

Università degli Studi di Padova

Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Prof. Raffaele De Caro

TESI DI LAUREA

La regolazione emotiva come fattore transdiagnostico nelle malattie psichiatriche ed impatto sul funzionamento globale

Relatore: Prof. Fabio Sambataro

Correlatore: Dott. Alessandro Miola

Laureando: Flavio Antonelli

Anno accademico 2021 – 2022

SOMMARIO

Riassunto.....	1
Abstract.....	3
1 Disturbo bipolare	5
1.1 Introduzione	5
1.2 Epidemiologia.....	6
1.3 Eziologia.....	12
1.4 Fisiopatologia	16
1.5 Presentazione clinica.....	21
1.6 Diagnosi e sottotipi.....	28
1.7 Trattamento	29
1.8 Diagnosi differenziale e comorbidità psichiatriche.....	38
2 Regolazione emotiva, empatia e cognizione sociale	52
2.1 Emozioni e processi correlati	52
2.2 Regolazione emotiva e processi correlati	54
2.3 Basi neurobiologiche	58
2.4 Empatia e cognizione sociale	61
2.5 Regolazione emotiva e cognizione sociale in BD e BPD	63
3 Scopo dello studio.....	66
4 Materiali e metodi.....	67
4.1 Campione.....	67
4.2 Valutazione clinica.....	68
4.3 Valutazione della regolazione emotiva	68
4.4 Valutazione della cognizione sociale.....	70
4.5 Analisi dei dati	70
5 Risultati.....	72

5.1	Caratteristiche cliniche e demografiche.....	72
5.2	Valutazione clinica.....	75
5.3	Valutazione della regolazione emotiva.....	79
5.4	Valutazione della cognizione sociale.....	81
5.5	Analisi di regressione.....	83
6	Discussione.....	85
7	Bibliografia.....	90

RIASSUNTO

Presupposti dello studio I problemi emotivi sono presenti in diverse condizioni cliniche, e negli ultimi anni sono numerosi gli studi che hanno valutato in vari disturbi la regolazione emotiva (ER) come un fattore transdiagnostico comune. La differenziazione tra disturbo bipolare (BD) e disturbo borderline di personalità (BPD) può essere complessa per via delle numerose caratteristiche che queste due condizioni condividono, tra le quali la principale sembra essere la disregolazione emotiva. Ciononostante, ad oggi manca uno studio che metta in relazione la disregolazione emotiva rinvenuta in pazienti affetti da BD e BPD con l'impatto dei traumi infantili e con la compromissione funzionale.

Scopo dello studio Il presente studio ha due obiettivi: per prima cosa, determinare se i pazienti con BD e i pazienti con BPD differiscono in termini di disregolazione emotiva; in secondo luogo, analizzare le associazioni tra disregolazione emotiva e funzionamento in ciascuno dei due gruppi di soggetti.

Materiali e metodi I partecipanti erano pazienti con una diagnosi di BD o BPD: sono stati reclutati 22 pazienti con BD (tra cui 14 con diagnosi di BD-I e 8 con diagnosi di BD-II), 32 pazienti con BPD, e 62 controlli sani (HC), abbinati per età e genere ai pazienti. Ai partecipanti sono state somministrate scale di valutazione psicometrica che analizzavano disregolazione emotiva (DERS), empatia (TEQ), impulsività (BIS-11), storia di traumi infantili (CTQ) e funzionamento globale (WHODAS-2). Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a test per il riconoscimento delle emozioni facciali (FER1 e FER2). È stata utilizzata l'analisi della varianza per confrontare l'andamento della disregolazione emotiva tra BD, BPD e HC, seguita da analisi post-hoc di Fisher; sono infine state utilizzate regressione lineare e multivariata per indagare il contributo indipendente alla disregolazione emotiva di ciascuna variabile e per esaminare la correlazione tra le suddette variabili.

Risultati Sono emersi tre risultati principali. Per prima cosa, i pazienti con BD e BPD hanno mostrato punteggi significativamente più elevati in DERS rispetto agli HC: in particolare, i punteggi totali di DERS erano più alti in BPD rispetto a BD, ma non sono state trovate tra i due gruppi differenze nelle sottoscale, ad eccezione di

“DERS – Strategies”, i cui risultati erano significativamente peggiori in BPD rispetto a BD. In secondo luogo, i punteggi di CTQ e WHODAS hanno presentato un comportamento simile: rispetto agli HC, i pazienti con BD e BPD hanno mostrato punteggi totali significativamente più alti sia in CTQ che in WHODAS; non sono state rinvenute differenze nel funzionamento globale tra i due gruppi, e nemmeno nelle sottoscale mobilità, relazionarsi, vita quotidiana e partecipazione; sono stati osservati invece risultati peggiori nel gruppo BPD nell’ambito della cognizione e della cura di sé. Non sono state inoltre osservate differenze tra BD e BPD per quanto riguarda le sottoscale di CTQ. Da ultimo, è stato rilevato come nel gruppo dei pazienti i punteggi di DERS, CTQ e WHODAS presentino una relazione lineare: la disregolazione emotiva sembra quindi mediare l’impatto dei traumi infantili sul funzionamento globale.

Conclusioni Abbiamo dimostrato che i pazienti con BD e BPD mostrano difficoltà significativamente maggiori dei controlli sani nella regolazione delle emozioni, portando all’ipotesi che la disregolazione emotiva costituisca una dimensione psicopatologica trans-diagnostica. Il presente studio caso-controllo conferma inoltre il ruolo che la disregolazione emotiva gioca nella compromissione del funzionamento, elemento caratterizzante il decorso sia di BD che di BPD. Gli eventi avversi durante l’infanzia potrebbero possedere una relazione causale con la disregolazione emotiva, causando l’insorgenza di comportamenti disfunzionali e il peggioramento della compromissione del funzionamento. La disregolazione emotiva sembrerebbe quindi mediare l’impatto dei traumi infantili sul funzionamento globale in una prospettiva trans-nosografica. Il disegno cross-sectional adottato non consente tuttavia di inferire un principio di causalità. Sono pertanto necessari futuri studi con un disegno longitudinale che confermino i risultati ottenuti.

ABSTRACT

Background Emotional problems are prominent in various clinical conditions, and recently emotion regulation, as a transdiagnostic common factor, has been evaluated by many studies in different disorders. Differentiation of the bipolar disorder (BD) from borderline personality disorder (BPD) can be challenging owing to shared features, with emotional dysregulation being the likely principal one. Nevertheless, a clinical study correlating the emotional dysregulation found in patients with BD and BPD to the impact of childhood trauma and the functional impairment is still missing.

Aim of the study The current study has two aims. First, to determine whether bipolar and borderline groups differ in terms of emotion dysregulation. Second, to examine the associations between emotion dysregulation and functional outcomes in the various groups.

Material and methods Eligible participants were inpatients with a diagnosis of BD or BPD, confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-5-Patient Edition (SCID-I and SCID-II). 22 patients with BD (including 14 diagnosed with BD-1 and 8 with BD-2), 32 patients diagnosed with BPD, and 62 age and gender matched healthy controls (HC) were recruited. Psychometric rating scales investigating emotional dysregulation (DERS), empathy (TEQ), impulsivity (BIS-11), history of childhood trauma (CTQ) and global functioning (WHODAS-2) were administered. All subjects underwent facial emotion recognition (FER and FER2) tasks. For data analysis, ANOVA tests were used to compare emotional dysregulation performance between BD, BPD, and healthy controls, followed by Fisher's post hoc analysis. Finally, linear and multivariate regression analysis were conducted to test the independent contribution of the variables to the emotional dysregulation and to explore the correlation between such variables.

Results Three main findings emerged. First, compared to HC, patients with BD and BPD showed significantly higher DERS total scores. Specifically, DERS total scores were higher in patient with BPD compared to those with BD, but there were not found differences in the DERS subscale between the patients, except for “DERS

strategies”, that is performed significantly worse in BPD than BD. Second, CTQ and WHODAS behaved in a similar way: compared to HC, patients with BD and BPD displayed significantly higher CTQ total scores and WHODAS total scores. Specifically, no differences were found in global functioning between the two groups, neither in the subscales mobility, getting along, life activities and participation. A worse functional impairment was observed in the BPD group compared to BD only in the context of cognition and self-care. Moreover, no differences were observed between BD and BPD even in the CTQ subscales. Third, in the patient’s group, DERS, CTQ and WHODAS are correlated in a linear way. Therefore, emotional dysregulation seems to mediate the impact of childhood trauma on global functioning.

Conclusion We revealed that patients with BD and BPD present significantly higher difficulties in emotion regulation compared to controls, generating the hypothesis of emotion dysregulation as a trans-diagnostic psychopathological dimension. Moreover, the current case-control study confirms the crucial role of the emotion dysregulation in the functional impairment, that characterized the course of BD and BPD. Besides we found a history of childhood maltreatment both in BPD and BD patients. Adverse events during childhood may be causally linked to emotional dysregulation, driving dysfunctional behaviors and a severe effect on functional impairment. Therefore, emotional dysregulation seems to mediate the impact of childhood trauma on global functioning in a trans-nosological perspective. The cross-sectional design of the study might limit our ability to make inferences about the causality of the results. Future larger studies with a prospective longitudinal design are warranted to confirm these results.

1 DISTURBO BIPOLARE

1.1 INTRODUZIONE

Con il termine disturbo bipolare (BD) si definisce una patologia facente parte dell'insieme dei disturbi dell'umore: all'interno di quest'ultimo, il BD si distingue in quanto caratterizzato dalla presenza di ricorrenti episodi di mania e/o ipomania, che si manifestano in alternanza più o meno variabile con episodi depressivi maggiori.¹

Il BD è una patologia complessa, caratterizzata da severe alterazioni dell'umore, deficit neuropsicologici, cambiamenti immunologici e fisiologici, e alterazioni nel funzionamento.²

La diagnosi di BD è spesso non facile, anche in virtù della sovrapposizione delle caratteristiche cliniche di questa patologia con quelle di altri disturbi: cionondimeno, un riconoscimento tempestivo della patologia è fondamentale, dal momento che i tassi di recupero sono maggiori nei pazienti con una minor durata di malattia.³

A complicare ulteriormente il quadro clinico contribuisce l'elevata prevalenza di comorbidità con altre patologie psichiatriche¹: la comorbidità nel BD è associata a più precoce esordio di malattia, più complessa presentazione clinica, più elevati tassi di suicidio e peggior risposta al trattamento.³

All'interno del gruppo dei disturbi bipolari si distinguono principalmente il disturbo bipolare di tipo I (BD-I), caratterizzato dalla insorgenza nel corso della vita di almeno un episodio di mania³, il disturbo bipolare di tipo II (BD-II), definito dalla presenza di un episodio di ipomania ed un episodio di depressione maggiore³, e il disturbo ciclotimico, con ricorrenti stati depressivi ed ipomaniaci non definibili come episodi maggiori.⁴

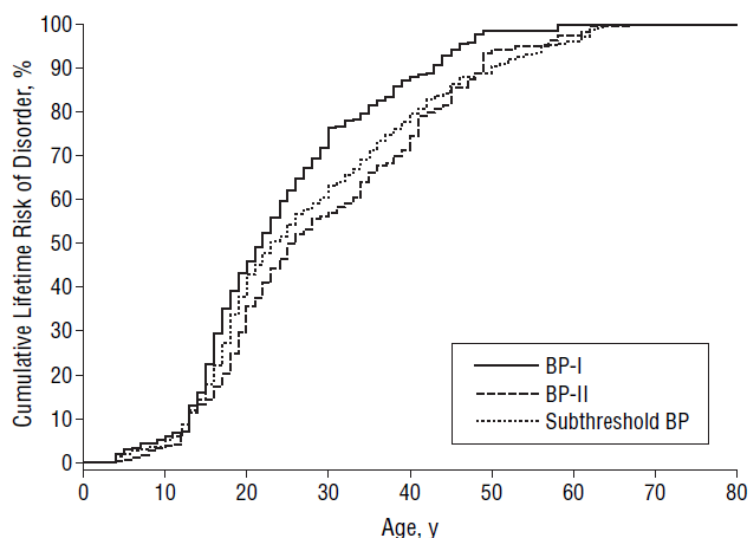
1.2 EPIDEMIOLOGIA

1.2.1 Prevalenza

In un campione di 61 392 adulti provenienti da 11 paesi diversi, la prevalenza life-time di BD si è rivelata essere del 2.4%, con valori di 0.6% per BD-I, 0.4% per BD-II e 1.4% per BD sottosoglia. La prevalenza a dodici mesi ammonta invece a 1.5% per BD, con valori di 0.4% per BD-I, 0.3% per BD-II e 0.8% per BD sottosoglia. I tassi di prevalenza life-time di BD-I e BD sottosoglia si sono rivelati essere più elevati negli uomini rispetto alle donne, con quest'ultime che presentano un più elevato tasso di BD-II rispetto agli uomini.⁵

Il rischio cumulativo life-time di BD è mostrato in *Figura 1*: circa la metà di chi soffre di BD-I e BD sottosoglia riporta una di insorgenza prima dei 25 anni, mentre chi soffre di BD-II riporta un'insorgenza leggermente più tardiva.

Figura 1 La distribuzione cumulativa del rischio di insorgenza di BD. Da Merikangas et al.⁵



1.2.2 Fattori sociodemografici

Non sembrano esserci significative differenze nella prevalenza di BD tra i diversi gruppi etnici: le discrepanze nei valori di prevalenza tra gli studi condotti in nazioni differenti sono probabilmente dovuti a fattori culturali e ad un elevato tasso di errata diagnosi di schizofrenia nella popolazione di colore affetta da BD.⁶

Numerosi studi hanno indagato la relazione tra la prevalenza di BD e le principali variabili socioeconomiche: nonostante sia documentata una più elevata prevalenza di BD nella popolazione con basso reddito, disoccupata e non sposata⁶,

non si può escludere che ciò sia dovuto alle difficoltà sociali causate da una patologia come il BD. È stato evidenziato invece da altri lavori come un elevato status socioeconomico, un incarico professionale di vertice⁷ e la creatività⁸ sono variabili associate ad un aumentato rischio di BD, in opposizione a quanto osservato per quanto riguarda depressione unipolare e schizofrenia: è comunque da tenere presente che si tratta di dati provenienti da studi caratterizzati da una dimensione del campione ridotta.²

Vi sono inoltre evidenze che mostrano una associazione tra ambienti urbani e alti tassi di BD, anche se queste sono più forti per la schizofrenia.⁶

1.2.3 Mortalità e qualità della vita

Il BD occupa il diciassettesimo posto tra le più frequenti cause di disabilità nel mondo.⁹ Secondo una stima, il costo annuale di BD-I nei soli Stati Uniti ammonta a circa 220 miliardi di dollari¹⁰, che includono sia i costi del trattamento della malattia, sia i costi indiretti dovuti a riduzione di produttività, aumento di disoccupazione ed eccesso di mortalità che affliggono chi soffre di BD.¹¹ Studi sulla mortalità indicano che il BD è associato ad una perdita di circa 10-20 anni di vita¹², con l'elevata prevalenza di comorbidità mediche e di suicidi che giocano un ruolo preminente come causa di morte prematura in questi pazienti.¹³

1.2.3.1 Comorbidità mediche

Sono consistenti le evidenze epidemiologiche che mostrano una forte correlazione fra BD e numerose comorbidità mediche, tra cui patologie cardiovascolari e metaboliche, asma, emicrania, sindrome dell'intestino irritabile e malattie autoimmuni¹⁴: l'importanza di questi rilievi epidemiologici è testimoniata dall'aumentato tasso di mortalità e dalla conseguente ridotta aspettativa di vita secondarie all'aumentata prevalenza di patologie cardiovascolari e disfunzioni metaboliche (principalmente obesità ed insulino-resistenza) nei pazienti con BD.³

I meccanismi fisiopatologici che sottintendono alla relazione tra BD e comorbidità mediche sono molto probabilmente di tipo multifattoriale¹⁵, anche se un potenziale collegamento tra queste due entità può essere rinvenuto nella comune presenza di alterazioni immuno-infiammatorie.

Disfunzione immunitaria in BD

Vi sono forti evidenze di un aumento di livelli sierici di citochine pro-infiammatorie nei pazienti con BD: in più di uno studio, IL-4, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e in particolare il recettore solubile del TNF- α tipo 1 (sTNFR1) si sono rivelate elevate nei pazienti con BD rispetto ai controlli sani.¹⁶ Di particolare interesse è inoltre l'analisi dei livelli di citochine condotta in base alle variazioni dell'umore: anche durante la fase di eutimia i livelli di sTNFR1 si presentavano elevati nei pazienti con BD, indicando la presenza di uno stato pro-infiammatorio persistente anche nelle fasi inter-episodiche di malattia; durante un episodio maniacale, il livello di infiammazione aumentava, con elevata concentrazione sierica di IL-6, TNF- α , sTNFR1, CXCL10, CXCL11 e IL-6; durante un episodio depressivo, i pazienti presentavano un innalzamento dei livelli di sTNFR1 e CXCL10¹⁶. L'insieme di questi ed altri dati indica che i pazienti con BD presentano aumentati livelli di infiammazione rispetto alla popolazione sana.¹⁷ Due lavori hanno inoltre evidenziato la presenza di elevati livelli di marker infiammatori post-mortem nella corteccia frontale di pazienti con BD.¹⁸

In diversi modelli preclinici e clinici, l'induzione di uno stato pro-infiammatorio causa l'insorgenza di sintomi quali alterazione del sonno e dell'appetito, anedonia, umore depresso, disfunzione cognitiva e alterazioni psicomotorie.¹⁹

L'insieme di questi dati supporta la presenza di disfunzione immunitaria e di uno stato pro-infiammatorio nei pazienti con BD.¹⁵

Malattie autoimmuni e BD

Per definizione, le malattie autoimmuni sono caratterizzate da una disfunzione immunitaria che causa un mancato riconoscimento di tessuti dell'ospite ed una risposta immunitaria nei confronti degli stessi. Numerosi studi epidemiologici hanno rinvenuto aumentati tassi di BD in pazienti con varie patologie autoimmuni: nello specifico, una diagnosi di sindrome di Guillain-Barré, di malattie infiammatorie croniche dell'intestino (Chron o Rettocolite Ulcerosa), di epatite autoimmune, di sclerosi multipla o di artrite reumatoide ha mostrato aumentare il rischio relativo di BD.²⁰

Malattie cardiovascolari, disfunzioni endocrine e BD

È stato dimostrato che la disfunzione immunitaria, intesa come la presenza di una infiammazione cronica di basso grado, gioca un ruolo preminente nella eziopatogenesi delle malattie cardiovascolari, dell'obesità e dell'insulino-resistenza, con elevati livelli di citochine pro-infiammatorie misurati in tutte queste condizioni.²¹

Le malattie cardiovascolari sono note da tempo come un'importante comorbidità del BD: il rischio di morte per malattia cardiovascolare in un paziente con BD è 2.3 volte più elevato di quello della popolazione generale.²² In termini di scansione temporale, BD è spesso diagnosticato in età precoce, mentre le patologie cardiovascolari si manifestano in un'epoca più avanzata: la relazione temporale tra le due entità potrebbe suggerire che l'aumento dei livelli di infiammazione associato a BD porti nel tempo a sviluppo di patologie cardiovascolari.¹⁵

Diabete mellito di tipo 2 ed obesità sono altre due patologie che presentano un'alta prevalenza nei pazienti con BD, con un valore 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale^{23,24}; in aggiunta, i pazienti con BD e obesità presentano peggiore prognosi, più frequenti recidive di episodi depressivi, maggiore disfunzione cognitiva e aumentato rischio suicidario.²³

Dal punto di vista infiammatorio, sia BD che le disfunzioni metaboliche potrebbero causare la persistenza di uno stato pro-infiammatorio, conducendo ad un reciproco peggioramento di queste condizioni. Inoltre, lo stato pro-infiammatorio aumenta l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, portando ad ipercortisolemia, che aumenta direttamente il rischio di insulino-resistenza, obesità e alterazioni umorali e cognitive.²⁴

La disfunzione immunitaria potrebbe quindi indurre e perpetuare sia BD che le comorbidità mediche, le quali presenterebbero un'interazione bidirezionale tra di loro, promuovendo a loro volta la disfunzione immunitaria.¹⁵

In questo senso, la disfunzione immunitaria può fungere da nuovo target terapeutico nella ricerca di nuovi farmaci per il trattamento di BD; al momento, tuttavia, gli studi eseguiti su agenti antiinfiammatori e immunomodulatori non

hanno mostrato evidenze di efficacia tali da supportare un loro utilizzo nel trattamento di BD.¹⁵

In ogni caso è da tenere a mente che la relazione tra comorbidità mediche e BD è con ogni probabilità multifattoriale, essendo presente il contributo di numerosi fattori confondenti comportamentali, ambientali e iatrogeni che complicano il quadro.¹⁵

1.2.3.2 Suicidio

Il BD presenta uno dei più alti tassi di suicidi tra le patologie psichiatriche, e porta con sé un rischio all'incirca 20-30 volte più alto di quello della popolazione generale¹³: si stima che il 30-50% degli adulti con BD tenti il suicidio almeno una volta nella vita, e che circa il 15-20% muoia suicida.²⁵ I pazienti con BD e precedenti tentativi di suicidio presentano inoltre una qualità di vita inferiore rispetto ai pazienti con BD ma senza tentativi di suicidio.²⁶

I tentativi di suicidio nel paziente con BD presentano una letalità molto più elevata di quelli in qualsiasi altra patologia psichiatrica e nella popolazione generale: la proporzione tra suicidi tentati e riusciti nel BD è di 3:1, mentre il valore nella popolazione generale è di 35:1, il che contribuisce ad un così alto tasso di suicidi completati nei pazienti con BD.²⁷

Il rischio di suicidio in BD è variabile in base alle caratteristiche ed alla fase della malattia: i tentativi di suicidio sono più frequentemente associati agli episodi depressivi o misti di malattia, e di conseguenza la determinazione della polarità predominante di malattia può essere utile nel predire il rischio suicidario.²⁸

I fattori di rischio per il suicidio tipici della popolazione generale (sesso maschile, vivere da soli, divorzio, assenza di figli, etnia caucasica, età <35 o >75 anni, disoccupazione)²⁹ sono validi anche per il suicidio in BD, che tuttavia ne presenta di specifici: un precedente tentativo di suicidio, la presenza di ideazioni suicidarie, la presenza di storia familiare positiva per suicidi tentati o completati, la presenza di BD a cicli rapidi, la presenza di un episodio di depressione (specialmente se di tipo ansioso e associata ad insonnia ricorrente) e un'età precoce di insorgenza di

malattia sono tutti elementi che devono essere analizzati approfonditamente nella stratificazione del rischio suicidario nel paziente con BD.³⁰

Nonostante siano disponibili strumenti che possono aiutare il clinico nell'identificazione di pazienti ad alto rischio suicidario [come la Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), il Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA), o il Tool for Assessment of Suicide Risk (TASR)], non ne esistono di specificatamente validati per il paziente con BD; anche la ricerca di marcatori clinici, genetici o di neuroimaging che possano essere utilizzati in pazienti BD per la valutazione del rischio suicidario non ha sinora restituito risultati significativi.¹³

Per quanto riguarda la gestione del paziente con BD e rischio suicidario, il litio presenta un effetto di riduzione dei suicidi tentati e completati nel paziente con depressione unipolare o bipolare, ma si tratta di un agente profilattico, non utilizzabile in acuto²⁹: un trattamento più rapido della suicidalità è invece possibile mediante somministrazione intravenosa o intranasale di ketamina.³¹ La terapia elettroconvulsiva (ECT) si è rivelata inoltre migliore come agente anti-suicidario rispetto ai trattamenti farmacologici³², ed è stata proposta anche come trattamento di scelta nelle situazioni di emergenza per pazienti ad alto rischio suicidario.³³

1.3 EZIOLOGIA

BD è una patologia multifattoriale, con eziologia tuttora incerta. Sono numerosi i fattori di rischio identificati, sia genetici che ambientali: tuttavia, il ruolo attribuibile a ciascuno di essi nell'insorgenza di BD è basso, rendendo difficile l'identificazione di una relazione causale lineare tra questi e il BD. Di particolare interesse in quest'ambito è lo studio delle interazioni gene-ambiente per spiegare l'insorgenza di BD.²

1.3.1 Fattori genetici

Il ruolo dei fattori genetici nell'insorgenza di BD è noto da tempo, con evidenze provenienti da studi sui gemelli che stimano una ereditabilità del disturbo dell'85%³⁴; il rischio life-time di sviluppare BD nei parenti di primo grado è inoltre del 5-10%, circa sette volte più elevato di quello della popolazione generale: tuttavia, parenti di pazienti con BD tendono a sviluppare più frequentemente depressione unipolare rispetto a BD, avvalorando l'ipotesi che il rischio genetico trascenda le categorie diagnostiche.³⁵

BD non segue in ogni caso un'eredità di tipo mendeliano, e gli studi genetici effettuati non hanno individuato singoli geni con una forte associazione con la patologia.³⁶ Il rischio genetico per BD è dovuto a multipli polimorfismi di singoli nucleotidi, altamente prevalenti anche nella popolazione generale e che presi singolarmente aumentano il rischio in modo molto modesto, avendo una bassa penetranza.^{35,37}

Associazioni con il BD sono state rinvenute in polimorfismi di numerosi geni, tra cui quelli codificanti per il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF, ritenuto essere inoltre un efficace marker di progressione di malattia), la catecol-O-metiltransferasi (COMT), alcune subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (CACNA1C)³⁸, alcune proteine responsabili del signalling cellulare (come ODZ4) ed acido γ -amminobutirrico (GABA). Il fatto che molti dei farmaci utilizzati come agenti profilattici in BD agiscano sui canali del Ca^{2+} o sui recettori del GABA suggerisce inoltre che queste proteine siano coinvolte nella neurobiologia della patologia, e questo assunto è quello che sta guidando la ricerca di nuove terapie per BD.²

Come detto in precedenza, l'effetto dei singoli polimorfismi si è rivelato essere ridotto, motivo per cui la ricerca ad oggi si focalizza anche sull'interazione tra geni ed ambiente: sono state dimostrate in vari lavori le interazioni tra polimorfismi di BDNF e l'abuso infantile³⁹, mentre polimorfismi di TLR-2 in sinergia con eventi stressanti ed infezione di *T. Gondii* potrebbero avere un ruolo nell'aumento del rischio di insorgenza di BD.⁴⁰ Un polimorfismo di COMT si è dimostrato interagire con eventi stressanti nella genesi di episodi depressivi in BD⁴¹, mentre il gene per il trasportatore della serotonina (SERT) interagisce con l'uso di cannabis nel causare l'insorgenza di sintomi psicotici in BD.⁴²

1.3.2 Fattori ambientali

1.3.2.1 Fattori prenatali e perinatali

Una recente meta-analisi ha investigato l'associazione tra BD e infezioni prenatali o perinatali: cinque degli undici studi analizzati hanno mostrato un'associazione tra i livelli di anticorpi contro *Cytomegalovirus* (CMV) e BD, mentre due studi hanno riportato un'associazione tra infezione materna con *Orthomyxovirus* e BD con psicosi, anche se altri studi non hanno rinvenuto tali associazioni.⁴³

Vi è invece più forte evidenza per un'associazione tra BD e sieropositività per *T. Gondii*, con un'aumentata probabilità di avere BD in chi presenta IgG per *T. Gondii*.⁴⁴ A supporto di questi dati, l'infezione da *T. Gondii* si è dimostrata causare modifiche nel metabolismo della dopamina, con un conseguente aumento della produzione di questo neurotrasmettitore⁴⁵: si tratta di un meccanismo potenzialmente implicato nell'insorgenza degli episodi maniacali in BD.⁴⁶ Vi è inoltre evidenza che in seguito ad infezione da *T. Gondii*, la risposta infiammatoria locale causi alterazione nei livelli di citochine, in particolare IL-6, che sono coinvolte in BD.⁴⁷

1.3.2.2 Fattori postnatali

Maltrattamento infantile

Vi sono ampie documentazioni a sostegno del maltrattamento infantile come fattore che espone al rischio di sviluppare BD.⁴⁸ Le associazioni più significative con BD riguardano i casi di precedente abuso fisico, sessuale ed emotivo, oltreché neglect fisico ed emotivo⁴⁹; la più forte tra queste è la storia positiva per abuso

emotivo, rinvenuta quattro volte più frequentemente in pazienti con BD rispetto ai controlli.⁴⁹ Ulteriore dato da sottolineare è la presenza di più alti tassi di avversità infantili in pazienti con BD rispetto a quelli con depressione unipolare, anche se simili ai valori nei pazienti con schizofrenia.⁴⁹

Il maltrattamento infantile, oltre ad agire come fattore di rischio, si dimostra essere associato ad un peggior decorso clinico in BD, con episodi più severi e frequenti, più precoce età di insorgenza, aumentato rischio di suicidio e di comorbidità psichiatriche.⁵⁰

Il meccanismo con cui gli eventi traumatici durante l'infanzia aumentano il rischio di BD rimane non chiarito: questi eventi sono correlati a una insorgenza di disregolazione emotiva⁵¹, ostilità e impulsività, che potrebbero spiegare questa associazione.⁵² Alterazioni a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene⁵³, aumentati livelli di BDNF e citochine pro-infiammatorie⁵⁴ e ridotto volume della sostanza grigia a livello del sistema limbico⁵⁵ osservati nei pazienti con storia di maltrattamento infantile costituiscono un possibile substrato neurobiologico attraverso il quale i traumi infantili possono essere legati al BD (vedi 1.4).

Stress psicologico

Vi è un aumentato rischio di insorgenza di BD nei primi sei mesi dopo un importante evento stressante, anche se il tasso di eventi stressanti precedenti l'insorgenza di BD si è rivelato essere simile a quello della depressione maggiore.⁶ Eventi particolarmente stressanti (in particolare il suicidio di un parente di primo grado) si sono rivelati associati ad una prima ospedalizzazione per un episodio maniacale, anche se l'associazione presenta numerosi confondenti, tra cui il ruolo di potenziali fattori genetici.⁵⁶ È stata inoltre proposta la presenza di una relazione bidirezionale per gli eventi stressanti in BD, dal momento che questi possono sia precedere che seguire gli episodi di BD.⁵⁷

Abuso di sostanze

BD si presenta frequentemente in comorbidità con disturbo da abuso di sostanze (SUD)⁵⁸, ed un rapporto di causalità è stato suggerito in entrambe le direzioni,

anche se, per via delle difficoltà nello stabilire la relazione temporale tra SUD e l'insorgenza di BD, questo è di difficile dimostrazione.

Vi sono sempre maggiori evidenze a sostegno del ruolo dell'uso di cannabis nello sviluppo di BD e di disturbi psicotici⁵⁹, con numerosi studi che mostrano un'associazione tra l'uso di cannabis e le recidive di sintomi maniacali; due diversi studi prospettici dimostrano come l'uso di cannabis triplichi il rischio di insorgenza di sintomi maniacali sotto-soglia, ed un terzo ha rinvenuto come nei soggetti che facevano uso di cannabis il rischio di un primo episodio di BD aumentava di cinque volte, mostrando anche una relazione dose-risposta⁶⁰; altri studi sono tuttavia giunti a risultati più dubbi e meno definitivi nell'analisi di questa associazione.⁶¹

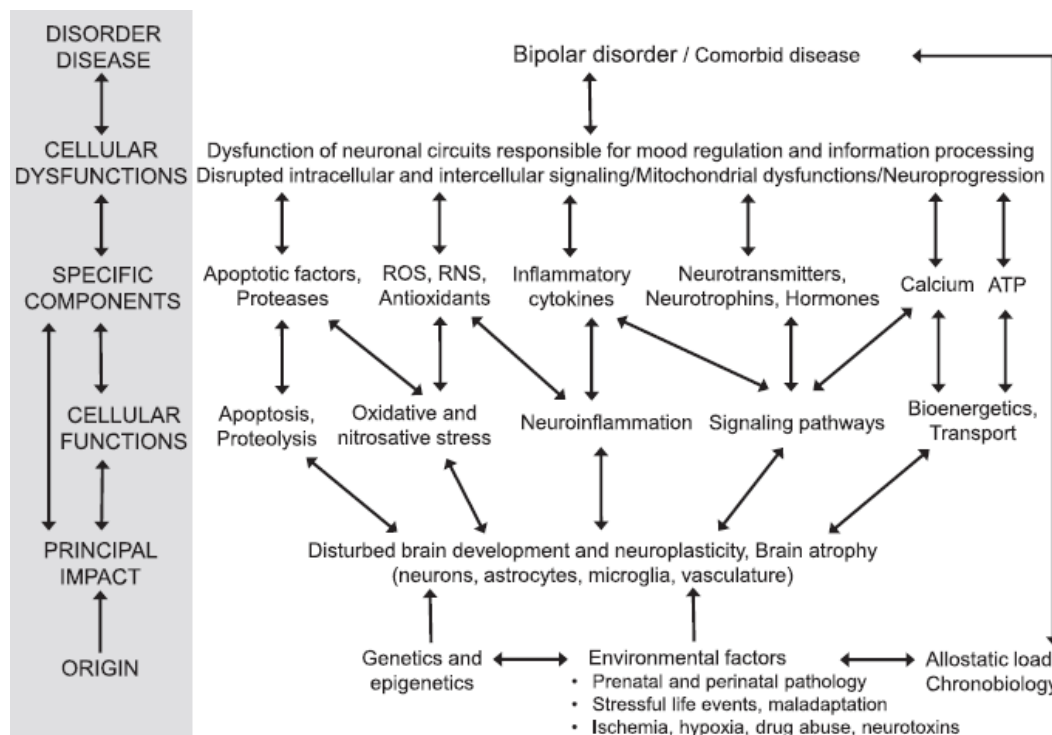
Altre sostanze studiate per un potenziale ruolo nell'insorgenza di BD sono gli oppioidi, che sono stati associati a loro volta ad un aumentato rischio di DB⁶², e l'alcol: uno studio ha mostrato come abuso o dipendenza da droghe e alcol prima dei 25 anni di età aumentava le probabilità di sviluppare BD.⁶³

Nonostante i risultati presentati, permangono numerosi confondenti nell'analisi delle associazioni tra BD e SUD: è stato ad esempio suggerito come l'uso di cannabis possa servire come auto-medicazione nei pazienti con sintomi bipolari sottosoglia prima dell'insorgenza di BD⁶⁴, il che spiegherebbe i risultati soprariportati; inoltre, vi è dimostrazione che gli stessi fattori genetici aumentano il rischio di sviluppo sia di BD che di SUD⁶⁵, e che il maltrattamento infantile è associato a entrambi questi disturbi.⁶⁶

1.4 FISIOPATOLOGIA

Sono numerosi i fattori ritenuti avere un ruolo rilevante nella fisiopatologia e nella progressione del BD, tra cui alterazioni dei neurotrasmettitori, dei fattori neurotrofici, dei mitocondri, del sistema immunitario, dell'asse ipotalamo-ipofisurrene e del ritmo circadiano.³⁷ Una visione d'insieme dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nel BD è proposta nella *Figura 2*.

Figura 2 Interazione tra fattori genetici, ambientali e neurobiologici nella genesi di BD. Da Sigitova et al⁶⁷



1.4.1 Alterazioni della neurotrasmissione

L'ipotesi monoaminergica sostiene che un'alterazione della trasmissione serotonergica, noradrenergica e dopaminergica nel sistema nervoso centrale abbia un rapporto di causa con lo sviluppo di caratteristiche cliniche di depressione o mania tipiche del BD⁶⁷: l'ipotesi è supportata dall'osservazione nel cervello di soggetti con BD di un'aumentata presenza di MAO-A (enzima che catabolizza serotonina e noradrenalina) e ad una ridotta presenza di 5-HTT (trasportatore della serotonina) nel corso di un episodio depressivo⁶⁸, oltre al fatto che l'alterazione della disponibilità di dopamina è ritenuta un marker affidabile per il BD.⁶⁹ In aggiunta al ruolo della trasmissione monoaminergica, è stata ipotizzata anche un'influenza di alterazioni della trasmissione colinergica (per via della ridotta capacità di legame dei recettori muscarinici M₂ nei pazienti BD⁷⁰) e glutammatergica: quest'ultima è ritenuta avere un ruolo preminente nella

fisiopatologia del BD⁶⁷, testimoniato dagli aumentati livelli di glutammato misurati nel cervello di pazienti con BD⁷¹ e dal rapido effetto antidepressivo garantito dalla somministrazione di antagonisti del recettore NMDA del glutammato, come la ketamina.^{72,73}

1.4.2 Alterazioni della neuroplasticità e del signalling neurotrofico

Una importante mole di studi preclinici e clinici ha evidenziato come vi siano importanti riduzioni nei livelli di fattori neurotrofici (in particolare BDNF e il suo recettore TrkB) sia nel sangue che nel cervello di pazienti con BD⁷⁴; si ritiene che queste alterazioni abbiano un ruolo causale nel contesto del *neuroprogressing*, un patologico rimodellamento cerebrale che in una buona percentuale di pazienti con BD sembrerebbe essere associato al loro progressivo deterioramento cognitivo con il procedere della storia clinica.³⁷ Nello specifico, le alterazioni dei livelli di fattori neurotrofici comporterebbero una ridotta neuroplasticità, con conseguente e progressiva degenerazione cerebrale, a sua volta responsabile dell'induzione di deficit cognitivi e funzionali, dell'aggravamento degli episodi di malattia e dell'insorgenza di resistenza alla terapia.⁷⁵

1.4.3 Disfunzione mitocondriale

Nel cervello, i mitocondri ricoprono un ruolo fondamentale nella modulazione dell'attività e plasticità neuronale e degli adattamenti comportamentali, agendo principalmente sulla *long-term potentiation*, un processo fondamentale per l'apprendimento e la memoria.⁷⁶ L'analisi post-mortem della corteccia prefrontale di pazienti con BD ha mostrato anomalie morfologiche e alterate aggregazioni dei mitocondri⁷⁷: questo rinvenimento, insieme a numerose altre attestazioni (tra cui: elevati livelli di lattati cerebrali, downregolazione di proteine coinvolte nel ciclo di Krebs e nella catena di trasporto degli elettroni, aumento dei livelli di ROS nei pazienti con BD), ha permesso la formulazione dell'ipotesi mitocondriale, che propone un ruolo della disfunzione mitocondriale nella genesi e progressione del BD.⁷⁸ Anomalie di questi organelli, e lo stress ossidativo che ne deriva, portano ad attivazione dei TLRs e dell'inflammosoma, stimolando la produzione di citochine pro-infiammatorie e inducendo l'attivazione del sistema immunitario.³⁷

1.4.4 Squilibrio immuno-infiammatorio

La presenza di disfunzione immunitaria nel BD è supportata da numerose evidenze che mostrano elevati livelli di citochine pro-infiammatorie nei pazienti (vedi 1.2.3.1). Una conseguenza importante della disfunzione immunitaria e dello stato pro-infiammatorio osservati in BD è l'attivazione della via della chinurenina, i cui metaboliti sono associati a neurodegenerazione, neurotossicità e alterazioni nella neurotrasmissione, dovuta a riduzione delle riserve di serotonina^{67,79}: l'insieme di questi processi potrebbe contribuire alle alterazioni strutturali e funzionali osservate nel cervello dei pazienti con BD.⁸⁰

1.4.5 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

L'asse HPA è il principale mediatore della risposta biologica dell'organismo allo stress³⁷, e una sua alterazione è ritenuta un fattore rilevante nel decorso clinico di BD, dal momento che potrebbe contribuire ad aumentare il rischio di ricaduta di BD conseguente ad un intenso stress psicologico.⁸¹ Pazienti con BD hanno mostrato rispetto ai controlli sani una più intensa attività dell'asse HPA, testimoniata da più elevati livelli basali di cortisolo e più intensa risposta al test di stimolo con CRH, con un'iperattività più evidente nella fase maniacale.⁸² Con la progressione del BD, si ritiene inoltre che le alterazioni dell'asse HPA abbiano un ruolo nella riduzione della resistenza allo stress e nell'aumentato rischio di nuovi episodi di malattia.⁸³ Anomalie di questo sistema risultano inoltre aumentare il rischio di disfunzione cognitiva⁸⁴, oltre ad avere un effetto neurotossico sull'ippocampo.⁸⁵

1.4.6 Alterazioni del ritmo circadiano

I disturbi del sonno vengono comunemente osservati nei pazienti con BD e sono parte dei criteri diagnostici per BD, che prevedono riduzione del sonno durante gli episodi maniacali e insonnia o ipersonnia in quelli depressivi.⁸⁶ Le alterazioni del ritmo circadiano sono associate a BD anche nelle fasi di eutimia, il che suggerisce che queste possano rappresentare dei marker biologici di BD⁸⁷: pazienti con BD tendono a dormire di più, ad avere una maggior latenza del sonno e pattern sonno-veglia più irregolari rispetto ai controlli sani.⁸⁸ Dal momento che la secrezione di cortisolo segue un ritmo circadiano, è stato ipotizzato che le alterazioni nel ritmo

sonno veglia e nell'asse HPA possano influenzarsi reciprocamente nel BD.³⁷ Alterazioni della secrezione di melatonina (ormone che influenza il ritmo circadiano e stagionale, oltre ad avere un effetto antiossidante ed antiinfiammatorio⁸⁹) sono state inoltre osservate nei pazienti con BD, con elevata concentrazione diurna durante gli episodi maniacali e ridotta concentrazione e ritardato rilascio negli episodi depressivi (rispetto a pazienti con depressione unipolare) e nelle fasi di eutimia (rispetto a controlli sani).⁹⁰

È stato inoltre osservata una associazione tra geni circadiani e BD: varianti di PER3, REV-ERB α e GSK3 β sono correlate ad una precoce insorgenza di malattia⁹¹, mentre varianti di CRY2, CLOCK, ARNTL2, TIMELESS e CSNK1 ϵ sono correlate alla presenza di BD con cicli rapidi: questi ritrovamenti sono coerenti con l'osservazione di alterazioni più marcate del ritmo circadiano in pazienti con BD ad esordio più precoce.³⁷ Interessanti dati provengono anche dagli studi sui modelli animali: topi con delezione dell'esone 19 del gene CLOCK mostrano iperattività, aumentata impulsività, anomalie del ritmo sonno-veglia, aumentata *reward-response* e aumentato comportamento esplorativo, rendendoli degli ottimi modelli di mania.⁹²

1.4.7 Neuroimaging

È convinzione ormai diffusa che la fisiopatologia e la sintomatologia del BD possano essere parzialmente spiegate con la presenza di alterazioni dei circuiti fronto-limbici, deputati alla elaborazione e regolazione delle emozioni.⁹³

1.4.7.1 *Imaging strutturale*

I primi studi con TC e MRI hanno mostrato nei pazienti con BD un allargamento dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo, oltre ad un'iperintensità della sostanza bianca profonda e a una riduzione dell'area del corpo calloso⁹⁴.

Vi sono inoltre numerose attestazioni di una presenza nei pazienti con BD di una riduzione dello spessore sostanza grigia nelle regioni limbiche, in particolare nella corteccia cingolata anteriore (ACC) di sinistra e nella corteccia insulare anteriore (AIC) di destra⁹⁵; rispetto ai controlli sani, sono state anche rinvenute alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca della ACC e nel corpo calloso (deputato alla connettività interemisferica)⁹⁶: questi ritrovamenti indicano la presenza nei

pazienti con BD di anomalie nelle regioni coinvolte nei processi emotivi e nelle strutture implicate nell'integrazione interemisferica di queste regioni.³⁷

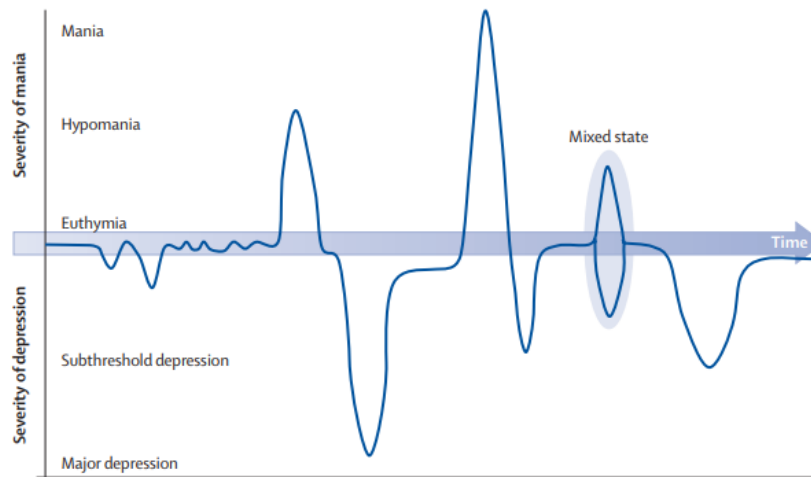
1.4.7.2 Imaging funzionale

In pazienti con BD sottoposti ad uno stimolo emotivamente significativo è stata osservata mediante MRI funzionale (fMRI) una aumentata attivazione dell'amigdala e una ridotta attivazione della corteccia prefrontale ventrolaterale (vlPFC)^{97,98}: questa iperstimolazione di regioni sottocorticali normalmente attivate da uno stimolo emotivamente significativo⁶⁷ (a discapito di regioni corticali deputate alla regolazione di questi input⁹⁹) suggerisce che nei pazienti con BD sia presente uno squilibrio tra processi emotivi e cognitivi¹⁰⁰, nozione coerente con la iper-reattività emotiva ed instabilità dell'umore che caratterizzano questo disturbo.⁹³

1.5 PRESENTAZIONE CLINICA

Il BD è caratterizzato dall'oscillazione dell'umore tra due polarità opposte (mania e depressione), inframezzata da episodi di relativo benessere definiti eutimia.^{1,101} Una concettualizzazione delle oscillazioni dell'umore in BD è proposta in *Figura 3*.

Figura 3 Alternanza di mania, depressione ed eutimia nel BD. Da Grande et al¹⁰¹



1.5.1 Episodio maniacale ed ipomaniacale¹⁰²

Episodi di mania ed ipomania sono caratterizzati da una sintomatologia che include manifestazioni che interessano la sfera psichica, somatica e comportamentale¹⁰²; ciò che differenzia l'episodio maniacale dall'ipomaniacale è che in quest'ultimo la sintomatologia è più attenuata¹⁰³ e sono assenti sintomi di tipo psicotico.

1.5.1.1 Sintomi psichici

Sfera affettiva: in un episodio maniacale o ipomaniacale il paziente presenta esaltazione più o meno marcata del tono dell'umore (ipertimia, nei casi più severi euforia) a cui spesso segue un rapido passaggio ad uno stato di disforia-irritabilità, che può peggiorare fino all'insorgenza di episodi di rabbia.

Sfera cognitiva: si può osservare accelerazione ideativa, che può accentuarsi sino ad esitare in una fuga delle idee, oltre ad alterazione dell'attenzione (maggiore distraibilità) ed aumento patologico dell'autostima (ipertrofia dell'io), che negli episodi più severi può manifestarsi come idee deliranti di grandezza (delirio genealogico, di potenza, erotomanico, mistico-religioso). Non è raro che nel corso di un episodio maniacale si presentino allucinazioni, tipicamente di tipo acustico-verbale (voci commentanti, voci dialoganti o eco del pensiero).

1.5.1.2 Sintomi somatici

Tipica dell'episodio maniaco è la sensazione da parte del paziente di un aumento delle energie, nonostante una riduzione delle ore di sonno (si ha un ritardo di addormentamento ed un risveglio precoce), oltre ad un incremento della libido e dell'appetito e una riduzione del peso, per via dell'incremento del dispendio di energia dato dall'iperattività.

1.5.1.3 Sintomi comportamentali

Il paziente manifesta tendenza alla logorrea (nelle forme più gravi può evolvere fino a perdita del senso logico del linguaggio), tendenza all'iperattività (con iniziative che saranno maggiormente caotiche ed improduttive nelle forme più severe di mania), disinibizione comportamentale, impulsività ed esecuzione di spese inappropriate ed eccessive. Nelle forme più severe può comparire agitazione psicomotoria, con comportamento marcatamente afinalistico, o anche brusca insorgenza di arresto psicomotorio (stupor maniaco).

I criteri per la diagnosi di un episodio maniaco ed ipomaniaco proposti dal DSM-5 sono riportati rispettivamente nella *Tabella I e II*.

Tabella I Criteri diagnostici dell'episodio maniacale secondo il DSM-5

- A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno una settimana e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (o di qualsiasi durata, se è necessaria l'ospedalizzazione)
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto a comportamento abituale:
1. Autostima ipertrofica o grandiosità
 2. Diminuito bisogno di sonno
 3. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare
 4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
 5. Distraibilità, riferita o osservata
 6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (attività immotivata non finalizzata)
 7. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (come acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvenienti o investimenti finanziari avventati)
- C. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche
- D. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (sostanza d'abuso, farmaco o altro trattamento) o a un'altra condizione medica

Tabella II Criteri diagnostici dell'episodio ipomaniacale secondo il DSM-5

- A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della durata di almeno quattro giorni consecutivi e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei seguenti sintomi (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto a comportamento abituale:
 - 1. Autostima ipertrofica o grandiosità
 - 2. Diminuito bisogno di sonno
 - 3. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare
 - 4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
 - 5. Distraibilità, riferita o osservata
 - 6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (attività immotivata non finalizzata)
 - 7. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (come acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvenienti o investimenti finanziari avventati)
- C. L'episodio è associato ad un evidente cambiamento del funzionamento, che non è caratteristico dell'individuo quando è asintomatico
- D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel funzionamento sono osservabili dagli altri
- E. L'episodio non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione. Assenti manifestazioni psicotiche
- F. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica

1.5.2 Episodio depressivo¹⁰²

La sindrome depressiva che insorge nel paziente affetto da disturbo bipolare presenta caratteristiche sostanzialmente sovrapponibili a quelle della depressione maggiore¹⁰², con una leggera prevalenza di ipersonnia, iperfagia e sintomi psicotici.^{3,104}

1.5.2.1 Sintomi psichici

Sfera affettiva: il paziente sperimenta depressione del tono dell'umore, con sentimento di abbattimento e tristezza pervasiva, anedonia e frequente presenza di umore disforico-irritabile, con manifestazioni di rabbia e ostilità che possono seguire anche a stimoli minimi.

Sfera cognitiva: tipiche dell'episodio depressivo maggiore sono il rallentamento ideativo, la difficoltà di memoria e concentrazione, oltre alle distorsioni cognitive, che portano il paziente ad avere una visione pessimistica della realtà, un senso di insicurezza ed indecisione e la manifestazione di idee di colpa ed autoaccusa, che possono portare alle idee di morte ed alla ideazione suicidaria.

1.5.2.2 Sintomi somatici

In un episodio depressivo maggiore, il paziente sperimenta una riduzione delle energie (astenia e facile affaticabilità), associata ad un calo della libido e dell'appetito; altra caratteristica tipica è l'insonnia, che si manifesta spesso nella forma di insonnia terminale (risvegli precoci).

1.5.2.3 Sintomi comportamentali

Alterazioni del comportamento psicomotorio (sia rallentamento che irrequietezza, più frequentemente la prima) sono comuni nella depressione, così come la tendenza al pianto, la trascuratezza nell'abbigliamento e nella cura di sé.

I criteri per la diagnosi di un episodio depressivo maggiore proposti dal DSM-5 sono riportati nella *Tabella III*.

Tabella III Criteri diagnostici dell'episodio depressivo maggiore secondo il DSM-5

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere
1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo o come osservato da altri
 2. Marcata o diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione)
 3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni
 4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni
 5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri)
 6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni
 7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni
 8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri)
 9. Pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio
- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti
- C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica

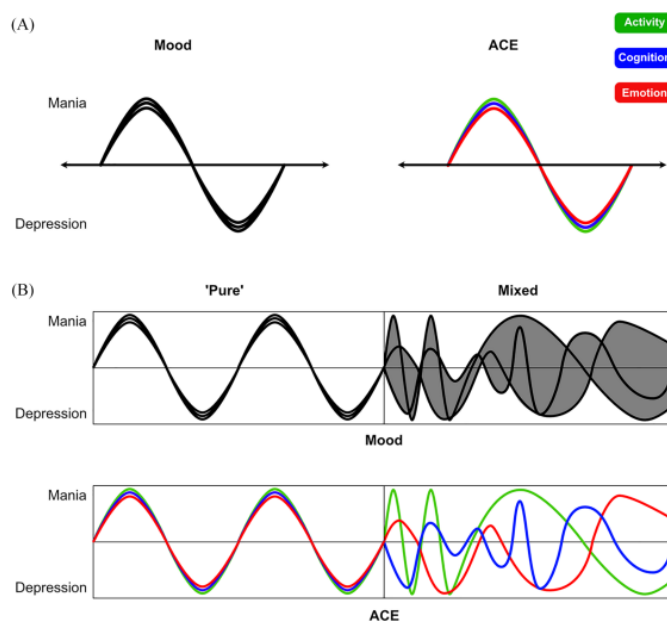
1.5.3 Episodio misto

Si configura come uno stato in cui sono presenti in concomitanza sintomi tipici della fase depressiva e maniacale. A livello puramente diagnostico, nel DSM-5 è stata eliminata la categoria “episodio misto dell’umore”, presente invece nel DSM-IV-TR. È stato invece introdotto il termine “*episode with mixed features specifier*”, che si applica qualora almeno tre sintomi sottosoglia della polarità opposta siano presenti durante un episodio dell’umore, e che può essere di conseguenza attribuibile all’episodio maniacale nel DB I, all’episodio ipomaniacale nel BD-I e BD-II, all’episodio depressivo maggiore nel BD-I e II e nel disturbo depressivo maggiore (MDD).¹⁰⁵

Nonostante queste novità, la diagnosi e la caratterizzazione di questi episodi resta complessa. Una possibile soluzione è stata proposta dall’introduzione del modello ACE, che si prefigge di descrivere le manifestazioni cliniche disturbi dell’umore non più sottomettendole alle macro-categorie di “mania” o “depressione”, ma osservandole come alterazioni di tre distinti domini funzionali: *Activity*, *Cognition* ed *Emotion*.¹⁰⁶

Secondo questo modello, quindi, gli episodi con caratteristiche miste sarebbero manifestazione di fluttuazioni “asincrone” tra loro di questi tre domini, con caratteristiche diverse da episodio ad episodio, sulla base del dominio maggiormente alterato, come esemplificato in *Figura 4*.¹⁰⁷

Figura 4 La natura delle alterazioni dell’umore secondo il modello tradizionale e secondo il modello ACE. Da Malhi et al ¹⁰⁷



1.6 DIAGNOSI E SOTTOTIPI

La diagnosi di disturbo bipolare viene eseguita sulla base di una valutazione clinica globale, e viene supportata, quando possibile, dalla raccolta di informazioni ottenute da terze parti, quali possono essere i familiari del malato.

Ad oggi non sono purtroppo disponibili biomarcatori che possano informare riguardo diagnosi, severità e prognosi del disturbo bipolare, rendendo necessaria una valutazione clinica longitudinale del paziente.³ I criteri diagnostici per BD-I, BD-II e Ciclotimia sono presentati nella *Tabella IV*.

Sono inoltre presenti numerose scale di valutazione (sia auto- che etero-somministrate) che possono aiutare il clinico nel riconoscimento di caratteristiche cliniche suggestive di una diagnosi di disturbo bipolare: tra le più importanti vi sono la Bipolar Inventory Symptoms Scale¹⁰⁸, lo Screening Assessment of Depression Polarity¹⁰⁹, la Hypomania Checklist¹¹⁰ e la Probabilistic Approach for Bipolar Depression.¹¹¹

Tabella IV Criteri diagnostici per BD-I, BD-II e Ciclotimia secondo il DSM-5

Disturbo bipolare I: presenza nella vita di un individuo di almeno un episodio maniacale.

Disturbo bipolare II: presenza nella vita di un individuo di almeno un episodio ipomaniacale e un episodio depressivo maggiore.

Ciclotimia: presenza di frequenti alterazioni dell'umore (durante un periodo di almeno due anni) senza che queste abbiano mai soddisfatto i criteri diagnostici per un episodio depressivo, maniacale o ipomaniacale.

1.7 TRATTAMENTO

Gli obiettivi terapeutici nel BD sono: la prevenzione e il trattamento degli episodi maniacali, ipomaniacali e depressivi; la riduzione dei sintomi depressivi inter-episodici; la normalizzazione delle alterazioni del ritmo circadiano; il miglioramento e la conservazione delle funzioni cognitive; il trattamento e la prevenzione delle comorbidità mediche e psichiatriche; il miglioramento della qualità di vita generale del paziente; la riduzione della suicidalità.³

Il trattamento del BD prevede un approccio farmacologico, psicosociale, e una modifica dello stile di vita, con il ruolo principale giocato dalla farmacoterapia.

Una rapida diagnosi ed un tempestivo inizio di un trattamento efficace sono fondamentali: i tassi di recupero sono infatti migliori nei pazienti con un ridotto numero di episodi e una breve durata di malattia.

Nonostante la crescente espansione delle conoscenze riguardanti la neurobiologia del BD (vedi 1.4), le opzioni terapeutiche restano al momento limitate, per via della assenza di affidabili modelli animali di malattia su cui sia possibile eseguire test preclinici.¹¹²

1.7.1 Fase acuta

1.7.1.1 Episodio maniacale

Gli episodi maniacali costituiscono un'emergenza medica che richiede un trattamento urgente, per evitare che il paziente rechi danno a sé stesso o agli altri. I farmaci che hanno una dimostrata efficacia antimaniacale fanno parte della classe degli stabilizzanti dell'umore (litio, valproato e carbamazepina) e degli antipsicotici (di prima e di seconda generazione).³ I livelli di raccomandazione per il trattamento in monoterapia dell'episodio maniacale proposti dal International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP)¹¹³ sono riportati nella *Tabella V*.

LITIO. Si tratta di un farmaco con proprietà antimaniacali ben documentate¹¹⁴, in grado di attenuare anche il rischio di insorgenza di depressione post-maniacale.¹¹⁵ Fattori predittivi di una buona risposta al trattamento con litio sono: episodi di mania e depressione ben definiti e separati da periodi di completa remissione; assenza di cicli rapidi, di episodi con caratteristiche miste e di sintomi psicotici;

storia familiare di BD; breve durata di malattia prima dell'inizio della somministrazione; età di insorgenza tardiva; basso BMI.¹¹⁶ Caratteristica unica del litio è il suo documentato effetto anti-suicidario, anche se non in acuto.¹³ Dal momento che presenta una certa latenza di effetto, il suo utilizzo in monoterapia nel trattamento acuto dell'episodio maniacale è limitato alla mania lieve o moderata, a condizione che il paziente venga monitorato con attenzione; nel caso di episodi maniacali con sintomi psicotici, comportamenti pericolosi, mancata compliance al trattamento, il suo utilizzo è raccomandato solo in associazione ad antipsicotici, preferibilmente di seconda generazione. Il litio inoltre è convenzionalmente ritenuto più efficace negli episodi di mania con umore euforico.¹¹⁵

La dose di partenza è generalmente di 300-600 mg/die, per poi arrivare ad un dosaggio terapeutico di 600-1500 mg/die: i livelli sierici di litio durante un episodio maniacale devono essere compresi tra 0.8 e 1.2 mEq/L. Tra gli svantaggi del litio, oltre al già citato ridotto intervallo terapeutico, vi è il rischio di nefrotossicità, poliuria, aumento di peso, ipotiroidismo, tremori e teratogenicità. Prima dell'inizio della terapia è raccomandata l'esecuzione di emocromo, ECG, dosaggio di ormoni tiroidei e valutazione della funzionalità epatica e renale.¹¹⁴

VALPROATO. Utilizzato in monoterapia, presenta un'efficacia nel trattamento della mania acuta sovrapponibile a quella del litio¹¹⁷, e si è dimostrato più efficace nel trattamento dei pazienti con BD e coesistente SUD/AUD, o con BD ed episodi con caratteristiche miste, cicli rapidi o mania con umore irritabile.¹¹⁸ Quando usato in associazione con antipsicotici, il valproato garantisce un minor dosaggio degli antipsicotici, una più rapida risposta al trattamento e migliori risultati al termine dello stesso.¹¹⁹ Il valproato può essere inoltre utilizzato in combinazione con il litio nei pazienti *non responsive*.

L'intervallo terapeutico del valproato è 50-120 mcg/ml, ottenuto con un dosaggio medio di 1000-2500 mcg/die; tra i vantaggi di questo farmaco rispetto al litio vi è la più rapida azione anti-maniacale.¹¹⁵ Il valproato può causare epatotossicità ed un aumento dei livelli di ammonio, con potenziale insorgenza di encefalopatia, oltre ad aumentare il rischio di pancreatite, richiedendo quindi un monitoraggio

degli enzimi pancreatici durante il trattamento. Nelle donne in età fertile sono documentati irsutismo, sindrome dell'ovaio policistico, aumento di peso, tremori, alopecia e teratogenicità.¹¹⁵

CARBAMAZEPINA. Presenta efficacia dimostrata nel trattamento acuto degli episodi maniacali, sia in monoterapia che in associazione ad altri principi attivi, ma non è inclusa nei trattamenti di prima linea di numerose linee guida per via dei suoi severi effetti collaterali.¹²⁰

I livelli sierici di carbamazepina raccomandati sono compresi tra 4 e 12 mcg/mL, con una dose giornaliera di 400-1200 mg/die.¹¹⁵ Tra i vantaggi di questo principio attivo vi sono il minor impatto sul peso corporeo, la possibilità di essere usato in pazienti con concomitanti patologie neurologiche e la maggior efficacia nella comorbidità BD-SUD.¹¹⁵ Gli effetti collaterali della carbamazepina includono l'epatotossicità, l'aplasia midollare, l'iponatriemia, la teratogenicità e la sindrome di Stevens-Johnson.¹¹⁵

ANTIPSIKOTICI. Tra gli antipsicotici di prima generazione, aloperidolo e clorpromazina si sono dimostrati efficaci nel trattamento acuto della mania¹²¹: presentano un'azione molto rapida ma causano sonnolenza ed effetti collaterali extrapiramidali, motivo per cui sono riservati alle fasi iniziali del trattamento, specialmente nei pazienti con agitazione e comportamento esuberante.¹¹⁵ Gli antipsicotici di seconda generazione (tra cui olanzapina, risperidone, quetiapina) presentano un minor rischio di effetti extrapiramidali e sono approvati per il trattamento della mania acuta ed anche nel mantenimento, sia in monoterapia che in associazione con stabilizzanti dell'umore.¹¹⁸ Nel trattamento degli episodi maniacali, gli antipsicotici vengono somministrati inizialmente alla più bassa dose possibile, che verrà poi gradualmente aumentata sulla base dell'efficacia e degli effetti collaterali: le dosi iniziali sono 5-10 mg/die per l'olanzapina, 300-600 mg/die per la quetiapina e 2-4 mg/die per il risperidone.¹¹⁵ Tra gli antipsicotici di seconda generazione, la clozapina si è dimostrata efficace nei pazienti con BD resistente, episodi con caratteristiche miste o cicli rapidi.¹²²

Nei pazienti resistenti al trattamento o che non vogliono assumere i farmaci, può essere utilizzata la via di somministrazione parenterale, la quale deve però essere

limitata il più possibile, per via dell'elevato rischio di sindrome neurolettica maligna e di effetti extrapiramidali.¹¹⁵

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE. La terapia elettroconvulsiva è un'opzione che può essere utilizzata negli episodi con delirio e confusione ma, dal momento che si tratta di una procedura invasiva e che ha effetti negativi sulla memoria¹²³, il suo uso è limitato ai casi in cui siano presenti controindicazioni alla farmacoterapia (gravidanza, età avanzata), resistenza alla terapia o sintomi catatonici.¹²⁴ Altri principi attivi che hanno mostrato efficacia superiore al placebo nel trattamento degli episodi maniacali sono il tamoxifene, l'allopurinolo e l'aggiunta di melatonina al trattamento con litio e risperidone.¹¹⁵

Tabella V Livelli di raccomandazione nel trattamento in monoterapia della mania acuta. Da Fountoulakis et al¹¹³

Trattamento	Livello di raccomandazione
Aripiprazolo	1
Asenapina	1
Cariprazina	1
Paliperidone	1
Quetiapina	1
Risperidone	1
Valproato	1
Carbamazepina	2
Aloperidolo	2
Litio	2
Olanzapina	2
ECT	3
Oxcarbazepina	4
Clorpromazina	4
Pimozide	4
Tamoxifene	4

Ziprasidone	4
-------------	---

1.7.1.2 Episodio depressivo

Nonostante la predominanza degli episodi depressivi nel decorso di BD, gli studi che si sono occupati del trattamento della depressione nel contesto di questo disturbo sono pochi. Attualmente sono solo quattro i farmaci approvati dalla FDA per il trattamento in acuto della depressione bipolare: cariprazina, lurasidone, quetiapina e l'associazione olanzapina-fluoxetina. Dato il limitato numero di principi attivi approvati, è frequente nella pratica clinica l'utilizzo di altri farmaci, spesso in combinazione, per il trattamento off-label della depressione in BD.¹ I livelli di raccomandazione per il trattamento in monoterapia dell'episodio depressivo proposti dal International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP)¹¹³ sono riportati nella *Tabella VI*.

CARIPRAZINA. Si tratta di un agonista parziale dei recettori dopaminergici ed un antagonista parziale dei recettori serotoninergici che ha dimostrato efficacia nel trattamento acuto della depressione bipolare in monoterapia, migliorando in particolare l'anedonia e la disfunzione cognitiva dei pazienti trattati.¹²⁵ Grazie alla sua minima tendenza a causare aumento di peso, e dal momento che non influisce negativamente sul profilo metabolico del paziente viene considerato un farmaco sicuro e ben tollerato.³

LURASIDONE. Similmente alla cariprazina, questo farmaco si è mostrato efficace nel trattamento della depressione bipolare, con minimo impatto sul peso corporeo e assenza di alterazioni dell'omeostasi metabolica.¹²⁶

QUETIAPINA. Si tratta del farmaco con il maggior numero di evidenze di efficacia nel trattamento della depressione sia in BD-I che in BD-II, ed ha mostrato inoltre di prevenire la ricorrenza di mania e depressione. Presenta tuttavia degli effetti collaterali non trascurabili, quali sedazione e sonnolenza, effetti extrapiramidali, aumento di peso ed alterazioni metaboliche.¹²⁷

OLANZAPINA + FLUOXETINA. Si tratta del primo trattamento ad essere stato approvato per la depressione bipolare acuta. A fronte di una comprovata efficacia,

presenta non trascurabili effetti collaterali, causando infatti aumento di peso e alterazioni metaboliche.¹²⁸

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE. L'utilizzo di antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare è controverso: nonostante il loro diffuso impiego, manca una adeguata mole di evidenze che ne garantisca l'efficacia¹²⁷; la International Society for Bipolar Disorders raccomanda l'uso degli antidepressivi in sinergia con stabilizzanti dell'umore nel trattamento di pazienti con depressione bipolare stabile ed episodica ed in assenza di cicli rapidi e storia di precedenti destabilizzazioni associate all'uso di antidepressivi.¹²⁹ Ci sono inoltre limitate evidenze che gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI, tra cui fluoxetina e sertralina), gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI, come la venlafaxina) e gli inibitori del reuptake di noradrenalina e dopamina (NDRI, come il bupropione) possono essere utilizzati in monoterapia per il trattamento acuto della depressione nei pazienti con BD-II.³

Altre terapie che hanno mostrato efficacia superiore al placebo nel trattamento acuto della depressione bipolare sono la lamotrigina, la ketamina e la terapia elettroconvulsiva.³

Tabella VI Livelli di raccomandazione nel trattamento in monoterapia della depressione acuta. Da Fountoulakis et al.¹¹³

Trattamento	Livello di raccomandazione
Quetiapina	1
Lurasidone	1
OFC	2
Fluoxetina	2
Olanzapina	2
Carbamazepina	3
Valproato	3
Aripiprazolo	3
Imipramina	3

Lamotrigina	3
Fenelzina	3
Litio	4
Tranilcipromina	4
Venlafaxina	4

1.7.2 Mantenimento

La natura cronica e ricorrente del BD rende la terapia di mantenimento uno strumento di vitale importanza per il miglioramento delle condizioni di vita di questi pazienti. Gli obiettivi della terapia di mantenimento sono la prevenzione delle ricadute, la risoluzione della sintomatologia inter-episodica, la diminuzione del rischio suicidario e il miglioramento della qualità di vita generale dei pazienti¹¹², perseguiti mediante un'integrazione tra terapia farmacologica e psicosociale con interventi sullo stile di vita.¹

1.7.2.1 Terapia farmacologica

I livelli di raccomandazione per il trattamento di mantenimento in monoterapia proposti dal International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP)¹¹³ sono riportati nella *Tabella VII*.

LITIO. Tra i farmaci, resta tuttora quello con le maggiori evidenze di efficacia nel trattamento a lungo termine del BD, garantendo una riduzione del rischio di ricaduta maniacale e depressiva rispettivamente del 38 e 28% rispetto al placebo¹³⁰; ulteriore caratteristica a vantaggio dell'uso del litio è la sua efficacia antisuicidaria (vedi 1.2.3.2 e 1.7.1.1), documentata in più del 50% dei casi.¹³¹ Nonostante la sua efficacia, i non trascurabili effetti collaterali richiedono un monitoraggio attento del paziente in terapia.¹¹²

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE. Vi sono evidenze di efficacia nella riduzione della ricomparsa di mania ma non di depressione per quanto riguarda risperidone ed aripiprazolo, mentre lamotrigina ha dimostrato effetto antidepressivo a lungo termine, ma non antimaniacale.³ Quetiapina ed olanzapina hanno mostrato invece di ridurre l'insorgenza sia di episodi maniacali che depressivi, con olanzapina efficace anche nella prevenzione degli episodi con caratteristiche miste.¹¹³

Tabella VII Livelli di raccomandazione nel trattamento di mantenimento in monoterapia. Da Fountoulakis et al¹¹³

Trattamento	Livello di raccomandazione
Aripiprazolo	1
Litio	1
Olanzapina	1
Paliperidone	1
Quetiapina	1
Risperidone	1
OFC	2
Lamotrigina	2
Carbamazepina	3
Valproato	3
Aloperidolo	4
Venlafaxina	4

1.7.2.2 Psicoterapia

Una gestione ottimale del BD necessita di un'integrazione tra farmacoterapia e psicoterapia mirata.¹³² Gli approcci psicologici si basano sull'assunto che gli stress psicosociali, quali le liti familiari e altri eventi negativi che alterano il ritmo sonno-veglia o il conseguimento degli obiettivi personali, sono associati a recidiva di malattia e ad un peggioramento della sintomatologia nel paziente con BD.¹¹² Gli obiettivi principali della psicoterapia nel BD sono l'educazione dei pazienti e, quando possibile, dei *caregivers*, riguardo alle strategie per la gestione dello stress e all'identificazione e dei segni precoci di recidiva, oltre che l'educazione ad uno stile di vita regolare e ad abitudini sane.¹³³ Inoltre, visti gli alti tassi di non aderenza al trattamento farmacologico nei pazienti con BD¹³⁴, i trattamenti psicosociali permettono anche di garantire una continuità nel trattamento farmacologico.¹¹²

Tra i tipi di psicoterapia che hanno mostrato una qualche efficacia nel trattamento a lungo termine di BD (sempre in associazione alla terapia farmacologica) vi sono

la terapia familiare, la *cognitive and functional remediation therapy*, la terapia interpersonale e dei ritmi sociali e la psicoeducazione.¹¹³

1.7.2.3 *Stile di vita*

L'educazione ad un corretto stile di vita ed il monitoraggio della salute fisica dei pazienti con BD sono fondamentali, per via degli elevati tassi di comorbidità mediche, sedentarietà, errate scelte alimentari, abitudine al fumo di sigaretta (si stima che circa il 40-60% dei pazienti con BD fumi tabacco¹³⁵) che caratterizzano questi pazienti.³

1.8 DIAGNOSI DIFFERENZIALE E COMORBIDITÀ PSICHIATRICHE

Il BD è una patologia difficile da diagnosticare, specialmente nelle fasi iniziali di malattia: solo il 20% dei pazienti con BD che insorge con un episodio di depressione sono correttamente diagnosticati nei primi cinque anni dal momento in cui ricercano aiuto clinico¹³⁶, con un ritardo diagnostico medio per i pazienti con BD che oscilla tra i 5 e i 10 anni.¹³⁷

La diagnosi differenziale tra BD e depressione maggiore (MDD) resta una delle più frequenti insidie che il clinico deve affrontare in questi casi: ulteriori patologie che entrano in diagnosi differenziale con BD sono il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD), il disturbo di personalità borderline (BPD), il disturbo da abuso di sostanze (SUD) e la schizofrenia.³

Ad aggiungere complessità alla già ardua sfida diagnostica vi è l'elevata frequenza di comorbidità psichiatriche presenti nel paziente bipolare: le più frequenti sono i disturbi d'ansia, che si stima interessino fino al 71% dei casi, il SUD (56%), i disturbi di personalità (36%), l'ADHD (20%) e i disturbi del comportamento alimentare (DCA).¹³⁸

La difficoltà insita nell'operare una diagnosi differenziale ed una così elevata frequenza di comorbidità psichiatriche hanno sollevato l'ipotesi che tutto ciò derivi da una inadeguatezza degli attuali sistemi diagnostici nel descrivere le diverse patologie: a causa della attuale scarsa comprensione dell'endofenotipo delle malattie psichiatriche¹³⁹, si è infatti costretti a concentrarsi sulle manifestazioni fenomenologiche del disturbo in questione¹⁴⁰, il che ha come conseguenza una apparente sovrapposizione di patologie che sono invece intrinsecamente molto diverse tra di loro.^{141,142}

1.8.1 Disturbo bipolare e depressione maggiore

La depressione maggiore (MDD) è una delle più frequenti diagnosi errate nei pazienti con BD¹⁴³, ed in particolar modo nei pazienti affetti da BD-II, che per definizione non presentano episodi di mania.⁸⁶

Numerosi studi suggeriscono che un sostanziale numero di pazienti diagnosticati con MDD potrebbe in realtà soffrire di BD¹⁴³: nei pazienti a cui viene diagnosticata

MDD infatti, nei successivi undici anni vi è un tasso di conversione del 9% a diagnosi di disturbo bipolare di tipo II¹⁴⁴, e la frequenza di insorgenza di un episodio di mania o ipomania nei cinque anni successivi alla diagnosi di MDD è del 20%.¹⁴⁵

Ulteriore dato significativo riguardo alla errata diagnosi di MDD-BD è la non-responsività al trattamento antidepressivo di prima linea che affligge fino a $\frac{2}{3}$ dei pazienti con diagnosi di MDD, con $\frac{1}{3}$ dei quali che non raggiunge la completa remissione dei sintomi dopo quattro diversi trattamenti farmacologici.¹⁴⁶

Episodi depressivi in BD

Una delle cause di questo errore diagnostico è la elevata frequenza e durata degli episodi depressivi nel BD: in un follow-up di 13 anni, si è osservato che pazienti con BD trascorrono circa il 40% del tempo in uno stato depressivo¹⁴⁷, numero che si accresce considerando i BD-II.¹⁴⁸ Per quanto riguarda gli episodi maniacali o ipomaniacali, invece, pazienti con BD-I fanno esperienza di sintomi riconducibili a tali episodi solo il 9% del tempo^{147(p)}, e pazienti con BD-II solo l'1% del tempo¹⁴⁸; questa condizione si riflette in un maggiore consapevolezza da parte del paziente della presenza dei sintomi di tipo depressivo, che saranno quindi il principale motivo che porta queste persone a ricercare aiuto di un medico¹⁴⁹, il quale sarà a sua volta maggiormente portato a concentrarsi su questa sintomatologia, ignorando eventuali sintomi di mania o ipomania.¹⁰³

Conseguenze terapeutiche

Viene da sé che tra le principali conseguenze di una mis-diagnosi vi è l'inizio di una errata strategia terapeutica: i trattamenti farmacologici standard per la depressione unipolare si sono dimostrati infatti non efficaci se impiegati in monoterapia per un episodio depressivo di un paziente con BD¹⁴³, con effetti che restano spesso modesti anche nel caso di associazione con farmaci stabilizzanti dell'umore^{150,151}, motivo per cui, con alcune eccezioni (vedi 1.7.1.2), non vi è indicazione all'utilizzo di questi farmaci nel trattamento della depressione bipolare.¹⁴³ Appurata la loro scarsa efficacia, vi è incertezza sul fatto che gli antidepressivi usati nella depressione bipolare possano effettivamente causare effetti indesiderati quali induzione di cicli rapidi e di episodi maniacali: se i primi

lavori, che utilizzavano antidepressivi triciclici, sembravano suggerire questa associazione¹⁵², studi più recenti eseguiti con i SSRI sembrano non supportare questa ipotesi.¹⁵³

Differenze tra BD e MDD

Constatata la difficoltà insita nella diagnosi differenziale tra MDD e BD, quest'ultimo mostra più frequentemente alcune caratteristiche cliniche e demografiche che, se riscontrate, possono suggerirne la presenza¹⁵⁴: pazienti con BD spesso hanno una storia familiare positiva per BD, una più precoce età di insorgenza (intorno ai 22 anni, contro i 26 di MDD¹⁵⁵), una più elevata frequenza di ospedalizzazioni, una storia di resistenza al trattamento antidepressivo (con eventuali shift verso episodi maniacali o ipomaniacali durante il trattamento), una marcata stagionalità degli episodi depressivi (più frequenti in inverno), una più elevata frequenza di tentativi di suicidio.

Durante un episodio depressivo, pazienti con BD hanno una maggior tendenza a mostrare reattività dell'umore invece che umore depresso, una incrementata probabilità di mostrare sintomi associati a mania o ipomania nel corso dell'episodio (aumentata attività motoria, linguaggio accelerato, allucinazioni); l'episodio depressivo del paziente bipolare tende inoltre a presentarsi con sintomi neuro-vegetativi "inversi", come ipersonnia, aumento di peso e aumento dell'appetito, e con maggiore probabilità di insorgenza di sintomi psicotici e decadimento cognitivo.¹⁵⁶

Sovrapposizioni

Le difficoltà cliniche nella differenziazione tra BD e MDD hanno acceso il dibattito riguardo alle associazioni fenomenologiche e psicopatologiche tra i disturbi dell'umore, con al centro della discussione la possibilità che gli attuali criteri diagnostici "categoriali" non permettano un'adeguata descrizione di queste entità.¹⁰⁶

A supporto di questa tesi, la somministrazione del MOODS-SR (questionario che indaga mediante 161 items la presenza di alterazioni facenti parte dello spettro dei disturbi dell'umore¹⁵⁷) ad una platea di pazienti con accertata diagnosi di MDD

ha evidenziato una non trascurabile positività a sintomi maniacali o ipomaniacali.¹⁵⁸ Simili risultati sono stati ottenuti dal BRIDGE study¹⁵⁹, in cui è stata documentato che il 16.1% dei pazienti presentanti depressione unipolare rispettavano i criteri diagnostici per il disturbo bipolare di tipo I o II proposti dal DSM-IV, con un incremento al 47% in seguito alla revisione dei dati sulla base della modifica dei criteri diagnostici operata dal DSM-5 (inclusione dell'aumento dell'energia e/o dell'attività).¹⁰³

1.8.2 Disturbo bipolare e Disturbo Borderline di personalità

BD e disturbo borderline di personalità (BPD) sono spesso confusi per via delle loro somiglianze a livello sintomatologico, che tuttavia sono esclusivamente di tipo superficiale, dal momento che si tratta di due patologie molto diverse tra di loro.¹⁶⁰

Il BPD è un'entità clinica caratterizzata da una instabilità che interessa vari ambiti, quali le relazioni interpersonali, il comportamento e le emozioni¹⁶¹: i pazienti con BPD manifestano spesso comportamento impulsivo, tendenze autolesionistiche ed elevata frequenza di tentativi di suicidio.¹⁴⁰ Si tratta di una condizione che insorge tipicamente in adolescenza, con una prevalenza stimata intorno al 1% della popolazione generale.¹⁶²

Il paziente affetto da BPD è di impegnativo e complesso approccio e questo, unito alla tendenza della moderna psichiatria a dare più importanza ai sintomi affettivi rispetto ai tratti di personalità¹⁶³, porta alla stigmatizzazione di questi pazienti (spesso erroneamente visti come in cerca di attenzione piuttosto che come realmente affetti da malattia psichiatrica¹⁶⁴) e ad una frequente misdiagnosi di questo disturbo, che spesso viene confuso con il BD, per via di somiglianze sintomatologiche.

Quadri clinici

In una estesa review della letteratura pubblicata nel 2014¹⁶⁰, sono state definite somiglianze e differenze tra BPD e BD: affinità esistono essenzialmente nella presentazione clinica, in particolare per quanto riguarda la presenza di labilità emotiva ed impulsività, che quindi non si sono rivelate essere caratteristiche utili *per se* nella distinzione tra le due patologie.

I pazienti con BPD tendono ad avere una alta reattività alle interazioni conflittuali¹⁶⁵, le quali sono il *primum movens* dei tipici cambiamenti di umore, che consistono tipicamente in un passaggio da eutimia a rabbia, e non da depressione ad euforia come nel BD. I cambi d'umore del BD tendono inoltre ad essere più spontanei e meno dipendenti da fattori ambientali.¹⁶⁶

L'impulsività è quindi un tratto comune ad entrambe le patologie: la principale differenza è la natura episodica di questa caratteristica nel BD¹⁶⁶, a differenza del BPD, in cui si tratta di un comportamento pervasivo.¹⁴⁰

Differenze statisticamente significative sono state riscontrate: nella prevalenza di atti di autolesionismo e parasuicidio, che si sono rivelati essere circa due volte più frequenti nella popolazione BPD rispetto a quella BD (50-80% in BPD¹⁶⁷, contro un valore massimo di 36% in BD¹⁶⁸); nella componente ereditaria¹⁶⁹: il BD è considerato una delle due patologie psichiatriche ereditabili insieme alla schizofrenia (presenta una componente ereditaria circa dell'80%¹⁶⁹, mentre l'ereditabilità genetica del BPD si attesta intorno al 40%); nella storia di abusi sessuali, che interessa il 50-76% dei pazienti con BPD¹⁷⁰ e il 30% di chi è affetto da BD¹⁷¹ (alcuni studi ritengono quest'ultimo valore in linea con quello della popolazione generale, altri lo ritengono superiore).

Terapia

Ulteriore elemento che distingue le due condizioni è il diverso approccio terapeutico che richiedono. Si può asserire che la responsività al trattamento di queste patologie è descritta da una relazione inversa: nel BD, la terapia farmacologia è imprescindibile¹⁵⁴, mentre la psicoterapia rappresenta una risorsa aggiuntiva¹⁷², mentre nel BPD è la psicoterapia ad avere le maggiori evidenze di efficacia¹⁷³, con la terapia farmacologica che eventualmente può essere presa in considerazione come trattamento aggiuntivo, purtuttavia con effetti modesti (possono essere utilizzati antipsicotici, antidepressivi ed anticonvulsivanti per ridurre l'impulsività).¹⁷⁴

Fisiopatologia

Vi sono ampie documentazioni in letteratura che dimostrano come nel BD sussistano numerose e specifiche alterazioni neurobiologiche (vedi 1.4); al contrario, vi sono molti meno studi che indagano le alterazioni nel BPD, e quelli che lo fanno, hanno evidenziato anomalie che non sono specifiche di questo disturbo, ma possono essere rinvenute anche in altre patologie, come la schizofrenia.¹⁷⁵

In sintesi, il BD può essere definito come una patologia “biologica” con una causa quasi completamente genetica, con anomalie neurobiologiche ben definite e che richiede un approccio farmacologico come fulcro del suo trattamento, mentre il BPD si può descrivere come un’entità clinica causata principalmente da fattori di tipo ambientale, con ridotte anomalie neurobiologiche documentate ed un trattamento che deve essere incentrato sulla psicoterapia.¹⁶⁰

1.8.3 Disturbo bipolare e ADHD

Si tratta di due patologie con un’età di insorgenza che può essere precoce (in particolare per ADHD), un decorso cronico e una tendenza a persistere in età adulta, che si riflette in una non trascurabile compromissione del funzionamento educativo, professionale ed interpersonale, con un aumento di morbilità e mortalità.¹⁷⁶

ADHD si caratterizza per un precoce esordio (la diagnosi deve essere antecedente ai dodici anni di età secondo il DSM-5) di persistente (durata di almeno sei mesi) disattenzione e/o iperattività e impulsività non appropriate per l’età, che compromettano il funzionamento in almeno due differenti ambiti.¹⁷⁶

Sia BD che ADHD presentano tra i principali fattori di rischio una storia familiare positiva per il disturbo: la componente ereditaria del BD oscilla tra il 58¹⁷⁷ e l’85%¹⁶⁹, e similmente si stima che il 60-80% del rischio di sviluppo di ADHD sia ereditabile.¹⁷⁸ È interessante sottolineare come in una metanalisi ha mostrato una significativa prevalenza di ADHD tra i parenti di pazienti affetti da BD-I, ed una altrettanto significativa prevalenza di BD-I in parenti di pazienti affetti da ADHD.¹⁷⁹

La diagnosi differenziale fra BD e ADHD è complicata da numerosi fattori di tipo clinico, eziologico ed epidemiologico, che si sovrappongono nella descrizione delle due condizioni; la frequente presenza di comorbidità è un ulteriore elemento che rende complessa la distinzione tra BD e ADHD in età pediatrica. Numerose evidenze dimostrano che entrambe queste patologie sono spesso diagnosticate in modo errato.¹⁸⁰

Affinità e differenze

Non essendo presenti né per BD né per ADHD biomarcatori in grado di orientare con certezza la diagnosi, quest'ultima viene condotta basandosi esclusivamente sull'osservazione clinica e sui report provenienti dai genitori e dalla scuola, dal momento che, come detto, entrambe queste patologie possono avere un precoce esordio. Nei casi privi di comorbidità, la comparsa di alterazioni di umore e sonno e di comportamenti aggressivi tende ad orientare verso una diagnosi di disturbo bipolare, specialmente se vi è comparsa di comportamento impulsivo in ambito economico (spese eccessive), sessuale (promiscuità) e nell'abuso di sostanze¹⁷⁶; dall'altro lato, agitazione, irrequietezza e performance disorganizzate e non efficienti sono più indicative di ADHD.¹⁸¹

La situazione si complica nel momento in cui è presente ADHD in comorbidità con disturbo della condotta e/o disturbo oppositivo-provocatorio (evenienza che coinvolge più del 50% dei casi di ADHD¹⁸¹): in questo caso, il quadro clinico sarà caratterizzato da comportamento aggressivo e *temper tantrum* (capricci intensi), che possono mimare la sintomatologia di un episodio maniacale o misto.¹⁸²

Utile nella diagnosi differenziale è la ricerca di sintomi altamente specifici di BD: nell'analisi di adolescenti affetti o da BD o da ADHD, è stato riscontrato che tra i pazienti con disturbo bipolare vi era una elevata prevalenza di sintomi specifici quali delirio di grandezza (55.0%), ideazione o pianificazione suicidaria (26.7%), cambiamenti d'umore rapidi o ultrarapidi (83.3%).¹⁸³ La differenziazione clinica resta tuttavia complessa nei casi in cui questi sintomi siano assenti.

Il disturbo bipolare si manifesta spesso con periodi intermittenti o cronici di intensa iperattività o agitazione (derivanti da una tendenza all'affaccendamento, all'insonnia, all'impulsività e alla grandiosità), che si alternano a periodi di ridotta

attività, esaurimento e noia; nell'ADHD, invece, sono le richieste della scuola ad aumentare l'irrequietezza, l'agitazione e l'iperattività.¹⁷⁶

La distribuzione dell'attività è un altro fattore che può differenziare le due condizioni: nel BD, a causa della alterazione dei ritmi circadiani, si hanno più ampie fluttuazioni dei livelli di energia ed attività, che tendono ad essere più elevati la sera, interferendo con il sonno¹⁸⁴; nell'ADHD invece, l'attività motoria è sì elevata ma stabile nel corso della giornata.¹⁸⁵

L'insonnia precoce e la *sleep resistance* sono riportate sia nel BD¹⁸⁶ che nel ADHD¹⁸⁷, mentre insonnia intermedia e tardiva, parasonnie, riduzione del sonno totale, sonno frammentato ed enuresi sono più frequentemente descritte in bambini con BD.¹⁸⁶

Nell'ambito delle alterazioni dell'umore, una lunga storia clinica di irritabilità, disforia, crisi di pianto ed instabilità emotiva sono descritti come precursori di un disturbo bipolare¹⁸⁸; nei bambini con ADHD invece, sintomi legati all'umore sono tendenzialmente secondari a difficoltà scolastiche o sociali, o si manifestano in concomitanza di episodi di *bedtime resistance*, ma in assenza di ridotto bisogno di sonno.¹⁸⁷

Varie forme di aggressività (aggressività verbale, mancato controllo della rabbia, comportamento violento che può portare a distruzione di oggetti o aggressioni fisiche) sono frequenti nel BD¹⁸⁹, mentre nell'ADHD l'aggressività deriva tipicamente dall'irritabilità, e la tendenza alla distruzione di oggetti è una conseguenza di disattenzione, impulsività, mancanza di coordinazione o ridotte capacità motorie.¹⁷⁶

Per quanto riguarda il funzionamento scolastico, ADHD tende ad interferirvi pesantemente, mentre bambini con BD mostrano di frequente prestazioni altalenanti e variabili, con cambiamenti nelle valutazioni coincidenti ai periodi di instabilità emotiva.¹⁷⁶

Ideazione e tentativi di suicidio, sintomi psicotici ed aumentato o precoce interesse nei confronti di immagini o comportamenti di tipo sessuale sono invece

descritti solo in bambini e adolescenti con BD^{188,190,191}, e non in chi è affetto da ADHD.

Terapia

La differenziazione di questi due disturbi riveste un importante ruolo anche e soprattutto per orientare la scelta della terapia: è stato osservato che gli agenti stabilizzanti dell'umore e gli antipsicotici atipici, utilizzati nel trattamento di bambini con BD ad insorgenza precoce, presentano scarsa efficacia nell'aumentare l'attenzione in chi è affetto da ADHD, con rischi di gravi effetti collaterali.¹⁹² Gli stimolanti usati nel trattamento dell'ADHD si sono dimostrati inefficaci nel BD, causando in questi pazienti disturbi del sonno e alterazioni del ritmo circadiano.¹⁹³ Nei pazienti con comorbidità di BD e ADHD, invece, numerosi trial hanno dimostrato che l'associazione tra stimolanti e stabilizzanti dell'umore non è associata allo sviluppo di episodi maniacali.¹⁹⁴

1.8.4 Disturbo bipolare e disturbi d'ansia

I disturbi d'ansia sono una comorbidità molto frequente del BD: si stima che almeno la metà di chi soffre di disturbo bipolare svilupperà un disturbo d'ansia nel corso della vita, il che rende questa evenienza la regola più che l'eccezione nell'ambito dei BD.¹⁹⁵ La comorbidità fra questi due disturbi influenza negativamente la presentazione clinica, il decorso e il trattamento del BD.¹⁹⁶

Epidemiologia

Il tasso di prevalenza life-time dei disturbi d'ansia nei pazienti adulti affetti da BD oscilla tra il 41 e il 47% a seconda dello studio considerato¹⁹⁷, e due differenti metanalisi hanno indagato la prevalenza media nei bambini e adolescenti con BD, arrivando rispettivamente ad un valore di 27 e 41%¹⁹⁸, coerenti con i dati negli adulti. Almeno un terzo dei pazienti con BD, inoltre, sviluppa più di un disturbo d'ansia nel corso della sua vita,¹⁹⁶ a riprova della stretta relazione che esiste tra queste entità.

Considerando i singoli disturbi d'ansia, i più frequenti a presentarsi in comorbidità con il BD sono risultati essere il disturbo di panico (prevalenza life-time tra il 17 e il 22%), il disturbo d'ansia generalizzato (dal 13 al 20%), la fobia sociale (20%), il

disturbo post-traumatico da stress (tra 11 e 17%), e il disturbo ossessivo-compulsivo (tra 10 e 13%).¹⁹⁷

Caratteristiche cliniche della comorbidità

Dal punto di vista clinico, un esordio di BD come episodio depressivo si è rivelato essere più frequente nei pazienti con comorbidità disturbo d'ansia-BD¹⁹⁵, la quale è inoltre associata ad episodi depressivi più frequenti e severi, tempi di remissione più lunghi e minor probabilità di remissione completa, maggior rischio suicidario, maggior rischio di comorbidità con abuso di sostanze¹⁹⁹ e più elevata frequenza di resistenza alla terapia.

Terapia della comorbidità

Per quanto riguarda la terapia, vi è accordo sul fatto che l'obiettivo primario sia la stabilizzazione dell'umore, ma non riguardo a quale sia il farmaco preferibile¹⁹⁹; raggiunta la stabilizzazione dell'umore, possono essere considerati altri farmaci quali antipsicotici di seconda generazione, SSRI, anticonvulsivanti e benzodiazepine. Vi sono inoltre numerosi trials randomizzati e controllati che testimoniano l'efficacia della psicoterapia cognitivo-comportamentale nel concomitante trattamento dei disturbi d'ansia nel BD.²⁰⁰

Modelli della comorbidità

Nonostante non vi siano evidenze definitive riguardo all'eziologia della comorbidità dei disturbi d'ansia nel BD, sono numerosi i dati che suggeriscono un ruolo di fattori genetici, neurobiologici, traumatici e psicosociali nella genesi dei disturbi d'ansia in un contesto di BD. Sono due i modelli che tentano di dare una spiegazione all'alta prevalenza di questa comorbidità: il primo propone la presenza di un collegamento fisiopatologico tra disturbi d'ansia e BD, con la possibilità che o il disturbo d'ansia predisponga allo sviluppo di BD (ipotesi supportata da studi presentanti i disturbi d'ansia come condizioni precedenti l'insorgenza del BD¹⁹⁷) o che il BD aumenti la possibilità di insorgenza di un disturbo d'ansia (ipotesi supportata dalla natura episodica di un sottogruppo di disturbi d'ansia in BD²⁰¹, dall'efficacia degli stabilizzanti dell'umore come trattamento primario¹⁹⁹ e da evidenze che suggeriscono che i sintomi ansiosi siano parte integrante del BD²⁰²).

Il secondo modello ritiene che particolari meccanismi fisiopatologici contribuiscano alla genesi di entrambi questi disturbi in comorbidità. I processi fisiopatologici maggiormente studiati sono di tipo genetico, neurobiologico e psicosociale. Vi sono numerosi lavori che dimostrano un legame genetico tra BD e disturbi d'ansia, in particolare per quanto riguarda il disturbo di panico e il disturbo ossessivo-compulsivo.²⁰³ Somiglianze nelle anomalie della neurotrasmissione, nelle modifiche cerebrali di tipo strutturale e funzionale e nelle alterazioni della plasticità cerebrale suggeriscono la presenza di meccanismi fisiopatologici comuni alle due patologie.^{196,199} Dal punto di vista psicosociale, la presenza di una storia positiva per traumi infantili è stata proposta come concausa.¹⁹⁶ Ultima ma non meno importante, l'alterazione della regolazione emotiva è ritenuta un probabile meccanismo alla base della genesi sia di BD che dei disturbi d'ansia: questa eventualità è suggerita anche dalla presenza di anomale caratteristiche nel temperamento e nella personalità di pazienti di questo tipo.¹⁹⁹

1.8.5 Disturbo bipolare e disturbo da abuso di sostanze

La World Mental Health Survey Initiative riporta una prevalenza life-time di comorbidità con disturbo da abuso di sostanze (SUD) in pazienti affetti da BD pari al 36.6%, con una grande variabilità tra i vari paesi⁵; tra le varie sostanze d'abuso, la più frequentemente usata dai pazienti con comorbidità BD-SUD è l'alcol (disturbo da abuso di alcol, AUD).²⁰⁴

Da non sottovalutare è il fatto che i sintomi di AUD e SUD possono nascondere la presenza di un BD, risultando in una ritardata diagnosi e in un delay nell'inizio della terapia.⁵⁸

Conseguenze cliniche

Numerosi studi dimostrano che la comorbidità con AUD influenza negativamente il decorso del BD, portando a: una più elevata frequenza di tentativi di suicidio (il 68% dei pazienti con comorbidità BD-AUD ha alle spalle almeno un tentativo di suicidio, mentre il valore si attesta al 35% nei pazienti con BD ma senza AUD²⁰⁵); una maggiore probabilità di insorgenza di comorbidità addizionali (in particolare disturbi d'ansia nelle donne²⁰⁶); un effetto negativo sul decorso generale del BD

(insorgenza precoce, cambi d'umore più frequenti, cicli rapidi, stati misti e rallentato recupero dagli episodi).⁵⁸

Fisiopatologia

La sequenza di insorgenza dei due disturbi è stata estesamente analizzata, nel tentativo di identificare quale dei due potesse costituire il fattore scatenante per l'altro: in uno studio è stato rinvenuto come l'uso di sostanze preceda nel 60% dei casi il primo episodio maniacale, e lo segua nel 7% dei casi, avvalorando l'ipotesi che SUD e AUD servano da trigger per BD²⁰⁷; altri studi, tuttavia, hanno presentato dati a supporto di BD come patologia primaria, seguita poi dall'insorgenza di SUD.²⁰⁸ Quale delle due condizioni sia la primaria è quindi ancora oggetto di dibattito.

Vi sono numerosi lavori che indicano come i disturbi dell'umore (e in particolare il BD) condividano una predisposizione genetica con SUD: la positività ad AUD in genitori e nonni di un paziente con BD è associata ad un decorso e ad una prognosi più severa²⁰⁹; tra i geni sospettati di determinare una predisposizione genetica vi sono: polimorfismi dell'acetaldeide deidrogenasi e dell'alcol deidrogenasi²¹⁰, del gene 5HT2C²¹¹ e del gene codificante per l'enzima COMT.²¹² Da ultimo, tratti di personalità determinati geneticamente come il *sensation seeking* sono comuni ad AUD e BD e potrebbero giocare un ruolo nel connettere queste due patologie.²¹³

Terapia

La comorbidità con AUD/SUD risulta essere il più importante fattore predittivo di non aderenza alla terapia nei pazienti con BD²¹⁴: in questo senso, un effettivo trattamento psicoterapeutico, psicosociale o psicoeducazionale può avere un impatto positivo sull'aderenza alla terapia medica in questi soggetti. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i dati per i pazienti con questa comorbidità non sono molti, ma mostrano che l'aggiunta del valproato alla terapia standard con litio per il BD sembra ridurre il consumo di alcol in questi pazienti.²¹⁵

1.8.6 Disturbo bipolare e disturbi del comportamento alimentare

La co-esistenza di BD e disturbi del comportamento alimentare (DCA), pur essendo un campo di studio non molto approfondito, è supportata da evidenze: studi epidemiologici dimostrano l'associazione tra BD (in particolare le forme sottosoglia) e DCA sindromici o subsindromici, e studi clinici sull'argomento evidenziano come vi sia un'elevata prevalenza di DCA nei pazienti con BD, e viceversa.²¹⁶

Similitudini cliniche e psicopatologiche

Dal punto di vista fenomenologico, queste due classi di disturbi presentano sovrapposizioni non trascurabili: somiglianze sono riscontrabili nella disregolazione alimentare, nella disregolazione dell'umore e nella tendenza all'impulsività e alla compulsività, che caratterizzano il quadro fenomenologico sia del BD che dei DCA.²¹⁷

L'alterazione del comportamento alimentare e del peso è tipica di tutte le forme di DCA: nell'anoressia nervosa (AN) si ha severa restrizione alimentare, nella bulimia nervosa (BN) abbuffate ed inappropriati comportamenti compensatori, nel binge eating disorder (BED) abbuffate senza inappropriati comportamenti compensatori.⁸⁶ Anche nel BD sono frequentemente presenti queste alterazioni: mania, ipomania e depressione melancolica sono associati ad anoressia, ipofagia e perdita di peso, mentre la depressione atipica si manifesta con aumento dell'appetito, iperfagia e aumento di peso; i pazienti con BD, inoltre, presentano un elevato tasso di sovrappeso e obesità.²¹⁸

Numerosi lavori hanno evidenziato l'alta frequenza di sintomi depressivi nei pazienti con AN, BN e BED, ed analisi più approfondite suggeriscono come questi disturbi condividano altre caratteristiche fondamentali dello spettro bipolare, quali disregolazione dell'umore, attivazione comportamentale e, in AN, scarso *insight* e psicosi.²¹⁷ Nello specifico, pazienti con BN e depressione maggiore hanno dimostrato di avere più alta frequenza di ipomania rispetto a pazienti con depressione maggiore ma non BN²¹⁹; in aggiunta, pazienti con BED descrivono sentimenti depressivi ed ansiosi prima dell'episodio di binge eating, e sentimenti di biasimo, colpa e disgusto dopo l'episodio²²⁰; in pazienti con AN sono stati

descritti sintomi di tipo maniacale come euforia, irritabilità, labilità emotiva, iperattività, scarso *insight*, deliri, insonnia ed attivazione comportamentale.²²¹

BD presenta alta comorbidità con altre patologie psichiatriche caratterizzate da impulsività, come SUD/AD e ADHD²¹⁸, ed è correlato inoltre al disturbo ossessivo compulsivo (OCD)¹⁹⁷; allo stesso modo, un alto tasso di comportamenti impulsivi è stato rinvenuto nei pazienti con DCA caratterizzati da binge-eating²²², e AN e BN sono entrambe state proposte come facenti parte dello spettro di OCD, per via di somiglianze in fenomenologia, comorbidità e storia familiare.²²³

Modelli psicopatologici

Le sovrapposizioni fenomenologiche e la comorbidità fra BD e DCA possono essere interpretate secondo tre differenti modelli: il primo considera i due disturbi come entità separate e queste sovrapposizioni frutto del caso, il secondo vede nella sovrapposizione tra BD e DCA la prova che essi condividono la stessa psicopatologia (disregolazione emotiva, dell'alimentazione, del peso corporeo e del controllo degli impulsi) e che sono manifestazioni diverse della stessa anomalia di base, mentre il terzo li presenta come entità separate ma connesse da simili meccanismi fisiopatologici.²¹⁷

2 REGOLAZIONE EMOTIVA, EMPATIA E COGNIZIONE SOCIALE

2.1 EMOZIONI E PROCESSI CORRELATI

James J. Gross²²⁴ definisce affettività come l'insieme degli stati psicologici che implicano una valutazione, definita come la rapida discriminazione tra condizioni positive e negative per il soggetto valutante. All'interno della macrocategoria dell'affettività si distinguono le reazioni allo stress (definite come lo stato psichico negativo generato dall'incapacità di gestire le richieste dalla situazione in cui il soggetto si trova), l'umore (definito come uno stato affettivo pervasivo e prolungato) e le emozioni (definite come stati affettivi, positivi o negativi, scatenati da specifici eventi²²⁵).

2.1.1 Peculiarità delle emozioni

Le emozioni modellano i pensieri, le sensazioni e i comportamenti, ma una loro definizione univoca non esiste, dal momento che vi sono molti modi diversi di concettualizzarle. Nonostante i diversi approcci che vengono usati per tentare di definirle, sono tre le caratteristiche fondamentali su cui vi è generale accordo quando si parla di emozioni: (1) le emozioni portano a modifiche funzionali nell'individuo, (2) le emozioni sono processi dinamici e (3) le emozioni possono avere valenza positiva o negativa a seconda del contesto in cui insorgono.

2.1.1.1 *Modifiche funzionali*

Le emozioni causano modifiche nei domini dell'esperienza soggettiva e cognitiva, del comportamento e della fisiologia periferica.²²⁶ Le emozioni infatti alterano ben più che la semplice esperienza soggettiva, dal momento che spingono a compiere determinate azioni (e a non compierne altre): i comportamenti connessi all'esperienza di un'emozione includono cambiamenti nell'espressione facciale e nella postura, e comportamenti legati alla specifica situazione in cui il soggetto si trova, come la fuga o l'attacco.²²⁷ Le emozioni inoltre stimolano alterazioni autonome e neuroendocrine che precedono la messa in pratica di comportamenti specifici (e forniscono il supporto metabolico necessario alla loro esecuzione) e possono anche seguirli, come conseguenza dell'attività somatica associata all'emozione.²²⁸

2.1.1.2 Dinamicità delle emozioni

Le emozioni insorgono e si manifestano in un arco temporale (ore/minuti)²²⁹; il modello modale delle emozioni²²⁴ riportato in *Figura 5* permette di concettualizzare efficacemente la natura dinamica dei processi emotivi, rappresentandoli come una sequenza di eventi.



La sequenza ha inizio con la presenza di un evento o situazione psicologicamente rilevante (*situation*) che cattura l'attenzione (*attention*) del soggetto, e che può provenire sia dall'esterno che da una rappresentazione interna. Questa situazione viene quindi valutata dal soggetto (*appraisal*) come positiva o negativa sulla base dell'impatto che ha sull'attuale obiettivo del soggetto.²³⁰ È questa contestuale valutazione che innesca una serie di processi (*response*) fisiologici, cognitivi, comportamentali e soggettivi che caratterizzano le diverse emozioni.²²⁴ La genesi dell'emozione ha come conseguenza la modifica della situazione iniziale, portando quindi ad una ripetizione del ciclo, con una nuova situazione come punto di partenza.²³¹ Per usare l'esempio proposto da McRae e Gross²³¹, un soggetto potrebbe avere un colloquio di lavoro (*situation*), notare la freddezza dell'intervistatore (*attention*), interpretare la freddezza come un segno dell'insoddisfazione dell'intervistatore nei confronti del suo colloquio (*appraisal*) e conseguentemente provare a manifestare sudorazione, fiato corto e agitazione (*response*).

2.1.1.3 Valore delle emozioni

Da ultimo, le emozioni possono essere utili o dannose a seconda del contesto in cui si sviluppano. Le emozioni sono utili quando guidano efficacemente l'elaborazione sensoriale, potenziano la capacità decisionale, forniscono informazioni su quale sia la migliore modalità d'azione, informano sulle intenzioni del prossimo e stimolano comportamenti socialmente adeguati.²²⁴ Le emozioni sono dannose quando sono invece di intensità, durata, frequenza o tipo inadatti alla specifica situazione in cui il soggetto si trova, influenzando negativamente pensiero e comportamento.²³²

2.2 REGOLAZIONE EMOTIVA E PROCESSI CORRELATI

Con regolazione emotiva (ER), si intende la capacità di monitorare, valutare e modulare le reazioni emotive, siano esse positive o negative, nel tentativo di modificarne l'intensità, la durata o la qualità e renderle più funzionali allo specifico obiettivo del soggetto.²²⁴

I processi di regolazione emotiva possono operare in modo conscio (come il tentativo di trattenere le risa in una situazione inappropriata) o inconscio (come l'allontanarsi rapidamente da immagini disturbanti).²³³ Queste due forme di ER sono rispettivamente definite regolazione esplicita e regolazione implicita.⁹⁹

Si distingue inoltre una ER intrinseca, ossia quella che il soggetto attua nel tentativo di regolare le proprie emozioni, ed una ER estrinseca, utilizzata per regolare le emozioni di un'altra persona. La ER intrinseca è indagata preminentemente negli adulti, mentre lo studio della ER estrinseca è utile principalmente nello studio delle interazioni genitori-figli.²²⁴

2.2.1 La regolazione emotiva come sistema di valutazione

A. J. Elliot²³⁴ ritiene che l'evoluzione del sistema nervoso abbia portato alla costituzione di multipli livelli di sistemi di valutazione, dai più rudimentali riflessi spinali ai più raffinati processi corticali, che presentano un funzionamento di base comune, pur essendo differenti negli input a cui rispondono, nella scala temporale in cui operano e nelle azioni che innescano. Un sistema di valutazione prevede che la percezione del mondo (interno o esterno) sia comparata con lo stato desiderato del mondo, e nel caso sia osservata distanza fra le due venga innescata un'azione che avrà come obiettivo la riduzione di questa distanza.²²⁴

La ER può essere definita come un sistema di valutazione²²⁴, e in quanto tale entra in azione quando è presente una distanza fra lo stato emotivo desiderato del soggetto e lo stato emotivo attuale²³¹, o quando nella determinazione del comportamento vi è contrasto fra più di una risposta emotiva.⁹⁹ Dal momento che lo stesso processo di genesi emotiva può essere definito come un sistema di valutazione (vedi 2.1.1), la ER assume le caratteristiche di un sistema di valutazione di secondo livello.²²⁴

2.2.2 Strategie di regolazione emotiva

Il modello modale delle emozioni prevede l'esistenza di cinque famiglie di strategie di ER, distinte sulla base della fase della genesi emotiva su cui intervengono²³¹, che sono: selezione della situazione (*situation selection*), modifica della situazione (*situation modification*, anche detta *problem-solving*), spostamento dell'attenzione (*attentional deployment*), modifica cognitiva (*cognitive change*) e modulazione della risposta (*response modulation*). Le famiglie di strategie e le singole strategie sono presentate nella *Tabella VIII*.

Tabella VIII Strategie di regolazione emotiva. Tradotto da McRae e Gross²³¹

Famiglia	Strategia	Esempio
Selezione della situazione	Evitamento	Rifiutare il coinvolgimento in una situazione potenzialmente emotiva (es. rifiutare un colloquio di lavoro)
Modifica della situazione	Richiesta diretta	Agire per influenzare una situazione una volta coinvolti (es. chiedere di spostare il colloquio in un luogo privato)
Spostamento dell'attenzione	Distrazione	Allontanare l'attenzione dalla situazione emotiva (es. osservare gli appunti invece del viso dell'intervistatore)
	Ruminazione	Dirigere l'attenzione verso le cause e le conseguenze dell'emozione (es. richiamare mentalmente un momento in cui l'intervistatore è sembrato risentirsi)
Modifiche cognitive	Rivalutazione cognitiva	Reinterpretare o rivalutare il significato della situazione (es. ripetersi che l'intervistatore era stato istruito a non dare feedback positivi agli intervistati)

	Accettazione	Accettare le proprie emozioni senza giudicarle (es. manifestare curiosità per l'ansia senza biasimarsi)
Modulazione della risposta	Soppressione	Impedire l'insorgenza di manifestazioni indicative dello stato emotivo (es. mantenere una espressione neutra che mascheri l'ansia)
	Interventi fisiologici	Alterare la fisiologia mediante azioni o sostanze (es. rallentare la frequenza respiratoria)

2.2.2.1 Efficacia delle strategie di regolazione emotiva

Le strategie di ER possono essere classificate come adattive o disadattive, sulla base dell'effetto che hanno sull'adattabilità sociale e sul benessere individuale del soggetto.²³⁵ L'utilizzo di efficaci strategie di ER è associato a ridotta attivazione fisiologica, aumentata tolleranza alla sofferenza e migliori relazioni sociali, traguardi accademici e performance lavorative.²³⁶ L'utilizzo invece di strategie inefficaci comporta un costo di attuazione superiore al beneficio, con conseguente aumento della attivazione fisiologica e dell'intensità dell'emozione che doveva essere regolata.²³⁶

Esempi di strategie adattive sono la rivalutazione cognitiva, il *problem-solving* e l'accettazione.²³⁷ Tra le forme disadattive di ER rientrano invece la ruminazione, l'evitamento e la soppressione.²³⁶

2.2.3 Regolazione emotiva nel corso della vita

Vi sono ormai numerose evidenze che testimoniano l'evoluzione dei processi di regolazione emotiva durante la vita.^{238,239}

2.2.3.1 Infanzia

Inizialmente, i lattanti sono in grado di utilizzare solo semplici forme di regolazione emotiva, e fanno affidamento per la maggior parte sui *caregiver* per soddisfare le proprie necessità emotive.²²⁴ La crescita e il conseguente sviluppo del linguaggio permettono ai bambini di mettere in pratica nuove modalità di ER, come semplici

forme di *problem-solving* e di modulazioni della risposta emotiva: il linguaggio permette inoltre ai *caregiver* di fornire esplicite istruzioni di regolazione emotiva ai bambini (ER estrinseca). Le interazioni con i coetanei permettono inoltre ai bambini di apprendere le regole sociali, mettendo alla prova le loro strategie di ER ed affinandole.²²⁴

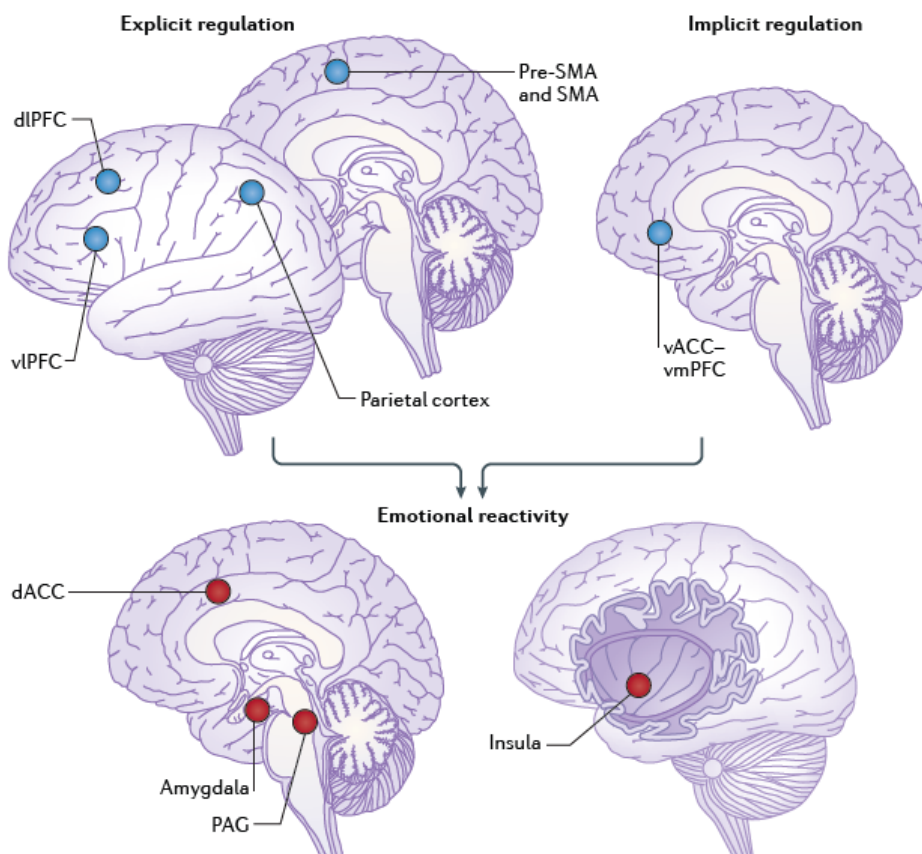
2.2.3.2 *Adolescenza ed età adulta*

Con l'adolescenza e la prima età adulta si sviluppano sempre più sofisticate strategie di ER di tipo cognitivo, subito messe alla prova da un'esperienza emotiva più accentuata e dal ridotto ricorso ai *caregiver* per la ER, tipiche di quest'età.²²⁴ Anche durante l'età adulta vi è uno sviluppo delle abilità di ER: è stato osservato ad esempio che i soggetti più anziani tendono più spesso a scegliere partner sociali che forniscano interazioni più significative dal punto di vista emotivo, utilizzando quindi più frequentemente una strategia facente parte della famiglia della *situation selection*.²⁴⁰

2.3 BASI NEUROBIOLOGICHE

Le emozioni possono essere interpretate come complessi programmi di azioni innescati dalla presenza di particolari stimoli, interni o esterni al soggetto, che attivano specifici circuiti nervosi.²⁴¹ Le risposte emotive sono quindi da un punto di vista evolutivo dei meccanismi di sopravvivenza che si sono sviluppati per facilitare la fuga dal pericolo e la promozione di comportamenti adattativi, caratterizzati da una complessità che si è accresciuta di pari passo con l'evoluzione del sistema nervoso centrale²⁴²: il tronco encefalico e l'ipotalamo sono coinvolti nelle risposte motorie, autonome ed endocrine agli stimoli emotivi, mentre regioni facenti parte del cosiddetto "sistema limbico" (come amigdala, ippocampo e striato) garantiscono una maggiore flessibilità e raffinatezza delle risposte emotive, ed infine le regioni corticali (come corteccia cingolata, corteccia insulare e corteccia prefrontale) permettono un'elaborazione consapevole delle emozioni e la loro regolazione, anche in virtù dell'ambiente e del contesto in cui il soggetto si trova.²⁴³ Una rappresentazione schematica delle regioni coinvolte nelle reazioni emotive e nella regolazione emotiva è presentata in *Figura 6*.

Figura 6 Regioni cerebrali implicate nelle reazioni emotive (emotional reactivity), e nella regolazione emotiva esplicita ed implicita (explicit e implicit regulation). Da Etkin et al⁹⁹



2.3.1 Basi neurobiologiche delle emozioni

Sono molteplici le regioni anatomiche coinvolte nelle risposte emotive, da sistemi sottocorticali mantenutisi intatti nel corso dell'evoluzione come amigdala, striato ventrale e grigio periacqueduttale (PAG), fino a regioni corticali sviluppatesi specificamente nei primati, tra cui corteccia insulare anteriore (AIC) e corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC). Ciascuna di queste strutture processa le informazioni con differenti livelli di astrazione e di associazione con informazioni contestuali aggiuntive.⁹⁹

2.3.1.1 *Regioni sub-corticali*

Regioni quali amigdala, striato ventrale e PAG sono in grado di ricavare semplici caratteristiche motivazionali da uno stimolo percepito e stimolare appropriate risposte (ad es. associare alla vista di un serpente il concetto di pericolo, con conseguente risposta *fight or flight*²⁴⁴).⁹⁹ L'amigdala in particolare è una stazione fondamentale nella elaborazione di uno stimolo con una rilevanza emotiva: essa è importante nella elaborazione inconscia di una situazione che genera paura, come evidenziato dalla sua attivazione in risposta alla presentazione di un'immagine di un volto terrorizzato, che causa una iniziale risposta automatica ed inconsapevole.²⁴²

2.3.1.2 *Regioni corticali*

Un coinvolgimento della corteccia nell'elaborazione dello stimolo garantisce una risposta più complessa, influenzata da fattori sociali e personali.²⁴⁵ La corteccia insulare anteriore (AIC) sembra avere il ruolo di processare le informazioni provenienti dall'input sensoriale, al fine di fornire un contesto emotivamente significativo alla particolare esperienza che il soggetto sta vivendo.²⁴⁶ La corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) sembra essere in grado di collegare lo stimolo percepito ad altre esigenze o necessità dell'individuo⁹⁹, grazie alle connessioni che possiede con la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC).²⁴⁷ L'ippocampo sembra invece avere il ruolo di fornire un contesto spazio-temporale all'input percepito basandosi sulla memoria pregressa del soggetto⁹⁹, oltre ad avere importanti connessioni con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il che lo rende fondamentale nell'elaborazione di una risposta agli stimoli stressanti.²⁴⁸

2.3.2 Basi neurobiologiche della regolazione emotiva

Come detto in precedenza, si possono distinguere due forme di ER, una forma esplicita ed una forma implicita, ciascuna associata ad attivazione di specifiche regioni cerebrali.

2.3.2.1 *Regolazione emotiva esplicita*

La ER esplicita richiede un'attività conscia per essere messa in pratica ed un certo livello di monitoraggio attivo dell'emozione durante la sua attività, motivo per cui si tratta di una forma di ER che è associata ad un livello di *insight* e consapevolezza non trascurabile.⁹⁹ La forma più studiata di ER esplicita è la rivalutazione cognitiva, che prevede un'esplicita alterazione (rivalutazione) da parte del soggetto del significato emotivo di uno stimolo; la strategia di rivalutazione cognitiva è associata in numerosi studi di neuroimaging all'attivazione di circuiti nervosi esecutivi fronto-parietali, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), la corteccia prefrontale ventrolaterale (vlPFC) e la corteccia parietale, oltre all'insula, all'area motoria supplementare (SMA) e all'area motoria pre-supplementare (pre-SMA).²⁴⁹

2.3.2.2 *Regolazione emotiva implicita*

Si tratta di una forma di ER evocata automaticamente dallo stimolo, che si completa in assenza di un monitoraggio conscio, e che quindi può attivarsi in assenza di *insight* e consapevolezza.²³³ Un esempio di questa forma di ER è l'inibizione della paura (una forma di soppressione emotiva) e la regolazione degli stimoli emotivi conflittuali: in questi modelli di ER è osservata un'attivazione specifica della corteccia cingolata anteriore ventrale (vACC) e della corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC).^{250,251}

2.4 EMPATIA E COGNIZIONE SOCIALE

La maggior parte dei comportamenti umani prevedono interazioni sociali, le quali hanno inizio nell'infanzia, mediante manifestazioni come il sorriso sociale. Le interazioni sociali si basano sul reclutamento sia di funzioni cognitive di base (percezione, attenzione, linguaggio, memoria, funzioni esecutive) che di *skills* mentali più specifiche che afferiscono all'ambito della cognizione sociale.²⁵²

La cognizione sociale è essenziale per garantire interazioni sociali soddisfacenti e si riferisce all'abilità di comprendere i comportamenti delle altre persone.²⁵³ Prevede l'abilità di percepire, riconoscere, processare, interpretare e rispondere agli stimoli sociali, che sono spesso multipli, contraddittori e mutevoli.²⁵²

Le abilità tipiche della cognizione sociale sono (1) il riconoscimento di umore ed emozioni degli altri sulla base dell'analisi del volto e del parlato (ossia il riconoscimento emotivo), (2) la deduzione dello stato mentale degli altri (ossia la Teoria della Mente (ToM)), (3) la condivisione e la comprensione della prospettiva emotiva degli altri (ossia l'empatia).²⁵³⁻²⁵⁵

2.4.1 Riconoscimento emotivo

Una delle modalità più efficaci per valutare la cognizione sociale di un soggetto è lo studio della sua capacità di elaborare espressioni facciali che presentino valenza emotiva.²⁵⁶ L'appropriato riconoscimento di uno stimolo emotivo rappresenta una pietra miliare nell'inizio dello sviluppo delle abilità di cognizione sociale. Infatti, l'identificazione delle emozioni a partire dalle espressioni facciali e dalla prosodia è un'abilità con un'evoluzione che si protrae dall'infanzia all'età adulta. Si ritiene che il riconoscimento delle emozioni facciali svolga un ruolo centrale nel funzionamento sociale: adattamento e competenza sociale sono ridotte in chi è meno preciso nel riconoscimento delle espressioni emotive.²⁵⁷

2.4.2 Teoria della Mente

Con Teoria della Mente (ToM) ci si riferisce all'abilità di attribuire alle altre persone stati mentali distinti dai propri, e di dedurre correttamente le loro idee, desideri, intenzioni e atteggiamenti, al fine di predire il loro comportamento e produrre risposte sociali appropriate.²⁵⁸ La ToM è caratterizzata da elementi cognitivi e affettivi: la ToM cognitiva richiede una comprensione cognitiva della differenza tra

le conoscenze di chi parla e di chi sta ascoltando, mentre la ToM affettiva richiede una comprensione empatica dello stato emotivo dell'ascoltatore.²⁵³

2.4.3 Empatia

L'empatia è un costrutto multidimensionale che include non solo una componente affettiva (empatia affettiva), ma anche una componente cognitiva (empatia cognitiva), ed è definita come l'abilità di riconoscere e comprendere il punto di vista di un'altra persona.^{259,260} L'empatia affettiva è la capacità di condividere le emozioni delle altre persone e rispondere alle loro manifestazioni emotive; l'empatia cognitiva è invece la capacità di dedurre lo stato mentale (cognitivo ed emotivo) delle altre persone.^{253,261}

2.5 REGOLAZIONE EMOTIVA E COGNIZIONE SOCIALE IN BD E BPD

Dal momento che i problemi emotivi sono centrali in diversi disturbi psichiatrici, sono numerosi gli studi che recentemente hanno definito la regolazione emotiva come un fattore transdiagnostico comune. Le strategie di ER possono essere adattive o mal adattive, e sono implicate nello sviluppo e nella progressione di una vasta gamma di patologie psichiatriche.²⁶²

La disregolazione emotiva è definita come l'incapacità di utilizzare la ER quando sarebbe invece utile farlo, oppure come l'utilizzo di strategie di ER non appropriate alla situazione in cui il soggetto si trova.^{232,236} Linehan e colleghi definiscono la disregolazione emotiva come l'incapacità di cambiare o regolare esperienze, azioni e risposte legate alle emozioni, nonostante i tentativi effettuati.²⁶³

2.5.1 Regolazione emotiva e cognizione sociale in BD

Il BD si associa ad alterazioni in molteplici domini, tra cui quello della cognizione sociale che, come detto in precedenza, è fondamentale per instaurare interazioni sociali soddisfacenti e per garantire una buona qualità della vita.²⁵⁵ Inoltre, una ridotta ToM è associata a più bassi livelli di funzionamento psicosociale nei pazienti con BD.²⁶⁴ Van Rheenen e Rossell²⁶⁵ hanno dimostrato come i sintomi depressivi abbiano un effetto rilevante nella ER e nel funzionamento psicosociale dei pazienti con BD. Episodi depressivi maggiori²⁶⁶, ma anche sintomi depressivi subsindromici^{267,268}, sono associati ad una compromissione del funzionamento sociale: Simon e colleghi²⁶⁹ hanno ad esempio rinvenuto come anche ridotte modifiche nella severità della depressione fossero associate a peggioramenti statisticamente significativi della compromissione sociale e della disabilità.

Soggetti con BD sono inoltre caratterizzati da difficoltà nell'elaborazione e regolazione delle emozioni, con una ridotta capacità di percepire le emozioni che traspaiono dai volti^{270,271}, una ridotta mentalizzazione, un'elevata reattività emotiva e una distorsione dell'attenzione emotiva, oltre a deficit nei processi di inibizione di uno stimolo emotivamente rilevante.²⁷² Una recente review sistematica²⁷³ ha mostrato che l'utilizzo di strategie di ER mal adattive come la ruminazione e la soppressione emotiva è più frequente nei pazienti con BD rispetto ai controlli sani e che queste strategie hanno un impatto negativo sul tono

dell'umore. I soggetti con BD non presentano tuttavia in linea generale un deficit nell'utilizzo di strategie adattive, come evidenziato dal confronto con controlli sani e da studi sperimentali.²⁷³

È interessante sottolineare inoltre come una difficoltà nella gestione delle emozioni sia evidente anche prima dell'esordio clinico, tra coloro che sono a rischio di sviluppare il disturbo.²⁷⁴ L'alterazione nella capacità di processare le emozioni osservata nel BD riguarda sia l'elaborazione esplicita (intenzionale) che quella implicita (automatica e inconscia).²⁷⁵⁻²⁷⁷ Questa disfunzione sembra essere associata ad irritabilità, distraibilità e labilità emotiva che caratterizzano questo disturbo²⁷⁶, oltre a determinare una rilevante compromissione della funzione sociale. Anche nella fase di remissione, infatti, i pazienti con BD presentano marcati deficit psicosociali che interessano la sfera familiare, affettiva e lavorativa.²⁷⁸ È possibile che questa compromissione che persiste nelle fasi di eutimia sia dovuta non solo alla persistenza di sintomi residui, ma anche a deficit nella sfera cognitiva ed esecutiva, e nel dominio della cognizione sociale.^{279,280}

2.5.2 Regolazione emotiva e cognizione sociale in BPD

Il disturbo borderline di personalità (BPD) è caratterizzato da un pattern pervasivo di instabilità nelle relazioni interpersonali, nella visione di sé, negli affetti e nel comportamento, e da una marcata impulsività.⁸⁶ Il BPD è infatti un disturbo mentale dovuto in parte ad una alterazione dei sistemi di regolazione emotiva e per questo motivo, la disregolazione emotiva è ritenuta essere una caratteristica essenziale del BPD.²³⁶

Il BPD è associato ad un ridotto uso di strategie di ER considerate più efficaci nel down-regolare le emozioni negative (ossia rivalutazione cognitiva, *problem solving* e accettazione) e ad un aumentato uso di strategie considerate meno efficaci nel down-regolare le emozioni negative (ossia soppressione emotiva, ruminazione ed evitamento). Pazienti con BPD mostrano più frequente utilizzo di ruminazione ed evitamento e meno frequente utilizzo di *problem solving* e accettazione rispetto a soggetti con altri disturbi mentali.²³⁶ Una recente meta-analisi ha suggerito che nel BPD sussista una difficoltà nel selezionare strategie di ER più efficaci a discapito di

quelle inefficaci, e che questo limiti il successo dei tentativi di ER nel breve periodo e causi la persistenza di disregolazione emotiva nel lungo periodo.²³⁶

Il BPD è caratterizzato da marcata compromissione della mentalizzazione e della ToM. I problemi interpersonali e le difficoltà nell'elaborare le informazioni sociali tipici dei soggetti con BPD possono essere spiegati dal loro stile cognitivo mal adattivo e dagli effetti conseguenti a queste anomalie, piuttosto che da deficit primitivi della cognizione sociale.²⁸¹ Recenti meta-analisi hanno evidenziato nei soggetti con BPD significative disfunzioni nel processamento dei costrutti sociali, con deficit nell'abilità di identificare le emozioni facciali e dedurre gli stati mentali altrui; soggetti con BPD mostrano inoltre più alti tassi di ostracismo in seguito alla percezione di un'esclusione sociale.²⁸²

Un ulteriore studio recente mostra che i pazienti con BPD presentano deficit di empatia (cognitiva o emotiva), ToM, mentalizzazione e cognizione sociale. Tutte queste caratteristiche possono contribuire a impedire la formazione di relazioni interpersonali stabili e a favorire il mantenimento di un alterato funzionamento sociale in BPD.²⁸³

La distinzione tra BD e BPD può risultare complessa per via di caratteristiche comuni, tra le quali la principale può essere considerata con ragionevole certezza la disregolazione emotiva (vedi 1.8.2).²⁸⁴

3 SCOPO DELLO STUDIO

Gli studi che prendono in considerazione le anomalie nella regolazione emotiva dei soggetti con disturbi psichiatrici spesso consistono in un'analisi di una singola strategia o di un singolo disturbo, nella maggior parte dei casi i disturbi d'ansia o i disturbi dell'umore.

Il presente studio ha due obiettivi: per prima cosa, determinare se i pazienti con BD e i pazienti con BPD differiscono in termini di disregolazione emotiva; in secondo luogo, analizzare le associazioni tra disregolazione emotiva e funzionamento in ciascun gruppo di soggetti.

L'individuazione di caratteristiche che differenziano BD e BPD in quest'ambito favorirebbe sia una diagnosi accurata sia lo sviluppo di strategie di intervento mirate alle diverse forme patologiche di regolazione emotiva nelle due patologie.

4 MATERIALI E METODI

Il presente studio caso-controllo è stato condotto in conformità con le linee guida della Dichiarazione di Helsinki del 1975. Tutti i partecipanti hanno espresso il loro consenso informato a partecipare allo studio, dopo aver ricevuto una spiegazione completa delle procedure.

4.1 CAMPIONE

Sono stati reclutati pazienti consecutivi con una diagnosi di BD e BPD secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) nella Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedale – Università di Padova.

I criteri di inclusione per i pazienti erano: (1) una diagnosi di BD o BPD, (2) età compresa tra 18 e 75 anni, (3) trattamento farmacologico stabile e (4) condizioni cliniche stabili.

I criteri di esclusione erano: (1) traumi cranici con perdita di coscienza, (2) patologie mediche maggiori o disturbi neurologici presenti o passati, (III) un qualsiasi (per i controlli sani) o un ulteriore disturbo psichiatrico o ritardo mentale, (IV) demenza o deterioramento cognitivo secondo i criteri del DSM-5 ed un punteggio nel Mini Mental State Examination (MMSE) <25.²⁸⁵

Le diagnosi iniziali di BD e BPD dei potenziali partecipanti sono state eseguite sulla base dei criteri del DSM-5 dagli psichiatri curanti, i quali hanno fornito ai ricercatori tutte le informazioni cliniche disponibili riguardo a potenziali patologie mediche presenti o passate dei partecipanti. Tutte le diagnosi cliniche sono state confermate da intervistatori esperti mediante utilizzo della Structured Clinical Interview per DSM-5 (SCID-I e SCID-II).

Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione, sono stati reclutati nel presente studio 54 pazienti e 62 controlli sani (HC). Il gruppo dei pazienti era composto da 22 soggetti con diagnosi di BD (14 con BD-I e 8 con BD-II) e da 32 soggetti con diagnosi di BPD.

In tutti i controlli sani è stata indagata l'eventuale di storia familiare di disturbi dell'umore o schizofrenia. I partecipanti con storia familiare di disturbi dell'umore

o schizofrenia sono stati esclusi dal gruppo dei controlli sani. Tutti gli altri criteri di inclusione erano gli stessi del gruppo dei pazienti. I controlli sani sono stati accuratamente abbinati ai pazienti per età, genere e scolarità.

Tutti i pazienti erano clinicamente stabili ed eutimici, sono stati reclutati immediatamente prima di essere dimessi ed erano in trattamento farmacologico stabile, spesso con una polifarmacoterapia che includeva antidepressivi, stabilizzanti dell'umore e dosaggi stabili di uno o più antipsicotici.

4.2 VALUTAZIONE CLINICA

La severità dei sintomi affettivi dei pazienti è stata valutata mediante la Beck Depression Inventory (BDI)²⁸⁶ e la Young Mania Rating Scale (YMRS). I sintomi psicotici sono stati valutati mediante la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-6).²⁸⁷ La frequenza e la severità degli episodi di aggressività è stata documentata dalla Modified Overt Aggression Scale (MOAS).²⁸⁸

In aggiunta, per evidenziare le caratteristiche associate alla disregolazione emotiva nei pazienti con BD e BPD sono stati utilizzati il Toronto Empathy Questionnaire (TEQ) per l'empatia²⁸⁹, la Barratt Impulsiveness Scale (BIS) per l'impulsività²⁹⁰ e il Child Trauma Questionnaire (CTQ) per maltrattamento ed abuso infantile.²⁹¹ Il funzionamento quotidiano e la disabilità sono stati invece valutati mediante la World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS).

Sono stati raccolti dati riguardo età di insorgenza e durata di malattia, storia di malattia (numero di precedenti episodi depressivi, maniacali e ipomaniacali) e presenza di sintomi psicotici. Sono stati infine indagati BMI, comorbidità mediche e psichiatriche, uso di sostanze, ospedalizzazioni e tentativi di suicidio, familiarità psichiatrica e attuale terapia farmacologica dei partecipanti.

4.3 VALUTAZIONE DELLA REGOLAZIONE EMOTIVA

La Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)²⁹² è una scala costituita da 36 items che valutano sei diverse difficoltà che possono insorgere nella regolazione emotiva: (1) mancata accettazione della risposta emotiva (DERS-NonAcceptance)

(ad es. “Quando sono arrabbiato, mi sento in colpa per questo”), (2) difficoltà nell’adottare comportamenti diretti verso un obiettivo (DERS-Goals) (ad es. “Quando sono arrabbiato, faccio fatica a concentrarmi”), (3) difficoltà nel controllare i comportamenti impulsivi (DERS-Impulse) (ad es. “Quando sono arrabbiato, tendo a perdere il controllo”), (4) limitato accesso alle strategie di regolazione emotiva (DERS-Strategies) (ad es. “Quando sono arrabbiato, mi ci vuole molto tempo per sentirmi meglio”), (5) mancata identificazione delle emozioni (DERS-Clarity) (ad es. “Sono confuso riguardo a come mi sento”), (6) mancanza di consapevolezza emotiva (DERS-Awareness) (ad es. “Presto poca attenzione a come mi sento”). A ciascun item è assegnato un punteggio da 1 a 5, con valori più alti che esprimono maggiori difficoltà nella regolazione emotiva. Lo studio che ha sviluppato la DERS²⁹² ha mostrato che la scala presenta una consistenza interna per ciascuna sottoscala di .80 o superiore, con un’alta attendibilità test-retest (ICC/4.88 per il punteggio totale).²⁹³

Il Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ)²⁹⁴ è costituito da 36 item che valutano nove diverse strategie cognitive (sia funzionali che disfunzionali) per la regolazione delle emozioni in risposta ad eventi stressanti o pericolosi: (1) auto-colpevolizzazione (CERQ-Self-blame) (ad es. “Sento di essere io il responsabile”), (2) accettazione (CERQ-Acceptance) (ad es. “Penso di dover accettare la situazione”), (3) ruminazione (CERQ-Rumination) (ad es. “Rimugino sui sentimenti che la situazione ha fatto nascere in me”), (4) focalizzazione positiva (CERQ-Positive Refocusing) (ad es. “Mi concentro su vissuti piacevoli”), (5) pianificazione (CERQ-Planning) (ad es. “Penso ad un piano per agire al meglio”), (6) rivalutazione positiva (CERQ-Positive Reappraisal) (ad es. “Ritengo di poter imparare qualcosa da questa situazione”), (7) messa in prospettiva (CERQ-Putting into Perspective) (ad es. “Dico a me stesso che ci sono cose peggiori nella vita”), (8) catastrofizzazione (CERQ-Catastrophizing) (ad es. “Penso continuamente a quanto è terribile la situazione”), (9) colpevolizzazione degli altri (CERQ-Blame) (ad es. “Ritengo siano gli altri i responsabili”). Ciascuna strategia è valutata con un punteggio da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano un più frequente utilizzo della strategia in questione.²⁹³

L'Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) misura la tendenza dell'intervistato a regolare le emozioni nelle situazioni stressanti e nella vita quotidiana. Si tratta di una scala costituita da 10 item, a cui viene assegnato un punteggio da 1 (estremamente in disaccordo) a 7 (estremamente d'accordo). Sono presenti due sottoscale: rivalutazione cognitiva e soppressione emotiva. La rivalutazione cognitiva indaga come il soggetto regola efficacemente le emozioni al fine di ridurre l'impatto psicologico della situazione in cui si trova. La soppressione emotiva valuta come il soggetto nasconde coscientemente i sentimenti o i pensieri spiacevoli.²⁹⁵

4.4 VALUTAZIONE DELLA COGNIZIONE SOCIALE

La cognizione sociale è stata indagata mediante i test Facial Emotion Recognition (FER1 e FER2). Tutti i test sono stati condotti in modo standardizzato, usando lo stesso PC con software PEBL²⁹⁶, con lo stesso ordine di somministrazione per tutti i soggetti.

FER1 e FER2 sono costituiti ciascuno da 140 items, e sono concepiti per valutare in adulti e adolescenti la capacità di riconoscere emozioni facciali. In FER1, il soggetto svolge un compito di processazione dell'emozione facciale a basso livello: vede dei volti e deve indicare se questi esprimono o meno un'emozione; in FER2 il soggetto deve svolgere un compito di etichettatura delle emozioni facciali, specificando quale tipo di emozione viene espressa, scegliendo tra rabbia, disgusto, tristezza ed espressione neutra.

4.5 ANALISI DEI DATI

4.5.1 Caratteristiche cliniche e demografiche

Le variabili cliniche e sociodemografiche dei tre gruppi (BD, BPD e HC) sono state confrontate utilizzando test chi-quadrato per le variabili qualitative (ad es. genere, umore attuale, farmacoterapia attuale e precedente) e analisi della varianza (ANOVA) per le variabili quantitative (ad es. età, anni di istruzione, durata di malattia, numero di episodi, punteggi YMRS e BDI), con comparazione a coppie chi-quadrato/Tukey nel caso di significatività. Il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$ per tutti i test.

4.5.2 Performance nei test clinici

I punteggi dei test cognitivi riguardanti la cognizione sociale (FER1 e FER2) e i punteggi delle altre scale psicometriche (ERQ, CERQ, DERS, TEQ, BIS-11) per i tre gruppi (BD, BPD e HC) sono stati confrontati mediante analisi della varianza (ANOVA) seguita da test LSD di Fisher per l'analisi post-hoc. Il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$ per tutti i test.

Le differenze tra i gruppi sono state studiate tenendo in considerazione i tempi di reazione e il grado di correttezza della risposta fornita. Il livello di significatività per la correlazione è stato posto a $p < 0.05$. Nei casi in cui il livello di significatività (p) fosse < 0.05 , sono stati eseguiti test post-hoc per caratterizzare le differenze.

Per prima cosa nei pazienti è stata indagata l'associazione tra la presenza di disregolazione emotiva (misurata attraverso DERS) e ciascuna variabile sociodemografica, clinica, farmacologica e di stile di vita, mediante regressione logistica univariata. È stato quindi creato un modello di regressione logistica multivariata che includeva tutte le covariate potenzialmente predittive di disregolazione emotiva che avevano raggiunto un livello di significatività di $p < 0.1$ all'analisi univariata. Nell'analisi multivariata, è stato definito il consueto livello di significatività ($p < 0.05$) per identificare associazioni tra le variabili dipendenti e le covariate. Gli Odds Ratio (OR) sono stati utilizzati come misura dell'effect size.

L'analisi dei dati è stata eseguita tramite Jamovi (Versione 1.2) [Computer Software], ottenuto da <https://www.jamovi.org> e R (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>).

5 RISULTATI

5.1 CARATTERISTICHE CLINICHE E DEMOGRAFICHE

Nella *Tabella IX* sono presentate nel dettaglio le caratteristiche cliniche e demografiche dei tre gruppi.

Tabella IX Caratteristiche cliniche e sociodemografiche dei tre gruppi

Caratteristiche	BD (n=22)	BPD (n=32)	HC (n=62)	F or χ	P
Età (Y), media \pm SD	44.8 \pm 13.6	29.6 \pm 11.8	36.2 \pm 13.8	9.10	<0.001
Maschi, n (%)	12 (54.5%)	10 (31.2%)	25 (40.3%)	2.94	0.230
Stato civile (sposato), n (%)	7 (31.8%)	7 (21.8%)	24 (38.7%)	9.56	0.297
Scolarità (Y), media \pm SD	13.1 \pm 2.81	13.2 \pm 3.08	16.5 \pm 3.93	13.55	<0.001
Occupazione, n (%)	12(54.5%)	17 (53.1%)	62 (100%)	115	<0.001
BMI (m ² /kg), media \pm SD	24.9 \pm 3.97	24.1 \pm 4.93	22.8 \pm 3.49	2.75	0.074
Familiarità psichiatrica, n (%)	8 (36.4%)	14 (43.8%)	-	0.295	0.587
Comorbidità psichiatriche, n (%)	11 (50%)	22 (68.8%)	-	1.940	0.165
Comorbidità mediche, n (%)	11 (50%)	15 (46.9%)	-	0.051	0.821
Attuale abuso di sostanze, n (%)	7 (31.9%)	15 (46.9%)	-	1.460	0.228
Precedente abuso di sostanze, n (%)	8 (36.4%)	16 (50%)	-	1.780	0.183
Età di insorgenza (Y), media \pm SD	25.3 \pm 8.66	20.0 \pm 8.53	-	4.92	0.032
Durata di malattia (Y), media \pm SD	19.7 \pm 13.6	9.56 \pm 10.4	-	8.70	0.005
Ospedalizzazioni SPDC (n), media \pm SD	4.68 \pm 4.29	5.03 \pm 9.15	-	0.0347	0.853
Tentativi di suicidio (n), media \pm SD	0.455 \pm 0.74	2.06 \pm 2.79	-	9.63	0.004
Sintomi psicotici, n (%)	7 (31.9%)	2 (6.3%)	-	6.140	0.013
Terapia anti-depressiva, n (%)	6 (27.3%)	22 (68.75%)	-	8.98	0.003
Terapia stabilizzante umore, n (%)	18 (81.8%)	15 (46.9%)	-	6.70	0.010
Terapia antipsicotica, n (%)	22 (100%)	29 (90.6%)	-	2.18	0.139
Terapia BDZ, n (%)	19 (86.4%)	24 (75%)	-	0.359	0.549

Nel presente studio caso-controllo sono stati reclutati 62 controlli sani: l'età media dei partecipanti era 36.2 anni, ed il 40.3% era maschio. Il gruppo dei pazienti consisteva di 54 soggetti: 22 soggetti diagnosticati con BD (14 con BD-I e 8 con BD-II) e 32 con BPD. L'età media del gruppo BD era 44.8 anni ($SD\pm 13.6$), quella del gruppo BPD era 29.6 ($SD\pm 11.8$). Per quanto riguarda il genere, nel gruppo BD il 54.5% era maschio, mentre nel gruppo BPD il 31.2%.

L'età media era più bassa nel gruppo BPD e più alta in quello BD. Riguardo all'età, l'analisi post-hoc ha mostrato in particolare una differenza statisticamente significativa tra BPD e HC ($p=0.027$), e tra BPD e BD ($p<0.001$), ma non è stata riscontrata una differenza significativa tra BD e HC ($p=0.062$). La scolarità e l'impiego lavorativo erano più presenti nel gruppo di controlli sani. Per quanto riguarda l'educazione, l'analisi post-hoc ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra BPD e controlli ($p<0.001$) e tra BD e controlli ($p<0.001$), ma nessuna differenza significativa tra BD e BPD ($p=0.991$). Per quanto riguarda l'occupazione, il test χ^2 per le variabili indipendenti ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi.

I pazienti con BD non differiscono in modo significativo dai BPD per genere, stato civile, BMI, familiarità psichiatrica, comorbidità mediche e psichiatriche, abuso di sostanze e precedenti ospedalizzazioni.

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, i pazienti BD differiscono dai BPD in età di insorgenza (più precoce nei BPD; $p=0.032$), durata di malattia (maggiore nei BD; $p=0.005$), presenza di sintomi psicotici (maggiore nei BD; $p=0.013$) e tentativi di suicidio (maggiori nei BPD; $p=0.004$).

Per quanto riguarda la farmacoterapia, i pazienti con BD si differenziano dai BPD solo per l'uso di antidepressivi (maggiore nei BPD; $p=0.003$) e stabilizzanti dell'umore (maggiore nei BD; $p=0.010$). Non sono state riscontrate differenze tra BD e BPD per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci antipsicotici.

I dati clinici e demografici specifici del campione di pazienti BD sono riportati nella *Tabella X*. All'interno del campione, 14 soggetti erano diagnosticati con BD-I e 8 con BD-II.

Tabella X Caratteristiche cliniche e sociodemografiche del gruppo BD

Caratteristiche	BD-I (n=14)	BD-II (n=8)	F or χ	P
Età (Y), media \pm SD	46 \pm 14.2	42.8 \pm 13.3	0.29	0.598
Maschi, n (%)	8 (57.1%)	4 (50%)	0.105	0.746
Stato civile (sposato), n (%)	5 (35.7%)	2 (25%)	0.269	0.604
Scolarità (Y), media \pm SD	13.1 \pm 2.5	13.1 \pm 3.48	0.001	0.97
Occupazione, n (%)	6 (42.9%)	6 (75%)	1.68	0.195
BMI, media \pm SD	26.2 \pm 4.44	22.9 \pm 1.81	5.92	0.026
Familiarità psichiatrica, n (%)	6 (42.9%)	2 (25%)	0.702	0.402
Comorbidità psichiatriche, n (%)	6 (42.9%)	5 (62.5%)	0.786	0.375
Comorbidità mediche, n (%)	6 (42.9%)	5 (62.5%)	0.786	0.375
Attuale abuso di sostanze, n (%)	5 (35.7%)	2 (25%)	0.269	0.604
Precedente abuso di sostanze, n (%)	5 (35.7%)	3 (37.5%)	0.007	0.933
Età di insorgenza (Y), media \pm SD	25.7 \pm 9.04	24.6 \pm 8.50	0.08	0.78
Durata di malattia (Y), media \pm SD	20.2 \pm 13.7	18.8 \pm 14.3	0.054	0.82
Ospedalizzazione in SPDC (n), media \pm SD	5.50 \pm 4.85	3.25 \pm 2.82	1.896	0.19
Tentativi di suicidio (n), media \pm SD	0.21 \pm 0.58	0.88 \pm 0.84	3.933	0.073
Sintomi psicotici, n (%)	7 (50%)	0 (0%)	5.87	0.015
Durata della depressione (settimane), media \pm SD	4.71 \pm 1.98	4.63 \pm 1.77	0.008	0.93
Episodi depressivi (n), media \pm SD	7 \pm 2.53	5.67 \pm 3.61	0.55	0.478
Durata di mania/ipomania (settimane), media \pm SD	4.55 \pm 2.02	5.00 \pm 2.45	-	-
Episodi maniacali/ipomaniacali (n), media \pm SD	6.10 \pm 5.55	3.00 \pm 3.30	-	-
Episodi affettivi in vita (n), media \pm SD	10.00 \pm 8.65	9.33 \pm 6.35	0.037	0.848
Terapia antidepressiva, n (%)	2 (14.3%)	4 (50%)	3.27	0.07
Terapia stabilizzante dell'umore, n (%)	11 (78.6%)	7 (87.5%)	0.273	0.601
Terapia antipsicotica, n (%)	14 (100%)	8(100%)	-	-
Terapia BDZ, n (%)	13 (92.9%)	6 (75%)	1.38	0.240

I gruppi BD-I e BD-II non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda età, genere, stato civile, scolarità, occupazione, BMI, familiarità psichiatrica, comorbidità mediche e psichiatriche, abuso di sostanze, età di

insorgenza, durata di malattia, precedenti ospedalizzazioni, precedenti tentativi di suicidio, numero e durata dei precedenti episodi e attuale farmacoterapia.

Il gruppo BD-I si differenzia da BD-II solo per quanto riguarda la presenza di sintomi psicotici.

5.2 VALUTAZIONE CLINICA

I dati clinici sono presentati nel dettaglio nella *Tabella XI* e nelle *Figure 7-8-9*.

Tabella XI Performance nei test clinici dei tre gruppi

Test	BD	BPD	HC	F or χ	P
YMRS, media \pm SD	8.50 \pm 8.09	4.16 \pm 6.76	-	4.28	0.045
MOAS, media \pm SD	0.23 \pm 0.8	0.45 \pm 1.15	-	1.44	0.236
PANSS-6, media \pm SD	8.86 \pm 3.08	7.25 \pm 2.03	-	4.66	0.038
BDI, media \pm SD	12.8 \pm 8.38	24.9 \pm 11.5	-	19.96	<0.001
BIS-11 tot, media \pm SD	65.5 \pm 11.6	70.01 \pm 12.8	61.7 \pm 10.7	5.075	0.010
BIS-11 impulsività attentiva, media \pm SD	16.9 \pm 4.13	18.3 \pm 3.56	14.9 \pm 2.89	11.206	<0.001
BIS-11 impulsività motoria, media \pm SD	22.3 \pm 6.39	23.3 \pm 5.07	20.6 \pm 4.14	3.647	0.035
BIS-11 impulsività non pianificata, media \pm SD	26.6 \pm 4.55	28.5 \pm 6.03	26.4 \pm 5.86	1.331	0.273
CTQ tot, media \pm SD	43.8 \pm 12.8	46.5 \pm 21.3	31.2 \pm 5.44	16.088	<0.001
CTQ abuso emotivo, media \pm SD	10.3 \pm 4.88	10.4 \pm 6.34	6.56 \pm 2.32	10.215	<0.001
CTQ abuso fisico, media \pm SD	7.81 \pm 3.76	8.45 \pm 5.28	5.47 \pm 1.04	8.469	0.001
CTQ abuso sessuale, media \pm SD	6.24 \pm 2.64	7.97 \pm 5.81	5.19 \pm 1.07	4.801	0.014
CTQ neglect emotivo, media \pm SD	11.7 \pm 4.40	11.60 \pm 6.20	7.79 \pm 3.15	10.501	<0.001
CTQ neglect fisico, media \pm SD	7.33 \pm 1.85	7.42 \pm 3.04	5,73 \pm 1.36	9.760	<0.001
TEQ tot, media \pm SD	63.2 \pm 5.32	64.3 \pm 10.7	65,00 \pm 5.89	0.921	0.405
TEQ empatia, media \pm SD	32.0 \pm 3.72	32.2 \pm 5.49	31,6 \pm 3.22	0.232	0.794
TEQ insensibilità, media \pm SD	31.2 \pm 4.23	33.0 \pm 4.82	33,5 \pm 3.63	2.480	0.095

FACES tot, media ±SD	177 ± 23.1	166 ± 31.6	179 ± 19.8	2.281	0.116
FACES coesione equilibrata, media ±SD	22.7 ± 4.72	21.4 ± 6.42	26.4 ± 5.02	9.145	<0.001
FACES adattabilità equilibrata, media ±SD	21.6 ± 5.89	20.0 ± 6.48	23.2 ± 4.32	3.256	0.050
FACES disimpegnato, media ±SD	18.8 ± 5.61	17.9 ± 5.57	14.0 ± 3.66	10.478	<0.001
FACES invischiato, media ±SD	17.6 ± 5.07	15.5 ± 4.97	13.8 ± 3.43	5.360	0.009
FACES rigido, media ±SD	18.9 ± 4.83	15.7 ± 4.68	15.8 ± 4.43	3.179	0.052
FACES caotico, media ±SD	17.1 ± 4.99	17.2 ± 6.13	14.00 ± 4.33	4.981	0.012
FACES comunicazione familiare, media ±SD	30.9 ± 7.51	29.6 ± 10.3	36.6 ± 7.82	7.614	0.001
FACES soddisfazione familiare, media ±SD	29.6 ± 9.27	29.3 ± 10.9	35.1 ± 6.72	5.596	0.008
WHODAS tot, media ±SD	13.3 ± 4.36	15.3 ± 5.15	8.81 ± 2.32	27.94	<0.001
WHODAS cognizione, media ±SD	2.02 ± 1	2.56 ± 0.9	1.6 ± 0.57	14.722	<0.001
WHODAS mobilità, media ±SD	1.8 ± 1.08	2.23 ± 1.09	1.18 ± 0.5	15.448	<0.001
WHODAS cura di sé, media ±SD	1.71 ± 0.85	2.2 ± 0.93	1.13 ± 0.27	23.031	<0.001
WHODAS relazionarsi, media ±SD	2.17 ± 0.72	2.66 ± 1.06	1.59 ± 0.61	16.191	<0.001
WHODAS vita quotidiana, media ±SD	2.18 ± 1.21	2.64 ± 1.21	1.58 ± 0.65	11.442	<0.001
WHODAS partecipazione, media ±SD	2.73 ± 0.82	2.92 ± 0.82	1.71 ± 0.56	35.521	<0.001

Figura 7 BIS-11 Box-plot

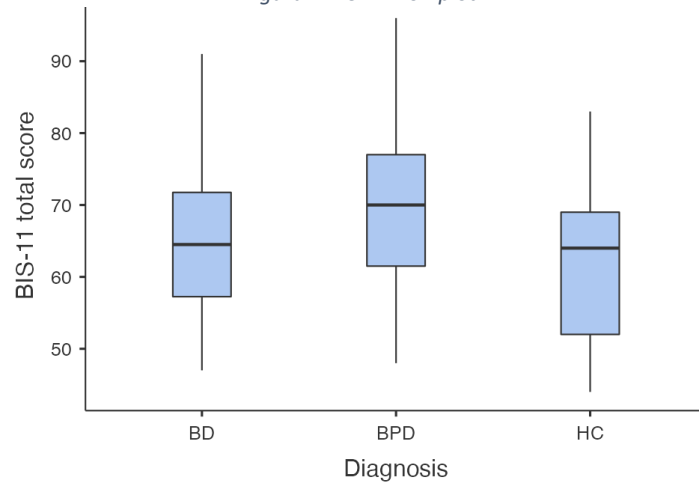


Figura 8 CTQ box-plot

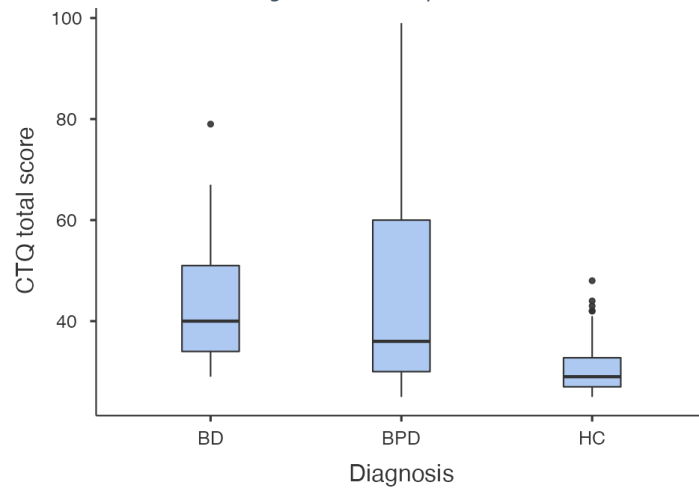
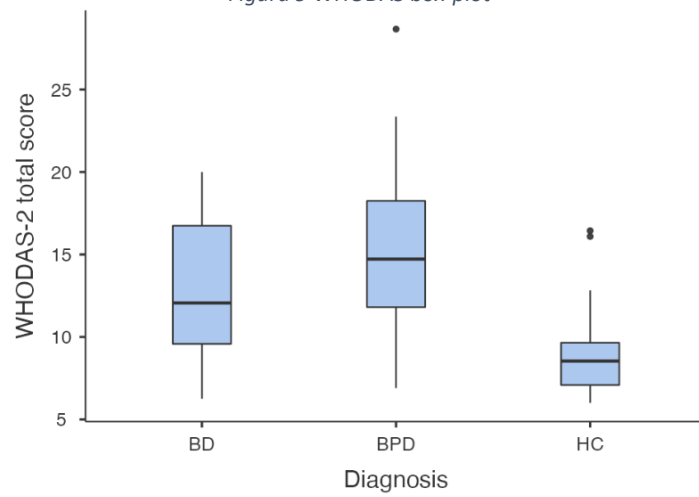


Figura 9 WHODAS-2 box-plot



Tutti i pazienti reclutati si trovavano in uno stato di eutimia, documentato da YMRS, BDI e PANSS-6. L'analisi della varianza non ha evidenziato differenze significative nei punteggi di YMRS, PANSS-6 e MOAS tra il gruppo BD e BPD. È tuttavia emersa una significativa differenza nei risultati di BDI tra BD e BPD ($p < 0.001$): nel gruppo BPD il punteggio medio era di 24.9 ($SD \pm 11.5$), mentre nel gruppo BD era di 12.8 ($SD \pm 8.38$).

Sono state evidenziate differenze significative tra BD, BPD e HC in BIS-11 ($p = 0.010$), CTQ ($p < 0.001$), WHODAS ($p < 0.001$) e in alcune sottoscale di FACES. Non sono state evidenziate significative differenze tra BD, BPD e HC per quanto riguarda i punteggi di TEQ ($p = 0.405$).

Nel test BIS-11 il gruppo BD ha conseguito un punteggio medio di 65.5 ($SD \pm 11.6$), mentre il gruppo BPD di 70.01 ($SD \pm 12.8$) e il gruppo HC di 61.7 ($SD \pm 10.7$). L'analisi della varianza ha evidenziato una differenza significativa tra i tre gruppi ($p = 0.010$). Per BIS-11 l'analisi post-hoc ha rilevato una differenza significativa tra BPD e HC ($p = 0.003$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.330$) e tra BD e HC ($p = 0.372$).

Nel test CTQ il gruppo BD ha conseguito un punteggio medio di 43.8 ($SD \pm 12.8$), mentre il gruppo BPD di 46.5 ($SD \pm 21.3$) e il gruppo HC di 31.2 ($SD \pm 5.44$). L'analisi della varianza ha evidenziato una differenza significativa tra i tre gruppi ($p < 0.001$). Per CTQ, l'analisi post-hoc ha rilevato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.745$). Questa associazione è stata confermata dall'analisi post-hoc eseguita sulle sottoscale di CTQ. In particolare, per CTQ abuso emotivo l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.002$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.991$). Per CTQ abuso fisico l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.002$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.767$). Per CTQ abuso sessuale l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.160$) e tra BD e HC ($p = 0.428$). Per CTQ neglect emotivo l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.002$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.996$). Per CTQ neglect fisico l'analisi post-hoc ha evidenziato una

differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.006$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.988$).

Nel test WHODAS il gruppo BD ha conseguito un punteggio medio di 13.3 ($SD \pm 4.36$), mentre il gruppo BPD di 15.3 ($SD \pm 5.15$) e il gruppo HC di 8.81 ($SD \pm 2.32$). L'analisi della varianza ha evidenziato una differenza significativa tra i tre gruppi ($p < 0.001$). Per WHODAS, l'analisi post-hoc ha rilevato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.156$). In particolare, per WHODAS cognizione l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e BPD ($p = 0.039$), ma non tra BD e HC ($p = 0.080$). Per WHODAS mobilità l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.009$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.151$). Per WHODAS cura di sé l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$), tra BD e HC ($p = 0.002$) e tra BPD e BD ($p = 0.020$). Per WHODAS relazionarsi l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.013$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.073$). Per WHODAS vita quotidiana l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.045$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.210$). Per WHODAS partecipazione l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BPD e BD ($p = 0.580$).

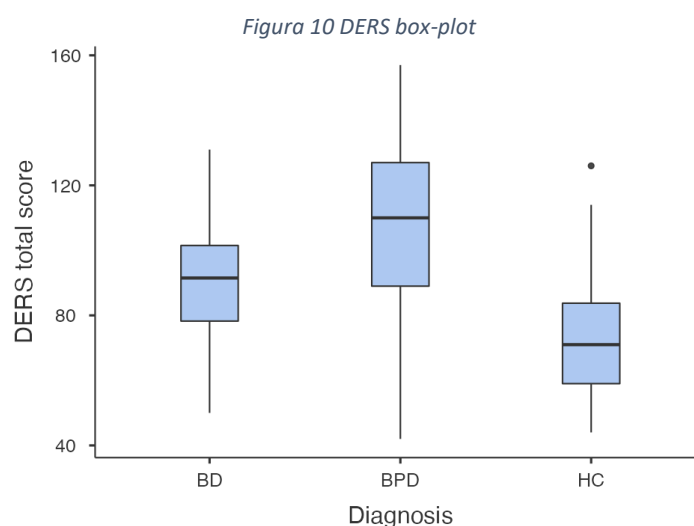
5.3 VALUTAZIONE DELLA REGOLAZIONE EMOTIVA

I dati clinici sono presentati nel dettaglio nella *Tabella XII* e nella *Figura 10*.

Tabella XII Performance nei test clinici indaganti la regolazione emotiva dei tre gruppi

Test	BD	BDP	HC	F or χ	P
CERQ tot, media \pm SD	30.3 \pm 3.10	28.6 \pm 3.74	27.3 \pm 3.17	7.793	0.001
CERQ self blame, media \pm SD	2.69 \pm 1.02	3.32 \pm 0.83	2.77 \pm 0.80	5.349	0.008
CERQ acceptance, media \pm SD	3.45 \pm 0.99	3.54 \pm 0.83	3.10 \pm 0.92	2.993	0.059
CERQ rumination, media \pm SD	3.55 \pm 0.91	3.83 \pm 0.74	3.00 \pm 0.87	11.697	<0.001
CERQ positive refocusing, media \pm SD	3.65 \pm 0.95	2.52 \pm 1.16	2.92 \pm 1.06	7.773	0.001

CERQ refocus on planning, media \pm SD	4.19 \pm 0.62	3.32 \pm 1.07	4.25 \pm 0.57	10.333	<0.001
CERQ positive reappraisal, media \pm SD	3.94 \pm 0.85	3.22 \pm 1.16	3.90 \pm 0.76	4.795	0.013
CERQ putting into perspective, media \pm SD	3.72 \pm 1.05	3.15 \pm 1.06	3.60 \pm 1.01	2.386	0.102
CERQ catastrophizing, media \pm SD	2.84 \pm 1.07	3.18 \pm 1.04	1.80 \pm 0.84	24.29	<0.001
CERQ other-blame, media \pm SD	2.55 \pm 0.99	2.60 \pm 0.89	1.94 \pm 0.775	7.705	0.001
ERQ tot, media \pm SD	8.37 \pm 1.87	7.27 \pm 2.01	8.50 \pm 1.61	4.508	0.016
ERQ – rivalutazione cognitiva, media \pm SD	4.93 \pm 1.18	3.82 \pm 1.48	5.12 \pm 0.89	10.338	<0.001
ERQ – soppressione emotiva, media \pm SD	3.53 \pm 1.16	3.45 \pm 1.44	3.37 \pm 1.35	0.144	0.866
DERS tot, media \pm SD	91.0 \pm 20.4	109 \pm 28.3	72.8 \pm 18.5	23.184	<0.001
DERS - NonAcceptance, media \pm SD	14.6 \pm 6.32	17.8 \pm 7.05	11.5 \pm 4.93	10.337	<0.001
DERS - Goals, media \pm SD	14.6 \pm 4.5	16.9 \pm 5.33	12.2 \pm 4.42	9.345	<0.001
DERS - Strategies, media \pm SD	19.2 \pm 5.54	25.6 \pm 8.39	14.9 \pm 5.23	22.856	<0.001
DERS - Impulse, media \pm SD	14.8 \pm 4.87	17.4 \pm 5.95	9.6 \pm 3.72	28.011	<0.001
DERS - Clarity, media \pm SD	12.9 \pm 4.31	15.1 \pm 5.41	9.68 \pm 3.66	14.994	<0.001
DERS - Awareness, media \pm SD	5.77 \pm 2.71	7.45 \pm 3.45	6.08 \pm 3.03	2.274	0.113



Sono state evidenziate differenze significative tra BD, BPD e HC in ciascuna delle tre scale: CERQ ($p=0.001$), ERQ ($p=0.016$) e DERS ($p<0.001$).

Nel test DERS il gruppo BD ha conseguito un punteggio medio di 91.0 (SD \pm 20.4), mentre il gruppo BPD di 109.0 (SD \pm 28.3) e il gruppo HC di 72.8 (SD \pm 18.5). L'analisi

della varianza ha evidenziato una differenza significativa tra i tre gruppi ($p < 0.001$). Per DERS, l'analisi post-hoc ha rilevato una differenza significativa tra tutti e tre i gruppi: tra BPD e HC ($p < 0.001$), tra BD e HC ($p = 0.003$) e tra BD e BPD ($p = 0.013$). In particolare, per DERS-NonAcceptance l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BD e HC ($p = 0.094$) e tra BPD e BD ($p = 0.128$). Per DERS-Goals l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BD e HC ($p = 0.098$) e tra BPD e BD ($p = 0.207$). Per DERS-Strategies l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra tutti e tre i gruppi: tra BPD e HC ($p < 0.001$), tra BD e BPD ($p = 0.020$) e tra BD e HC ($p = 0.001$). Per DERS-Impulse l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p < 0.001$), ma non tra BD e BPD ($p = 0.105$). Per DERS-Clarity l'analisi post-hoc ha evidenziato una differenza significativa tra BPD e HC ($p < 0.001$) e tra BD e HC ($p = 0.009$), ma non tra BD e BPD ($p = 0.160$). Per DERS-Awareness l'analisi post-hoc non ha evidenziato una differenza significativa tra i tre gruppi ($p = 0.113$).

5.4 VALUTAZIONE DELLA COGNIZIONE SOCIALE

I dati clinici sono presentati nel dettaglio nella *Tabella XIII* e nelle *Figure 11-12*.

Tabella XIII Performance in FER1 e FER2 dei tre gruppi

TEST		BD	BPD	HC	F	P
FER1	accuracy, media \pm SD	108 \pm 25.1	108 \pm 23.7	116 \pm 13.2	2.598	0.087
FER1	reaction time, media \pm SD	2018 \pm 594	1861 \pm 732	1876 \pm 547	0.508	0.605
FER2	accuracy, media \pm SD	76.4 \pm 18.6	81 \pm 14.8	88.6 \pm 12.2	5.863	0.006
FER2	reaction time, media \pm SD	3392 \pm 738	3050 \pm 1035	2965 \pm 935	2.288	0.112

Figura 11 FER1 box-plot

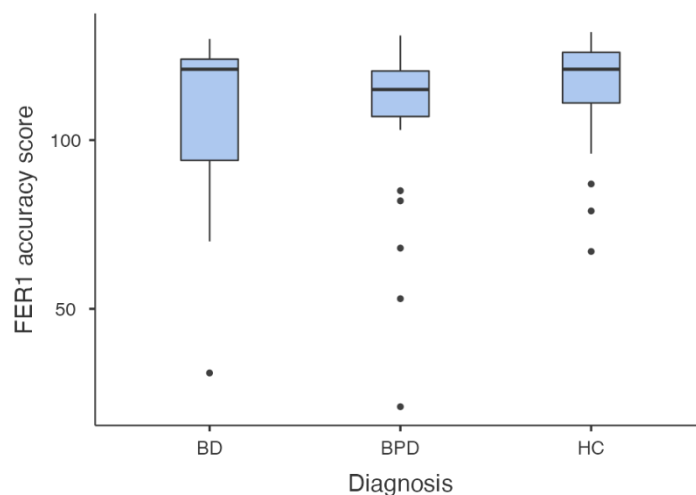
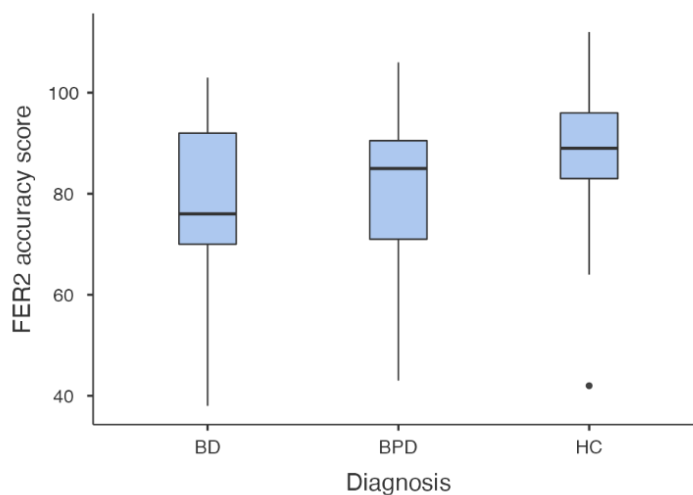


Figura 12 FER2 box-plot



Sono state evidenziate differenze significative tra BD, BPD e HC per quanto riguarda l'esattezza delle risposte a FER2 (FER2 accuracy) ($p=0.006$). Non sono state evidenziate significative differenze tra i tre gruppi per quanto riguarda FER1 e il tempo di reazione in FER2. Per FER2, l'analisi post-hoc ha rilevato che BPD ($p=0.004$) e BD ($p=0.003$) hanno ottenuto risultati significativamente peggiori dei controlli sani, ma non sono emerse differenze significative tra BD e BPD ($p=0.493$).

5.5 ANALISI DI REGRESSIONE

I dati sono presentati nel dettaglio nelle *Tabelle XIV-XV*.

Tabella XIV Regressione lineare: singole covariate. Variabile dipendente: DERS tot

Covariate/Fattori	R ²	Estimate	SE	t	p
Età	0.065	-0.462	0.245	-1.88	0.065
Sesso (maschio)	0.129	-19.2	6.99	-2.75	0.008
Scolarità	0.0155	-1.11	1.24	-0.896	0.375
Impiego	0.026	-8.63	7.47	-1.16	0.253
Familiarità psichiatrica	0.0141	6.35	7.43	0.855	0.397
BMI	0.0012	-0.206	0.830	-0.248	0.805
Diagnosi	0.109	17.7	7.07	2.5	0.016
Sintomi psicotici	0.07	-18.7	9.47	-1.97	0.054
Età di insorgenza	0.117	-1.02	0.393	-2.6	0.012
Durata di malattia	0.0027	-0.110	0.294	-0.375	0.709
Ospedalizzazioni (n°)	0.015	0.437	0.495	0.882	0.382
Tentativi di suicidio	0.119	3.9	1.49	2.62	0.012
Attuale abuso di sostanze	0.0799	-15.3	7.33	-2.08	0.042
Passato abuso di sostanze	0.0579	-12.7	7.4	-1.72	0.092
Terapia antidepressiva	0.271	27.4	6.3	4.35	<0.001
Terapia stabilizzante umore	0.0182	-7.33	7.54	-0.973	0.335
Terapia antipsicotica	1.66e ⁻⁴	-1.47	16.0	-0.091	0.927
YMRS	0.208	-1.60	0.436	-3.66	<0.001
BDI	0.541	1.65	0.212	7.75	<0.001
PANSS-6	0.0735	-2.75	1.37	-2.01	0.050
MOAS	0.031	-4.19	3.28	-1.28	0.207
BIS-11	0.399	1.35	0.233	5.818	<0.001
CTQ	0.119	0.508	0.198	2.57	0.013
CERQ	0.0275	-1.24	1.03	-1.20	0.236
ERQ	0.113	-4.45	1.74	-2.55	0.014
TEQ	3.03e ⁻⁴	0.058	0.469	0.124	0.902
WHODAS	0.237	2.59	0.678	3.82	<0.001
FACES	0.109	-0.307	0.129	-2.37	0.022
FER1 accuracy	0.0194	-0.179	0.182	-0.985	0.329
FER2 accuracy	4.98 e ⁻⁵	-0.0115	0.233	-0.0494	0.961

Tabella XV Regressione lineare: multiple covariate. Variabile dipendente: DERS tot

Covariate/Fattori	Estimate	Se	t	p
WHODAS	2.221	0.664	3.34	0.002
CTQ	0.393	0.172	2.28	0.027
Diagnosi	10.044	6.698	1.5	0.141

Mediante regressione lineare semplice è stata rinvenuta una correlazione tra DERS e WHODAS ($p < 0.001$), CTQ ($p = 0.013$) e Diagnosi ($p = 0.016$). La regressione lineare multipla ha confermato la correlazione tra DERS e WHODAS ($p = 0.002$) e CTQ ($p = 0.027$). Non è stata invece rinvenuta correlazione tra DERS e Diagnosi ($p = 0.141$).

6 DISCUSSIONE

Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio caso-controllo che mette in relazione la disregolazione emotiva rinvenuta nei pazienti con BD e BPD con l'impatto dei traumi infantili e con il funzionamento globale di queste popolazioni cliniche in un ambiente reale.

Sono emersi tre risultati principali. Per prima cosa, rispetto ai controlli sani, i pazienti con BD e BPD hanno mostrato punteggi significativamente più elevati in DERS tot: i punteggi si sono in particolare rivelati più alti nei pazienti con BPD rispetto ai BD, ma non sono state evidenziate differenze nei punteggi delle sottoscale di DERS tra pazienti, ad eccezione di DERS – Strategies, in cui i pazienti con BPD hanno fatto registrare punteggi significativamente peggiori.

In secondo luogo, i punteggi in CTQ e WHODAS hanno mostrato andamenti simili alla disregolazione emotiva: se confrontati con i controlli sani, i pazienti con BD e BPD hanno mostrato punteggi totali significativamente più elevati sia in CTQ che in WHODAS. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi né nel funzionamento globale né nelle sottoscale mobilità, relazionarsi, vita quotidiana e partecipazione. È stata osservata nei pazienti con BPD, rispetto a BD, una peggiore alterazione del funzionamento esclusivamente per quanto riguarda la cognizione e la cura di sé. Non sono state inoltre osservate differenze significative tra BD e BPD nelle sottoscale di CTQ.

Da ultimo, è stato rilevato come nel gruppo dei pazienti i punteggi di DERS, CTQ e WHODAS presentino una relazione lineare: la disregolazione emotiva sembra quindi mediare l'impatto dei traumi infantili sul funzionamento globale delle persone con BD e BPD.

Il presente studio ha documentato che i pazienti con BD e BPD presentano più elevati punteggi di disregolazione emotiva rispetto ai controlli sani: questa evidenza è coerente con il ruolo che viene riconosciuto alla disregolazione emotiva nei modelli fisiopatologici di BD^{297,298} e BPD.^{299,300} Nonostante i punteggi totali di DERS siano più alti nel gruppo BPD rispetto a BD, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nelle sottoscale, con l'eccezione di DERS –

strategies, che si è dimostrata più compromessa in BPD: non è una sorpresa che i pazienti con BPD manifestino un accesso limitato alle strategie di regolazione emotiva.³⁰¹

I risultati di questo studio appaiono coerenti con i precedenti lavori^{284,302,303} che hanno rinvenuto più elevati punteggi complessivi di DERS in BPD rispetto a BD. Solamente Fowler³⁰⁴ ha riportato un'assenza di differenze nei punteggi complessivi di DERS tra i due gruppi. Riguardo alle sottoscale di DERS, ed in particolare DERS – strategies, i risultati di questo studio sono simili a quelli dei lavori soprariportati.^{284,293,302,304} I diversi profili di regolazione emotiva osservati in BD e BPD potrebbero essere dovuti a processi disturbo-specifici: i pazienti con BPD presentano una forma di disregolazione emotiva che viene considerata reattiva ed innescata da eventi stressanti e difficoltà interpersonali²⁸⁴; ciò è in linea con le differenze rinvenute tra BPD e BD nella sottoscala DERS – Strategies, con i pazienti BPD che hanno dimostrato una maggiore difficoltà ad accedere a strategie di regolazione emotiva efficaci quando sono alterati.

In questo studio, inoltre, i pazienti con BD e BPD hanno mostrato alterazioni significative nella cognizione sociale (riconoscimento emozioni) rispetto ai controlli sani, ma non sono state rinvenute differenze significative tra i due gruppi di pazienti. La cognizione sociale è un'abilità essenziale per ottenere relazioni sociali soddisfacenti e viene definita come la capacità di comprendere i comportamenti delle altre persone²⁵³; è stato suggerito che il riconoscimento delle emozioni facciali giochi un ruolo primario nel funzionamento sociale: l'adattamento e le competenze sociali risultano essere infatti peggiori in coloro che tendono ad essere meno abili nel riconoscere le espressioni delle emozioni.²⁵⁷

Questi risultati non sono sorprendenti e sono coerenti con le difficoltà che si presentano nella differenziazione tra BD e BPD, a causa di numerose caratteristiche fenomenologiche in comune tra le due condizioni.^{160,301} Soggetti affetti da BD hanno una maggiore probabilità di ricevere una diagnosi di BPD rispetto a chi non ha una diagnosi di BD³⁰⁵: una metanalisi ha mostrato come la prevalenza di BPD tra i BD sia del 21.6%.³⁰⁶ È interessante evidenziare come le persone affette da BD e BPD presentino caratteristiche cliniche comuni, come

disregolazione emotiva, instabilità dell'umore ed impulsività.^{293,307} Questa sovrapposizione sintomatologica ha portato a dibattere sulla possibilità che questi disturbi siano o condizioni separate con caratteristiche comuni, o patologie diverse che quando presenti singolarmente aumentano il rischio di sviluppare l'altra o membri dello stesso spettro bipolare.^{160,308-310} Esistono tuttavia alcuni marker utili a differenziare queste due condizioni: una storia familiare positiva per malattia bipolare è rinvenuta più frequentemente in pazienti affetti da BD, mentre la presenza di autolesionismo para-suicidario e di storia di abuso sessuale è più comune in BPD.¹⁶⁰ Come suggerito da Ghaemi e colleghi¹⁶⁰, la presenza comune di disregolazione emotiva come caratteristica "transdiagnostica" potrebbe compromettere la precisione della diagnosi clinica.

In questo studio abbiamo evidenziato come i punteggi nel test CTQ si comportino in modo simile a quelli di DERS: rispetto ai controlli sani, infatti, pazienti con BD e BPD presentano punteggi totali di CTQ significativamente più elevati, ma non sono emerse differenze tra BD e BPD, neanche nelle sottoscale di CTQ. Non sorprende che i pazienti con BPD presentino una storia di maltrattamento infantile, dal momento che si tratta del fattore di rischio psicosociale per BPD con le maggiori evidenze.^{293,311} La presenza di elevati punteggi di CTQ nei pazienti con BD può essere vista come più sorprendente: studi recenti hanno tuttavia dimostrato che anche i pazienti diagnosticati con BD presentavano alti tassi di traumi infantili, se confrontati con la popolazione generale.^{312,313} Una recente metanalisi ha evidenziato che vi è una forte associazione fra traumi infantili e lo sviluppo di disturbi mentali.³¹⁴ Una review sistematica precedente ha inoltre mostrato che il maltrattamento infantile comporta un peggior decorso clinico di BD, dal momento che si associa a età di insorgenza precoce di malattia, suicidalità e comorbidità con abuso di sostanze.⁵⁰

Nel presente studio è stato confermato che i pazienti affetti da BD e BPD presentano alterazioni del funzionamento, come documentato dai risultati del test WHODAS. È sorprendente che non siano state rinvenute differenze tra i due gruppi né nel totale né nelle sottoscale mobilità, relazionarsi, vita quotidiana e partecipazione. È stato invece osservata una peggiore compromissione del

funzionamento nel gruppo BPD rispetto a BD per quanto riguarda la cognizione e la cura di sé.

Osservando un andamento simile dei punteggi di DERS, WHODAS e CTQ e tenendo in considerazione l'ipotesi che la disregolazione emotiva sia un elemento transdiagnostico, è stata eseguita un'analisi della correlazione di queste variabili, trovando che DERS, CTQ e WHODAS erano legate da una relazione lineare: la disregolazione emotiva sembrerebbe quindi mediare l'impatto dei traumi infantili sul funzionamento globale dei pazienti con BD e BPD. Gli eventi avversi avvenuti durante l'infanzia potrebbero avere un ruolo causale nello sviluppo di disregolazione emotiva³¹⁵, determinando comportamenti disfunzionali e conflitti interpersonali che alimentano ed aggravano a loro volta la disregolazione emotiva.³¹⁶ Questo pattern sembra persistere nella vita adulta ed associarsi a continue difficoltà nella regolazione delle emozioni.²⁹³ È inoltre ben documentato che eventi negativi precoci sono associati ad un peggior funzionamento psicosociale^{317,318}: considerando la disregolazione emotiva una dimensione centrale sia per BD che per BPD, abbiamo dimostrato che questa alterazione sia ciò che media l'impatto che i traumi infantili hanno sul funzionamento globale.

Questo studio presenta alcuni limiti che devono essere tenuti in considerazione quando se ne interpretano i risultati. Per prima cosa, nonostante la popolazione fosse caratterizzata dettagliatamente, la ridotta dimensione del campione potrebbe limitare la generalizzabilità delle nostre conclusioni; in secondo luogo, il disegno di tipo cross-sectional dello studio potrebbe limitare la capacità di fare inferenze sui rapporti causali tra i risultati; i pazienti BD e BPD erano inoltre in trattamento farmacologico, che potrebbe rappresentare un bias, nonostante la farmacoterapia sia ciò che ha permesso la stabilizzazione clinica; si è cercato di bypassare i limiti delle misurazioni auto-riferite con l'utilizzo di test esecutivi e di questionari variegati; da ultimo, le differenze di età e di durata di malattia nel campione possono avere un impatto sulla regolazione emotiva e sul funzionamento.

Tenendo conto delle limitazioni soprariportate, i risultati di questo studio richiedono una replica in campioni indipendenti più ampi nell'ambito di studi a design longitudinale.

In conclusione, questo studio è la prima indagine che mette in relazione la disregolazione emotiva rinvenuta in soggetti con BD e BPD con l'impatto dei traumi infantili e con il funzionamento globale. Abbiamo dimostrato che i pazienti con BD e BPD presentano difficoltà significativamente maggiori rispetto ai controlli sani nella regolazione emotiva, il che fa sorgere l'ipotesi che la disregolazione emotiva costituisca una dimensione trans-diagnostica. Il presente studio conferma inoltre il ruolo cruciale che la disregolazione emotiva riveste nella compromissione funzionale che contraddistingue il decorso di BD e BPD. Abbiamo rinvenuto inoltre che una storia di maltrattamento infantile è presente sia nei pazienti con BD che con BPD: gli eventi avversi durante l'infanzia potrebbero avere una relazione causale con la disregolazione emotiva, portando a comportamenti disfunzionali e conseguenze severe sulla compromissione funzionale. Pertanto, la disregolazione emotiva sembra mediare l'impatto dei traumi infantili sul funzionamento globale in modo trans-nosologico. Per confermare e comprendere più a fondo queste correlazioni saranno necessari in futuro studi più ampi e con un disegno longitudinale prospettico.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med.* 2020;383(1):58-66. doi:10.1056/NEJMra1906193
2. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(9):251-269. doi:10.1177/2045125318769235
3. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841-1856. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0
4. Van Meter AR, Youngstrom EA, Findling RL. Cyclothymic disorder: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2012;32(4):229-243. doi:10.1016/j.cpr.2012.02.001
5. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241-251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
6. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003;5(4):231-242. doi:10.1034/j.1399-5618.2003.00038.x
7. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1995;30(6):279-292. doi:10.1007/BF00805795
8. Johnson SL, Murray G, Fredrickson B, et al. Creativity and bipolar disorder: Touched by fire or burning with questions? *Clin Psychol Rev.* 2012;32(1):1-12. doi:10.1016/j.cpr.2011.10.001
9. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(2):171-178. doi:10.1016/S2215-0366(15)00505-2
10. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord.* 2018;226:45-51. doi:10.1016/j.jad.2017.09.011
11. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6):e14. doi:10.4088/JCP.8125tx11c
12. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):101-104. doi:10.1016/j.schres.2011.06.008
13. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(2):6. doi:10.1007/s11920-020-1130-0

14. Young AH, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(s442):3-10. doi:10.1111/acps.12117
15. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):180-191. doi:10.1111/acps.12414
16. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast*. 2014;2014:360481. doi:10.1155/2014/360481
17. Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):117-122. doi:10.1159/000356539
18. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2010;15(4):384-392. doi:10.1038/mp.2009.47
19. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:23-34. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.013
20. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):638-646. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x
21. Wang M, Jiang L, Monticone RE, Lakatta EG. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):72-79. doi:10.1016/j.tem.2013.10.002
22. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-850. doi:10.1001/archpsyc.58.9.844
23. Liu CS, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre RS. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Adv Ther*. 2013;30(11):987-1006. doi:10.1007/s12325-013-0067-7
24. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):83-93. doi:10.1080/10401230590932380
25. Gonda X, Pompili M, Serafini G, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):16-26. doi:10.1016/j.jad.2012.04.041

26. de Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, et al. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr Psychiatry*. 2012;53(2):125-129. doi:10.1016/j.comppsy.2011.03.003
27. Plans L, Barrot C, Nieto E, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019;242:111-122. doi:10.1016/j.jad.2018.08.054
28. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):293-302. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01818.x
29. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Wolters Kluwer; 2015.
30. Costa L da S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2015;170:237-254. doi:10.1016/j.jad.2014.09.003
31. Zhan Y, Zhang B, Zhou Y, et al. A preliminary study of anti-suicidal efficacy of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *J Affect Disord*. 2019;251:205-212. doi:10.1016/j.jad.2019.03.071
32. Liang CS, Chung CH, Ho PS, Tsai CK, Chien WC. Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2018;20(6):539-546. doi:10.1111/bdi.12589
33. Association AP. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association)*. American Psychiatric Pub; 2008.
34. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497-502. doi:10.1001/archpsyc.60.5.497
35. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. 1999;36(8):585-594. doi:10.1136/jmg.36.8.585
36. Badner JA, Koller D, Foroud T, et al. Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2012;17(8):818-826. doi:10.1038/mp.2011.89
37. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(5):536-551. doi:10.1590/1516-4446-2019-0732

38. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci.* 2018;41(1):18-30. doi:10.1016/j.tins.2017.10.006
39. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *J Psychiatr Res.* 2014;59:14-21. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.08.011
40. Oliveira J, Kazma R, Le Floch E, et al. Toxoplasma gondii exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder: a gene–environment interaction study. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4:11. doi:10.1186/s40345-016-0052-6
41. Hosang GM, Fisher HL, Cohen-Woods S, McGuffin P, Farmer AE. Stressful life events and catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in bipolar disorder. *Depress Anxiety.* 2017;34(5):419-426. doi:10.1002/da.22606
42. De Pradier M, Gorwood P, Beaufiles B, Adès J, Dubertret C. Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: a preliminary study. *Eur Psychiatry.* 2010;25(6):323-327. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.10.002
43. Barichello T, Badawy M, Pitcher MR, et al. Exposure to Perinatal Infections and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Mol Med.* 2016;16(2):106-118. doi:10.2174/1566524016666160126143741
44. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(3):161-179. doi:10.1111/acps.12423
45. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite Toxoplasma gondii increases dopamine metabolism. *PLoS One.* 2011;6(9):e23866. doi:10.1371/journal.pone.0023866
46. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(5):666-679. doi:10.1038/mp.2017.16
47. Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, et al. Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by Toxoplasma gondii is correlated to interleukin 6 levels. *J Affect Disord.* 2015;179:161-166. doi:10.1016/j.jad.2015.03.038
48. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of

- systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):84-96. doi:10.1111/bdi.12490
49. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016;209(6):454-459. doi:10.1192/bjp.bp.115.179655
 50. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(6):427-434. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x
 51. Marwaha S, Gordon-Smith K, Broome M, et al. Affective instability, childhood trauma and major affective disorders. *J Affect Disord.* 2016;190:764-771. doi:10.1016/j.jad.2015.11.024
 52. Etain B, Lajnef M, Henry C, et al. Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders: A pathway analysis. *J Psychiatr Res.* 2017;95:37-45. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.013
 53. Schreuder MM, Vinkers CH, Mesman E, Claes S, Nolen WA, Hillegers MHJ. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:316-323. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.09.017
 54. Bücker J, Fries GR, Kapczinski F, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(5):360-368. doi:10.1111/acps.12358
 55. Van Dam NT, Rando K, Potenza MN, Tuit K, Sinha R. Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(8):917-925. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.680
 56. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord.* 2004;6(2):122-129. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00102.x
 57. Koenders MA, Giltay EJ, Spijker AT, Hoencamp E, Spinhoven P, Elzinga BM. Stressful life events in bipolar I and II disorder: cause or consequence of mood symptoms? *J Affect Disord.* 2014;161:55-64. doi:10.1016/j.jad.2014.02.036
 58. Grunze H, Schaefer M, Scherk H, Born C, Preuss UW. Comorbid Bipolar and Alcohol Use Disorder-A Therapeutic Challenge. *Front Psychiatry.* 2021;12:660432. doi:10.3389/fpsy.2021.660432

59. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;171:39-47. doi:10.1016/j.jad.2014.09.016
60. van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 2007;102(8):1251-1260. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01875.x
61. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2015;172:211-218. doi:10.1016/j.jad.2014.10.006
62. Schepis TS, Hakes JK. Dose-related effects for the precipitation of psychopathology by opioid or tranquilizer/sedative nonmedical prescription use: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Addict Med*. 2013;7(1):39-44. doi:10.1097/ADM.0b013e318277e9e5
63. Kenneson A, Funderburk JS, Maisto SA. Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):338-343. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.011
64. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(2):171-177. doi:10.1080/02791072.1998.10399687
65. Carmiol N, Peralta JM, Almasy L, et al. Shared genetic factors influence risk for bipolar disorder and alcohol use disorders. *Eur Psychiatry*. 2014;29(5):282-287. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.10.001
66. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(4):342-349. doi:10.1016/S2215-0366(15)00544-1
67. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):77-103. doi:10.1111/pcn.12476
68. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1209-1216. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1209
69. Anand A, Barkay G, Dziedzic M, et al. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):406-413. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x

70. Cannon DM, Carson RE, Nugent AC, et al. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):741-747. doi:10.1001/archpsyc.63.7.741
71. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012;14(5):478-487. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x
72. Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov Today*. 2016;21(3):454-464. doi:10.1016/j.drudis.2016.01.016
73. Wilkowska A, Szałach Ł, Cabała WJ. Ketamine in Bipolar Disorder: A Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:2707-2717. doi:10.2147/NDT.S282208
74. de Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43(14):1171-1174. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.04.002
75. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):667-675. doi:10.1007/s11920-012-0319-2
76. Todorova V, Blokland A. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(1):166-173. doi:10.2174/1570159x14666160414111821
77. Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, et al. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol*. 2010;177(2):575-585. doi:10.2353/ajpath.2010.081068
78. Scaini G, Andrews T, Lima CNC, Benevenuto D, Streck EL, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mitochondrion*. 2021;57:23-36. doi:10.1016/j.mito.2020.12.002
79. Birner A, Platzer M, Bengesser SA, et al. Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172699. doi:10.1371/journal.pone.0172699
80. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52:200-211. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.015
81. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):469-480. doi:10.1016/j.psc.2005.01.005

82. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:327-342. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.014
83. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1):pyu043. doi:10.1093/ijnp/pyu043
84. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007;65(3):209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
85. Lupien SJ, Nair NP, Brière S, et al. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci*. 1999;10(2):117-139. doi:10.1515/revneuro.1999.10.2.117
86. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.
87. Milhiet V, Boudebesse C, Bellivier F, et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6(1):120-137. doi:10.2741/s419
88. Ng TH, Chung KF, Ho FYY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015;20:46-58. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.006
89. Pohanka M. Impact of melatonin on immunity: a review. *Open Medicine*. 2013;8(4):369-376. doi:10.2478/s11536-013-0177-2
90. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry*. 2013;28(7):412-416. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.04.001
91. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett*. 2004;368(2):123-126. doi:10.1016/j.neulet.2004.06.050
92. Coyle JT. What can a clock mutation in mice tell us about bipolar disorder? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6097-6098. doi:10.1073/pnas.0701491104

93. Bi B, Che D, Bai Y. Neural network of bipolar disorder: Toward integration of neuroimaging and neurocircuit-based treatment strategies. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):143. doi:10.1038/s41398-022-01917-x
94. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(9):1017-1032. doi:10.1001/archpsyc.65.9.1017
95. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1097-1105. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.020
96. Favre P, Pauling M, Stout J, et al. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacol*. 2019;44(13):2285-2293. doi:10.1038/s41386-019-0485-6
97. Delvecchio G, Sugranyes G, Frangou S. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Psychol Med*. 2013;43(3):553-569. doi:10.1017/S0033291712001432
98. Hassel S, Almeida JR, Kerr N, et al. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord*. 2008;10(8):916-927. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x
99. Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(11):693-700. doi:10.1038/nrn4044
100. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(9):526-540. doi:10.1111/pcn.12852
101. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
102. Rossi, Amore, Carpiello, Fagiolini, Maina, Vita. *Manuale di psichiatria*. Edra; 2019.
103. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-1671. doi:10.1016/S0140-6736(13)60989-7
104. Motovsky B, Pecenak J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub*. 2013;25(1):34-39.

105. Muneer A. Mixed States in Bipolar Disorder: Etiology, Pathogenesis and Treatment. *Chonnam Med J.* 2017;53(1):1-13. doi:10.4068/cmj.2017.53.1.1
106. Malhi GS, Irwin L, Hamilton A, et al. Modelling mood disorders: An ACE solution? *Bipolar Disord.* 2018;20 Suppl 2:4-16. doi:10.1111/bdi.12700
107. Malhi GS, Bell E, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord.* 2020;22(8):805-821. doi:10.1111/bdi.13036
108. Bowden CL, Singh V, Thompson P, et al. Development of the bipolar inventory of symptoms scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(3):189-194. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00955.x
109. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):434-442. doi:10.4088/jcp.v67n0315
110. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88(2):217-233. doi:10.1016/j.jad.2005.05.011
111. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10(1 Pt 2):144-152. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x
112. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0
113. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;20(2):121-179. doi:10.1093/ijnp/pyw100
114. McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6:CD004048. doi:10.1002/14651858.CD004048.pub4
115. Atagün Mİ, Oral T. Acute and Long Term Treatment of Manic Episodes in Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021;58(Suppl 1):S24-S30. doi:10.29399/npa.27411
116. Hui TP, Kandola A, Shen L, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;140(2):94-115. doi:10.1111/acps.13062

117. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271(12):918-924.
118. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr. FJ. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams & Wilkins Co; 1993:xxiii, 592.
119. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(2):195-203. doi:10.1097/00004714-200004000-00012
120. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):478-484. doi:10.4088/jcp.v65n0405
121. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-455. doi:10.1001/archpsyc.64.4.442
122. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*. 1996;153(6):759-764. doi:10.1176/ajp.153.6.759
123. Bag S, Canbek O, Atagun IM, Kutlar TM. Early effects of modern electroconvulsive therapy on subjective memory in patients with mania or depression. *Indian J Psychiatry*. 2016;58(2):198-203. doi:10.4103/0019-5545.183782
124. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):359-371. doi:10.2174/1570159X14666161017233642
125. Ragguett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(4):317-323. doi:10.1080/14737175.2019.1580571
126. Fornaro M, De Berardis D, Perna G, et al. Lurasidone in the Treatment of Bipolar Depression: Systematic Review of Systematic Reviews. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3084859. doi:10.1155/2017/3084859
127. Shen YC. Treatment of acute bipolar depression. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2018;30(3):141-147. doi:10.4103/tcmj.tcmj_71_18

128. Shelton RC. Olanzapine/fluoxetine combination for bipolar depression. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(1):33-39. doi:10.1586/14737175.6.1.33
129. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-1262. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020185
130. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):217-222. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.217
131. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646. doi:10.1136/bmj.f3646
132. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44. doi:10.1111/bdi.12025
133. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*. 2009;11 Suppl 2:110-122. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00715.x
134. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):646-652. doi:10.1176/ajp.155.5.646
135. Li XH, An FR, Ungvari GS, et al. Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Sci Rep*. 2017;7:8430. doi:10.1038/s41598-017-07928-9
136. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-174.
137. Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge CJ, Lepri B, Bratti IM. Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):386-393. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00385.x
138. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8. doi:10.1097/01.psy.0000151489.36347.18

139. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-645. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.636
140. Paris J, Black DW. Borderline personality disorder and bipolar disorder: what is the difference and why does it matter? *J Nerv Ment Dis*. 2015;203(1):3-7. doi:10.1097/NMD.0000000000000225
141. Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry*. 2005;186:182-184. doi:10.1192/bjp.186.3.182
142. Black DW, Grant JE. *DSM-5™ Guidebook: The Essential Companion to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2014:xxiii, 543.
143. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169 Suppl 1:S12-16. doi:10.1016/S0165-0327(14)70004-7
144. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(2):114-123. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950140032004
145. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1265-1270. doi:10.1176/appi.ajp.158.8.1265
146. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
147. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-537. doi:10.1001/archpsyc.59.6.530
148. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):261-269. doi:10.1001/archpsyc.60.3.261
149. Hirschfeld RMA, Cass AR, Holt DCL, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(4):233-239. doi:10.3122/jabfm.18.4.233
150. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord*. 2001;3(5):259-265.

151. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906-912. doi:10.1176/appi.ajp.158.6.906
152. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):179-184. doi:10.1176/ajp.145.2.179
153. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):156-167. doi:10.4088/JCP.09r05385gre
154. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press; 2007.
155. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1539-1546. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06101757
156. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord*. 2001;3(2):88-94. doi:10.1034/j.1399-5618.2001.030207.x
157. Ioannou M, Dellepiane M, Benvenuti A, Feloukatzis K, Skondra N, Steingrimsson S. Psychometric evaluation of a 33-item subset of MOODS-SR for distinguishing bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2016;33:S223. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.548
158. Cassano GB, Rucci P, Frank E, et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1264-1269. doi:10.1176/appi.ajp.161.7.1264
159. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):791-798. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
160. Ghaemi SN, Dalley S, Catania C, Barroilhet S. Bipolar or borderline: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(2):99-108. doi:10.1111/acps.12257
161. Chapman AL. Borderline personality disorder and emotion dysregulation. *Dev Psychopathol*. 2019;31(3):1143-1156. doi:10.1017/S0954579419000658
162. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;62(6):553-564. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.019

163. Parker G. Clinical differentiation of bipolar II disorder from personality-based “emotional dysregulation” conditions. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):16-21. doi:10.1016/j.jad.2010.10.015
164. Black DW, Pfohl B, Blum N, et al. Attitudes toward borderline personality disorder: a survey of 706 mental health clinicians. *CNS Spectr.* 2011;16(3):67-74. doi:10.1017/S109285291200020X
165. Russell JJ, Moskowitz DS, Zuroff DC, Sookman D, Paris J. Stability and variability of affective experience and interpersonal behavior in borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol.* 2007;116(3):578-588. doi:10.1037/0021-843X.116.3.578
166. Koenigsberg HW, Fan J, Ochsner KN, et al. Neural correlates of using distancing to regulate emotional responses to social situations. *Neuropsychologia.* 2010;48(6):1813-1822. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.002
167. Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi JD, Rouillon F. [Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review]. *Encephale.* 2008;34(5):452-458. doi:10.1016/j.encep.2007.10.007
168. Joyce PR, Light KJ, Rowe SL, Cloninger CR, Kennedy MA. Self-mutilation and suicide attempts: relationships to bipolar disorder, borderline personality disorder, temperament and character. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44(3):250-257. doi:10.3109/00048670903487159
169. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric “diseases” versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med.* 2011;41(1):33-40. doi:10.1017/S003329171000084X
170. Fossati A, Madeddu F, Maffei C. Borderline Personality Disorder and childhood sexual abuse: a meta-analytic study. *J Pers Disord.* 1999;13(3):268-280. doi:10.1521/pedi.1999.13.3.268
171. Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: A systematic review. *Clinical Psychology Review.* 2013;33(4):561-573. doi:10.1016/j.cpr.2013.03.002
172. Miklowitz DJ. Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(2 Suppl 1):56S-66S. doi:10.1097/00004714-199604001-00007
173. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet.* 2004;364(9432):453-461. doi:10.1016/S0140-6736(04)16770-6
174. Kendall T, Burbeck R, Bateman A. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: NICE guideline. *The British Journal of Psychiatry.* 2010;196(2):158-159. doi:10.1192/bjp.196.2.158

175. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J. Characterization of Empathy Deficits following Prefrontal Brain Damage: The Role of the Right Ventromedial Prefrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003;15(3):324-337. doi:10.1162/089892903321593063
176. Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar disorder and ADHD: comorbidity and diagnostic distinctions. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(8):604. doi:10.1007/s11920-015-0604-y
177. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disorders*. 2015;17(2):184-193. doi:10.1111/bdi.12242
178. Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry*. 2009;14(2):123-142. doi:10.1038/mp.2008.90
179. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J. Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: a meta-analysis of family genetic studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(12):1256-1266. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010087
180. Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014;370(9):838-846. doi:10.1056/NEJMcpl307215
181. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(1):60-73. doi:10.1097/00004703-200102000-00008
182. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):458-466. doi:10.1016/s0006-3223(00)00911-2
183. Geller B, Tillman R. Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: review of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:21-28.
184. Etain B, Jamain S, Milhiet V, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int*. 2014;31(7):807-814. doi:10.3109/07420528.2014.906445
185. Faedda GL, Ohashi K, Hernandez M, et al. Actigraph measures discriminate pediatric bipolar disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder and typically-developing controls. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(6):706-716. doi:10.1111/jcpp.12520

186. Baroni A, Hernandez M, Grant M, Faedda G. Sleep Disturbances in Pediatric Bipolar Disorder: A Comparison between Bipolar I and Bipolar NOS. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;3. Accessed April 29, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2012.00022>
187. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):894-908. doi:10.1097/CHI.0b013e3181ac09c9
188. Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS. Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry*. 1995;3(4):171-195. doi:10.3109/10673229509017185
189. Ballester J, Goldstein T, Goldstein B, et al. Is bipolar disorder specifically associated with aggression? *Bipolar Disord*. 2012;14(3):283-290. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01006.x
190. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, et al. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(11):1113-1122. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.650
191. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-Year Longitudinal Course of Children and Adolescents with Bipolar Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):795-804. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08101569
192. Dols A, Sienaert P, van Gerven H, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(6):287-296. doi:10.1097/YIC.0b013e32836435e2
193. Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and Psychostimulants in Pediatric Populations. *Paediatr Drugs*. 2011;13(4):225-243. doi:10.2165/11591660-000000000-00000
194. Pataki C, Carlson GA. The comorbidity of ADHD and bipolar disorder: any less confusion? *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(7):372. doi:10.1007/s11920-013-0372-5
195. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019;9(1):7-29. doi:10.5498/wjp.v9.i1.7
196. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):6-22.
197. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis

- of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1405-1419. doi:10.1016/j.ebiom.2015.09.006
198. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):483-496. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x
 199. Tamam L. [Comorbid anxiety disorders in bipolar disorder patients: a review]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2007;18(1):59-71.
 200. Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simplicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2015;35:19-34. doi:10.1016/j.cpr.2014.11.002
 201. Amerio A, Tonna M, Odone A, Stubbs B, Ghaemi S. Course of illness in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients. *Asian Journal of Psychiatry*. 2016;20:12-14. doi:10.1016/j.ajp.2016.01.009
 202. Maina G, Rosso G, Aguglia A, Chiodelli DF, Bogetto F. Anxiety and bipolar disorders: Epidemiological and clinical aspects. *Italian Journal of Psychopathology*. 2011;17:365-375.
 203. Murphy DL, Moya PR, Fox MA, Rubenstein LM, Wendland JR, Timpano KR. Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive-compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1615):20120435. doi:10.1098/rstb.2012.0435
 204. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:331-349. doi:10.1016/j.jad.2016.07.011
 205. Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andreatza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008;42(6):451-457. doi:10.1016/j.alcohol.2008.05.003
 206. Levander E, Frye MA, McElroy S, et al. Alcoholism and anxiety in bipolar illness: differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism. *J Affect Disord*. 2007;101(1-3):211-217. doi:10.1016/j.jad.2006.11.023
 207. Frank E, Boland E, Novick DM, Bizzarri JV, Rucci P. Association between Illicit Drug and Alcohol Use and First Manic Episode. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86(2):395-400. doi:10.1016/j.pbb.2006.11.009

208. Preisig M, Fenton BT, Stevens DE, Merikangas KR. Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Comprehensive Psychiatry*. 2001;42(2):87-95. doi:10.1053/comp.2001.21221
209. Post RM, Altshuler L, Kupka R, et al. Multigenerational Positive Family History of Psychiatric Disorders Is Associated With a Poor Prognosis in Bipolar Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(4):304-310. doi:10.1176/appi.neuropsych.14080204
210. Chang YH, Lee SY, Wang TY, et al. Comorbid alcohol dependence disorder may be related to aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) in bipolar II disorder, but only to ALDH2 in bipolar I disorder, in Han Chinese. *Bipolar Disord*. 2015;17(5):536-542. doi:10.1111/bdi.12313
211. Yasseen B, Kennedy JL, Zawertailo LA, Busto UE. Comorbidity between bipolar disorder and alcohol use disorder: association of dopamine and serotonin gene polymorphisms. *Psychiatry Res*. 2010;176(1):30-33. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.009
212. Schellekens AFA, Franke B, Ellenbroek B, et al. Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):339-348. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1335
213. Haro G, Calabrese JR, Larsson C, et al. The relationship of personality traits to substance abuse in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22(5):305-308. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.03.009
214. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(3):164-172. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x
215. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):37-45. doi:10.1001/archpsyc.62.1.37
216. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE. Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disord*. 2006;8(6):686-695. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00401.x
217. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord*. 2005;86(2-3):107-127. doi:10.1016/j.jad.2004.11.008
218. McElroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 15:35-44.

219. Cooper PJ, Fairburn CG. The depressive symptoms of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry*. 1986;148:268-274. doi:10.1192/bjp.148.3.268
220. Grant JE, Potenza MN. *The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders*. Oxford University Press, USA; 2012.
221. Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, Limonta D, Ferrari E, Solerte B. Neurotransmitter and hormonal background of hostility in anorexia nervosa. *Neuropsychobiology*. 2001;43(4):225-232. doi:10.1159/000054894
222. Dawe S, Loxton NJ. The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(3):343-351. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.03.007
223. Bellodi L, Cavallini MC, Bertelli S, Chiapparino D, Riboldi C, Smeraldi E. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):563-569. doi:10.1176/appi.ajp.158.4.563
224. Gross J. Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychological Inquiry*. 2015;26:1-26. doi:10.1080/1047840X.2014.940781
225. Lazarus RS. From Psychological Stress to the Emotions: A History of Changing Outlooks. *Annual Review of Psychology*. 1993;44(1):1-22. doi:10.1146/annurev.ps.44.020193.000245
226. Mauss IB, Levenson RW, McCarter L, Wilhelm FH, Gross JJ. The tie that binds? Coherence among emotion experience, behavior, and physiology. *Emotion*. 2005;5(2):175-190. doi:10.1037/1528-3542.5.2.175
227. Ekman P, Friesen W, O'Sullivan M, et al. Universals and Cultural Differences in the Judgments of Facial Expressions of Emotion. *Journal of personality and social psychology*. 1987;53:712-717. doi:10.1037/0022-3514.53.4.712
228. Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol*. 2010;84(3):394-421. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.03.010
229. Cunningham WA, Zelazo PD. Attitudes and evaluations: a social cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(3):97-104. doi:10.1016/j.tics.2006.12.005
230. Moors A, Ellsworth PC, Scherer KR, Frijda NH. Appraisal theories of emotion: State of the art and future development. *Emotion Review*. 2013;5(2):119-124. doi:10.1177/1754073912468165
231. McRae K, Gross JJ. Emotion regulation. *Emotion*. 2020;20(1):1-9. doi:10.1037/emo0000703

232. Gross JJ, Jazaieri H. Emotion, Emotion Regulation, and Psychopathology: An Affective Science Perspective. *Clinical Psychological Science*. 2014;2(4):387-401. doi:10.1177/2167702614536164
233. Gyurak A, Gross JJ, Etkin A. Explicit and Implicit Emotion Regulation: A Dual-Process Framework. *Cogn Emot*. 2011;25(3):400-412. doi:10.1080/02699931.2010.544160
234. Elliot AJ. The hierarchical model of approach-avoidance motivation. *Motivation and Emotion*. 2006;30(2):111-116. doi:10.1007/s11031-006-9028-7
235. Grazzani I, Corti I, Ornaghi V, Antoniotti C, Pepe A. Regolazione delle emozioni, autoefficacia emotiva ed empatia: una ricerca in preadolescenza. *Psicologia Clinica dello Sviluppo*. 2015;XIX:429-448. doi:10.1449/81775
236. Daros AR, Williams GE. A Meta-analysis and Systematic Review of Emotion-Regulation Strategies in Borderline Personality Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(4):217-232. doi:10.1097/HRP.0000000000000212
237. Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S. Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(2):217-237. doi:10.1016/j.cpr.2009.11.004
238. Kopp CB. Regulation of distress and negative emotions: A developmental view. *Developmental Psychology*. 1989;25(3):343-354. doi:10.1037/0012-1649.25.3.343
239. Saarni C. Emotional competence: How emotions and relationships become integrated. In: *Nebraska Symposium on Motivation, 1988: Socioemotional Development*. Current theory and research in motivation, Vol. 36. University of Nebraska Press; 1990:115-182.
240. Carstensen LL, Gross JJ, Fung HH. The social context of emotional experience. In: *Annual Review of Gerontology and Geriatrics, Vol. 17: Focus on Emotion and Adult Development*. Annual review of gerontology and geriatrics. Springer Publishing Company; 1998:325-352.
241. Damasio A. Neural basis of emotions. *Scholarpedia*. 2011;6(3):1804. doi:10.4249/scholarpedia.1804
242. Ledoux J. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. Simon & Schuster; 1998.
243. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):29-42. doi:10.1016/j.jad.2007.01.024

244. Mokhtar M, Singh P. Neuroanatomy, Periaqueductal Gray. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed May 15, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554391/>
245. Baars BJ, Gage NM. *Cognition, Brain, and Consciousness: Introduction to Cognitive Neuroscience*. Academic Press; 2010.
246. Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):59-70. doi:10.1038/nrn2555
247. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*. 2019;224(9):3001-3018. doi:10.1007/s00429-019-01945-2
248. Femenía T, Gómez-Galán M, Lindskog M, Magara S. Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Res*. 2012;1476:58-70. doi:10.1016/j.brainres.2012.03.053
249. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*. 2014;87:345-355. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.001
250. Sotres-Bayon F, Quirk GJ. Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(2):231-235. doi:10.1016/j.conb.2010.02.005
251. Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*. 2006;51(6):871-882. doi:10.1016/j.neuron.2006.07.029
252. Beaudoin C, Beauchamp MH. Social cognition. *Handb Clin Neurol*. 2020;173:255-264. doi:10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8
253. Fantozzi P, Sesso G, Muratori P, Milone A, Masi G. Biological Bases of Empathy and Social Cognition in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focus on Treatment with Psychostimulants. *Brain Sci*. 2021;11(11):1399. doi:10.3390/brainsci11111399
254. Uekermann J, Kraemer M, Abdel-Hamid M, et al. Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):734-743. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.009
255. Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, Macqueen GM, McKinnon MC. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(3):154-169. doi:10.1503/jpn.100179

256. Miskowiak KW, Seeberg I, Kjaerstad HL, et al. Affective cognition in bipolar disorder: A systematic review by the ISBD targeting cognition task force. *Bipolar Disord.* 2019;21(8):686-719. doi:10.1111/bdi.12834
257. Nelson AL, Combs DR, Penn DL, Basso MR. Subtypes of social perception deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;94(1-3):139-147. doi:10.1016/j.schres.2007.04.024
258. Chatziioannidis S, Agorastos A, Kaprinis S, Bozikas V, Bozikas V. T106. CHILDHOOD TRAUMA IS ASSOCIATED WITH THEORY OF MIND IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA-SPECTRUM PSYCHOSIS. *Schizophrenia Bulletin.* 2020;46:S271-S271. doi:10.1093/schbul/sbaa029.666
259. de Waal FBM. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:279-300. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093625
260. Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc Med.* 2007;1:22. doi:10.1186/1751-0759-1-22
261. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist.* 2011;17(1):18-24. doi:10.1177/1073858410379268
262. Bardeen JR, Orcutt HK. Attentional control as a moderator of the relationship between posttraumatic stress symptoms and attentional threat bias. *J Anxiety Disord.* 2011;25(8):1008-1018. doi:10.1016/j.janxdis.2011.06.009
263. Neacsiu AD, Eberle JW, Kramer R, Wiesmann T, Linehan MM. Dialectical behavior therapy skills for transdiagnostic emotion dysregulation: a pilot randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2014;59:40-51. doi:10.1016/j.brat.2014.05.005
264. Cusi A, Macqueen GM, McKinnon MC. Altered self-report of empathic responding in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):354-358. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.009
265. Van Rheenen TE, Rossell SL. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *J Affect Disord.* 2014;162:134-141. doi:10.1016/j.jad.2014.03.043
266. Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):71-76. doi:10.1016/j.jad.2010.05.014
267. Lima FM, Czepielewski LS, Gama CS, Kapczinski F, Rosa AR. Cognitive and psychosocial impairment in remitted bipolar patients. *Psicodebate.* 2014;14(2):25-38. doi:10.18682/pd.v14i2.354

268. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord.* 2009;116(1-2):37-42. doi:10.1016/j.jad.2008.10.023
269. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):1237-1245. doi:10.4088/jcp.v68n0811
270. Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;91(1):53-56. doi:10.1016/j.jad.2005.11.013
271. Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry.* 2002;159(2):302-304. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.302
272. Van Rheenen TE, Rossell SL. Genetic and neurocognitive foundations of emotion abnormalities in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2013;18(3):168-207. doi:10.1080/13546805.2012.690938
273. Dodd A, Lockwood E, Mansell W, Palmier-Claus J. Emotion regulation strategies in bipolar disorder: A systematic and critical review. *J Affect Disord.* 2019;246:262-284. doi:10.1016/j.jad.2018.12.026
274. Lima IMM, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev.* 2018;59:126-136. doi:10.1016/j.cpr.2017.11.006
275. Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res.* 2011;188(3):303-309. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.019
276. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):515-528. doi:10.1016/s0006-3223(03)00171-9
277. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):114-125. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x
278. Blairy S, Linotte S, Souery D, et al. Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study. *J Affect Disord.* 2004;79(1-3):97-103. doi:10.1016/S0165-0327(02)00347-6
279. Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord.* 2007;97(1-3):109-122. doi:10.1016/j.jad.2006.06.005

280. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DeBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1697-1705. doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1697
281. Bora E. A meta-analysis of theory of mind and “mentalization” in borderline personality disorder: a true neuro-social-cognitive or meta-social-cognitive impairment? *Psychol Med*. 2021;51(15):2541-2551. doi:10.1017/S0033291721003718
282. Hanegraaf L, van Baal S, Hohwy J, Verdejo-Garcia A. A systematic review and meta-analysis of ‘Systems for Social Processes’ in borderline personality and substance use disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;127:572-592. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.04.013
283. Salgado RM, Pedrosa R, Bastos-Leite AJ. Dysfunction of Empathy and Related Processes in Borderline Personality Disorder: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2020;28(4):238-254. doi:10.1097/HRP.0000000000000260
284. Bayes A, Parker G, McClure G. Emotional dysregulation in those with bipolar disorder, borderline personality disorder and their comorbid expression. *J Affect Disord*. 2016;204:103-111. doi:10.1016/j.jad.2016.06.027
285. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
286. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-168. doi:10.1159/000066239
287. Østergaard SD, Lemming OM, Mors O, Correll CU, Bech P. PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(6):436-444. doi:10.1111/acps.12526
288. Margari F, Matarazzo R, Casacchia M, et al. Italian validation of MOAS and NOSIE: a useful package for psychiatric assessment and monitoring of aggressive behaviours. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2005;14(2):109-118. doi:10.1002/mpr.22
289. Chiorri C. Competing factor structures for the toronto empathy questionnaire. In: *Psychology and Neurobiology of Empathy*. ; 2016:399-432.
290. Aluja A, Blanch A. Neuropsychological Behavioral Inhibition System (BIS) and Behavioral Approach System (BAS) assessment: a shortened Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire version (SPSRQ-20). *J Pers Assess*. 2011;93(6):628-636. doi:10.1080/00223891.2011.608760

291. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J. Childhood trauma questionnaire. *Assessment of family violence: A handbook for researchers and practitioners*. Published online 1998.
292. Gratz K, Roemer L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2004;26:41-54. doi:10.1007/s10862-008-9102-4
293. Fletcher K, Parker G, Bayes A, Paterson A, McClure G. Emotion regulation strategies in bipolar II disorder and borderline personality disorder: differences and relationships with perceived parental style. *J Affect Disord*. 2014;157:52-59. doi:10.1016/j.jad.2014.01.001
294. Garnefski N, Kraaij V, Spinhoven P. Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences*. 2001;30(8):1311-1327. doi:10.1016/S0191-8869(00)00113-6
295. Balzarotti S, John O, Gross J. An Italian Adaptation of the Emotion Regulation Questionnaire. *European Journal of Psychological Assessment*. 2010;26. doi:10.1027/1015-5759/a000009
296. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014;222:250-259. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.10.024
297. Hay AC, Sheppes G, Gross JJ, Gruber J. Choosing how to feel: Emotion regulation choice in bipolar disorder. *Emotion*. 2015;15(2):139-145. doi:10.1037/emo0000024
298. Van Rheenen TE, Murray G, Rossell SL. Emotion regulation in bipolar disorder: profile and utility in predicting trait mania and depression propensity. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):425-432. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.001
299. Leible TL, Snell Jr. WE. Borderline personality disorder and multiple aspects of emotional intelligence. *Personality and Individual Differences*. 2004;37(2):393-404. doi:10.1016/j.paid.2003.09.011
300. Suvak MK, Litz BT, Sloan DM, Zanarini MC, Barrett LF, Hofmann SG. Emotional granularity and borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol*. 2011;120(2):414-426. doi:10.1037/a0021808
301. Paris J, Bayes A. Differentiating Bipolar II Disorder from Personality-based Dysregulation Disorders. In: ; :77-90. doi:10.1017/9781108333252.009
302. Das P, Calhoun V, Malhi GS. Bipolar and borderline patients display differential patterns of functional connectivity among resting state networks. *Neuroimage*. 2014;98:73-81. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.062

303. Malhi GS, Tanious M, Fritz K, et al. Differential engagement of the fronto- limbic network during emotion processing distinguishes bipolar and borderline personality disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(12):1247-1248. doi:10.1038/mp.2013.22
304. Fowler JC, Madan A, Allen JG, Oldham JM, Frueh BC. Differentiating bipolar disorder from borderline personality disorder: Diagnostic accuracy of the difficulty in emotion regulation scale and personality inventory for DSM-5. *J Affect Disord*. 2019;245:856-860. doi:10.1016/j.jad.2018.11.079
305. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(1):26-31. doi:10.4088/JCP.08m04633
306. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, et al. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;195:105-118. doi:10.1016/j.jad.2016.01.040
307. Bayes A, Parker G, Fletcher K. Clinical differentiation of bipolar II disorder from borderline personality disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(1):14-20. doi:10.1097/YCO.0000000000000021
308. Zimmerman M, Morgan TA. The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(2):155-169.
309. Scandinavica AP, Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;110(6):401-407. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00461.x
310. PERUGI G, FORNARO M, AKISKAL HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? *World Psychiatry*. 2011;10(1):45-51.
311. Keinänen MT, Johnson JG, Richards ES, Courtney EA. A systematic review of the evidence-based psychosocial risk factors for understanding of borderline personality disorder. *Psychoanalytic Psychotherapy*. 2012;26(1):65-91. doi:10.1080/02668734.2011.652659
312. Vieira IS, Pedrotti Moreira F, Mondin TC, et al. Childhood trauma and bipolar spectrum: a population-based sample of young adults. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020;42(2):115-121. doi:10.1590/2237-6089-2019-0046
313. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacol Rep*. 2019;71(1):112-120. doi:10.1016/j.pharep.2018.10.004

314. McKay MT, Cannon M, Chambers D, et al. Childhood trauma and adult mental disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2021;143(3):189-205. doi:10.1111/acps.13268
315. Dunn EC, Nishimi K, Gomez SH, Powers A, Bradley B. Developmental timing of trauma exposure and emotion dysregulation in adulthood: Are there sensitive periods when trauma is most harmful? *Journal of Affective Disorders*. 2018;227:869-877. doi:10.1016/j.jad.2017.10.045
316. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*. 2002;51(12):951-963. doi:10.1016/s0006-3223(02)01325-2
317. Copeland WE, Shanahan L, Hinesley J, et al. Association of Childhood Trauma Exposure With Adult Psychiatric Disorders and Functional Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184493. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4493
318. Hailes HP, Yu R, Danese A, Fazel S. Long-term outcomes of childhood sexual abuse: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(10):830-839. doi:10.1016/S2215-0366(19)30286-X