori rappresenta un compromesso ottimale tra complessità del modello e stabilità delle stime (Spurk et al., 2020). Campioni superiori a 500 partecipanti sono generalmente considerati adeguati per stimare modelli LPA con più indicatori e più classi latenti con sufficiente stabilità statistica (Nylund, Asparouhov, & Muthén, 2007). Nel presente studio il campione analizzato comprende più di 500 partecipanti, una dimensione che supera ampiamente le soglie minime generalmente raccomandate per l'applicazione dei modelli mixture. Questa numerosità campionaria consente di stimare modelli con più classi latenti mantenendo una buona stabilità delle stime e complessità del modello.

Variabili incluse

Sono stati inclusi come indicatori dell'analisi dei profili latenti le seguenti variabili del PQ-16 e del PPS V-9 presenti nel dataset:

- pps_meds: assunzione attuale di farmaci per ansia, depressione, stress (1=yes, 0=no);
- pps_parental_a: i familiari hanno mai avuto problemi con le emozioni?
- pps_parental_b: i familiari hanno mai avuto un umore basso per un periodo di tempo prolungato (almeno 2 settimane) o hanno ricevuto una diagnosi di depressione?
- pps_parental_c: i familiari hanno mai tentato il suicidio?

- pps_parental_d: i familiari sono mai sovraeccitati (maniacali) per un periodo di tempo prolungato o hanno ricevuto una diagnosi di mania?
- pps_parental_e: i familiari hanno mai sentito voci o avuto visioni che gli altri non potevano vedere o sentire, o sono mai stati convinti di cose che sembravano insolite o irreali?
- pps_parental_f: i familiari hanno mai avuto un comportamento insolito o bizzarro, o hanno mai ricevuto una diagnosi di schizofrenia?
- pps_parental_g: i familiari hanno mai avuto problemi con la polizia, con la frequenza scolastica o con il mantenere un lavoro stabile?
- pps_parental_h: i familiari hanno mai fatto uso di alcol o droghe al punto da causare problemi di salute, famiglia, lavoro o polizia?
- pps_parental_i: i familiari sono mai stati ricoverati in ospedale per problemi psichiatrici o di uso di sostanze?
- pps_parental_j: i familiari hanno disturbi medici ereditati come l'Huntington, il Parkinson o un disturbo epilettico?
- pps_parental_affective: familiarità per disturbo dell'umore (parental_b+parental_d)
- pps_genetic_tot: presenza di almeno un familiare con psicosi (1=yes - 0=no)
- pps_events_tot: somma eventi stressanti vissuti nel corso della vita
- pps_cannabis: non uso di cannabis=0 - passato uso di cannabis=1 - attuale uso di cannabis=2
- dsst: punteggio totale al digit symbol task
- pps_anedonia_tot: punteggio totale di anedonia (punteggi alti sono indici di livelli gravi di anedonia)
- pps_loneliness_tot: punteggio totale di isolamento (punteggi alti sono indici di un senso di isolamento più grave e profondo)
- pps_neighbourhood_disorganization: disordini e disorganizzazione nel quartiere in cui si vive (punteggi bassi sono indici di una peggiore disorganizzazione)

- pps_neighbourhood_cohesion: coesione e tranquillità nel quartiere in cui si vive (punteggi alti sono indici di una migliore coesione)
- pps_trauma_emotional_neglect: punteggio di neglect emotivo
- pps_trauma_physical_neglect: punteggio di neglect fisico
- pps_trauma_emotional_abuse: punteggio di abuso emotivo
- pps_trauma_physical_abuse: punteggio di abuso fisico
- pps_trauma_sexual_abuse: punteggio di abuso sessuale
- pq16_score: punteggio totale di risposte affermative agli item del pq-16
- yeti_affective_lability: labilità affettiva
- yeti_anxiety: ansia
- yeti_depression_symptoms: sintomi depressivi
- yeti_basic_symptoms: sintomi di base
- yeti_sleep: disturbi del sonno
- yeti_psychotic_like_experiences: esperienze psicotiche

Queste variabili sono state suddivise e inserite in tre gruppi distinti di indicatori:

- Indicatori continui standardizzati: tutte le variabili con prefisso z_, incluse misure di sintomatologia dello spettro psicotico, trauma, neighbourhood, anedonia, loneliness, funzionamento cognitivo, ansia, depressione, basic symptoms, affective lability e sonno.
- Indicatori dicotomici: pps_meds_q1, pps_parental_a, pps_parental_c, pps_parental_e, pps_parental_f, pps_parental_g, pps_parental_h, pps_parental_i, pps_parental_j, pps_parental_affective e pps_genetic_tot.
- Indicatori ordinali: pps_events_tot e pps_cannabis.

Sono stati confrontati modelli da 1 a 5 classi analizzando:

- Indici di fit: AIC (Akaike Information Criterion), BIC (Bayesian Information Criterion) e Sample-size adjusted BIC;

- Test di confronto: Lo-Mendell-Rubin adjusted LRT (LMR) e Bootstrap Likelihood Ratio Test (BLRT);
- Qualità di classificazione: Entropy e Probabilità posteriori;
- Interpretabilità teorica e dimensione delle classi.

2.3.4 Attendibilità delle misure

PQ-16

Prima di procedere con l'imputazione multipla dei dati mancanti è stata effettuata un'analisi preliminare sul dataset originale, con l'obiettivo di valutare la coerenza interna delle scale del PQ-16 in condizioni di scoring coerenti con la logica di somministrazione dello strumento. In particolare, sono stati esclusi i casi completamente vuoti (partecipanti privi di risposte sia agli item dicotomici sia agli item di distress) e sono stati gestiti i missing strutturali legati alla skip logic: poiché gli item dicotomici del PQ-16 rappresentano domande filtro, quando il partecipante risponde "No" (codificato come 0) l'item corrispondente di distress non viene somministrato; tali valori mancanti sono stati quindi codificati come 0, in modo da riflettere correttamente l'assenza di disagio associata all'assenza del sintomo. I valori mancanti residui sugli item di distress sono stati considerati come missing "veri", ossia presenti solo in corrispondenza di risposte affermative agli item dicotomici. I dati mancanti veri (assenza di risposta agli item dicotomici o mancata compilazione del distress in presenza di risposta "Vero") sono risultati estremamente limitati, interessando complessivamente 7 partecipanti (0.64%). Tuttavia, non sono emerse evidenze di pattern sistematici di non risposta riconducibili a una struttura coerente (ad esempio omissioni concentrate esclusivamente sugli item più severi o in specifici sottogruppi clinici). Inoltre, la percentuale complessiva di dati mancanti è risultata contenuta. Alla luce di tali elementi, è stata ritenuta plausibile l'assunzione di un meccanismo di tipo Missing At Random (MAR), secondo cui la probabilità di mancata risposta può

essere spiegata da variabili osservate (come altri item del questionario o caratteristiche demografiche quali l'età), ma non dipende direttamente dal valore non osservato stesso.

Su questo dataset rielaborato mediante applicazione della skip logic sono state quindi calcolate le stime di attendibilità (α e ω) per le scale dicotomiche e per gli item di distress. Successivamente, la stessa procedura di analisi è stata replicata sui dataset ottenuti tramite multiple imputation ($m = 5$), assumendo un meccanismo di Missing At Random e utilizzando come predittori gli item del PQ-16 e del distress tra loro. I 5 dataset imputati sono stati analizzati singolarmente per verificarne la coerenza e la convergenza dei risultati.

Per la scala dicotomica (16 item sì/no), il coefficiente α di Cronbach è risultato pari a 0.806. È stata inoltre verificata la corrispondenza tra α e gli indici di Kuder–Richardson: il KR20 coincide con α , come atteso per item dicotomici, mentre il KR21 ha restituito un valore leggermente inferiore ($KR21 = 0.773$), coerentemente con quanto previsto, in quanto rappresenta una stima più conservativa basata su assunzioni più restrittive. Per quanto riguarda l'affidabilità basata su Omega, il coefficiente ω calcolato su una matrice di correlazioni tetracoriche (più appropriata per dati dicotomici) è risultato pari a 0.91 ($\omega = 0.91$). Per la scala di distress (16 item ordinali 0–3), i risultati ottenuti sui cinque dataset imputati sono risultati stabili e convergenti, con $\alpha = 0.855$ e $\omega = 0.862$.

Il confronto tra le stime ottenute sul dataset originale e quelle derivate dai dataset imputati ha evidenziato risultati sostanzialmente sovrapponibili.

PPS-V9

Anche in questo caso è stata condotta un'analisi descrittiva dei dati mancanti nelle scale selezionate del Polyrisk Psychotic Score (PPS) per valutare la plausibilità dell'assunzione Missing At Random (MAR). In primo luogo, sono stati esclusi dal dataset i casi completamente vuoti, ovvero i soggetti con assenza totale di risposte su tutte le variabili considerate). In seguito, è stata analizzata la percentuale di missing per ciascuna scala selezionata e per i relativi item. L'analisi della distribuzione dei missing non ha evidenziato pattern chiaramente

sistematici né una concentrazione esclusiva in particolari porzioni del campione. Sono state generate cinque imputazioni ($m = 5$), che sono state analizzate singolarmente, in modo coerente con le procedure di MI effettuate nel PQ-16. Questa seconda specificazione del modello ha prodotto risultati significativamente più stabili e coerenti.

I coefficienti di affidabilità calcolati sui dataset imputati hanno mostrato infatti un'elevata convergenza tra le cinque imputazioni e una sostanziale coerenza rispetto ai valori ottenuti sui dati non imputati.

In particolare la scala `_yeti` ha evidenziato un'ottima coerenza interna ($\alpha = 0.931$; $\omega = 0.935$), la scala `_trauma` ha mostrato valori analogamente elevati ($\alpha = 0.911$; $\omega = 0.925$), la scala `_anhedonia` ha riportato una buona affidabilità ma inferiore rispetto alle precedenti ($\alpha = 0.791$; $\omega = 0.792$), con uno standard error pari a 0.011, leggermente più elevato rispetto alle altre scale.

I valori osservati per `_yeti` e `_trauma` indicano un'elevata omogeneità interna degli item e una struttura latente ben definita. Per quanto riguarda `_anhedonia`, il livello di affidabilità, sebbene adeguato secondo i criteri convenzionali ($\alpha \approx .80$), suggerisce una minore coesione interna o una maggiore eterogeneità del costrutto misurato. Il confronto tra la prima e la seconda specificazione del modello di imputazione evidenzia l'importanza della selezione teoricamente e statisticamente informata delle variabili predittive nella MI. L'inclusione di variabili maggiormente correlate tra loro ha migliorato la stabilità delle stime e la coerenza psicometrica complessiva, pur mantenendo l'assunzione MAR.

2.4 Risultati

Tabella 1. Indici di fit delle classi 1, 2, 3, 4, 5

Classi	LogLik	Parametri	AIC	BIC	Entropy	Classe min.	Classe max.
1	-85669.81	56	171451.6	171785.6	NA	100.0%	100.0%
2	-68366.98	113	136960.0	137633.9	.967	42.6%	57.4%
3	-60448.27	170	121236.5	122250.4	.967	25.3%	48.8%
4	-54972.97	227	110399.9	111753.7	.961	15.9%	42.5%
5	-50163.29	284	100894.6	102588.3	.954	8.6%	36.5%

Nota tabella 1. Gli indici di fit mostrano un miglioramento progressivo passando da 1 a 5 classi. Il BIC diminuisce in modo costante, suggerendo che le soluzioni con più classi descrivono meglio la complessità del campione. Tuttavia, la scelta del modello finale non può basarsi esclusivamente sul BIC, poiché modelli con più classi possono diventare progressivamente meno parsimoniosi e produrre sottogruppi piccoli o difficili da interpretare. L'entropia è molto elevata in tutte le soluzioni da 2 a 5 classi (.954-.967), indicando una classificazione molto chiara degli individui. La soluzione a 5 classi ha il BIC più basso, ma include due classi inferiori al 10%.

Modello a 2 classi

La soluzione a 2 classi rappresenta la forma più semplice della struttura latente. Essa separa il campione in un polo resiliente/basso rischio e un polo ad alta vulnerabilità cumulativa. Le classi sono ben bilanciate: Classe 1 = 57.4%, Classe 2 = 42.6%. La Classe 1 mostra punteggi sotto la media su PQ-16, esperienze psicotiche, sintomi di base, ansia, depressione, labilità affettiva, sonno e trauma.

Presenta inoltre un migliore profilo socio-ambientale, minore utilizzo di farmaci, minori eventi stressanti, minore cannabis e minore rischio genetico. La Classe 2 mostra il pattern opposto, con sintomi psicotici e affettivi più elevati, trauma più elevato, peggiore contesto ambientale, maggiore familiarità al disturbo psicotico, maggiore rischio genetico, maggiore cannabis e maggiore esposizione a eventi. Il modello a 2 classi dimostra che la struttura fondamentale del campione è già organizzata lungo un continuum che va dalla vulnerabilità bassa fino alla vulnerabilità cumulativa elevata.

Tabella 2. Heatmap delle medie degli indicatori continui del modello a 2 classi

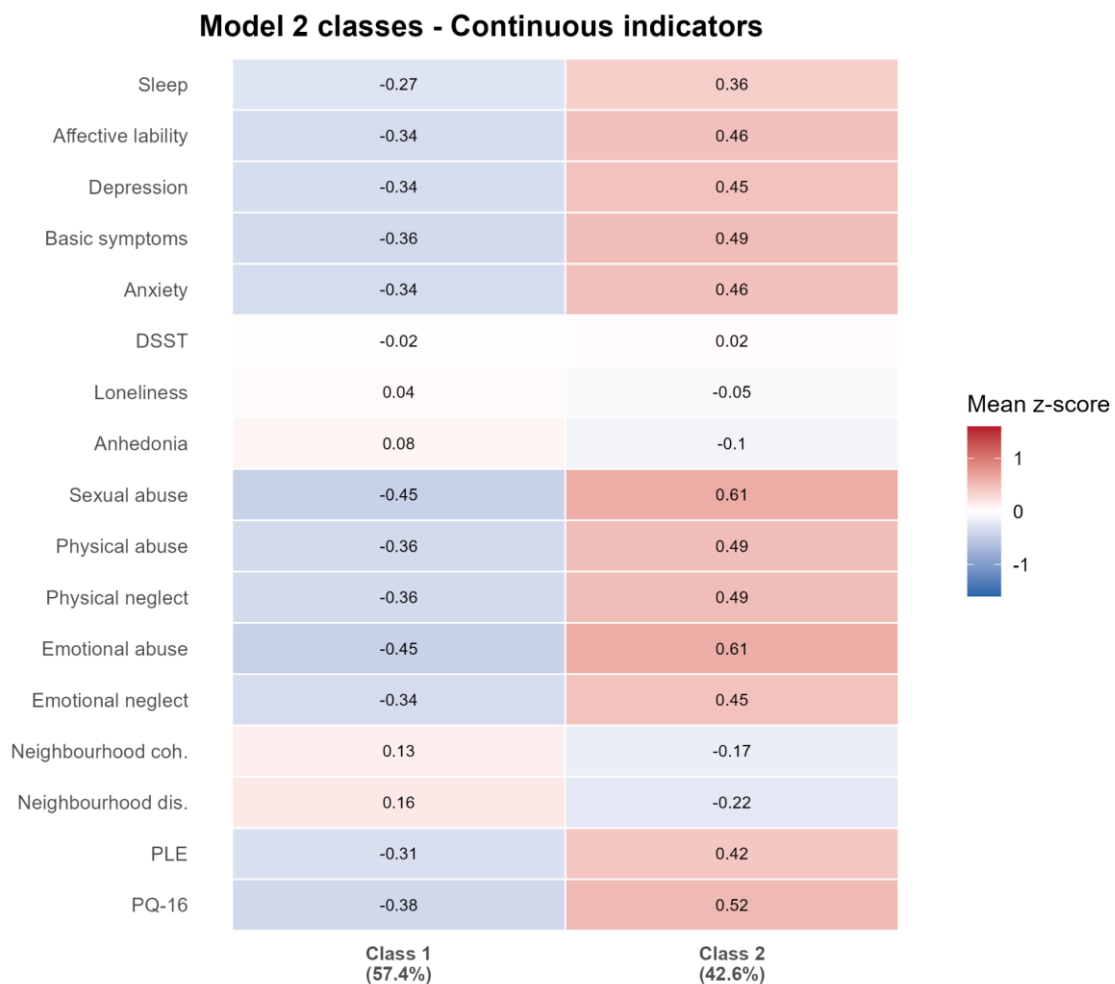


Tabella 3. Heatmap delle medie degli indicatori dicotomici del modello a 2 classi

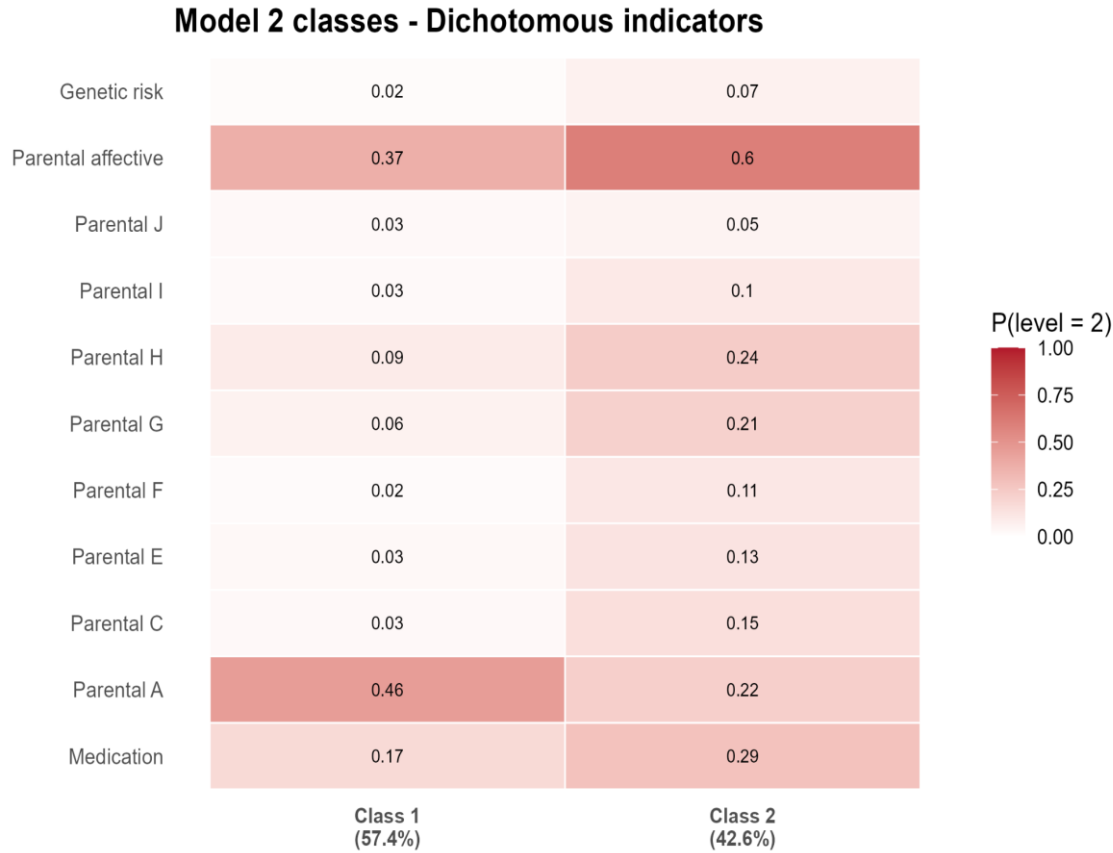


Tabella 4. Heatmap delle medie degli indicatori ordinali del modello a 2 classi

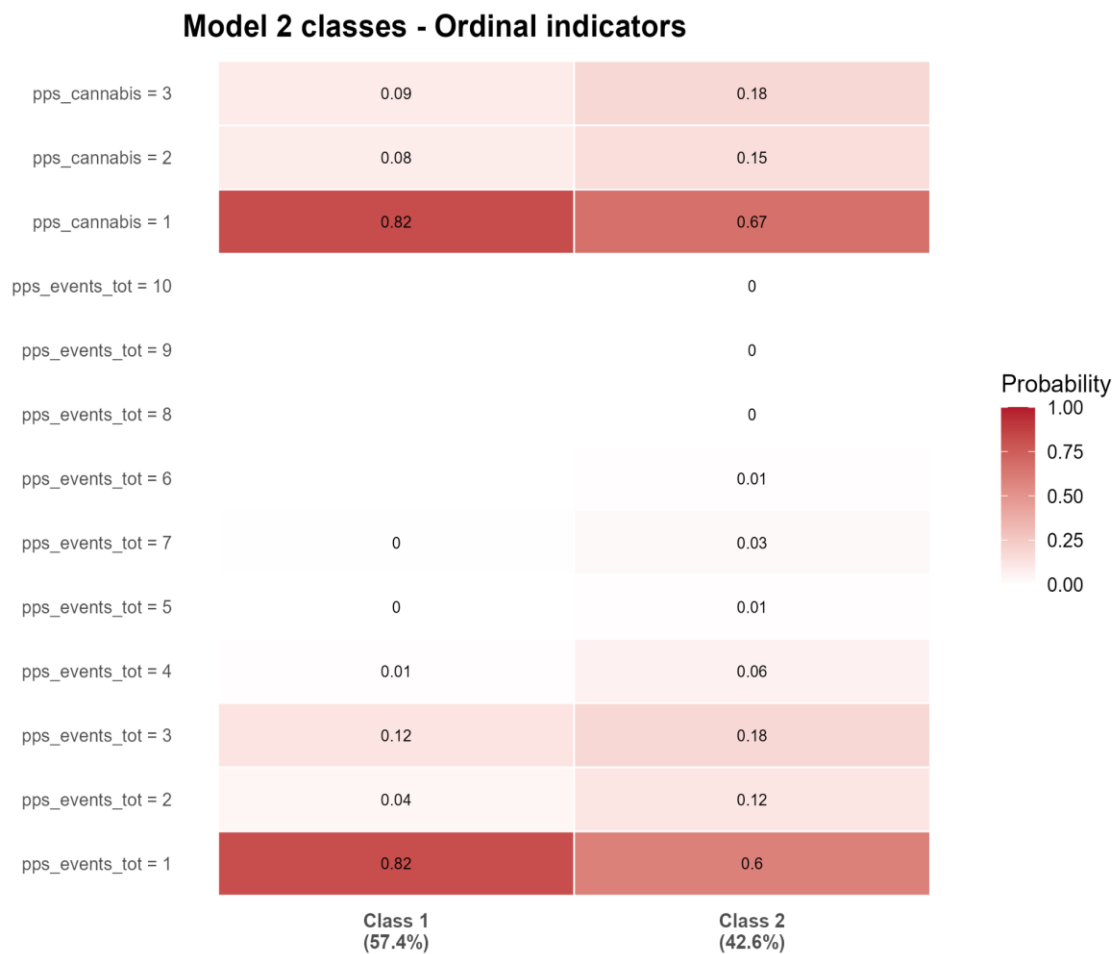


Grafico del modello a 2 classi degli indicatori continui

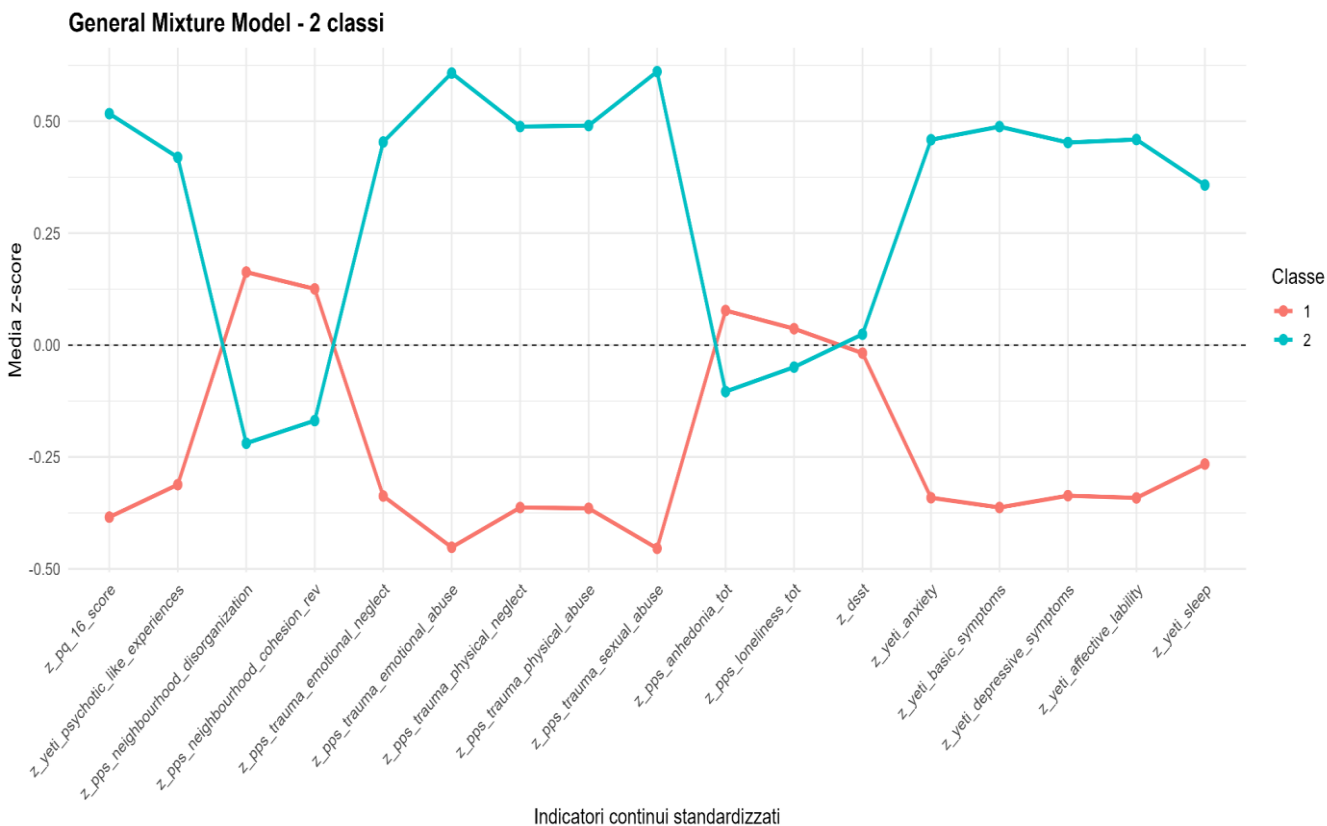


Grafico del modello a 2 classi degli indicatori dicotomici

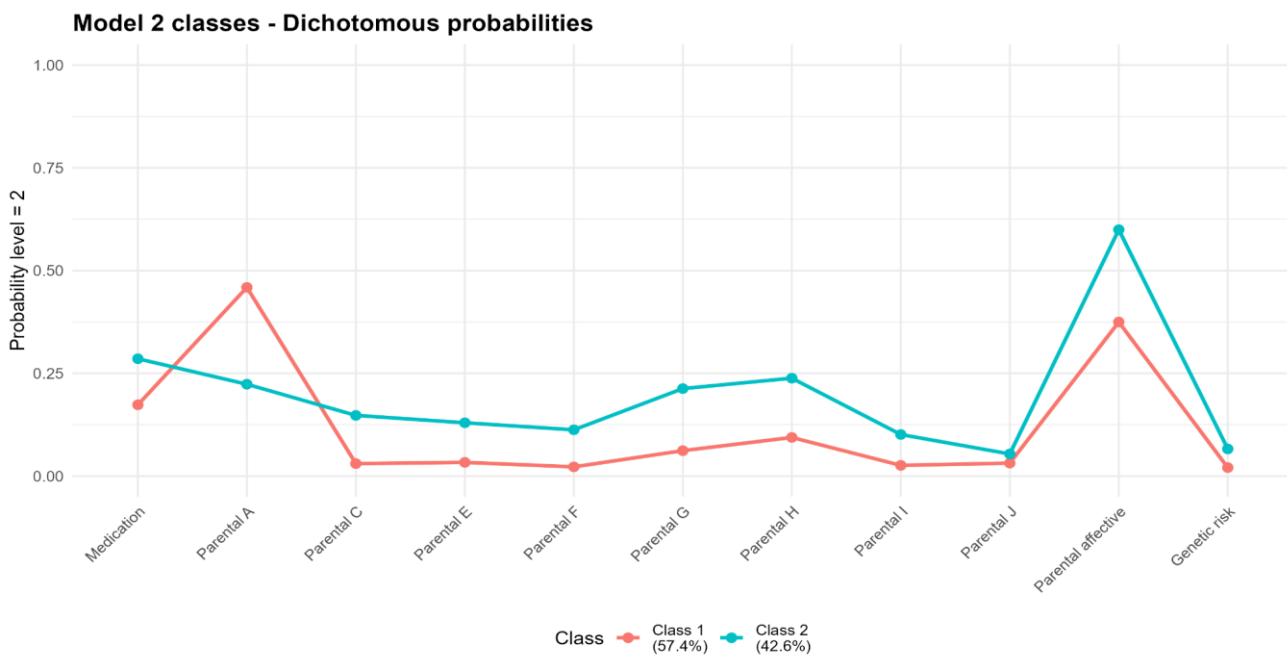
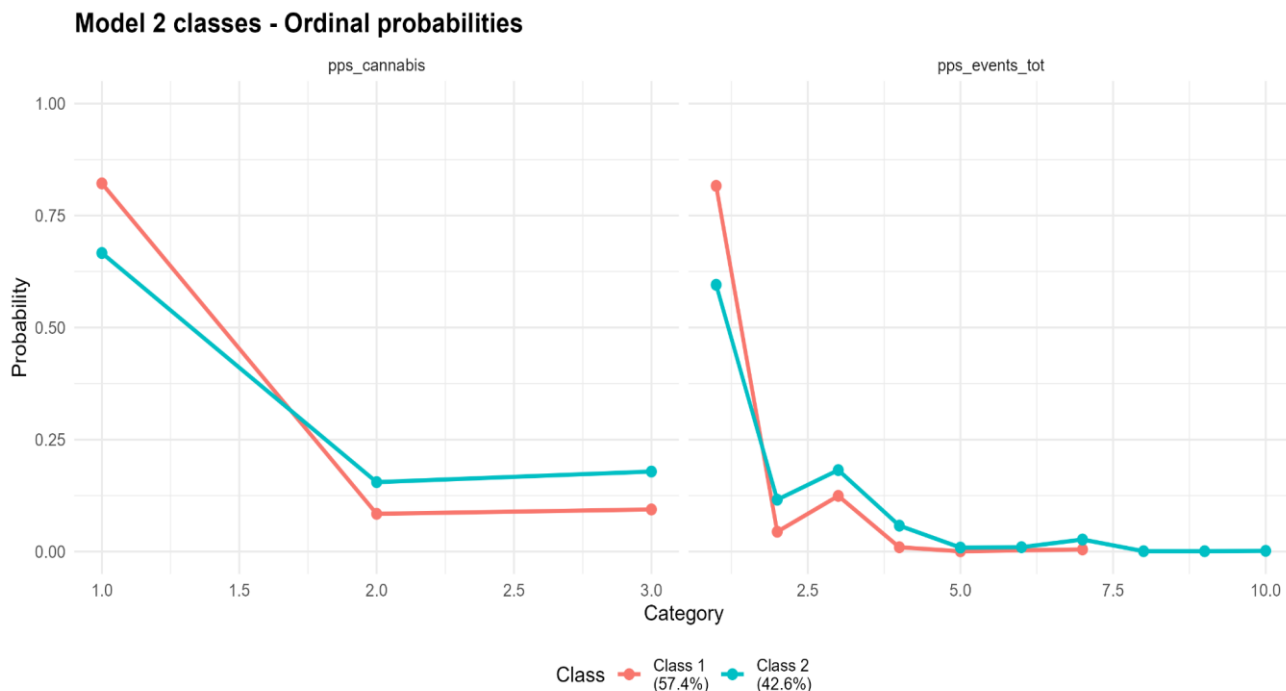


Grafico del modello a 2 classi degli indicatori ordinali



Soluzione a 3 classi

La soluzione a 3 classi introduce un profilo intermedio accanto al profilo a basso rischio e al profilo più severo ad alto rischio. La distribuzione è equilibrata: Classe 1 = 48.8%, Classe 2 = 25.3%, Classe 3 = 25.9%. La Classe 1 rappresenta un profilo di basso rischio, con bassi sintomi, basso trauma, migliore contesto ambientale e bassa familiarità. La Classe 2 rappresenta un profilo intermedio, in cui la sintomatologia psicotica rimane bassa, ma vi è un aumento relativo del trauma sessuale e una lieve maggiore esposizione a cannabis ed eventi stressanti rispetto alla Classe 1. La Classe 3 rappresenta il profilo psicopatologicamente più severo e vulnerabile caratterizzato da punteggi elevati in tutti gli indicatori.

Tabella 5. Heatmap degli indicatori continui del modello a 3 classi

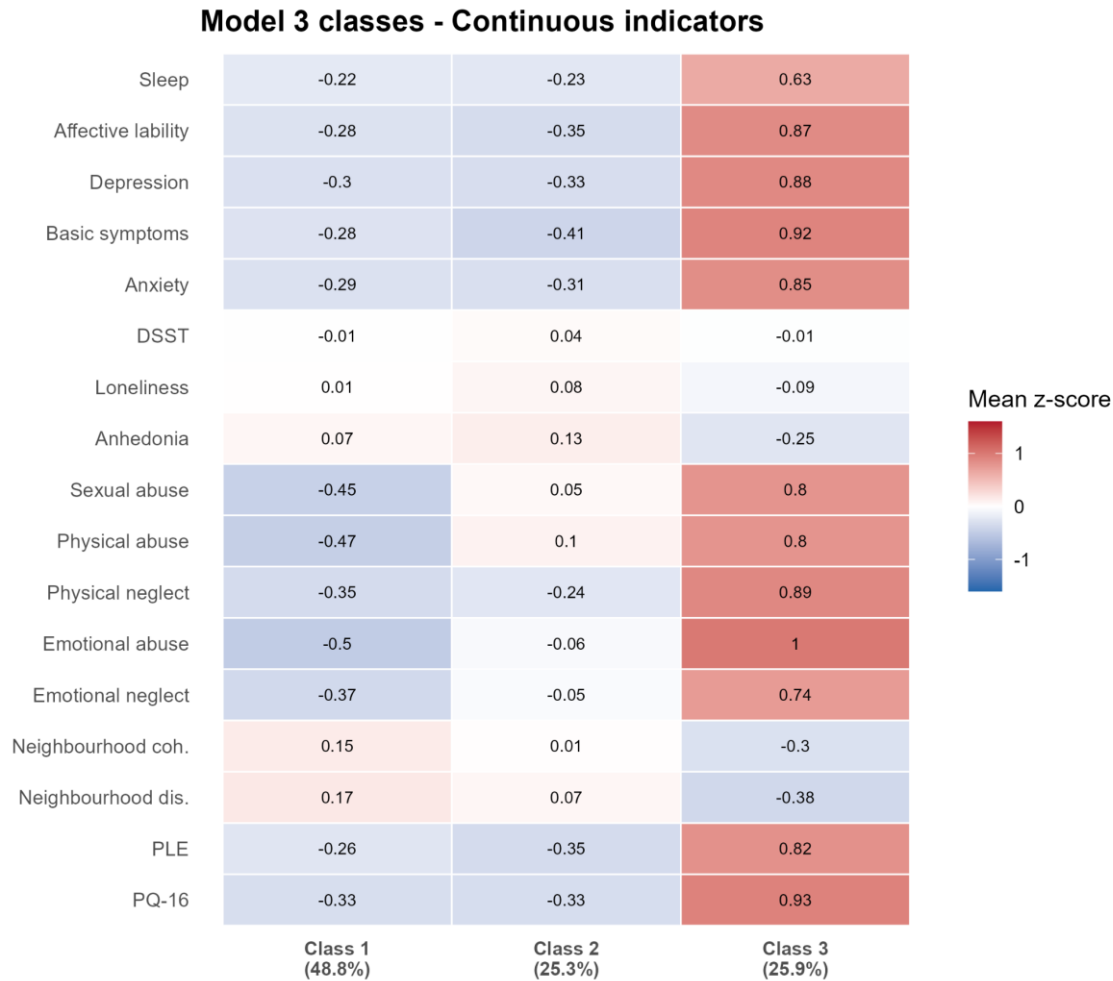


Tabella 6. Heatmap degli indicatori dicotomici del modello a 3 classi

Model 3 classes - Dichotomous indicators

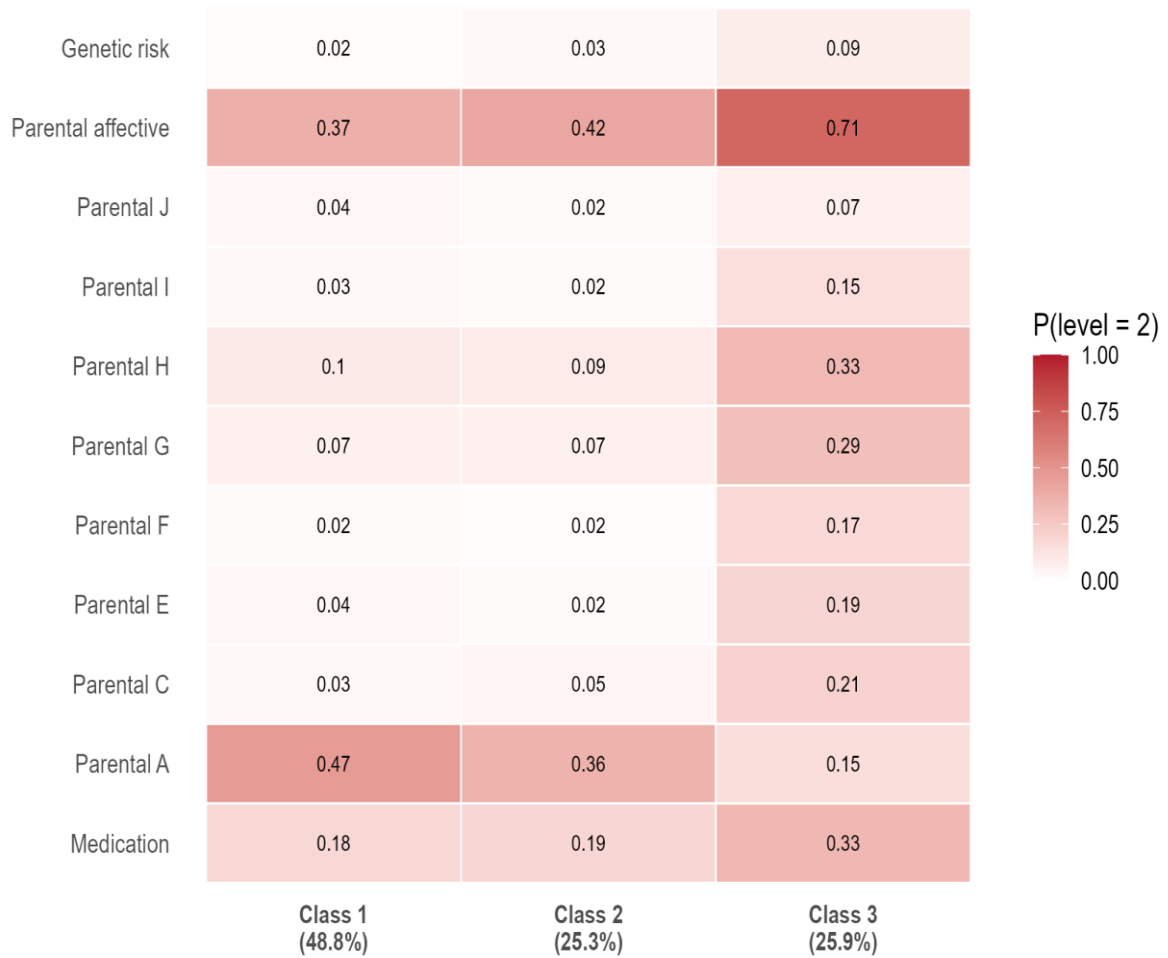


Tabella 7. Heatmap degli indicatori ordinali del modello a 3 classi

Model 3 classes - Ordinal indicators



Grafico del modello a 3 classi degli indicatori continui

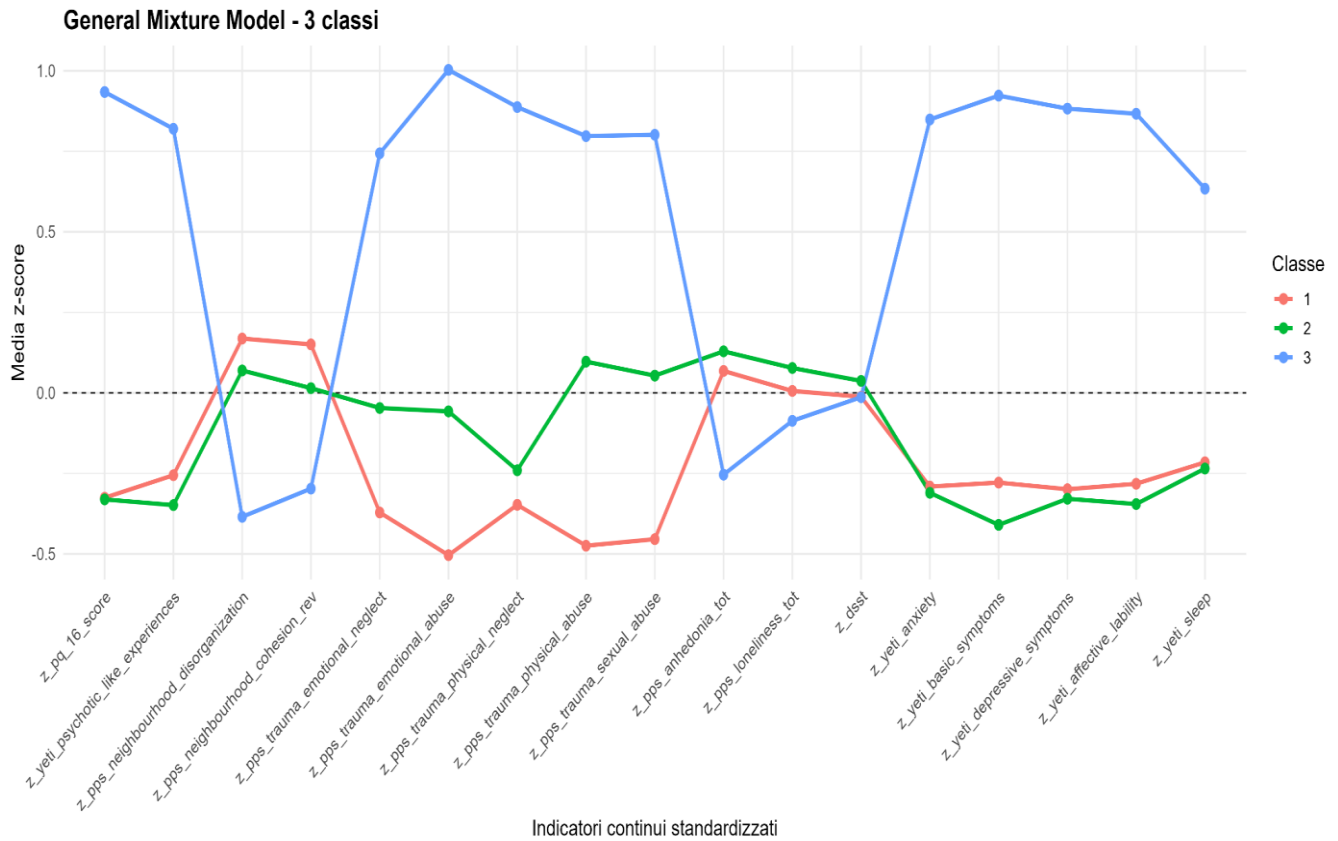


Grafico del modello a 3 classi degli indicatori dicotomici

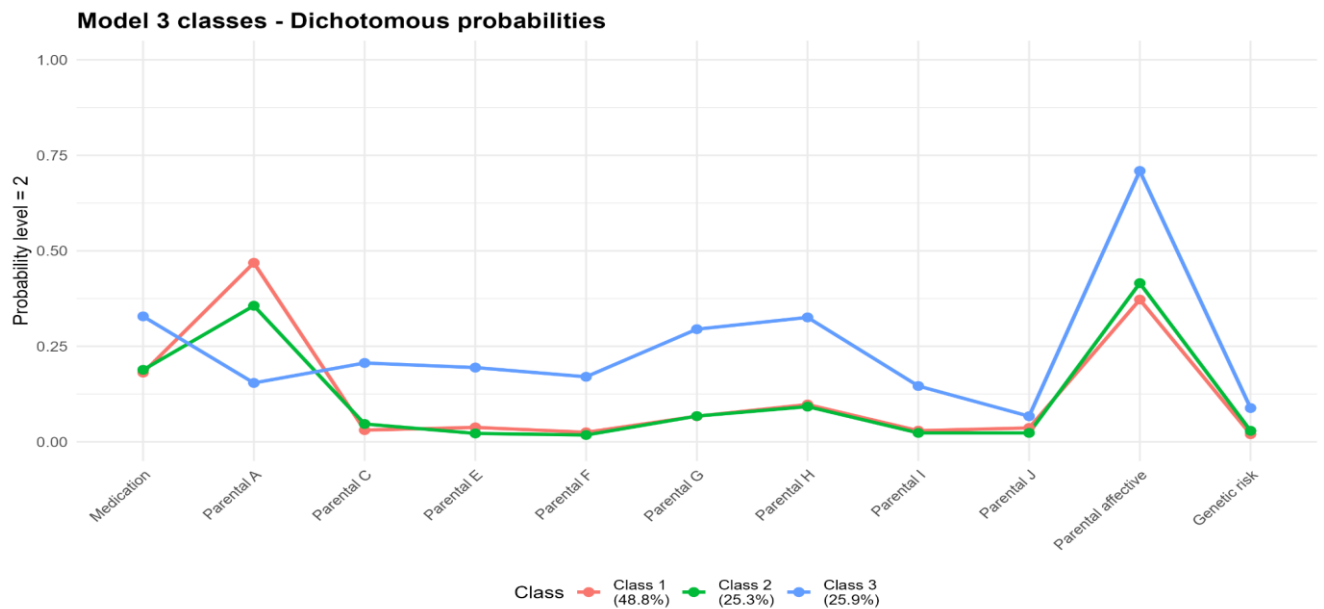
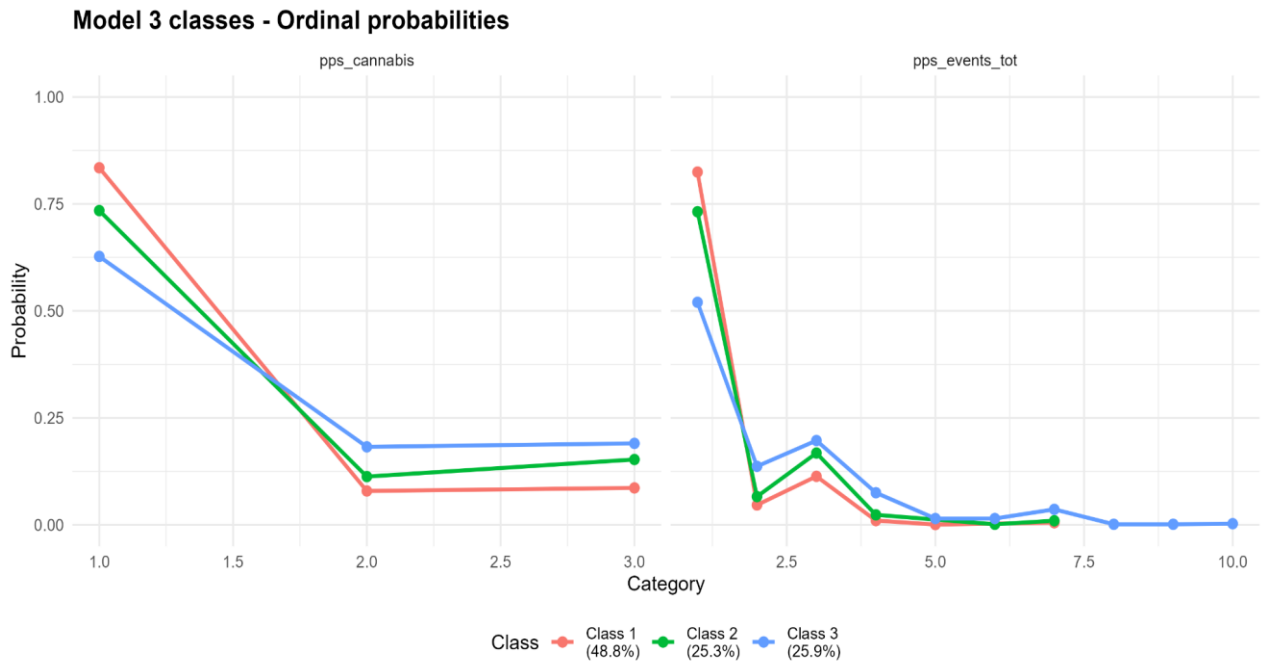


Grafico del modello a 3 classi degli indicatori ordinali



Soluzione a 4 classi

La distribuzione presenta 4 classi: classe 1 = 15.9%, classe 2 = 23.1%, classe 3 = 42.5%, e classe 4 = 18.5%. Questa soluzione distingue un profilo ad alto rischio clinico, un profilo resiliente a basso rischio e due profili intermedi differenziati sul piano clinico e ambientale. La vera novità che questo modello introduce è la Classe 4, ossia un profilo intermedio del rischio psicotico con una sintomatologia psicopatologica moderata con sintomi affettivi e dello spettro psicotico moderatamente elevati, ma un carico traumatico meno estremo rispetto alla Classe 1. La Classe 2 è un profilo intermedio con sintomatologia bassa o moderata e vulnerabilità parentale, ambientale e traumatica non particolarmente elevata.

Tabella 8. Heatmap delle medie degli indicatori continui del modello a 4 classi

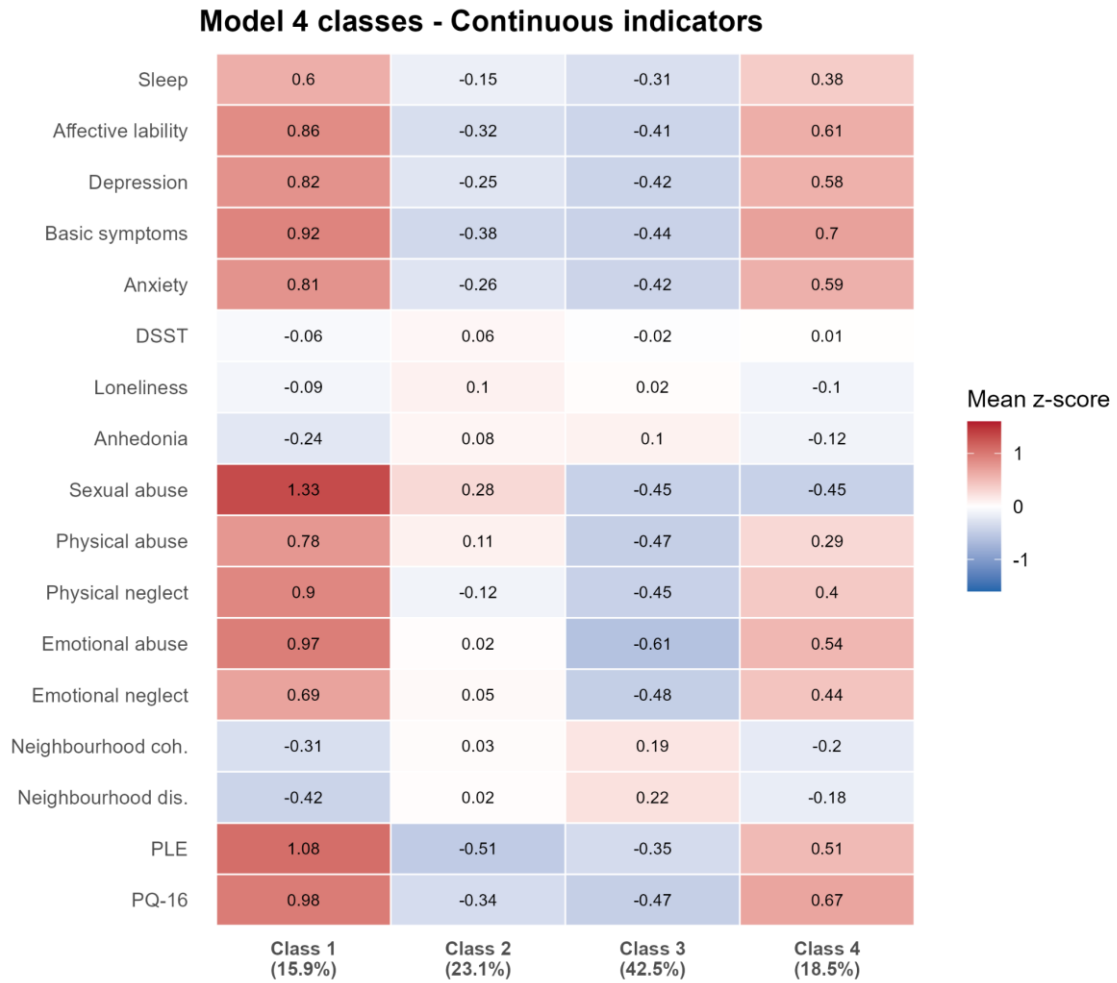


Tabella 9. Heatmap delle medie degli indicatori dicotomici del modello a 4 classi

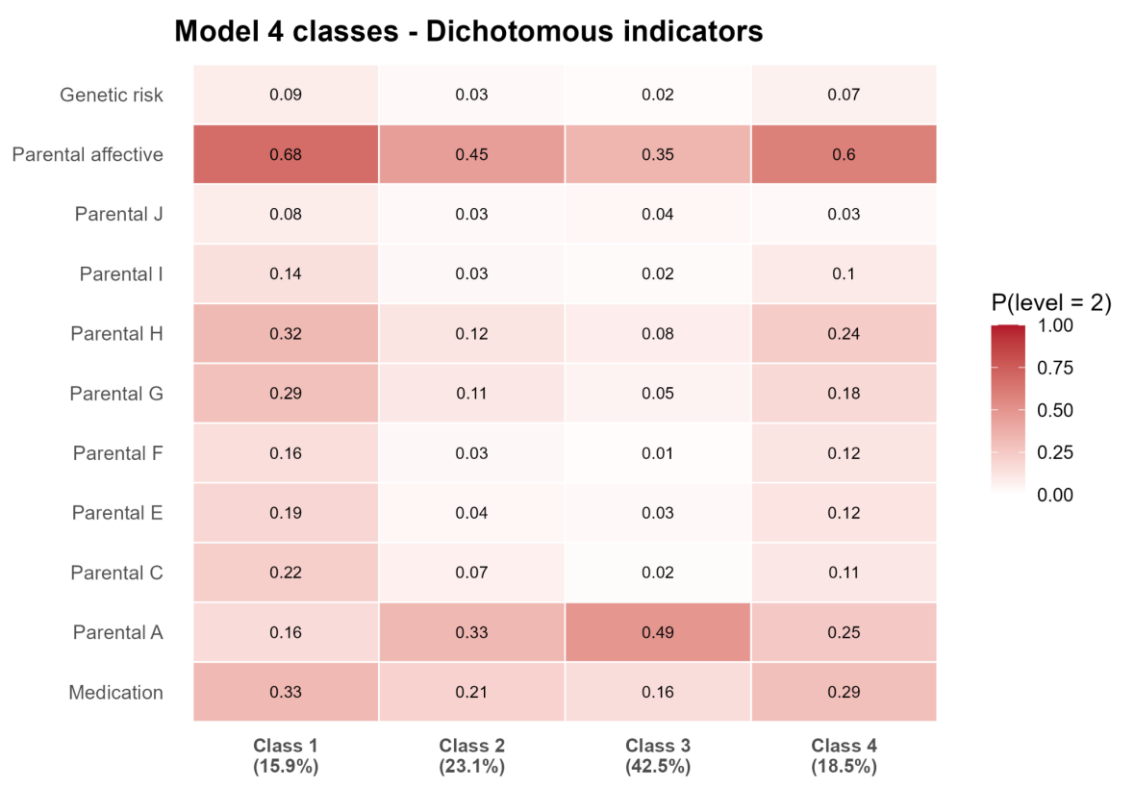


Tabella 10. Heatmap delle medie degli indicatori ordinali del modello a 4 classi



Grafico del modello a 4 classi degli indicatori continui

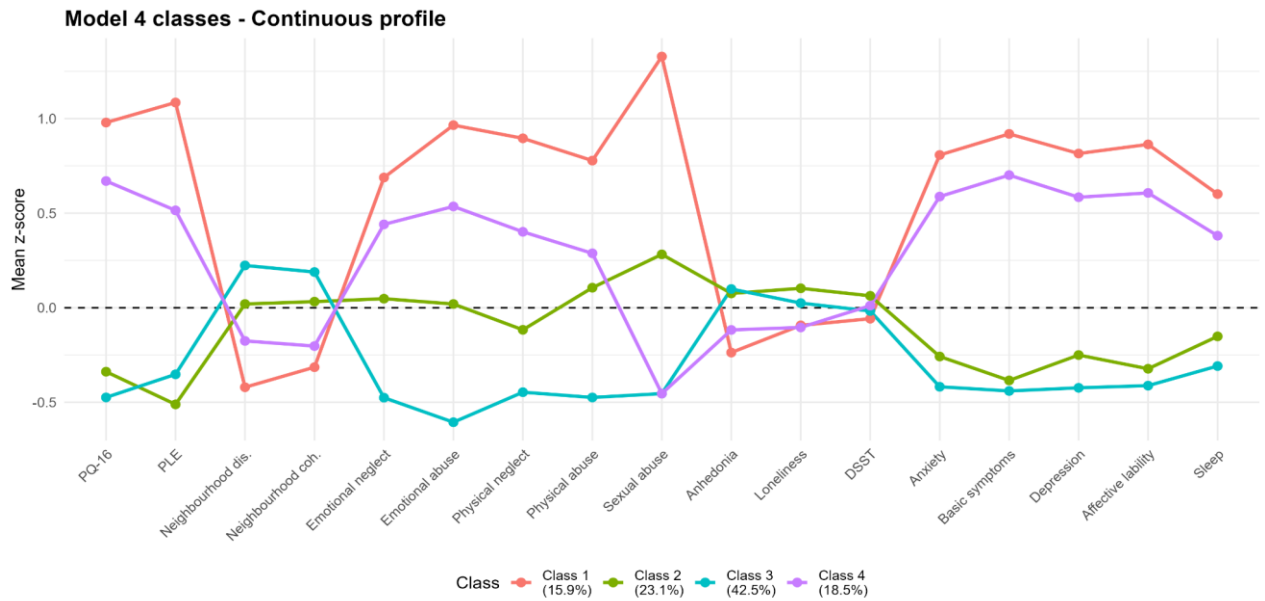


Grafico del modello a 4 classi degli indicatori dicotomici

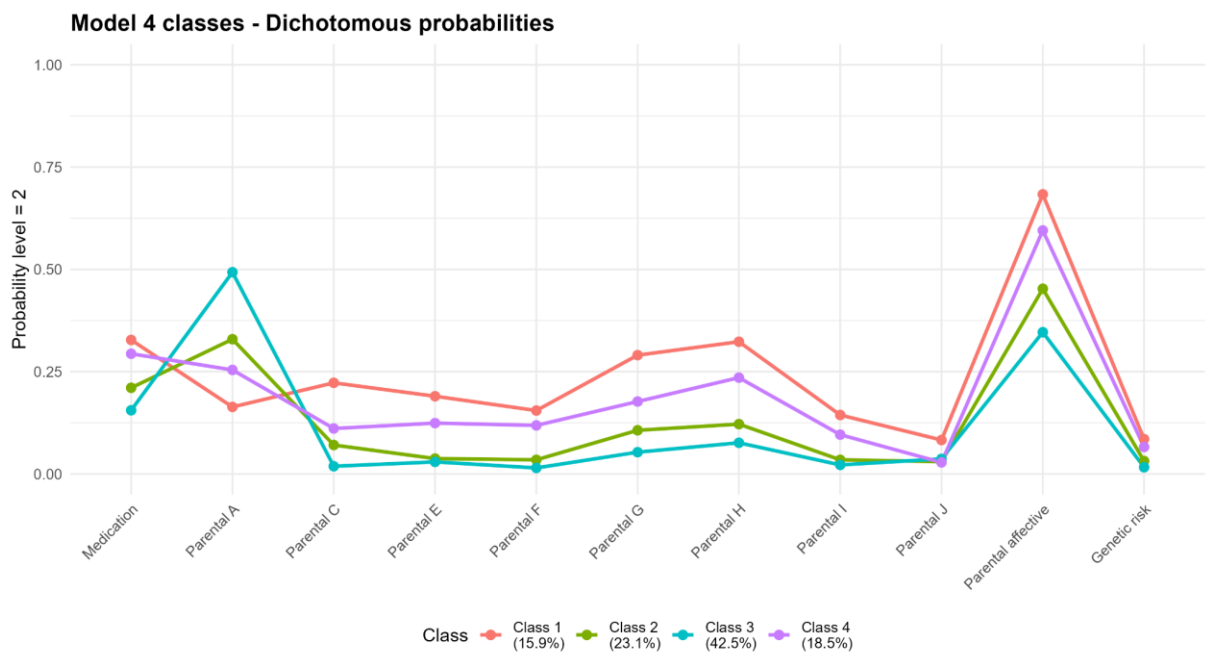
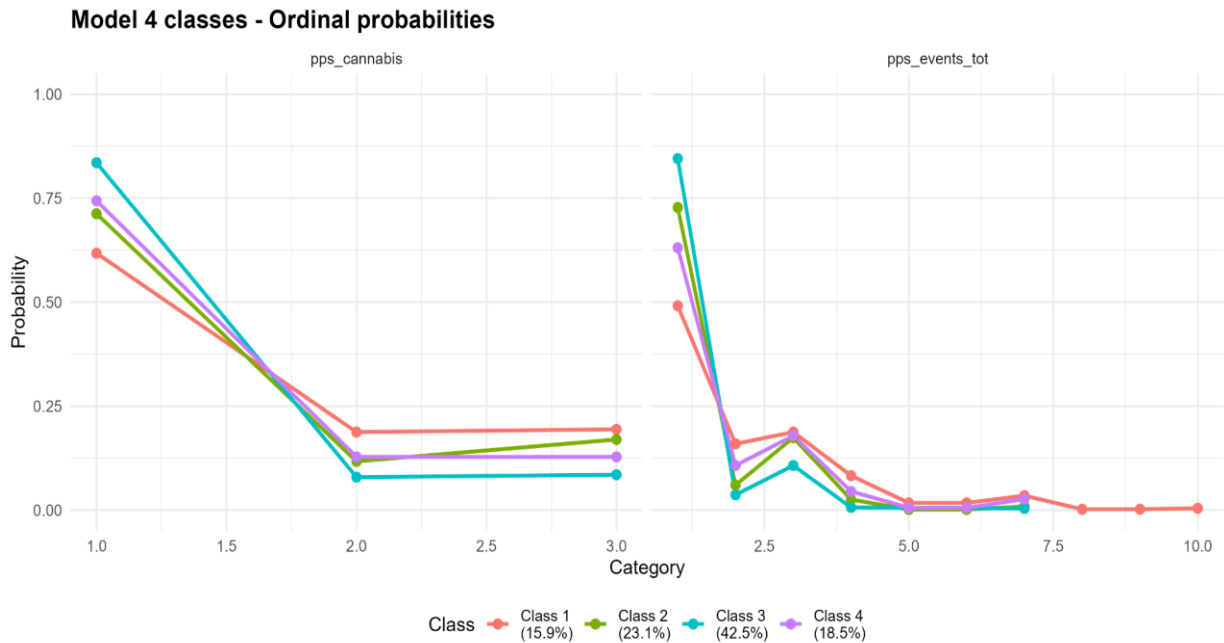


Grafico del modello a 4 classi degli indicatori ordinali



Soluzione a 5 classi

La soluzione a 5 classi rappresenta la più articolata, ha il BIC più basso e un entropy ancora elevata (.954), ma introduce due classi piccole, la classe 3 = 9.6% e la classe 5 = 8.6%. La distribuzione è: Classe 1 = 36.5%, Classe 2 = 22.3%, Classe 3 = 9.6%, Classe 4 = 23.1%, Classe 5 = 8.6%. La Classe 1 è il profilo resiliente più ampio a basso rischio su tutti gli indicatori. La Classe 3 presenta punteggi molto elevati su PQ-16, esperienze psicotiche, sintomi di base, ansia, depressione, labilità affettiva, sonno, trauma emotivo, fisico e sessuale, oltre a maggiore familiarità, rischio genetico, eventi stressanti e cannabis. La Classe 5 rappresenta una classe di vulnerabilità psicotica intermedia, ma con punteggi delle esperienze psicotiche e PQ-16 moderatamente elevati e con trauma sessuale relativamente alto. La Classe 4 sembra essere un profilo subclinico con trauma sessuale e rischio ambientale più alti della classe 1 a basso rischio. La Classe 2 è una vulnerabilità lieve, con sintomi moderati ma trauma relativamente basso. La soluzione a 5 classi è teoricamente sofisticata, anche se appare meno

parsimoniosa, difficile da interpretare clinicamente; presenta inoltre classi delle classi inferiori al 10% che potrebbero rendere il modello più instabile.

Tabella 11. Medie degli indicatori continui nel modello a 5 classi

Indicatore	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5
PQ-16	-0.53	0.27	1.40	-0.23	0.59
PLE	-0.51	0.41	1.65	-0.51	0.65
Neighbour hood dis.	0.20	0.04	-0.70	-0.00	-0.16
Neighbour hood coh.	0.16	0.03	-0.52	-0.02	-0.11
Emotional neglect	-0.41	-0.18	1.08	0.22	0.39
Emotional abuse	-0.56	-0.22	1.52	0.30	0.46
Physical neglect	-0.37	-0.24	1.57	0.06	0.29
Physical abuse	-0.47	-0.25	1.34	0.31	0.34
Sexual abuse	-0.45	-0.45	1.13	0.40	0.79
Anhedonia	0.05	0.05	-0.45	0.07	-0.04
Loneliness	0.04	-0.06	-0.21	0.08	0.00
DSST	-0.03	-0.02	-0.01	0.08	-0.05
Anxiety	-0.41	0.09	1.29	-0.10	0.35
Basic symptoms	-0.43	0.18	1.58	-0.29	0.37
Depression	-0.39	0.04	1.33	-0.09	0.29
Affective lability	-0.43	0.17	1.32	-0.20	0.45
Sleep	-0.31	0.03	0.99	-0.04	0.26

Tabella 12. Probabilità del livello 2 degli indicatori dicotomici nel modello a 5 classi

Indicatore dicotomico	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5
Medication	0.17	0.20	0.42	0.23	0.23
Parental A	0.47	0.44	0.10	0.27	0.23
Parental C	0.03	0.04	0.32	0.09	0.10
Parental E	0.04	0.06	0.29	0.06	0.07
Parental F	0.02	0.03	0.26	0.06	0.06
Parental G	0.07	0.07	0.44	0.15	0.13
Parental H	0.09	0.10	0.51	0.15	0.16
Parental I	0.03	0.03	0.24	0.05	0.04
Parental J	0.04	0.03	0.09	0.03	0.07
Parental affective	0.37	0.40	0.78	0.53	0.58
Genetic risk	0.02	0.03	0.17	0.04	0.01

Tabella 13. Distribuzione sintetica degli indicatori ordinali nel modello a 5 classi

Indicatore ordinale	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5
pps_events_tot	1=.847; 2=.037; 3=.106; >=4=.010	1=.745; 2=.073; 3=.142; >=4=.039	1=.327; 2=.153; 3=.244; >=4=.276	1=.688; 2=.077; 3=.187; >=4=.048	1=.664; 2=.146; 3=.142; >=4=.049
pps_canna_bis	1=.836; 2=.080; 3=.084	1=.803; 2=.091; 3=.106	1=.542; 2=.222; 3=.236	1=.689; 2=.133; 3=.178	1=.704; 2=.154; 3=.142

Interpretazione dei risultati

In tutte le soluzioni emerge in modo stabile un profilo ad alta vulnerabilità cumulativa psicotica, cioè che presenta valori elevati nei sintomi dello spettro psicotico, trauma, familiarità, rischio genetico, eventi stressanti, cannabis e che potrebbe costituire l'insieme dei partecipanti con il rischio più alto di sviluppare

un disturbo psicotico. Questa classe potrebbe rappresentare la popolazione degli individui con uno stato mentale a rischio (ARMS), in particolare ad altissimo rischio clinico di psicosi (CHR-P). Parallelamente, emerge in modo stabile un profilo resiliente che conserva un basso rischio di insorgenza della psicosi, dato che presenta valori decisamente inferiori alla media in tutti gli indicatori. Questa stabilità suggerisce che questi profili di alto e basso rischio possano rappresentare una configurazione latente autentica. La soluzione a 3 classi costituisce il miglior compromesso metodologico, risultando molto stabile e parsimoniosa. Difatti, questo modello mantiene alta e invariata entropy (.967), evita classi eccessivamente piccole, separa chiaramente la classe 3 ad alto rischio dalla classe 1 a basso rischio e consente di distinguere una forma intermedia senza perdere BIC, entropy o qualità delle classi. Non sono emersi sottogruppi e profili chiaramente distinti dal punto di vista qualitativo, ma principalmente dal punto di vista quantitativo, come si evidenzia in modo netto nella classe 3.

In sintesi, la soluzione a 2 classi mostra la polarizzazione base tra basso rischio e vulnerabilità, la soluzione a 3 classi introduce un profilo intermedio, che viene suddiviso in due profili dal modello a 4 classi. La soluzione a 5 classi frammenta ulteriormente le classi intermedie, distinguendo sottotipi più specifici, ma con minore parsimonia.

Capitolo 3 Discussione

3.1 Eterogeneità della vulnerabilità psicotica

L'analisi dei profili latenti mediante ha evidenziato che la struttura latente del campione è descrivibile principalmente lungo un continuum quantitativo di vulnerabilità psicopatologica piuttosto che attraverso profili clinici qualitativamente distinti. In tutte le soluzioni analizzate (2, 3, 4 e 5 classi) emerge

infatti una progressiva crescita del carico sintomatologico, della vulnerabilità ambientale e familiare e dell'esposizione ai principali fattori di rischio, suggerendo che la differenza tra le classi sia prevalentemente riconducibile all'accumulo di fattori predisponenti piuttosto che alla presenza di sindromi qualitativamente differenti. Questa osservazione appare coerente con il modello del continuum della psicosi proposto da van Os e collaboratori (2009; van Os & Linscott, 2012), secondo cui il rischio psicotico non costituirebbe una categoria clinica discreta, ma il risultato dell'interazione cumulativa tra la vulnerabilità biologica e la vulnerabilità genetica, che possono predisporre l'individuo ad avere esperienze psicotiche subcliniche, e gli stressor psicosociali, che possono rendere persistenti tali esperienze favorendo un esito negativo (Howes et al., 2017). Lo stato CHR potrebbe presentare una tale eterogeneità fenomenologica da rendere necessari degli studi in grado di identificare sottogruppi omogenei clinicamente significativi: l'individuazione di classi latenti consentirebbe inoltre di pianificare degli interventi specifici per i pazienti CHR (Stuble et al., 2024). Vi sono state alcune ricerche che hanno cercato di esplorare le differenze cliniche all'interno della popolazione CHR, con l'obiettivo di identificare potenziali sottogruppi con caratteristiche cliniche ed esiti funzionali diversi in gruppi a rischio clinico elevato (Bergé et al., 2024). In uno di questi studi condotto su un campione di partecipanti che ha raggruppato persone ad alto rischio clinico (CHR), persone con un primo episodio psicotico e persone con depressione sono emersi quattro sottogruppi distinti per alcune caratteristiche cliniche: (i) un sottogruppo con sintomi positivi, (ii) un sottogruppo con sintomi negativi, (iii) un sottogruppo con depressione e (iiii) un sottogruppo ad alto funzionamento (Dwyer et al., 2022).

Uno studio condotto da Ryan e collaboratori (2018), in cui è stata usata l'analisi dei cluster a classi latenti (LCCA) per identificare sottogruppi omogenei all'interno della popolazione CHR-P, ha evidenziato l'esistenza di tre e cinque profili clinici qualitativamente distinti. Valmaggia e collaboratori (2013) hanno

usato l'analisi dei cluster delle classi latenti (LCC) su soggetti con uno stato mentale a rischio (ARMS) valutato tramite la CAARMS. Sono stati ottenuti quattro profili clinici, in cui la classe più a rischio si è distinta dalle altre per alogia, avolizione, anedonia, isolamento sociale e funzionamento sociale compromesso. Questa analisi ha inoltre dimostrato che l'aggregazione dei sintomi può predire la prognosi meglio dei singoli sintomi (Valmaggia et al., 2013). Anche nello studio condotto da Healey e collaboratori (2018) emerge l'elemento dell'eterogeneità del gruppo clinico a rischio (CHR), nel quale sono stati individuati tre sottogruppi composti da diverse costellazioni di sintomi. La classe con il rischio più elevato di sviluppare la schizofrenia include sintomi negativi più elevati, maggiore compromissione cognitiva sociale e compromissione neurocognitiva. Nello studio di Carrion e collaboratori (2017) sono stati individuati dei sottogruppi CHR che differiscono per livelli di severità e di tassi di conversione alla psicosi. I risultati sostengono l'ipotesi che la gravità dei sintomi psicotici possa essere associata ad una persistenza e ad una compromissione della manifestazione sintomatologica di forma psicotica (Carrion et al., 2017). Altri studi si sono concentrati sulla variabilità delle prestazioni cognitive nei soggetti CHR, evidenziando un maggiore deficit cognitivo nel gruppo che presentava un peggior esito funzionale (Haining et al., 2022; Velthorst et al., 2019). Un'altra ricerca, invece, si è focalizzata sui fattori di rischio in grado di predire la transizione verso la psicosi, nei quali sono rientrati la storia familiare di psicosi, gli eventi di vita stressanti, i traumi infantili e il declino del funzionamento sociale (Cannon et al., 2016). In uno studio sulle traiettorie degli esiti longitudinali in un campione di persone ad alto rischio clinico (CHR) si sono distinti due profili clinici con caratteristiche e progressioni cliniche divergenti: il primo gruppo ha sperimentato un maggior numero di eventi stressanti e traumatici, una maggiore familiarità con la psicosi e un peggior declino funzionale (particolarmente accentuato per i sintomi positivi, sintomi depressivi e disturbo da abuso di sostanze); tuttavia, non vi erano differenze significative tra i due gruppi nel rischio di transizione verso la psicosi

(Bergé et al., 2024). Questo risultato sottolinea che gli individui CHR possono presentare una accentuata variabilità ed eterogeneità delle manifestazioni cliniche che possono includere sia sintomi specifici della psicosi che sintomi transdiagnostici e generali (Bergé et al., 2024). Una ricerca condotta da Michel e collaboratori (2025) per identificare sottogruppi latenti all'interno di una comunità svizzera della popolazione generale ha differenziato 3 classi, ciascuna delle quali riflette livelli diversi di gravità dei sintomi e dei profili di rischio. Uno studio condotto da Stuble e collaboratori (2024) ha aggiunto i sintomi di base tra i criteri per valutare lo stato CHR in una latent profile analysis: i risultati hanno dimostrato che i sintomi di base sono in grado di differenziare ottimamente i profili, oltre a confermare la presenza di sintomi positivi attenuati e di un carico sintomatologico generale più elevato nella classe più a rischio. Inoltre, come è stato riscontrato nel nostro studio, anche in questo caso un modello a tre classi rappresentava la soluzione con indici di fit migliori, distinguendo una classe intermedia caratterizzata principalmente da allucinazioni attenuate (Stuble et al., 2024). In una revisione effettuata da Fusar-Poli e collaboratori (2020) su un campione di soggetti ad alto rischio clinico di psicosi (CHR-P) molti indicatori di vulnerabilità ambientale, come l'uso di sostanze (in particolare alcol e cannabis), i disturbi d'ansia e depressivi in comorbilità, l'ideazione suicidaria e l'autolesionismo si sono confermati come fattori di rischio associati agli individui CHR-P. Inoltre, la gravità dei sintomi positivi, negativi e il basso funzionamento sono risultati associati al rischio maggiore di psicosi (Fusar-Poli et al., 2020).

Una ricerca che si avvicina particolarmente allo studio di tesi che è stato condotto è l'analisi dei profili latenti (LPA) effettuata dal gruppo di ricerca di Langer (2022) su un campione di adolescenti della popolazione generale, che ha adottato delle variabili multidimensionali, come le esperienze psicotiche (PEs), i sintomi psichiatrici (ad esempio depressione, disturbo da stress post-traumatico e comportamento suicidario) e i processi psicologici (soppressione emotiva,

rivalutazione cognitiva, senso di sconfitta). L'aggregazione di tali diverse dimensioni psicopatologiche nasce dal presupposto che la rilevanza delle esperienze psicotiche dipenda dalla loro comorbidità con altri domini non psicotici e transdiagnostici, come viene ipotizzato nel fenotipo esteso della psicosi (Van Os, Linscott, 2012). A differenza del nostro studio, questo progetto ha distinto quattro classi con altrettanti livelli di severità complessiva differenti. Inoltre, il gruppo maggiormente a rischio ha presentato punteggi più alti in tutti i sintomi psichiatrici, soprattutto nei livelli di depressione, di ideazione suicidaria e di soppressione delle emozioni (Langer et al., 2022).

L'associazione tra sintomi psicotici e fattori trasversali ambientali che potrebbero costituire dei fattori di rischio è stata analizzata nello studio di Pignon e collaboratori (2018) nella popolazione generale. In questa ricerca l'analisi delle classi latenti (LCA) ha prodotto quattro specifici modelli di sintomi psicotici: (i) una classe con i punteggi sotto soglia in tutti i sintomi psicotici; (ii) una classe con punteggi elevati in tutti i sintomi psicotici; due classi distinte caratterizzate rispettivamente da (iii) deliri e (iiii) allucinazioni (Pignon et al., 2018). La classe con la più alta prevalenza di sintomi psicotici ha mostrato gli indici più elevati di traumi, deprivazione sociale, status di migrante, disturbi da uso di sostanze e sintomi psichiatrici non psicotici come i disturbi depressivi (Pignon et al., 2018). Pertanto, sembra che all'aumentare della gravità dei sintomi psicotici possa aumentare parallelamente anche il livello di psicopatologia generale (Pignon et al., 2018). Un altro lavoro che può supportare i risultati riscontrati nel presente studio riguarda la ricerca di Wigman et al. (2017) sulle variazioni dimensionali e discrete del continuum psicotico in un campione della popolazione olandese. Lo studio ha mostrato delle differenze sia a livello di gravità che di differenze discrete nelle esperienze psicotiche subcliniche positive e negative, che sono state associate a un maggiore affettività negativa, soprattutto nei valori di ansia e depressione (Wigman et al., 2017). Lo studio longitudinale di Rammos e collaboratori (2022) ha messo in evidenza i fattori psico-ambientali che possono

condizionare l'incidenza e il decorso delle esperienze psicotiche nella popolazione generale di Singapore. La persistenza e la comparsa delle esperienze psicotiche è stata associata ad esperienze traumatiche infantili, abuso di sostanze e disturbi della sfera affettiva come ansia e depressione (Rammos et al., 2022). I risultati di questa ricerca non hanno riscontrato delle differenze significative tra i fattori di rischio nel determinare l'incidenza e la persistenza delle esperienze psicotiche; gli autori perciò ipotizzano che il livello di gravità dei fattori ambientali a cui si è esposti possa essere determinante nella transizione verso il disturbo psicotico conclamato (Rammos et al., 2022).

3.1.1 Fattori genetici e familiari implicati nel rischio psicotico

I risultati di questo studio suggeriscono che i fattori di vulnerabilità genetica e familiare possano parzialmente contribuire a differenziare i profili latenti identificati. Nella soluzione a 3 classi, il profilo più severo è caratterizzato da punteggi elevati nelle variabili associate alla vulnerabilità familiare e genetica, mentre il profilo resiliente risulta meno rappresentato da questi indicatori. In questo studio emerge inoltre che tali variabili non sono le uniche a concentrarsi nel profilo più severo e non sono sufficienti a differenziare i profili di rischio. Questo emerge anche nell'ambito degli studi sull'alto rischio familiare di psicosi, ovvero “familial high-risk for psychosis” (FHR-P), che costituisce una delle strategie più utilizzate per identificare persone ad alto rischio di psicosi (Fusar-Poli et al., 2021). Sembrerebbe infatti che questi elementi di rischio potrebbero non bastare da soli a determinare lo sviluppo di un disturbo psicotico (Shah et al., 2013). Negli studi su individui ad alto rischio familiare (FHR) emerge che la vulnerabilità genetica, come singolo fattore eziologico, possa predisporre gli individui ad un rischio maggiore di sviluppare un disturbo mentale rispetto alla popolazione generale, in particolare la psicosi rappresenta uno dei possibili esiti clinici (Shah et al., 2013). La psicosi può dipendere infatti da un insieme di

variabili di rischio precoci che includono fattori genetici e ambientali (in particolare l'ambiente di crescita, le avversità infantili, le complicazioni perinatali, esposizione a cannabis o altre sostanze) (Shah et al., 2013). Healy e collaboratori (2024), sulla base dei dati raccolti nel loro studio prospettico su tutta la popolazione finlandese nata tra il 1987 e il 1992, propongono che il rischio genetico per la psicosi non è limitato alla presenza di schizofrenia o di altri disturbi psicotici nella famiglia, ma può essere associato anche ad altre dimensioni psicopatologiche generali e transdiagnostiche. Il campione preso in esame includeva un gruppo di individui con familiarità per psicosi e un altro gruppo di figli con genitori che avevano avuto un ricovero ospedaliero per un qualsiasi disturbo mentale (Healy et al., 2024). Quest'ultimo gruppo è stato in grado di identificare il 20,6% di futuri casi di psicosi rispetto al 5,2% dei casi di familiarità psicotica, mentre il rischio assoluto di sviluppare una psicosi risultava nettamente maggiore nei soggetti con familiarità psicotica (Healy et al., 2024). Queste evidenze, così come ciò che è emerso in questo studio di tesi, sono in linea con i recenti modelli transdiagnostici del rischio psicotico e con il concetto di fenotipo psicotico esteso (Van Os et al., 2009). Diversi studi hanno dimostrato che i fattori ambientali possono interagire sinergicamente con una predisposizione genetica alla psicosi causando i sintomi psicotici (Van Os et al., 2008). Un'altra ricerca sostiene questa possibile spiegazione del rischio psicotico, analizzando il ruolo dell'anamnesi familiare in un campione di giovani ad alto rischio di psicosi (Georgopoulos et al., 2019). Dai risultati ottenuti non emerge una differenza significativa tra i soggetti ad alto rischio clinico (CHR) con familiarità psicotica (almeno uno dei due genitori con disturbo psicotico) e gli individui CHR senza familiarità (Georgopoulos et al., 2019). I due gruppi differivano invece per le esperienze traumatiche prima dei 16 anni, dato che il gruppo CHR con familiarità psicotiche ha riportato i punteggi più elevati in questo aspetto (Georgopoulos et al., 2019). Questo è coerente con la configurazione della classe 3 che nel nostro studio presenta un rischio clinico più elevato, la quale non è caratterizzata esclusivamente dalla familiarità psichiatrica,

ma anche dall'interazione tra vulnerabilità genetica, traumi infantili, eventi stressanti e sintomi psicologici, come viene suggerito dai modelli del continuum psicotico (Van Os et al., 2009; Howes et al, 2017). Secondo Georgopoulos e collaboratori (2019) questi risultati potrebbero essere spiegati dal modello proposto da Howes e collaboratori (2017), che spiega il ruolo e il legame tra geni, stress e dopamina; secondo gli autori, l'azione combinata e sinergica dei fattori genetici e ambientali può provocare un'alterazione del sistema dopaminergico, rendendolo suscettibile allo stress acuto così da favorire il rischio successivo di sviluppare la schizofrenia o altri disturbi psicotici (Howes et al., 2017). I fattori genetici potrebbero così predisporre l'individuo ad una maggiore sensibilità agli stress ambientali, mentre le esperienze traumatiche precoci favorirebbero alterazioni dei sistemi dopaminergici e glutammatergici coinvolti nella comparsa delle manifestazioni psicotiche (Howes e t al., 2017).

3.1.2 Il ruolo del trauma nella classe ad alto rischio clinico

Tra tutte le variabili considerate, le esperienze traumatiche infantili hanno rappresentato gli elementi maggiormente discriminanti nella formazione delle classi latenti. Nella soluzione a tre classi, il profilo caratterizzato dalla maggiore vulnerabilità psicotica ha mostrato i punteggi maggiori di trauma emotivo, fisico e sessuale, mentre il profilo resiliente ha mostrato livelli complessivamente inferiori. Nei profili intermedi il carico traumatico è stato meno marcato e evidente, sottolineandone un aumento di gravità che ha accompagnato l'aumento della vulnerabilità psicopatologica. Come è emerso anche nelle variabili genetiche e familiari, le esperienze traumatiche non agiscono in modo autonomo nella configurazione delle classi più severe, ma tendono a co-occorrere insieme alle altre variabili nella costituzione di una vulnerabilità multidimensionale e cumulativa di rischio psicotico. Tale risultato risulta pienamente coerente con una vasta letteratura che identifica le esperienze traumatiche infantili come uno

dei più robusti fattori di rischio per lo sviluppo dei sintomi psicotici (Bendall et al., 2013; Varese et al., 2012). Numerose revisioni sistematiche e meta-analisi hanno dimostrato infatti che l'esposizione a traumi durante l'infanzia aumenta significativamente il rischio di sviluppare esperienze psicotiche, stati mentali a rischio e disturbi psicotici conclamati (Varese et al., 2012; Gibson et al., 2016; Fusar-Poli et al., 2017). In particolare, dalla meta-analisi realizzata da Varese e collaboratori (2012) sul ruolo che i maltrattamenti infantili (ad esempio abuso sessuale, fisico, emotivo e negligenza/neglect) possono avere nel rischio psicotico è emerso che i traumi infantili aumentano di quasi 3 volte la probabilità di tale rischio. Inoltre, l'associazione tra gli eventi traumatici della vita e l'intero continuum della psicosi, nonché l'alto rischio clinico (CHR) e la psicosi subclinica, è supportata da numerosi studi (Elklit e Shevlin, 2010; Addington et al., 2013; Bechdolf et al., 2010; Arseneault et al., 2011; Mackie et al., 2011³, come citato in Gibson, Alloy, Ellman, 2016). Le avversità infantili possono essere correlate anche ad altri disturbi psichiatrici (Kessler et al., 2010; Green et al., 2010; Kessler et al., 1997⁴, come citato in Varese et al., 2012). I disturbi psichiatrici più fortemente associati agli eventi traumatici (ad esempio disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi da uso di sostanze e disturbo borderline di

³ Addington, J., & Tran, L. (2009). Using the brief core schema scales with individuals at clinical high risk of psychosis. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 37(2), 227-231;
 Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2011). Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *American journal of Psychiatry*, 168(1), 65-72;
 Bechdolf, A., Thompson, A., Nelson, B., Cotton, S., Simmons, M. B., Amminger, G. P., ... & Yung, A. R. (2010). Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(5), 377-384;
 Elklit, A., & Shevlin, M. (2011). Female sexual victimization predicts psychosis: a case-control study based on the Danish Registry System. *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1305-1310;
 Mackie, C. J., Castellanos-Ryan, N., & Conrod, P. J. (2011). Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. *Psychological medicine*, 41(1), 47-58.

⁴ Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, et al., Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys, *Br J Psychiatry*, 2010, vol. 197 (pg. 378-385);
 Kessler RC, Davis CG, Kendler KS., Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey, *Psychol Med*, 1997, vol. 27 (pg. 1101-1119);
 Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, et al., Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders, *Arch Gen Psychiatry*, 2010, vol. 67 (pg. 113-123)

personalità) si presentano in comorbidità con i disturbi psicotici (Buckley et al., 2009). Nella popolazione ad alto rischio clinico di psicosi (CHR), i tassi di conversione alla psicosi sono risultati maggiori negli individui con traumi passati (Addington et al., 2013), anche se secondo lo studio di Thompson e collaboratori (2014) solo l'abuso sessuale è stato associato a un rischio maggiore di conversione alla psicosi. Non è ancora chiaro quanto possa essere rilevante il tipo di trauma nell'insorgenza di un disturbo psicotico (Gibson, Alloy, Ellman, 2016). La meta-analisi di Varese e collaboratori (2012) non ha evidenziato differenze significative nelle tipologie di esperienze traumatiche, quantomeno nelle esperienze traumatiche infantili che vengono analizzate nella maggior parte degli studi (abuso sessuale, abuso fisico, abuso emotivo, negligenza), come è accaduto in questo studio di ricerca (Varese et al., 2012). Tuttavia lo studio di Bentall e collaboratori (2014) ha riscontrato un legame significativo tra alcuni traumi infantili e specifiche dimensioni sintomatologiche, in particolare l'abuso sessuale è risultato associato con le allucinazioni, mentre la negligenza è risultata associata con la paranoia.

Il ruolo preminente delle esperienze traumatiche osservato nel presente e in altri studi potrebbe essere interpretato alla luce del concetto di multifinalità e di equifinalità (Gibson, Alloy e Ellman, 2016). La multifinalità indica che un singolo fattore di rischio o predittore, come in questo caso gli eventi traumatici o stressanti, possa condurre a esiti clinici differenti (Fusar-Poli et al., 2014). Pertanto, gli individui che sono stati esposti allo stesso fattore di rischio potrebbero sviluppare differenti forme psicopatologiche (Fusar-Poli et al., 2014). L'equifinalità, invece, suggerisce che uno stesso esito clinico, ad esempio la psicosi, possa derivare da percorsi eziologici differenti (Gibson, Alloy, Ellman, 2016). Fisher et al. (2013) hanno evidenziato che l'esposizione precoce alla violenza domestica possa aumentare il rischio di sintomi psicotici successivi attraverso due vie principali: da un lato favorendo lo sviluppo di disturbi d'ansia, dall'altro contribuendo alla riduzione dell'autostima. Entrambe queste condizioni

possono poi aumentare la predisposizione alla comparsa di esperienze psicotiche all'inizio dell'adolescenza (Fisher et al., 2013).

Allo stesso modo, Kramer et al. (2014) hanno mostrato che aumenti momentanei dell'affettività negativa possono favorire incrementi temporanei della paranoia, che a loro volta possono contribuire allo sviluppo successivo di sintomi psicotici. Questo effetto sembra essere più marcato negli individui con una storia di eventi traumatici (Kramer et al., 2014). Anche il modello neurobiologico proposto da Howes e collaboratori (2017) descritto nel paragrafo precedente potrebbe spiegare i meccanismi sottostanti all'associazione tra esperienze traumatiche e sintomi psicotici. In questa prospettiva, il trauma non rappresenterebbe semplicemente un fattore di rischio aggiuntivo, ma un elemento capace di amplificare gli effetti della predisposizione biologica (Howes et al., 2017).

3.1.3 Il ruolo dei fattori socio-ambientali nel rischio psicotico

Nella differenziazione dei profili latenti un ulteriore ruolo rilevante è svolto anche dai fattori socio-ambientali. Nella classe 3 ad alto rischio le variabili “neighbourhood” presentano i valori più bassi e sfavorevoli con un punteggio pari a $z=-0.38$ per la disorganizzazione del quartiere e $z=-0.30$ per la coesione del quartiere. Viceversa, la classe 1 caratterizzata da un rischio cumulativo basso presenta valori superiori alla media in entrambe le dimensioni, rispettivamente 0.17 e 0.15; la classe 2 intermedia, invece, mostra valori prossimi alla media. Il sistema di scoring usato delinea come i punteggi più bassi nella disorganizzazione del quartiere corrispondano a condizioni di quartiere più svantaggiate, mentre i valori elevati corrispondono ad una migliore qualità di vita nel quartiere in cui si vive. Questo risultato è coerente con le ipotesi secondo cui urbanità, frammentazione sociale e isolamento sociale possano essere associati ad una maggiore esposizione a stress sociale e vulnerabilità psicotica (Dean & Murray, 2005; Van Os et al., 2010; Radua et al., 2018). Risulta opportuno

sottolineare che, a differenza degli indicatori traumatici e sintomatologici clinici, le variabili socio-ambientali presentano differenze meno marcate nelle tre classi. Questo indica che in questo studio le variabili socio-ambientali potrebbero avere un impatto rilevante ma minore rispetto alle variabili traumatiche e psicopatologiche di rischio.

Anche l'andamento dell'uso di cannabis risulta in linea con la differenziazione delle classi e con l'impatto più moderato e contenuto delle variabili socio-ambientali. La probabilità di appartenere alla categoria di uso attuale di cannabis è pari a circa 0,19 nella Classe 3, rispetto a 0,09 nella Classe 1 e 0,15 nella Classe 2, per la categoria di uso passato le probabilità sono rispettivamente circa 0,18, 0,08 e 0,11. Allo stesso modo, la probabilità di non usare cannabis è maggiore nella Classe 1 (circa 0,83) e diminuisce progressivamente nella Classe 2 (circa 0,73) e nella Classe 3 (circa 0,63). Questi risultati concordano con lo studio di Radua e collaboratori (2018), in cui è stato documentato che il consumo di cannabis potrebbe rientrare tra i fattori di rischio per la psicosi. In un altro studio è emersa un'associazione tra consumo di cannabis ed esperienze psicotiche, con evidenze di una relazione dose-risposta soprattutto per livelli di consumo più elevati (Marconi et al., 2016).

3.1.4 Il ruolo della sintomatologia clinica nel rischio psicotico

La sintomatologia costituisce una delle dimensioni più rilevanti e preminenti nel configurare e distinguere i gruppi di rischio nell'analisi dei profili latenti. La Classe 3 presenta valori marcatamente elevati in quasi tutte le principali dimensioni cliniche considerate: PQ-16 ($z = 0,93$), psychotic-like experiences ($z = 0,82$), basic symptoms ($z = 0,92$), ansia ($z = 0,85$), depressione ($z = 0,88$), labilità affettiva ($z = 0,87$) e disturbi del sonno ($z = 0,63$). Al contrario, le Classi 1 e 2 mostrano valori generalmente inferiori alla media in queste stesse dimensioni. Pertanto, in questa dimensione clinica la classe 3 presenta una

vulnerabilità clinica multidimensionale decisamente più netta rispetto alla classe 1 e 2, che risultano relativamente poco sintomatiche. In particolare, la classe 2 intermedia presenta specifici fattori di vulnerabilità, piuttosto che un incremento generalizzato della vulnerabilità psicotica: questa classe presenta valori leggermente sopra la media nelle dimensioni socio-ambientali (“neighbourhood_cohesion”=0.01, “neighbourhood_disorganization”=0.07), indicando una migliore coesione e organizzazione del quartiere, e nelle dimensioni traumatiche di abuso fisico e sessuale (rispettivamente $z=0.05$, $z=0.01$). Un aspetto interessante è l’andamento congiunto delle variabili “pq16_score” e “psychotic_like_experiences” dimostrato dalla presenza di valori più elevati e netti nella classe 3 (rispettivamente $z=0.93$, $z=0.82$) e di valori inferiori nella classe 1 e 2. Questo risultato è in linea con la funzione del PQ-16 come strumento di screening in grado di rilevare sintomi psicotici attenuati (Ising et al., 2012) e con l’ipotesi del continuum psicotico di Van Os, per il quale le esperienze psicotiche sono relativamente diffuse nella popolazione generale e possono assumere un grado di severità elevato in base alla loro persistenza e all’associazione con altre dimensioni psicopatologiche (Van Os et al., 2009). Anche i sintomi di base risultano fortemente discriminanti, dato che il punteggio della Classe 3 raggiunge $z = 0,92$, mentre è pari a $-0,28$ nella Classe 1 e $-0,41$ nella Classe 2. Come è emerso in questo studio di tesi, specifiche configurazioni di tali sintomi (ad esempio COGDIS) possono associarsi ad un rischio maggiore di transizione alla psicosi e possono fornire informazioni complementari ai tradizionali criteri UHR (Schultze-Lutter et al., 2014). Lo stesso andamento è correlato alle variabili ansia, depressione, labilità affettiva e disturbi del sonno, che presentano punteggi nettamente superiori nella Classe 3 rispetto alle altre due classi. La sintomatologia ansioso-depressiva è molto diffusa nelle popolazioni con uno stato mentale a rischio (ARMS), dato che in una meta-analisi di Solmi e collaboratori (2023) è emerso che circa il 78% degli individui ad altissimo rischio di psicosi (CHR-P) presenta almeno un disturbo non psicotico non concomitante, in particolare disturbi dell’umore, disturbi d’ansia e depressivi;

inoltre, ansia e problemi col sonno possono costituirsi come antecedenti transdiagnostici di diversi disturbi mentali, inclusi quelli psicotici (Uher et al., 2024).

Un andamento differente emerge invece per l'anedonia, che mostra valori prossimi allo zero o leggermente positivi nella Classe 1 ($z = 0,07$) e nella Classe 2 ($z = 0,13$), mentre sono lievemente inferiori alla media nella Classe 3 ($z = -0,25$). Pertanto, l'anedonia non sembra avere un ruolo importante nella differenziazione dei profili di rischio psicotico, nonostante questo sintomo, parallelamente agli altri sintomi negativi, possa essere molto frequente nella fase prodromica della psicosi (Piskulic et al., 2012).

3.2 Punti di forza dello studio

Uno dei punti di forza del presente studio risiede nella tipologia di analisi usata, ovvero un approccio person-centered che consente di individuare all'interno di un campione possibili sottogruppi e profili latenti in base a un determinato insieme di variabili (Spurk et al., 2020). L'analisi dei profili latenti presuppone che gli individui possano essere suddivisi sulla base di diversi livelli di probabilità nelle diverse configurazioni di elementi individuali e/o ambientali (Spurk et al., 2020). A differenza dei metodi di clustering tradizionali l'analisi dei profili latenti predice in forma probabilistica l'appartenenza al cluster o gruppo, trattando questo aspetto come una variabile non osservata (Spurk et al., 2020). Inoltre, l'approccio person-centered consente di integrare le variabili continue e categoriali (nominali o ordinali), potendo anche usare nel modello altre covariate o dati demografici per descrivere meglio il gruppo (Magidson & Vermunt, 2002). La Latent Profile Analysis è una tecnica molto produttiva nel caso in cui si cerca di analizzare un insieme di variabili (denominati "indicatori LPA") delle quali si vogliano conoscere gli effetti combinati all'interno di una popolazione (Zyphur, 2009). Le configurazioni che l'analisi dei profili latenti

può produrre sono principalmente due: (i) configurazioni qualitative, in cui all'interno di uno stesso profilo alcuni indicatori hanno punteggi al di sopra della media del campione e altri indicatori hanno punteggi al di sotto della media del campione e viceversa in un altro profilo; (ii) configurazioni quantitative, in cui all'interno di uno stesso profilo i punteggi degli indicatori sono tutti al di sopra o al di sotto della media del campione (Spurk et al., 2020). Nel presente studio le configurazioni isolate sono state prevalentemente di tipo quantitativo, dato che quasi tutti gli indicatori di ciascun profilo/cluster hanno seguito uno stesso andamento (alto, medio, basso) differenziandosi soprattutto per l'intensità e la gravità delle variabili.

Un altro possibile punto di forza del presente studio consiste nella multidimensionalità delle variabili o indicatori di profilo che sono state inserite nel modello. L'analisi, infatti, ha integrato fattori psicopatologici, ambientali, familiari, genetici e sociali offrendo una visione complessiva e multifattoriale del rischio psicotico. Questo approccio è in linea con le recenti ipotesi del continuum psicotico, del fenotipo psicotico esteso e del modello evolutivo della psicosi (Van Os et al., 2009; Van Os & Linscott, 2012; Howes & Murray, 2014). Come suggeriscono queste assunzioni teoriche, l'espressione del rischio psicotico potrebbe non essere determinata da un singolo fattore di rischio o dalla presenza isolata di fattori eziologici, demografici, psicopatologici e familiari, ma potrebbe essere meglio rappresentata dall'azione sinergica di vulnerabilità genetiche, ambientali, psicologiche e sociali (Van Os et al., 2009; Van Os & Linscott, 2012; Howes & Murray, 2014). Inoltre, queste variabili possono interagire in modo dinamico nel corso dello sviluppo, innescando progressivamente una serie di processi cognitivi e biologici che possono predisporre l'individuo al rischio psicotico (Howes & Murray, 2014). Queste considerazioni potrebbe spiegare l'eterogeneità clinica della psicosi lungo le diverse fasi della malattia e le diverse traiettorie evolutive del rischio clinico (Van Os et al., 2009; Van Os & Linscott, 2012; Yung et al., 2005; Howes & Murray, 2014).

L'analisi dei profili latenti è stata effettuata su un ampio campione della popolazione generale e questo potrebbe rappresentare un altro punto rilevante del nostro studio. Il modello del continuum della psicosi suggerisce che le esperienze psicotiche sono ampiamente distribuite e diffuse nelle popolazioni non cliniche durante lo sviluppo (Van Os et al., 2009), anche se la maggior parte di questi sintomi (75-90%) sono transitori e non evolvono in un disturbo psicotico (Van Os et al., 2009).

L'analisi condotta in questo studio ha integrato una serie di variabili di rischio multidimensionali che rispondono alle esigenze di implementare un modello di stadiazione clinica transdiagnostica nella salute mentale, in particolare nei giovani (Shah et al., 2020). Utilizzare un approccio transdiagnostico alla malattia mentale vuol dire ridefinire il concetto di disturbo mentale, considerando l'individuo come se fosse situato lungo un continuum multidimensionale e progressivo della malattia (Shah et al., 2020). Questo modello mira a differenziare le fasi cliniche della malattia per poter intervenire precocemente, oltre che per adottare degli interventi mirati e adeguati in base alla stadio del disturbo (Fava & Kellner, 1993, Shah et al., 2020).

3.3 Limiti dello studio

Tra i limiti dello studio si può constatare la mancanza del follow-up che non consente di valutare prospetticamente la vulnerabilità effettiva degli individui della classe ad alto rischio clinico, nonché della classe resiliente e intermedia. La ricerca sugli stati mentali a rischio (ARMS) si sta orientando verso analisi che siano in grado di predire con efficacia l'esordio della psicosi in coloro che sono identificati come soggetti ad alto rischio (Fusar-Poli et al., 2020). Il follow-up è altresì importante perché può consentire di limitare l'impatto dei falsi positivi che soddisfano i criteri UHR, ma che in realtà non si rivelano essere a rischio di un disturbo psicotico (Yung et al. 2010). La preoccupazione maggiore in questi casi

è che gli individui ad alto rischio clinico (CHR) possano essere etichettati come appartenenti allo spettro psicotico e che possano essere stigmatizzati nei diversi contesti di cura (Fusar-Poli et al., 2020).

Un secondo limite, che può anche essere associato all'assenza del follow-up, è l'utilizzo di un disegno trasversale di ricerca che non consente di determinare l'evoluzione temporale delle associazioni osservate e di seguire longitudinalmente i soggetti. Per comprendere meglio lo sviluppo della schizofrenia e ottimizzare i trattamenti preventivi per la popolazione ad altissimo rischio clinico (UHR) è necessario usare dei modelli predittivi che possano includere anche dei biomarcatori (Addington & Heinssen, 2012). Nel presente studio non è stato possibile stabilire la stabilità e i percorsi evolutivi dei profili emersi in momenti differenti nel corso del tempo. L'analisi dei profili latenti, infatti, consente di identificare sottogruppi omogenei che condividono determinate caratteristiche in un dato momento, ma non è in grado di dimostrare le probabilità di transizione tra le classi, come è possibile fare ad esempio nella "Latent Transition Analysis" (Nylund-Gibson et al., 2023).

Un altro limite riguarda gli strumenti di misurazione che sono stati adoperati nello studio, ovvero gli strumenti di auto-valutazione o "self-report". Uno dei problemi principali relativi all'utilizzo di self-report risiede nella tendenza dei partecipanti a mantenere una coerenza interna tra le proprie risposte (Podsakoff et al., 2003). Pertanto, un individuo che si percepisce vulnerabile psicologicamente potrebbe riportare punteggi elevati in numerose dimensioni e scale (esperienze psicotiche, ansia, depressione, traumi, solitudine, anedonia, predisposizione genetica, ecc.), viceversa chi crede di sentirsi "sano" potrebbe riportare punteggi inferiori nella maggior parte delle scale (Podsakoff et al., 2003). Un altro bias legato a questo aspetto è l'"implicit theories", cioè un meccanismo psicologico attraverso il quale i partecipanti possono creare dei collegamenti tra certe caratteristiche e comportamenti sulla base delle proprie credenze implicite (Podsakoff et al., 2003). Altri possibili effetti indesiderati

delle misurazioni self-report sono la desiderabilità sociale, lo stato d'animo momentaneo in cui si compila il questionario, la tendenza all'affettività negativa o positiva e l'utilizzo di uno stesso formato di risposta (Podsakoff et al., 2003).

3.4 Direzioni future della ricerca sugli stati mentali a rischio

La direzione futura della ricerca nel campo degli stati mentali a rischio dovrebbe riflettere le esigenze di una buona parte della popolazione, ovvero i giovani (che rappresentano il 41% dell'attuale popolazione mondiale), che sono a rischio di sviluppare disturbi mentali in grado di minare la realizzazione del loro potenziale e di ridurre o compromettere la qualità della loro vita (United Nations, 2019; McGorry, 2019; Millan et al., 2016). Per offrire un supporto adeguato in questa fase di vita delicata risulta fondamentale integrare le attività di prevenzione con il modello di stadiazione clinica che fornisce un'analisi approfondita dei meccanismi neurologici, biologici ed evolutivi sottostanti alla psicosi, con la speranza che tali modelli possano confermare la propria attendibilità anche per altri disturbi mentali come i disturbi bipolari, i disturbi depressivi e i disturbi d'ansia (Fusar-Poli et al., 2017; Millan et al., 2016). Le analisi di tipo person-centered potrebbero agevolare la ricerca sugli stati mentali a rischio, potendo offrire dati più dettagliati, corposi e fini (Morin et al., 2016; Collins & Lanza, 2013). Grazie a questo tipo di analisi è possibile studiare un campione numeroso in uno o più momenti temporali e classificare gli individui simili in sottopopolazioni uniche sulla base di modelli complessi che emergono dalle numerose variabili inserite nell'analisi (Howard & Hoffman, 2018). Un altro tipo di approccio che sta suscitando particolare interesse è l'approccio personalizzato o specifico per la persona, che impone di considerare l'individuo come un sistema complesso e integrato (Howard & Hoffman, 2018; Boswell, Anderson e Barlow, 2014). Le analisi individuali potrebbero essere applicate nelle situazioni ad alto rischio in cui è necessario modellare il soggetto specifico (Beltz et al.,

2016; Wright et al., 2016). Ad esempio, Wright e collaboratori (2016) hanno adottato l'approccio personalizzato in modo efficace per analizzare le strutture psicologiche peculiari di alcuni pazienti che soffrivano di disturbo borderline di personalità. Pertanto, utilizzare questo approccio per una ricerca vorrebbe dire adottare una prospettiva olistica-interazionista che tenga conto della storia di un individuo, del suo patrimonio genetico, dei fattori di rischio e protettivi ambientali che agiscono sinergicamente come un sistema unico (Howard & Hoffman, 2018; Sterba & Bauer, 2010). Gli approcci person-centered possono rappresentare inoltre un giusto compromesso tra gli approcci nomotetici (leggi generali valide per la popolazione) e idiografico (analisi del singolo individuo) (Woo et al., 2023).

Oltre a ciò, in linea con la prospettiva proposte da McGorry e collaboratori (2018), la ricerca futura dovrebbe integrare approcci longitudinali e modelli dinamici capaci di descrivere l'evoluzione dei profili nel tempo. Il rischio psicopatologico non dovrebbe essere considerato come una caratteristica fissa dell'individuo, ma come un processo dinamico derivante dall'interazione continua tra molteplici variabili nel corso del tempo (McGorry et al., 2018). L'obiettivo non consisterebbe soltanto nell'identificare coloro che sono a rischio, ma comprendere anche come il rischio si evolve, quali traiettorie seguono i diversi profili e quali cambiamenti possano costituire dei segnali precoci di progressione verso gli stadi clinici più gravi (McGorry et al., 2018). I risultati del presente studio supportano l'idea che il rischio psicopatologico non costituisca una condizione uniforme, ma si distribuisca lungo differenti profili di vulnerabilità. Seguendo il modello di clinical staging (McGorry et al., 2006; Cross et al., 2014) e con le più recenti prospettive della precision psychiatry (Fusar-Poli et al., 2020), tali evidenze suggeriscono che gli interventi preventivi dovrebbero essere personalizzati non solo in funzione dello stadio evolutivo della malattia, ma anche della configurazione individuale dei fattori di rischio e delle strategie proporzionate ai bisogni del singolo (Fusar-Poli et al., 2020).

Un altro punto importante che la ricerca sugli stati mentali a rischio dovrebbe promuovere è l'implementazione delle tecnologie digitali, come gli strumenti di screening online, che possano facilitare l'individuazione dei soggetti vulnerabili e, inoltre, ottimizzare l'efficienza dei servizi sanitari e l'accesso alle cure (McGorry et al., 2022). Difatti, la prevenzione dovrebbe essere orientata a ridurre l'incidenza, la prevalenza e la ricorrenza dei disturbi mentali, la durata dei sintomi e della condizione di rischio per una malattia mentale, oltre che a diminuire l'impatto del disturbo sulla persona colpita e sul suo ambiente sociale di riferimento (US Institute of Medicine, 1994).

L'efficacia della prevenzione passa anche attraverso la comunità e le misure di sensibilizzazione che possano favorire la consapevolezza dei disturbi mentali all'interno della società (US Institute of Medicine, 1994; McGorry et al., 2022). Informare la società sulla natura delle malattie mentali, sui principali fattori di rischio, sui segnali precoci e sulle attività di prevenzione potrebbe incentivare il riconoscimento precoce delle difficoltà psicologiche e l'accesso preventivo alle cure (McGorry et al., 2022). Recentemente, molti Paesi hanno deciso di attuare delle campagne di sensibilizzazione con l'obiettivo di combattere lo stigma, promuovere il benessere mentale e la richiesta di aiuto nelle fasi iniziali del disagio psicologico (McGorry et al., 2022). In particolare, gli istituti scolastici e universitari rappresentano dei contesti privilegiati per la promozione della salute mentale e del benessere psicologico dei giovani (McGorry et al., 2022). Difatti, la scuola e l'università costituiscono i luoghi ideali nei quali si possa aumentare la consapevolezza sui disturbi mentali, fornire a studenti e docenti le competenze necessarie per riconoscere precocemente i segnali di disagio psicologico e favorire l'accesso agli interventi primari di supporto e assistenza (McGorry et al., 2022). In quest'ottica, le istituzioni educative dovrebbero essere considerate delle vere e proprie comunità di riferimento, capaci di raggiungere una quota significativa della popolazione giovanile (McGorry et al., 2022). Integrando programmi di prevenzione, strumenti di screening, interventi psicoeducativi e

servizi di assistenza psicologica, tali contesti possono costituire il primo livello di un sistema di cura integrato, in costante collegamento con i servizi specialistici territoriali e con le nuove piattaforme digitali dedicate alla salute mentale (McGorry et al., 2022).

Un aspetto critico di queste strategie di prevenzione potrebbe essere rappresentato dal rischio di favorire processi di etichettamento, medicalizzazione dell'angoscia adolescenziale e conseguente esposizione al sovratrattamento (McGorry et al. 2022). Tuttavia, i più recenti modelli di intervento precoce propongono un approccio differente centrato sui bisogni della persona, in cui il trattamento viene modulato secondo il principio della stadiazione clinica, che prevede l'uso di interventi proporzionati al rapporto di rischio-beneficio (McGorry et al., 2022). Identificando i diversi profili all'interno della popolazione ad alto rischio clinico CHR, si può contribuire alla comprensione della loro eterogeneità e fornire agli operatori sanitari informazioni rilevanti sulle traiettorie cliniche che possono svilupparsi nel tempo su cui prestare maggiore attenzione e supporto specializzato (Bergé et al., 2024).

3.5 Conclusioni

Il presente studio di tesi si è proposto di indagare l'eterogeneità della vulnerabilità psicotica in un campione giovanile adottando un approccio centrato sulla persona e inserendo una serie di variabili multidimensionali relative alla sintomatologia psicotica e ai fattori di rischio dei disturbi psicotici. Nel complesso i risultati mostrano la presenza di configurazioni stabili della vulnerabilità che tendono ad essere organizzate lungo differenti livelli di gravità, in particolare nella classe 3 ciò emerge in modo chiaro e stabile. La soluzione a tre classi ha rappresentato infatti il miglior compromesso tra qualità statistica, parsimonia e interpretabilità clinica, consentendo di distinguere un profilo a basso rischio, un profilo a vulnerabilità intermedia e un profilo a vulnerabilità

complessiva più elevata. Questi risultati appaiono coerenti con una concezione dimensionale della vulnerabilità psicotica (Van Os, Reininghaus, 2016). Difatti, le esperienze riconducibili allo spettro psicotico potrebbero non collocarsi necessariamente all'interno di categorie diagnostiche separate, ma potrebbero inserirsi in configurazioni più complesse nelle quali la sintomatologia psicotica, i fattori di vulnerabilità individuale e ambientale si integrano con gradienti variabili e qualitativamente differenti. Sarebbe stato interessante riscontrare una differenza qualitativa tra i profili latenti nel presente studio, anche se l'assenza di variabili maggiormente transdiagnostiche e meno specificatamente psicotiche potrebbe aver avuto un impatto in questo senso. Parallelamente, l'inserimento di variabili relative ai processi psicologici (ad esempio soppressione emotiva, senso di sconfitta o intrappolamento, l'ideazione suicidaria, ecc.), come è accaduto nella ricerca di Langer e colleghi (2022), avrebbe potuto ottimizzare la dimensione qualitativa delle classi latenti. Ciononostante, i risultati di questo studio potrebbero indicare che nessun singolo fattore o variabile appare sufficiente a descrivere la complessità del rischio, quanto piuttosto la co-occorrenza di molteplici dimensioni a caratterizzare i profili di maggiore vulnerabilità (Van Os, Reininghaus, 2016). In particolare, le esperienze traumatiche infantili, la familiarità psicotica e gli altri fattori socio-ambientali di rischio assumono maggiore rilevanza e impatto soprattutto all'interno di una configurazione complessiva di rischio psicotico (Varese et al., 2012; Radua et al., 2018; Oliver et al., 2020).

L'eterogeneità del campione preso in esame, rappresentata dall'identificazione dei 3 profili ottenuti, potrebbe essere indicativa dell'utilità degli strumenti di screening (cartacei o online) capaci di integrare informazioni relative alla presenza di esperienze psicotiche attenuate, esperienze traumatiche, rischi genetici, esposizione familiare alla psicosi e rischi ambientali. Tuttavia, i risultati di questo studio dovrebbero essere interpretati alla luce della natura esplorativa e trasversale delle analisi effettuate. I profili individuati non consentono infatti di

stabilire relazioni causali tra i fattori considerati né di analizzare quali individui svilupperanno successivamente un disturbo psicotico. In questa prospettiva sarebbe stato rilevante verificare longitudinalmente la stabilità dei profili emersi e valutare l'eventuale associazione con successive traiettorie psicopatologiche e con l'accesso ai servizi di salute mentale.

In conclusione, il presente lavoro sostiene l'importanza di considerare la vulnerabilità psicotica come un fenomeno complesso e multidimensionale che necessita di sempre maggiori attenzioni dal punto di vista clinico e sociale, dato l'impatto negativo e debilitante che può avere sulla popolazione, soprattutto quella giovanile (McGrath et al., 2004; McGrath et al., 2008). Sviluppare interventi precoci sempre più validi, sensibili e organizzati su più livelli, nei quali implementare le strategie di screening, potrebbe contribuire a definire in modo accurato il grado e il tipo di rischio presente nelle singole persone, nonché a poterle offrire una cura personalizzata ed efficace.

Bibliografia

Addington J, Heinssen R. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:269-89. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143146. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22224837.

Addington, J., Stowkowy, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., ... & Cannon, T. D. (2013). Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 7(3), 300-305.

Allardyce, J., Gaebel, W., Zielasek, J., & Van Os, J. (2007). Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 863-867.

Amminger G , Schaefer M , Papageorgiou K et al . Gli acidi grassi Omega-3 riducono il rischio di transizione precoce alla psicosi in individui ad altissimo rischio: uno studio di trattamento randomizzato in doppio cieco controllato con placebo . Schizophr Bull 2007 ; 33 : 418 – 9 .

Andreasen, N. C., Carpenter Jr, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441-449.

Anna R. Van Meter, Coty Burke, Eric A. Youngstrom, Gianni L. Faedda, Christoph U. Correll. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Volume 55, Issue 7. 2016. Pages 543-555. ISSN 0890-8567. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.017>.

Arthur T. Ryan, Jean Addington, Carrie E. Bearden, Kristin S. Cadenhead, Barbara A. Cornblatt, Daniel H. Mathalon, Thomas H. McGlashan, Diana O. Perkins, Larry J. Seidman, Ming T. Tsuang, Scott W. Woods, Tyrone D. Cannon, Elaine F. Walker, Latent class cluster analysis of symptom ratings identifies distinct subgroups within the clinical high risk for psychosis syndrome, *Schizophrenia Research*, Volume 197, 2018, Pages 522-530,

Barch DM, Burgess GC, Harms MP, Petersen SE, Schlaggar BL, Corbetta M, Glasser MF, Curtiss S, Dixit S, Feldt C, Nolan D, Bryant E, Hartley T, Footer O, Bjork JM, Poldrack R, Smith S, Johansen-Berg H, Snyder AZ, Van Essen DC; WU-Minn HCP Consortium. Function in the human connectome: task-fMRI and individual differences in behavior. *Neuroimage*. 2013 Oct 15;80:169-89. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.033. Epub 2013 May 16. PMID: 23684877; PMCID: PMC4011498.

Beltz A. M., Wright A. G., Sprague B. N., Molenaar P. C. (2016). Bridging the nomothetic and idiographic approaches to the analysis of clinical data. *Assessment*, 23(4), 447–458.

Bendall, S., Alvarez-Jimenez, M., Nelson, B., & McGorry, P. (2013). Childhood trauma and psychosis: new perspectives on aetiology and treatment. *Early intervention in psychiatry*, 7(1).

Bentall, R. P., de Sousa, P., Varese, F., Wickham, S., Sitko, K., Haarmans, M., & Read, J. (2014). From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49(7), 1011-1022.

Bergé D, Carter CS, Smucny J. Identification of distinct clinical profiles and trajectories in individuals at high risk of developing psychosis: A latent profile analysis of the north American prodrome longitudinal study consortium-3 dataset. *Early Interv Psychiatry*. 2024 Sep;18(9):739-749. doi: 10.1111/eip.13514. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38351643; PMCID: PMC11323210.

Berger G , Dell'Olio M , Amminger P et al . Neuroprotezione nei disturbi psicotici emergenti . *Early Int Psychiatry* 2007 ; 1 : 114 – 27 .

Biedermann F, Fleischhacker WW. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr*. 2016 Aug;21(4):349-54. doi: 10.1017/S1092852916000316. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27418328.

Boswell J. F., Anderson L. M., Barlow D. H. (2014). An idiographic analysis of change processes in the unified transdiagnostic treatment of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82(6), 1060–1071.

Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 383-402.

Calabrese J, Al Khalili Y. Psychosis. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 31536188.

Campo-Arias, A., Caballero-Domínguez, C. C., Dorazilová, A., & Rodriguez, M. (2024). Confiabilidad Prueba-Reprueba del Cuestionario de Síntomas Prodrómicos (PQ-16) en Adolescentes Escolarizados en Santa Marta, Colombia, 2022 [test-retest reliability of the prodromal symptoms questionnaire (PQ-16) in school adolescents in Santa Marta, Colombia, 2022]. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Ahead of Print.

Cannon TD , Cadenhead K , Cornblatt B et al . Previsione della psicosi nei giovani ad alto rischio clinico: uno studio longitudinale multicentrico in Nord America . *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 : 28 – 37 .

Cantor-Graae, E, Selten, JP (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* 162, 12–24.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Stime di ereditarietà per i disturbi psicotici: la serie di psicosi dei gemelli Maudsley. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 febbraio; 56 (2):162-8

Chen, F., Wang, L., Wang, J., Heeramun-Aubeeluck, A., Yuan, J., & Zhao, X. (2016). Applicability of the Chinese version of the 16-item prodromal questionnaire (CPQ-16) for identifying attenuated psychosis syndrome in a college population. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(4), 308–315.

Collins, L. M., & Lanza, S. T. (2010). Latent Class and Latent Transition Analysis. Wiley.

Collins L. M., Lanza S. T. (2013). Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences. Hoboken, NJ: John Wiley.

Cornblatt B , Lencz T , Obuchowski M . Il prodromo della schizofrenia: trattamento e prospettive ad alto rischio . Schizophr Res 2002 ; 54 : 177 – 86 .

Correll CU, Olvet DM, Auther AM, Hauser M, Kishimoto T, Carrión RE, Snyder S, Cornblatt BA. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. Bipolar Disord 2014; 16: 505–522. © 2014 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Cross SP, Hermens DF, Scott EM, Ottavio A, McGorry PD, Hickie IB. A clinical staging model for early intervention youth mental health services. Psychiatr Serv. 2014 Jul;65(7):939-43. doi: 10.1176/appi.ps.201300221. PMID: 24828746.

Daniel Spurk, Andreas Hirschi, Mo Wang, Domingo Valero, Simone Kauffeld, Latent profile analysis: A review and “how to” guide of its application within vocational behavior research, Journal of Vocational Behavior, Volume 120, 2020, 103445, ISSN 0001-8791.

de Jong, Y., Mulder, C. L., Boon, A. E., Deen, M., van't Hof, M., & van der Gaag, M. (2018). Screening for psychosis risk among adolescents in child and adolescent mental health services: A description of the first step with the 16-item version of the prodromal questionnaire (PQ-16). Early Intervention in Psychiatry, 12(4), 669–676.

de Jong, Y., Mulder, C. L., Boon, A., Coenders, E., & van der Gaag, M. (2020). Cross validation of the prodromal questionnaire 16-item version in an adolescent help-seeking population. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1, sgaa033.

Dean K, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*. (2005) 7:69–80.

Filippo Varese, Feikje Smeets, Marjan Drukker, Ritsaert Lieveke, Tineke Lataster, Wolfgang Viechtbauer, John Read, Jim van Os, Richard P. Bentall, Childhood Adversities Aumentare il rischio di psicosi: una meta-analisi del controllo del paziente, studi di coorte prospettici e trasversali, *Schizophrenia Bulletin* , volume 38, numero 4, 18 giugno 2012, Pagine 661–671,

Fisher, H. L., Schreier, A., Zammit, S., Maughan, B., Munafò, M. R., Lewis, G., & Wolke, D. (2013). Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 1045-1055.

Frauke Schultze-Lutter, Joachim Klosterkötter, Stephan Ruhrmann, Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms, *Schizophrenia Research*, Volume 154, Issues 1–3, 2014, Pages 100-106, ISSN 0920-9964

Fusar-Poli P , Rocchetti M , Sardella A et al. Disturbo, non solo stato di rischio: meta-analisi del funzionamento e della qualità della vita in persone ad alto rischio di psicosi . *Br J Psychiatry* 2015 ; 207 : 198 - 206 .

Fusar-Poli P , Salazar de Pablo G , Correll CU, et al. Prevenzione della psicosi : progressi nella diagnosi, nella prognosi e nell'intervento . *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):755–765. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4779

Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):107-20. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269. PMID: 23165428; PMCID: PMC4356506.

Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, Berk M, Patel V, Ioannidis JPA. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry*. 2021 Jun;20(2):200-221. doi: 10.1002/wps.20869. PMID: 34002494; PMCID: PMC8129854.

Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D, Steyerberg EW. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry*. (2018) 75:1289–97. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2530

Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017; 16: 251-65.

Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, Bonoldi I, Reilly T, et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry*. (2017) 74:493–500. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0284

Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G, Oliver D, Davies C, Stahl D, et al. Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent National Health Service Trust. *Schizophr Bull*. (2018). doi: 10.1093/schbul/sby070. [Epub ahead of print].

Fusar-Poli P., Cappucciati M., Borgwardt S., Woods S.W., Addington J., Nelson B., Nieman D.H., Stahl D.R., Rutigliano G., Riecher-Rössler A., Simon A.E., Mizuno M., Lee T.Y., Kwon J.S., Lam M.M.L., Perez J., Keri S., Amminger P., Metzler S., Kawohl W., Rössler W., Lee J., Labad J., Ziermans T., An S.K., Liu C.-C., Woodberry K.A., Braham A., Corcoran C., McGorry P., Yung A.R., McGuire P.K. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*. (2016);73:113–120. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2324.

Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdorf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... & Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA psychiatry*, 70(1), 107-120.

Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., ... McGuire, P. (2017). Decostruire la vulnerabilità alla psicosi: meta-analisi dei fattori di rischio ambientali per la psicosi in soggetti ad altissimo rischio. *European Psychiatry*, 40, 65–75. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.09.003

Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P., & Van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological medicine*, 44(1), 17-24.

Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.

Georgopoulos G, Stowkowy J, Liu L, et al. The role of a family history of psychosis for youth at clinical high risk of psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2019;13:251–256. <https://doi.org/10.1111/eip.12471>

Gross, G. (1989). The ‘basic’ symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 21-25.

Hafeman, D. M., Merranko, J., Axelson, D., Goldstein, B. I., Goldstein, T., Monk, K., ... & Birmaher, B. (2016). Toward the definition of a bipolar prodrome: dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths. *American Journal of Psychiatry*, 173(7), 695-704.

Hanssen, M, Krabbendam, L, Vollema, M, Delespaul, P, Van Os, J (2006). Evidence for instrument and family-specific variation of subclinical psychosis dimensions in the general population. *Journal of Abnormal Psychology* 115, 5–14.

Haslam N, McGrath MJ, Viechtbauer W & Kuppens P Dimensions over categories: A meta-analysis of taxometric research. *Psychol. Med.* 50, 1418–1432 (2020).

Healey KM, Penn DL, Perkins D, Woods SW, Keefe RSE, Addington J. Latent Profile Analysis and Conversion to Psychosis: Characterizing Subgroups to Enhance Risk Prediction. *Schizophr Bull.* 2018 Feb 15;44(2):286-296. doi: 10.1093/schbul/sbx080. PMID: 29036587; PMCID: PMC5815120.

Healy C, Lång U, O'Hare K, Veijola J, O'Connor K, Lahti-Pulkkinen M, Kajantie E, Kelleher I. Sensitivity of the familial high-risk approach for the prediction of future psychosis: a total population study. *World Psychiatry.* 2024 Oct;23(3):432-437. doi: 10.1002/wps.21243. PMID: 39279372; PMCID: PMC11403180.

Heckers, Deanna M. Barch, Juan Bustillo, Wolfgang Gaebel, Raquel Gur, Dolores Malaspina, Michael J. Owen, Susan Schultz, Rajiv Tandon, Ming Tsuang, Jim Van Os, William Carpenter, Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5, *Schizophrenia Research*, Volume 150, Issue 1, 2013, Pages 11-14.

Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;12:187-97

Helga K. Ising, Wim Velting, Rachel L. Loewy, Marleen W. Rietveld, Judith Rietdijk, Sara Dragt, Rianne MC Klaassen, Dorien H. Nieman, Lex Wunderink, Don H. Linszen, Mark van der Gaag, The Validity of the 16-Item Version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to Screen for Ultra High Risk of Developing Psychosis in the Popolazione generale in cerca di aiuto, *Schizophrenia Bulletin* , volume 38, numero 6, novembre 2012, pagine 1288–1296

Henquet, C, Murray, R, Linszen, D, van Os, J (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* 31, 608–612.

Howard, M. C., & Hoffman, M. E. (2018). Variable-Centered, Person-Centered, and Person-Specific Approaches: Where Theory Meets the Method: Where Theory Meets the Method. *Organizational Research Methods*, 21(4), 846-876.

Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. (2014) 383:1677–87. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X

Howes OD, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, Onwordi EC, Mak TLA, Arumuham A, O'Brien O, Lobo M, Vano L, Zahid U, Butler E, Osugo M. The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis. *World Psychiatry*. 2021 Feb;20(1):75-95. doi: 10.1002/wps.20822. PMID: 33432766; PMCID: PMC7801839.

Howes, OD , McCutcheon, R. , Owen , MJ e Murray, RM (2017). Il ruolo dei geni, dello stress e della dopamina nello sviluppo della schizofrenia . *Biological Psychiatry* , 81 , 9-20 .

Howie C, Hanna D, Shannon C, Davidson G, Mulholland C. The Structure of the Prodromal Questionnaire-16 (PQ-16): Exploratory and confirmatory factor analyses in a general non-help-seeking population sample. *Early Interv Psychiatry*. 2022 Mar;16(3):239-246. doi: 10.1111/eip.13147. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761575.

International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (Suppl. 48): s120–4.

Ising, H. K., Veling, W., Loewy, R. L., Rietveld, M. W., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R. M., Nieman, D. H., Wunderink, L., Linszen, D. H., & van der Gaag, M. (2012). The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1288–1296. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs068>

Jackson HJ , McGorry PD , Killackey E et al . Il progetto ACE: uno studio clinico randomizzato controllato sulla CBT rispetto al befriending per il primo episodio psicotico: risultati della fase acuta e del follow-up a un anno . *Psychol Med* 2008 ; 38 : 725 – 35 .

Jackson HJ , McGorry PD . Il riconoscimento e la gestione della psicosi precoce: un approccio preventivo , 2a ed. Cambridge: Cambridge University Press (in corso di stampa).

Jager, M., Frasch, K., Lang, F. U., & Becker, T. (2012). Deconstructing schizophrenia. Dimensional models or division into subtypes? Article in German. *Nervenarzt*, 83(3), 345-354.

Januška, J., Strakova, A., Turček, M., Vašečková, B., Forgáčová, Ľ., Heretik, A., Pečeňák, J., & Hajdúk, M. (2022). Reliability and discriminant validity of the

Slovak version of the 16-item prodromal questionnaire (PQ-16) in a student sample. *Psychosis*, 14(2), 131–142

Jonas KG, Cannon TD, Docherty AR, et al. Psychosis superspectrum I: Nosology, etiology, and lifespan development. *Mol Psychiatry*. 2024;29(4):1005-1019. doi:10.1038/s41380-023-02388-2

Kim, S.-W., Chung, Y.-C., Kang, Y.-S., Kim, J.-K., Jang, J.-E., Jhon, M., Lee, J.-Y., Kim, J.-M., Shin, I.-S., & Yoon, J.-S. (2018). Validation of the Korean version of the 16-item prodromal questionnaire in a non-help-seeking college population. *Psychiatry Investigation*, 15, 111–117.

Kirkbride J, Hameed Y, Ankireddypalli G et al. The epidemiology of first-episode psychosis in early intervention in psychosis services: findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] Study. *Am J Psychiatry* 2017;174:143-53

Kline E, Schiffman J. Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophr Res*. 2014 Sep;158(1-3):11-8. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.036. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25034762.

Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, 58(2), 158-164.

Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Gross, G., Huber, G., & Steinmeyer, E. M. (1997). Early self-experienced neuropsychological deficits and subsequent schizophrenic diseases: an 8-year average follow-up prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(5), 396-404.

Kotov R et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J. Abnorm. Psychol.* 126, 454 (2017).

Krabbendam, L, Myin-Germeys, I, Hanssen, M, van Os, J (2005). Familial covariation of the subclinical psychosis phenotype and verbal fluency in the general population. *Schizophrenia Research* 74, 37–41.

Kramer, I., Simons, C. J., Wigman, J. T., Collip, D., Jacobs, N., Derom, C., ... & Wichers, M. (2014). Time-lagged moment-to-moment interplay between negative affect and paranoia: new insights in the affective pathway to psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 40(2), 278-286.

Langer ÁI, Wardenaar K, Wigman JTW, Ulloa JL, Núñez D. A Latent Profile Analysis of Psychotic Experiences, Non-psychotic Symptoms, Suicidal Ideation and Underlying Mechanisms in a Sample of Adolescents From the General Population. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 27;13:926556. doi: 10.3389/fpsy.2022.926556. PMID: 35832591; PMCID: PMC9271879.

Leucht, S., & Lasser, R. (2006). The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 39(05), 161-170.

Levey EJ, Zhong QY, Rondon MB, Sanchez S, Li J, Williams MA, Gelaye B. The psychometric properties of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) as a screening instrument for perinatal psychosis. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Oct;21(5):563-572. doi: 10.1007/s00737-018-0833-2. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29560530; PMCID: PMC6558519.

Lin A , Wood SJ , Nelson B et al. Esiti dei casi non transizionati in un campione ad altissimo rischio di psicosi . *Am J Psychiatry* 2015 ; 172 : 249 - 58 .

Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013; 43: 1133-49.

Magidson, J., & Vermunt, J. K. (2002). A nontechnical introduction to latent class models. *Statistical Innovations white paper*, 1, 15.

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>

Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res.* (2011) 133:133–42. doi: 10.1016/j.schres.2011.09.020

McGlashan TH , Zipursky RB , Perkins D et al . Studio randomizzato in doppio cieco sull'olanzapina rispetto al placebo in pazienti con sintomi prodromici di psicosi . *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 790 – 9 .

McGorry P. Building the momentum and blueprint for reform in youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 459-61.

McGorry PD , Hickie IB , Yung AR et al . Stadiazione clinica dei disturbi psichiatrici: un quadro euristico per la scelta di interventi più precoci, sicuri ed efficaci . *Aust N Zeal J Psychiatry* 2006 ; 40 : 616 – 22 .

McGorry PD , Yung AR , Phillips LJ et al . Studio clinico randomizzato controllato di interventi progettati per ridurre il rischio di progressione verso il

primo episodio psicotico in un campione clinico con sintomi sottosoglia . Arch Gen Psychiatry 2002 ; 59 : 921 – 8 .

McGorry PD . Problemi per il DSM-V: stadiazione clinica: un percorso euristico verso una nosologia valida e un trattamento più sicuro ed efficace in psichiatria . Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 859–60 .

McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. World Psychiatry. 2018 Jun;17(2):133-142. doi: 10.1002/wps.20514. PMID: 29856558; PMCID: PMC5980504.

McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry. 2006 Aug;40(8):616-22. doi: 10.1080/j.1440-1614.2006.01860.x. PMID: 16866756.

McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. World Psychiatry. 2008 Oct;7(3):148-56. doi: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x. PMID: 18836582; PMCID: PMC2559918.

McGorry, P. D., & Singh, B. S. (1995). Schizophrenia-risk and possibility: In: Raphael B, Borrows GD, eds: Handbook of preventive psychiatry.

McGorry, P.D., Mei, C., Chanen, A., Hodges, C., Alvarez-Jimenez, M. and Killackey, E. (2022), Designing and scaling up integrated youth mental health care. World Psychiatry, 21: 61-76. <https://doi.org/10.1002/wps.20938>

McGorry, P., Alvarez-Jimenez, M., & Killackey, E. (2013). Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. JAMA psychiatry, 70(9), 898–900. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.264>

McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. Una revisione sistematica dell'incidenza della schizofrenia: la distribuzione dei tassi e l'influenza del sesso, dell'urbanizzazione, dello status di migrante e della metodologia. *BMC Med.* 28 aprile 2004; 2:13.

John McGrath, Sukanta Saha, David Chant, Joy Welham, Schizofrenia: una breve panoramica di incidenza, prevalenza e mortalità, *Epidemiologic Reviews* , Volume 30, Numero 1, 1 novembre 2008, Pagine 67–76,

Michel, C., Osman, N., Rinaldi, G., Schimmelmann, BG, Kindler, J., & Schultze-Lutter, F. (2025). Decorso triennale dei sintomi clinici ad alto rischio di psicosi nella comunità: un'analisi di classe latente. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* , 34 , e3. doi:10.1017/S2045796024000891

Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 485-515.

Morin A. J. S., Gagné M., Bujacz A. (2016). Call for papers: Person-centered methodologies in the organizational sciences. *Organizational Research Methods*, 19, 8–9.

Morrison AP , French P , Walford L et al . Terapia cognitiva per la prevenzione della psicosi in persone ad altissimo rischio: studio clinico randomizzato controllato . *Br J Psychiatry* 2004 ; 185 : 291 – 7 .

Muthén, B. O. (2002). Beyond SEM: General latent variable modeling. *Behaviormetrika*, 29(1), 81–117.

Nelson B, Thompson A, Yung AR. Not all first-episode psychosis is the same: preliminary evidence of greater basic self-disturbance in schizophrenia spectrum cases. *Early Interv Psychiatry*. 2013 May;7(2):200-4. doi: 10.1111/j.1751-7893.2012.00381.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22759705.

Nylund-Gibson, K., & Choi, A. Y. (2018). Ten frequently asked questions about latent class analysis. *Translational Issues in Psychological Science*, 4(4), 440–461.

Nylund-Gibson, K., Garber, A. C., Carter, D. B., Chan, M., Arch, D. A. N., Simon, O., Whaling, K., Tartt, E., & Lawrie, S. I. (2023). Ten frequently asked questions about latent transition analysis. *Psychological Methods*, 28(2), 284–300

Nylund, K. L., Asparouhov, T., & Muthén, B. O. (2007). Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling. *Structural Equation Modeling*, 14(4), 535–569.

Oliver D Howes, Robin M Murray, Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model, *The Lancet*, Volume 383, Issue 9929, 2014, Pages 1677-1687, ISSN 0140-6736,

Oliver D, Radua J, Reichenberg A, Uher R and Fusar-Poli P (2019) Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the Detection of Individuals At-Risk and the Prediction of Their Outcomes. *Front. Psychiatry* 10:174. doi: 10.3389/fpsy.2019.00174

Oliver D., Spada G., Radua J., McGuire P., Fusar-Poli P. (2020). M136. PSYCHOSIS POLYRISK SCORE (PPS): IMPROVING DETECTION OF INDIVIDUALS AT-RISK AND PREDICTION OF CLINICAL OUTCOMES

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Anomalie neuroanatomiche prima e dopo l'esordio della psicosi: un confronto trasversale e longitudinale tramite risonanza magnetica. *Lancet*. 25 gennaio 2003; 361 (9354):281-8.

Parabiaghi A, Rossi AA, Castelnovo A, Del Fabro L, Mannarini S, Percudani ME; CCM2013 Project team (corporate authorship). The Italian version of the 16-item Prodromal Questionnaire (PQ-16) and its psychometric features in help-seeking ultra-high-risk subjects and in the general population. *Early Interv Psychiatry*. 2024 Oct;18(10):814-827. doi: 10.1111/eip.13516. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38375973.

Pelizza, L., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Chiri, L. R., Poletti, M., Pupo, F., & Raballo, A. (2019). Screening for psychosis risk among help-seeking adolescents: Application of the Italian version of the 16-item prodromal questionnaire (iPQ-16) in child and adolescent neuropsychiatry services. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(4), 752–760.

Pelizza, L., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Pupo, F., & Raballo, A. (2018). The Italian version of the 16-item prodromal questionnaire (iPQ-16): Field-test and psychometric features. *Schizophrenia Research*, 199, 353–360.

Pignon B, Peyre H, Szöke A, et al. A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018;52(6):573-584. doi:10.1177/0004867417744255

Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2012). Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Research*, 196(2–3), 220–224.

Podsakoff, P. M., MacKenzie, S. B., Lee, J.-Y., & Podsakoff, N. P. (2003). Common method biases in behavioral research: A critical review of the literature and recommended remedies. *Journal of Applied Psychology*, 88(5), 879–903.

Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophathsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? Umbrella review of risk factors. *World Psychiatry*. (2018) 17:49–66. doi: 10.1002/wps.20490

Ramos, A., Sullivan, S. A., Kounali, D., Jones, H. J., Hammerton, G., Hines, L. A., ... Zammit, S. (2022). Precursors and correlates of transient and persistent longitudinal profiles of psychotic experiences from late childhood through early adulthood. *The British Journal of Psychiatry*, 220(6), 330–338. doi:10.1192/bjp.2021.145

Read, J, van Os, J, Morrison, AP, Ross, CA (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112, 330–350

Ricardo E. Carrión, Christoph U. Correll, Andrea M. Auther, Barbara A. Cornblatt, Un modello di stadiazione clinica basato sulla gravità per il prodromo della psicosi: risultati longitudinali del programma di riconoscimento e prevenzione di New York, *Schizophrenia Bulletin* , Volume 43, Numero 1, 1 gennaio 2017, Pagine 64–74.

Ringwald WR, Forbes MK & Wright AG Meta-analysis of structural evidence for the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) model. *Psychol. Med.* 1–14 (2021)

Robin M Murray, Vishal Bhavsar, Giada Tripoli, Oliver Howes, 30 anni dopo: come l'ipotesi neuroevolutiva della schizofrenia si è trasformata nel modello dei fattori di rischio evolutivi della psicosi, *Schizophrenia Bulletin* , Volume 43, Numero 6, Novembre 2017, Pagine 1190–1196,

Rutigliano G , Valmaggia L , Landi P et al. Persistenza o recidiva di disturbi mentali comorbidi non psicotici associati a scarsi risultati funzionali a 6 anni in pazienti ad altissimo rischio di psicosi . *J Affect Disord* 2016 ; 203 : 101 - 110 .

Savill, M., D'Ambrosio, J., Cannon, T. D., & Loewy, R. L. (2018). Psychosis risk screening in different populations using the prodromal questionnaire: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), 3–14.

Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Meneghelli A, Nordentoft M, Marshall M, Morrison A, Raballo A, Klosterkötter J, Ruhrmann S. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015 Mar;30(3):388-404. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.013. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25749390.

Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A, Wood SJ, Raballo A, Michel C, Schmidt SJ, Kindler J, Ruhrmann S and Uhlhaas PJ (2016) Revisiting the Basic Symptom Concept: Toward Translating Risk Symptoms for Psychosis into Neurobiological Targets. *Front. Psychiatry* 7:9. doi: 10.3389/fpsy.2016.00009

Shah JL, Scott J, McGorry PD, Cross SPM, Keshavan MS, Nelson B, Wood SJ, Marwaha S, Yung AR, Scott EM, Öngür D, Conus P, Henry C, Hickie IB; International Working Group on Transdiagnostic Clinical Staging in Youth Mental Health. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry*. 2020 Jun;19(2):233-242. doi: 10.1002/wps.20745. PMID: 32394576; PMCID: PMC7215079.

Shah JL, Tandon N, Keshavan MS. Psychosis prediction and clinical utility in familial high-risk studies: selective review, synthesis, and implications for early detection and intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2013 Nov;7(4):345-60. doi: 10.1111/eip.12054. Epub 2013 May 22. PMID: 23693118; PMCID: PMC5218827.

Singh SP , Burns T , Amin S et al . Disturbi psicotici acuti e transitori: precursori, epidemiologia, decorso ed esito . *Br J Psychiatry* 2004 ; 185 : 452 – 9.

Solmi, M., Soardo, L., Kaur, S. et al. Meta-analytic prevalence of comorbid mental disorders in individuals at clinical high risk of psychosis: the case for transdiagnostic assessment. *Mol Psychiatry* 28, 2291–2300 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02029-8>.

Spillebout, C., Pelluet, A., Bioulac, S., Fournieret, P., Polosan, M., & Dondé, C. (2023). Detection of clinical high risk for psychosis in child and adolescent mental health services: Validation of the first step with the French versions of the prodromal questionnaire (fPQ-16) and scale of perceptual and cognitive aberrations (fPCA). *Early Intervention in Psychiatry*, 17(7), 708–714.

Spurk, D., Hirschi, A., Wang, M., Valero, D., & Kauffeld, S. (2020). Latent profile analysis: A review and “how-to” guide of its application within vocational behavior research. *Organizational Research Methods*, 23(4), 845–874.

Sterba S. K., Bauer D. J. (2010). Matching method with theory in person-oriented developmental psychopathology research. *Development and Psychopathology*, 22(2), 239–254.

Stile SA ,Di Forti M,Mondelli Ve altri Svantaggio sociale: causa o conseguenza di una psicosi imminente? *Toro Schizofrenico*.2013;39:1288–1295.

Stowkowy J, Addington J. Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophr Res*. 2013 Jul;147(2-3):281-6. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.030. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23611242; PMCID: PMC4356481.

Stüble, M., Schultze-Lutter, F., Kaess, M., Frascini, M., Traber-Walker, N., Walger, P., ... Michel, C. (2024). Profili clinici e neurocognitivi di un campione combinato di soggetti ad alto rischio clinico di psicosi e di controllo clinico: analisi delle classi latenti. *BJPsych Open* , 10 (6), e226. doi:10.1192/bjo.2024.815

Sullivan PF. La genetica della schizofrenia. *Plos Med.* 2005;2(7):e212. doi: 10.1371/journal.pmed.0020212.

Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):3-10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23800613.

Tandon, R., & Carpenter Jr, W. T. (2012). DSM-5 status of psychotic disorders: 1 year prepublication. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 369-370.

Tandon, R., Targum, S. D., Nasrallah, H. A., Ross, R., & Treatment Effectiveness in Schizophrenia Consortium. (2006). Strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice®*, 12(6), 348-363.

Tein, J.-Y., Cox, S., & Cham, H. (2013). Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis. *Structural Equation Modeling*, 20(4), 640–657.

Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9

Uher, R., Pavlova, B., Najafi, S., Adepalli, N., Ross, B., Howes Vallis, E., Freeman, K., Parker, R., Propper, L., & Palaniyappan, L. (2024). Antecedents of major depressive, bipolar, and psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 160, 105625. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105625.

United Nations. World population prospects 2019.

US Institute of Medicine. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington: National Academies Press, 1994.

Valmaggia, L. R., Stahl, D., Yung, A. R., Nelson, B., Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & McGuire, P. K. (2013). Negative psychotic symptoms and impaired role functioning predict transition outcomes in the at-risk mental state: a latent class cluster analysis study. *Psychological medicine*, 43(11), 2311-2325.

Van Meter A, Guinart D, Bashir A, Sareen A, Cornblatt BA, Auther A, Carrión RE, Carbon M, Jiménez-Fernández S, Vernal DL, Walitza S, Gerstenberg M, Saba R, Cascio NL, Correll CU. Bipolar Prodrome Symptom Scale - Abbreviated Screen for Patients: Description and validation. *J Affect Disord*. 2019 Apr 15;249:357-365. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.040. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30807937.

van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009 Feb;39(2):179-95. doi: 10.1017/S0033291708003814. Epub 2008 Jul 8. PMID: 18606047.

van Os J, Linscott RJ. Introduction: The extended psychosis phenotype – relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 38: 227-30.

Van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*. 2016 Jun;15(2):118-24. doi: 10.1002/wps.20310. PMID: 27265696; PMCID: PMC4911787.

van Os J, Rutten BPF, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*. (2008)34:1066–82. doi: 10.1093/schbul/sbn117

van Os, J., Burns, T., Cavallaro, R., Leucht, S., Peuskens, J., Helldin, L., ... & Kane, J. M. (2006). Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(2), 91-95.

van OsJ, Rutten BP, Poulton R. Interazioni gene-ambiente nella schizofrenia: revisione dei risultati epidemiologici e prospettive future. *Schizophr. Bull.* 2008;34:1066–1082. doi: 10.1093/schbul/sbn117

van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12

Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 2012; 38: 247-57.

Wigman JTW, Wardenaar KJ, Wanders RBK, Booij SH, Jeronimus BF, van der Krieke L, Wichers M, de Jonge P. Dimensional and discrete variations on the psychosis continuum in a Dutch crowd-sourcing population sample. *Eur Psychiatry*. 2017 May;42:55-62. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.11.014. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28212506.

Woo, S. E., Hofmans, J., Wille, B., & Tay, L. (2023). Person-centered modeling: Techniques for studying associations between people rather than variables. *Annual Review of Organizational Psychology and Organizational Behavior*, 11(1), 453–480.

Wright A. G., Hallquist M. N., Stepp S. D., Scott L. N., Beeney J. E., Lazarus S. A., Pilkonis P. A. (2016). Modeling heterogeneity in momentary interpersonal and affective dynamic processes in borderline personality disorder. *Assessment*, 23(4), 484–495.

Young JW, Zhou X & Geyer MA Animal models of schizophrenia. *Behav. Neurobiol. Schizophr. Its Treat.* 391–433 (2010)

Yung AR , Phillips LJ , Yuen HP et al . Previsione della psicosi: follow-up a 12 mesi di un gruppo ad alto rischio ("prodromico") . *Schizophr Res* 2003 ; 60 : 21 – 32 .

Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353–370.

Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Dovrebbe essere inclusa una “Sindrome di rischio per la psicosi” nel DSMV? *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):7–15. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.017

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res.* 2003 Mar 1;60(1):21-32. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00167-6. PMID: 12505135.

Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005 Nov-Dec;39(11-12):964-71. doi: 10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x. PMID: 16343296.

Yung, A. R., & Nelson, B. (2013). The ultra-high risk concept—a review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(1), 5-12.

Zyphur, M. J. (2009). When mindsets collide: Switching analytical mindsets to advance organization science. *Academy of Management Review*, 34(4), 677-688.

