



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Diagnosi dei disturbi dell'umore e conseguenti implicazioni per il
trattamento: una revisione critica della letteratura**

**Diagnosis of mood disorders and consequent implications for treatment: a
critical review of the literature**

Relatore: Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Benedetta Gasperini

Matricola: 2014843

Anno Accademico 2021/2022

Ogni uomo è due uomini:
uno è desto nelle tenebre,
l'altro dorme nella luce.

— Khalil Gibran

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
1. PROSPETTIVA STORICA SUI DISTURBI DELL'UMORE.....	5
1.1 Storia della depressione.....	6
1.2 Storia del disturbo bipolare.....	12
2. CLASSIFICAZIONE ATTUALE DEI DISTURBI DELL'UMORE.....	16
2.1 Disturbi dell'umore nel DSM-5.....	17
2.1.1 Disturbi depressivi.....	18
2.1.2 Disturbi bipolari.....	21
2.2 Sviluppi rispetto alle precedenti edizioni.....	26
2.3 Differenze rispetto a ICD-10.....	29
2.4 Limiti delle classificazioni attuali.....	31
3. DIAGNOSI DEI DISTURBI DELL'UMORE.....	34
3.1 Importanza della diagnosi.....	36
3.2 Problematiche della diagnosi depressiva.....	38
3.2.1 Depressione melanconica.....	38
3.2.2 Sintomi ansiosi.....	42
3.2.3 Ricorrenza.....	42
3.2.4 Criticità.....	44
3.3 Problematiche della diagnosi bipolare.....	45
3.3.1 Diagnosi errata o ritardata.....	45
3.3.2 Ipomania.....	46
3.3.3. Epidemiologia.....	46
3.3.4 Depressione resistente al trattamento.....	47
3.3.5 Fattori relativi al paziente e al clinico.....	48
3.3.6 Criticità.....	49
3.4 Conseguenze della diagnosi errata o ritardata.....	50
4. DEPRESSIONE BIPOLARE E UNIPOLARE A CONFRONTO.....	52
4.1. Prove di natura clinica.....	53
4.1.1 Segni e sintomi.....	53
4.1.2 Uso di sostanze in comorbilità.....	55

4.1.3 Et� di insorgenza e familiarit�	58
4.1.4 Specificatori per la depressione bipolare	60
4.1.5 Caratteristiche psicotiche	61
4.1.6 Quality of Life	62
4.1.7 Rischio suicidario	63
4.1.8 Conclusioni	66
4.2 Prove di natura neuropsicologica	68
4.2.1 Marcatori periferici	68
4.2.2 Reti cerebrali	69
4.2.3 Performance cognitiva	71
4.2.4 Conclusioni	72
5. SPETTRO BIPOLARE	74
5.1 Teorizzazioni dello spettro bipolare	76
5.1.1 "Soft bipolar spectrum"	76
5.1.2 Estensioni di Cassano, Koukopoulos e Angst	78
5.1.3 Stati misti	80
5.1.4 Criteri di Ghaemi	82
5.2 Prove neuropsicologiche dello spettro bipolare	84
5.2.1 Marcatori genetici	84
5.2.2 Marcatori strutturali	85
5.2.3 Reti cerebrali	85
5.2.4 Performance cognitiva	86
5.2.5 Conclusioni	87
5.3 Perplessit� sullo spettro bipolare	88
5.4. Possibili soluzioni	91
5.5 Linee guida	95
5.5.1 Pratica clinica	95
5.5.2 Ricerca	97
CONCLUSIONE	99
Bibliografia	100
Ringraziamenti	127

INTRODUZIONE

L'emozione definisce l'essere umano forse più della cognizione, e guida ogni forma di esperienza che ci caratterizza e ci separa dal resto del mondo animale. Esperienze come l'arte, la musica e la letteratura sono possibili grazie all'infinita gamma di emozioni e soprattutto alla loro varietà che, come esseri umani, siamo in grado di provare. Questa complessità ha un indubbio ruolo nell'ardua definizione di normalità emotiva e nella separazione delle deviazioni da quest'ultima.

I disturbi dell'umore sono un gruppo di condizioni caratterizzate da un significativo discostamento da quella che viene considerata la normalità affettiva e rappresentano le diagnosi di salute mentale più prevalenti a livello mondiale (Waraich et al., 2004). La percentuale della popolazione mondiale con depressione è stata stimata al 4,4% (Friedrich, 2017). Il disturbo bipolare colpisce più dell'1% della popolazione mondiale. Tuttavia, le stime di prevalenza dipendono fortemente dalle procedure diagnostiche utilizzate e dall'inclusione o meno delle forme sotto-soglia del disturbo, arrivando anche ad essere cinque volte più alte (Grande et al., 2016).

Nel presente viene analizzata la classificazione dei disturbi affettivi, sia storica che attuale. Saranno evidenziate le problematiche e le difficoltà legate alla diagnosi, in particolar modo del Disturbo bipolare II, e le loro potenziali conseguenze. Sarà poi presentata la classificazione attuale dei disturbi dell'umore secondo il più recente Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (APA, 2013), con le relative limitazioni. In seguito, verrà preso in analisi quello che la letteratura scientifica ha prodotto a proposito delle differenze tra gli stati unipolari e quelli bipolari, sia dal punto di vista delle manifestazioni cliniche che delle prove neuropsicologiche. Successivamente, verranno prese in esame le varie formulazioni dello spettro bipolare e le prove per la sua convalida, oltre che le perplessità mostrate da alcuni ricercatori a questo proposito. Vengono infine proposte alcune linee guida per l'individuazione e la gestione clinica di pazienti con disturbi dello spettro bipolare, oltre che indicazioni utili per la ricerca scientifica in psicopatologia dell'umore.

Nel corso dell'elaborato vengono discusse le implicazioni cliniche delle scelte nosografiche riguardanti i disturbi affettivi, specialmente rispetto alla psicoterapia e alla farmacoterapia.

CAPITOLO 1

Prospettiva storica sui disturbi dell'umore

Con “disturbi dell'umore” o “disturbi affettivi” si fa riferimento ad una serie di disturbi psicologici che coinvolgono la sfera emotiva della persona e che consistono principalmente in alterazioni del tono dell'umore. Queste alterazioni possono flettere verso il basso, provocando stati depressivi, ma anche verso l'alto, provocando stati maniacali o ipomaniacali. Il risultato consiste in periodi prolungati di eccessiva tristezza, di eccessiva gioia, oppure della loro alternanza.

L'attuale nosografia dei disturbi affettivi è il prodotto cumulativo del lavoro di una serie di filosofi e medici antichi. In un periodo in cui la psichiatria stava ancora formandosi e si pensava che i sintomi clinici rappresentassero diversi stadi di una tipologia universale di follia, Kahlbaum ed Hecker introdussero all'interno della nosografia il complesso concetto di tempo (Carvalho & Vieta, 2017). I due autori hanno riconosciuto che la sintomatologia dei pazienti differiva rispetto all'età di insorgenza della malattia e mutava nel tempo: questo ha permesso di sottolineare il significato clinico del *decorso* di un disturbo mentale. Ed è proprio il decorso una delle aree tematiche più rilevanti nella definizione dei disturbi dell'umore, i quali hanno un decorso notoriamente episodico (Frank & Thase, 1999).

Le concezioni di mania e depressione sono antiche quanto la medicina stessa. Dall'antichità ad oggi, una straordinaria coerenza caratterizza le descrizioni di queste condizioni. Poche malattie sono state descritte con un linguaggio così invariabile. Tuttavia, mentre le caratteristiche essenziali sono riconoscibili nella letteratura attraverso i secoli, i confini che definiscono la mania e la depressione e la loro relazione sono ben più sfumati.

Si presenta adesso una panoramica del percorso storico di classificazione degli stati depressivi e bipolari, dalle loro più remote documentazioni risalenti alla Grecia Antica fino ad arrivare alla strutturazione dei criteri diagnostici che caratterizzano gli odierni manuali di classificazione.

1.1 Storia della depressione

A differenza di molte condizioni psichiatriche, la depressione ha una storia lunga e facilmente identificabile. Descrizioni di sintomatologie depressive sono da sempre presenti nell'arte e nella letteratura, componendo quello che lo storico Jackson (1986) chiama una "consistenza notevole". Dai primi testi medici della Grecia Antica alle numerose versioni Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (APA, 1952; 1968; 1980; 1994; 2000; 2013), la tristezza intensa e le sue varianti (disperazione, dolore, sconforto, vuoto, abbattimento) sono state menzionate come caratteristiche fondamentali dei disturbi depressivi.

Dall'avvento dell'osservazione degli stati mentali fino all'introduzione del DSM-III nel 1980, la psichiatria tradizionale ha riconosciuto che la tristezza profonda, con i suoi sintomi associati, può essere una normale reazione emotiva alle circostanze della vita. Le varie definizioni di depressione non si sono concentrate infatti solo sui sintomi, ma andavano a sottolineare che, per essere considerati come patologici, questi dovessero essere di durata o di gravità sproporzionata rispetto alla situazione nella quale emergevano (DeRubeis & Strunk, 2017).

La distinzione tra tristezza non patologica e disturbo depressivo dipendeva quindi dal grado in cui i sintomi erano una risposta comprensibile e proporzionata rispetto alle circostanze.

Nel V secolo a.C. Ippocrate e la sua scuola di medici fornirono la prima descrizione conosciuta della *melanconia* (il nome greco utilizzato per gli stati patologici di depressione). Gli scritti ippocratici menzionano come sintomi della melanconia: "avversione al cibo, sconforto, insonnia, irritabilità, irrequietezza"; questa descrizione è simile a quella attuale che si trova nel DSM-5 (APA, 2013). A differenza di quanto troviamo in quest'ultimo, gli ippocratici non consideravano la depressione come una condizione a sé stante, ma la collegavano ad altre condizioni, in particolare all'ansia e alle delusioni.

La definizione ippocratica di depressione specificava il vincolo contestuale legato alla durata sintomatologica insolitamente lunga. Non erano solamente i sintomi depressivi, quanto quelli di durata, ad indicare la presenza di disturbo. L'insistenza sul fatto che la tristezza dovesse essere prolungata è un primo tentativo di catturare l'idea che la sproporzione rispetto alle circostanze fosse un elemento essenziale del disturbo (Jackson, 1986).

Gli scritti ippocratici hanno elaborato il concetto di salute come uno stato di equilibrio all'interno del corpo, nel quale la malattia derivava dal disturbo di questo equilibrio. Le malattie mentali, come quelle fisiche, venivano considerate in termini di quattro umori fondamentali: sangue, catarro, bile gialla e bile nera. Quando questi umori erano in equilibrio tra di loro, ne risultava uno stato di salute. Nello specifico, per i greci ippocratici, la melanconia era associata ad un eccesso di bile nera.

I trattati tradizionali seguirono Ippocrate nel distinguere la depressione dallo stato di profonda tristezza o paura, il quale poteva avere molti degli stessi sintomi ma era una reazione normale e proporzionata a gravi perdite. Aristotele distinse stati normali di tristezza da stati di malattia patologica, affermando che nella depressione la bile nera è eccessivamente fredda e produce uno sconforto “oltre la dovuta misura”. Nuovamente, *oltre la dovuta misura* fa riferimento a risposte sproporzionate rispetto alle circostanze ambientali (Roccatagliata, 1986).

I disturbi depressivi differivano quindi dalle normali reazioni perché o si manifestavano in assenza di situazioni che normalmente avrebbero prodotto tristezza, o erano di grandezza o durata sproporzionata rispetto alle cause provocanti (Michel, 2020).

Dalla prima medicina greca e romana fino alla fine del XVIII secolo non si verificarono nuovi veri e propri sviluppi del pensiero sulla malinconia.

Il manuale pubblicato da Burton nel 1961, “L'anatomia della malinconia”, è stato una pietra miliare nella trattazione della depressione in epoca moderna. L'autore ha insistito particolarmente sul fatto che i sintomi malinconici non siano di per sé una prova sufficiente di disturbo, ma che solo i sintomi “senza causa” forniscano evidenza di patologia. Burton affermava, inoltre, che una propensione alla malinconia era presente in tutti gli uomini, ed era un aspetto normale e onnipresente della condizione umana. In contrasto con la normale malinconia, che sorge dopo che le persone hanno subito perdite e delusioni ed è parte del “carattere di mortalità” umano, Burton sosteneva come le affiliazioni malinconiche fossero innaturali. Egli riteneva che una gamma piuttosto ampia di reazioni caratteriali alla perdita e alla delusione non fosse disturbata, finché queste reazioni non divenissero croniche o si non autoalimentassero. L'opera magistrale di Burton rimane la descrizione più completa della depressione che sia mai stata scritta, collocabile chiaramente nella tradizione ippocratica.

Effettivamente, fino al XVII secolo, i medici si sono affidati principalmente alla tradizione medica greca, ed in particolare a Galeno, come autorità sulla depressione e sulle altre malattie mentali. La teoria degli umori della depressione è rimasta in auge anche rispetto alla cura della malinconia fino alla fine del XVII secolo: per trattare le malattie, viste come il risultato di squilibri tra i vari umori, venivano proposte cure mirate alla correzione di tali squilibri. Queste consistevano in aria fresca, esercizio fisico, buon sonno, abitudini alimentari precise e controllo delle passioni. Le preferenze terapeutiche ippocratiche per le modifiche degli stili di vita hanno continuato a prevalere per molti anni su interventi medici più invasivi (Lawlor, 2012).

Un cambiamento radicale di questa tradizione si è verificato nel diciassettesimo secolo, quando i metodi induttivi, empirici e osservativi di Bacon e Newton hanno rovesciato la natura deduttiva, intuitiva e relazionale dei metodi ippocratici. Da quel momento nozioni di specificità rispetto alla malattia depressiva sono iniziate ad emergere, in particolar modo grazie al lavoro del medico inglese Sydenham. Sydenham proponeva che ogni malattia avesse presentazioni uniformi in individui diversi, diversamente da quello che prevedeva il pensiero olistico ippocratico. Dopo migliaia di anni di dominio delle concezioni ippocratiche sullo squilibrio umorale, nacque un nuovo sistema basato sulle alterazioni cerebrali e del sistema nervoso (Porter, 1999).

A metà del diciottesimo secolo, le condizioni depressive furono suddivise in due categorie principali (Shorter, 2013). La prima era caratterizzata da profonda angoscia mentale, disperazione, completa mancanza di gioia, pensieri e/o azioni suicidarie. Questa tipologia era cronica e ricorrente, e richiedeva l'attenzione di guaritori specializzati (allora chiamati alienisti). La seconda categoria prevedeva che la fonte della malattia si trovasse nel sistema nervoso. Le cause di queste tipologie di condizioni nervose furono trovate nella fisiologia, e in particolare nelle lesioni cerebrali.

Nel diciannovesimo secolo le due condizioni depressive erano nettamente distinte nei loro sintomi, nelle loro presunte cause e nei loro trattamenti. Alienisti e psichiatri curavano pazienti malinconici, spesso in strutture ospedaliere, mentre i pazienti nervosi rimanevano all'interno delle comunità, supervisionati da medici generici o neurologi.

I due principali diagnostici della fine del diciannovesimo secolo, Kraepelin e Freud, adottarono approcci nettamente diversi alla depressione. Kraepelin si concentrò sulla depressione malinconica; egli trascorse infatti la sua intera carriera nei manicomi, e collegò depressione e mania riunendole sotto l'ombrello delle condizioni maniaco-depressive. Al contrario, Freud si occupò principalmente delle condizioni nervose e marginalmente di quelle psicotiche.

All'inizio dei suoi scritti, Kraepelin (1903) descrisse la melanconia come un disturbo separato, non correlato alla malattia maniaco-depressiva. In seguito, rimase colpito dal fatto che in alcuni casi, inizialmente considerati come melanconici, compariva un episodio maniacale. Lo studio di Dreyfus (1907) evidenziò come la natura della melanconia e quella del polo depressivo della malattia maniaco-depressiva fossero qualitativamente indistinguibili. Kraepelin si convinse così nel combinare tutti i disturbi depressivi in un'unica categoria. Il suo approccio alla diagnosi è generalmente riconosciuto come di ispirazione per il DSM, quindi è interessante che, a differenza di quanto troviamo nelle ultime edizioni del manuale, l'autore credesse nella necessità di prendere in considerazione il contesto quando si diagnostica il disturbo depressivo, al fine di differenziarlo correttamente dalla tristezza intensa.

La seconda figura di spicco dell'epoca, ovvero Freud, era estremamente interessato alle condizioni nervose, eppure ha dato poco spazio alla depressione, concentrandosi molto di più sui sintomi ansiosi. Il suo unico grande saggio sulla depressione, "Lutto e melanconia" (1917), è concentrato sulla distinzione tra la normalità del dolore e il disturbo melanconico. Freud ha sottolineato che i sintomi del lutto sono "gravi deviazioni dal normale"; tuttavia, il dolore da lutto non è una condizione morbosa, non è quindi un disturbo che rappresenta la rottura di una risposta biologicamente normale, e di fatto non richiede cure mediche.

Nei primi decenni del XX secolo la depressione era quindi nettamente scissa in: condizioni malinconiche - caratterizzate da sintomi gravi legati a psicosi - e condizioni nevrotiche. Si pensava che la depressione melanconica fosse dovuta a disfunzioni cerebrali ancora sconosciute, mentre che quella nevrotica fosse il prodotto di varie avversità ambientali (DeRubeis & Strunk, 2017).

Freud ebbe una forte influenza sul DSM-I (1952) e sul DSM-II (1968); nonostante ciò, la classificazione della depressione portava un'impronta più kraepeliniana. Nella prima edizione i disturbi affettivi erano infatti raggruppati sotto un unico ombrello diagnostico. L'influenza freudiana è ben evidenziata dal fatto che questi primi manuali concepivano la depressione nevrotica come un epifenomeno di una condizione ansiosa sottostante. La prima frase della classificazione dei disturbi psiconevrotici (all'interno dei quali si trovava la depressione nevrotica) recitava: "La caratteristica principale di questi disturbi è l'ansia che può essere sentita ed espressa direttamente o che può essere controllata inconsciamente e automaticamente con l'utilizzo di vari meccanismi di difesa psicologica" (APA, 1952). La depressione nevrotica era quindi concettualizzata come una difesa psicologica contro l'ansia.

Nei decenni successivi gli studiosi non raggiunsero mai un vero e proprio consenso sulle forme depressive e sulla loro classificazione diagnostica; abbondavano infatti controversie sull'opportunità di classificare la depressione in base ai suoi sintomi, all'eziologia o alla risposta ai trattamenti.

Nel 1976 Kendell, un eminente diagnostico psichiatrico, pubblicò un articolo che illustrava in modo accurato la situazione dell'epoca, intitolato: "La classificazione delle depressioni: una revisione della confusione contemporanea". Kendell ha presentato 12 principali sistemi classificatori, la maggior parte dei quali aveva poco a che fare l'uno con l'altro. L'autore concludeva quindi affermando che non ci fosse consenso e opinione su come classificare le depressioni, o qualsiasi corpo di risultati coerenti in grado di fornire la struttura di un consenso. Pochi anni dopo, anche i due psichiatri Andreasen e Winokur (1979) evidenziarono la presenza di "un miscuglio di sistemi concorrenti e sovrapposti" nella ricerca scientifica sulla depressione.

Nonostante ciò, nel 1980, in risposta a questo dibattito confuso, caratterizzato dall'instabilità dei risultati empirici e dalla mancanza di una teoria sulla depressione non psicotica, la psichiatria avrebbe comunque adottato una serie di criteri definitivi sintomatici per la depressione, rimasti stabili fino ad oggi.

Una delle 12 classificazioni diagnostiche recensite dell'articolo del 1976 da Kendell era "The S. Louis Classification", sviluppata da un gruppo di psichiatri della Washington University. Questa classificazione si basava su 14 criteri operativi per i disturbi, noti come

“Criteri di Feighner” (Kendler et al., 2010). I criteri di Feighner per la depressione richiedevano l’adempimento di tre condizioni: i pazienti dovevano avere umore disforico, caratterizzato da sintomi come depressione, tristezza o disperazione. I criteri richiedevano inoltre cinque sintomi aggiuntivi da un elenco, tra cui perdita di appetito, difficoltà del sonno, perdita di energia, agitazione, perdita di interesse per le attività abituali, sensi di colpa, pensiero lento e pensieri suicidari ricorrenti. Inoltre, la condizione doveva essere durata almeno un mese e non essere dovuta ad un’altra malattia psichiatrica.

Le prove a sostegno di questa classificazione, in contrasto con la diffusa convinzione che solide prove empiriche fossero alla base dei criteri diagnostici del DSM, erano molto limitate. Solo una delle cinque pubblicazioni citate nell’articolo ha fornito conferma empirica dei criteri della depressione (ovvero quella di Cassidy, 1957). Il gruppo Feighner ha presentato originariamente i propri criteri come un primo passo provvisorio in attesa di futura convalida, osservando che questi “non erano intesi come definitivi per nessuna malattia” (Feighner et al., 1972).

Quindi, in breve, il processo di diagnosi del disturbo depressivo si è trasformato da una controversa battaglia tra molti sistemi concorrenti al dominio di un’unica classificazione, la diagnosi di depressione maggiore del DSM-III. In questo manuale la depressione è stata formulata in modo diverso rispetto ai precedenti 2500 anni di diagnosi medica. I criteri proposti dal DSM-III rispecchiavano quasi completamente quelli di Feighner, con qualche piccola eccezione, come quella del cambio del criterio di durata (da minimo un mese di sintomi richiesti, a due settimane). Il DSM-III ha unificato le condizioni depressive in un’unica categoria: in contrasto con la netta divisione clinica della depressione in forma psicotica e psiconevrotica, nel manuale, la depressione melanconica è diventata un sottotipo di disturbo depressivo maggiore (MDD), cadendo così nell’oscurità diagnostica.

La diagnosi di disturbo depressivo maggiore del DSM-III è stata un risultato importante sotto molti punti di vista, poiché ha permesso di stabilire un unico standard di misurazione che è stato adottato quasi universalmente nella ricerca sulla depressione, facilitando la comprensione all’interno della comunità di ricerca e fornendo i criteri diagnostici che clinici e ricercatori utilizzano ancora oggi. Sebbene quindi la formulazione della diagnosi abbia rappresentato un importante risultato, rimane comunque caratterizzata da gravi carenze, specialmente da un punto di vista empirico.

1.2 Storia del disturbo bipolare

Il significato del termine *mania* è radicalmente mutato nel corso dei secoli. Il suo uso prima della fine del diciannovesimo secolo era riferito a sintomi di iperattività che probabilmente oggi classificheremmo come tipici di schizofrenia o di delirio maniaco-psicotico. Leggendo le definizioni francesi della metà del XIX secolo non si può non notare l'oscillazione nel tempo tra concetti stretti e ampi della condizione maniaco-depressiva di Kraepelin.

La controversia contemporanea tra la definizione ristretta di disturbo bipolare delle ultime due edizioni del DSM (APA, 1993; 2013) e l'ampiezza delle ultime classificazioni proposte, come quella del "Soft bipolar spectrum" (Akiskal & Mallya, 1987), sembra ben riflettere questa tensione storica, apparentemente non del tutto risolta.

Sebbene gli scritti sulla mania del periodo greco e romano classico siano interessanti, questi devono essere considerati con cautela poiché il termine comprendeva indubbiamente anche sintomi di iperattività derivante da una molteplicità di cause mediche e psichiatriche.

Con la sua concettualizzazione delle malattie dovute agli umori, Ippocrate fu la principale figura responsabile della transizione del pensiero greco dall'influenza dei medici-sacerdoti ad una comprensione secolarizzata dei disturbi mentali. Ippocrate ha teorizzato il "furore" come l'opposto della malinconia, in quanto caratterizzato da euforia, aggressività e idee megalomane, e ha spiegato questa condizione come dovuta all'effetto della bile gialla sul cervello.

Areteo di Cappadocia, vissuto a Roma nel II secolo d.C., è spesso descritto come il padre della mania. I suoi scritti sono stati infatti riconosciuti e ripresi dal famoso psichiatra francese Pinel (1806). Areteo ha descritto la mania come "furore, eccitazione e allegria", osservandone anche forme più espansive o esaltate. L'autore ha così descritto le transizioni tra le fasi di malinconia e mania: "Al contrario, dopo la mania, il paziente ha la tendenza alla malinconia; diventa, alla fine dell'attacco, languido triste, taciturno, si lamenta di essere preoccupato del futuro, si vergogna" (Roccatagliata, 1986).

Nonostante la definizione di una condizione affine al concetto odierno di disturbo bipolare visto come una malattia mentale distinta sia stata fatta per la prima volta a metà del diciannovesimo secolo da Farlet e Baillarger, indubbie descrizioni di pazienti con quadri simil-bipolari vennero effettuate prima di quel momento. Un esempio è offerto da Pinel (1806): “[...] quella melanconia con delirio, si presenta in due forme opposte. A volte si distingue per un esaltato sentimento di presunzione, associato a chimeriche pretese di potere illimitato o di ricchezze inesauribili. Altre volte, è caratterizzata da una grande depressione degli spiriti, apprensioni pusillanimità e persino disperazione assoluta”.

Come sopra citato, le origini del moderno concetto di disturbo bipolare vengono attribuite agli psichiatri parigini Falret e Baillarger, i quali affermarono di essere stati i primi a riconoscere e descrivere questa condizione come un'entità separata di malattia. È chiaro che altri avessero precedentemente descritto e riconosciuto tali pazienti. Tuttavia, i precedenti autori avevano concepito questi quadri simil-bipolari come manifestazioni di un generico concetto di “follia”.

Farlet ha chiamato la sindrome “*folie circulaire*” e ne ha definito il decorso e il modello di malattia. Egli sosteneva di averla chiamata follia circolare perché “gli sfortunati pazienti affetti da questa malattia vivono in un *circolo perpetuo* di depressione ed eccitazione maniacale interrotto da un periodo di lucidità, che a volte è breve ma a volte di lunga durata”. Farlet era stato inoltre colpito dalla natura familiare del disturbo, sostenendo come questo fosse estremamente ereditario (Roccatagliata, 1986).

Baillarger considerava invece il periodo maniacale come una sorta di reazione proporzionale alla malinconia avvenuta precedentemente. L'autore descrisse i due periodi, di mania e melanconia, come legati insieme e costituenti una sorta di “attacco”. Ciò era in contrasto con la *folie circulaire* di Farlet, per il quale il ciclo era composto da tre periodi: mania, depressione e intervallo lucido, con questo corso ciclico per tutta la vita (Marneros & Angst, 2007).

Il contributo più importante dei due autori riguarda il focus sull'evoluzione della malattia, cioè sul suo decorso longitudinale, che ha fortemente influenzato sia Khalbaum sia, più tardi, Kraepelin. Khalbaum, analogamente a Farlet, si è infatti concentrato sulla centralità del decorso *long-life* della malattia, sollecitando l'abbandono alle versioni più unitarie dei disturbi

psicotici, favorite dai principali accademici tedeschi del suo tempo. Kahlbaum ha descritto inoltre la ciclotimia, i cui dettagli furono successivamente elaborati dal suo giovane collega Hecker (1989).

Proseguendo il lavoro di Kahlbaum e Hecker, Kraepelin ha coniato il termine appropriato e descrittivo “malattia maniaco-depressiva”, il quale ha infine generato il moderno termine “disturbo bipolare”. Il modello di depressione maniacale di Kraepelin, che derivava esclusivamente dall’osservazione clinica, è ancora applicato e continua ad influenzare l’odierna concettualizzazione del disturbo bipolare. Il contributo principale di questo autore è stato quello di aver creato due principali categorie di disturbi psicotici, la *daementia praecox* (un primo tentativo di definizione della schizofrenia) e la follia maniaco-depressiva. La sua follia maniaco-depressiva è definita in base alla sua natura ricorrente o fasica, che riflette l’influenza di Farlet e Kahlbaum, insieme ai sintomi tipici dei disturbi dell’umore.

L’autore propose quelle che secondo lui erano le prove che la follia maniaco-depressiva fosse realmente un “unico processo morboso” (Mondimore, 2005). Egli sosteneva che i pazienti che soffrivano di stati depressivi e maniacali fossero “fondamentalmente impossibili da separare in modo coerente in casi semplici, periodici e circolari”, sostenendo che ovunque ci fossero “transizioni gradualità”. Un altro legame comune era la prognosi uniforme: “gli attacchi di follia maniaco-depressiva all’interno della delimitazione qui tentata non conducano mai a una profonda demenza, nemmeno quando proseguono per tutta la vita quasi senza interruzione”. L’altro argomento di Kraepelin per l’integrità del suo concetto erano le apparenti origini genetiche condivise (Zarate & Manji, 2018).

La follia maniaco-depressiva è stata ampiamente ripresa a livello internazionale, ciononostante il nostro moderno concetto di disturbo bipolare deriva in gran parte da un filone di psichiatria accademica tedesca distinto da quello kraepeliniano.

Nel 1957, partendo dal lavoro di Kraepelin, Leohnard ha incorporato alla definizione di malattia maniaco-depressiva i costrutti di unipolarismo e bipolarismo, visti come entità separate. L’autore ha inoltre mantenuto l’enfasi kraepeliniana sulla natura ciclica e ricorrente dei disturbi dell’umore (Carvalho & Vieta, 2017).

Leohnard ha presentato anche alcune prove - molto basilari - della convalida genetica di questa distinzione tra disturbi unipolari e bipolari, riferendo che i pazienti con mania avessero

maggiori probabilità di avere parenti con episodi maniacali, mentre i pazienti unipolari presentassero una mancanza di familiarità maniacale.

La proposta di Leohnard per i distinti disturbi bipolari e unipolari è stata convalidata negli anni '60 da studi indipendenti provenienti da diversi paesi come Scandinavia (Perris, 1966) e Svizzera (Agst, 1966).

Nel 1965, l'ampio concetto kraepeliniano di psicosi maniaco-depressiva è stato accettato nel sistema di classificazione dell'OMS nell'ottava edizione della Classificazione Internazionale delle Malattie come una singola malattia con tre forme sintomatiche: maniacale, depressiva e circolare. Il termine "disturbo bipolare" non è stato utilizzato nei sistemi diagnostici formali fino alla fine degli anni '70.

Il disturbo bipolare (DB) è stato ulteriormente classificato in DB-I e DB-II da Dunner e colleghi (1976), distinzione che è stata inclusa nei Criteri diagnostici di ricerca e successivamente nelle varie edizioni del DSM, sebbene i criteri per il disturbo di tipo II siano notevolmente cambiati nel tempo (Zarate & Manji, 2018).

Uno sviluppo più recente è la proposta del "Soft bipolar spectrum" di Akiskal e Mallya (1987), e le ulteriori evoluzioni di disturbi spettro bipolare (Ghaemi et al., 2002). Da quando la ricerca si concentra su pazienti sotto-soglia, si è verificato un importante cambiamento di attenzione sia nella comunità clinica, sia in quella della ricerca. Il concetto di spettro bipolare è diventato sempre più influente, nonostante un'attuale scarsità di alcune tipologie di convalide empiriche. All'interno del capitolo 5 saranno approfondite le evidenze scientifiche più recenti sulla diagnosi dei disturbi affettivi.

CAPITOLO 2

Classificazione attuale dei disturbi dell'umore

La principale divisione nei disturbi dell'umore è quella tra i disturbi depressivi (unipolari) e quelli bipolari. In generale, tutti i disturbi affettivi sono caratterizzati da una pervasiva disregolazione dell'umore e dell'attività psicomotoria e da disturbi biochimici e cognitivi correlati (Akiskal & Pinto, 1999).

Di seguito, sarà illustrata classificazione attuale dei disturbi dell'umore fornita dal Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (APA, 2013). Nella seconda parte del capitolo verranno analizzati gli sviluppi di quest'ultimo rispetto al DSM-IV-TR e loro implicazioni, oltre che le differenze nosologiche rispetto all'ICD-10 (WHO, 1992). Infine, verranno discussi i limiti delle attuali classificazioni.

Per motivi di spazio, nel capitolo non saranno trattati i disturbi bipolari e depressivi indotti da sostanze/farmaci o dovuti ad un'altra condizione medica. Le loro caratteristiche diagnostiche sono infatti sostanzialmente le stesse della mania, dell'ipomania o della depressione. Un'eccezione fondamentale per la diagnosi dei disturbi bipolari indotti da sostanze/farmaci è il caso dell'ipomania o della mania che si possono verificare in seguito all'uso di trattamenti antidepressivi e che persistono al di là degli effetti fisiologici del farmaco. Questa condizione è considerata indicatore di reale disturbo bipolare, e non di disturbo bipolare indotto da sostanze/farmaci.

Non verranno neanche trattati i disturbi depressivi e bipolari con altra specificazione/senza specificazione, poiché queste categorie si applicano a manifestazioni i cui sintomi caratteristici depressivi e/o bipolari non soddisfano pienamente i criteri per uno qualsiasi della classe diagnostica tra i disturbi che saranno elencati qui di seguito. Sarà però presentata una piccola disamina sui disturbi bipolari e correlati con altra specificazione, poiché questa categoria classifica alcuni casi sotto-soglia includendoli, di fatto, nello spettro bipolare.

2.1. Disturbi dell'umore nel DSM-5

Esistono due sistemi diagnostici attualmente in uso in tutto il mondo: il DSM-5, dell'American Psychiatric Association (2013) e l'ICD-10, sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (1992). Questi due sistemi sono piuttosto simili: entrambi non sono che modifiche minori dello stesso "genitore", ovvero il DSM-III (APA, 1980), e sono stati progettati con alcuni sforzi per raggiungere l'armonia diagnostica. Finora i DSM sono stati più influenti, essendo stati usati più spesso nella ricerca. I due sistemi sono ugualmente utilizzati per il lavoro clinico nei paesi sviluppati, mentre l'ICD funziona meglio quando è necessario un sistema più semplice, come nei Paesi in via di sviluppo (Frances, 2014).

Per questo motivo verrà qui di seguito esposta la classificazione dei disturbi dell'umore presente nell'ultima edizione del DSM. Saranno comunque trattate brevemente anche le lievi differenze classificatorie rispetto all'ICD-10 e alla versione beta del nuovo ICD-11.

Prima di analizzare gli attuali criteri diagnostici si riportano le definizioni incredibilmente accurate di mania e depressione prodotte da Jaspers più di 100 anni fa e contenute in "Psicopatologia Generale", una delle opere che hanno costituito il fondamento della conoscenza psicopatologica odierna.

"La mania pura è caratterizzata da una immotivata e traboccante allegria ed euforia primaria, da una modificazione del corso psichico, nel senso della fuga delle idee e dall'aumento delle facoltà associative. La gioia di vivere stimola tutte le pulsioni istintive: la sessualità è aumentata, aumentato l'impulso a muoversi; l'impulso a parlare e ad avere un'attività si elevano dal semplice comportamento vivace fino agli stati di eccitamento. [...] Le sue capacità gli sembrano superiori. Nel suo ottimismo costante tutte le cose, tutto il mondo, il suo avvenire appaiono al malato nella luce più rosea. Tutto è splendido, tutto raggiunge la massima felicità possibile.

La depressione pura è esattamente l'opposto. Il suo nucleo è formato da una tristezza altrettanto immotivata e profonda, alla quale si aggiunge una inibizione di tutta l'attività psichica, che oltre ad essere sentita molto dolorosamente in senso soggettivo, è anche constatabile oggettivamente. Tutte le pulsioni istintive sono inibite, il malato non ha voglia di nulla. [...] Nella profonda tristezza il mondo appare loro come grigio nel grigio, indifferente e sconsolante. Di ogni cosa cercano solo il lato sfavorevole. Nel passato hanno avuto molte colpe, il presente offre loro solo disgrazie, l'avvenire appare loro terrificante."

— Karl Jaspers (1913, pp. 640-641)

2.1.1 Disturbi depressivi

Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente (DMDD)

Il Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente colpisce bambini e adolescenti ed è caratterizzato da un umore persistentemente arrabbiato o irritabile. Un'altra caratteristica del disturbo sono le frequenti esplosioni di rabbia (in media almeno 3 a settimana), sproporzionate rispetto alla situazione vissuta. Queste manifestazioni sono significativamente più gravi rispetto alle reazioni dei coetanei e incoerenti rispetto all'età dello sviluppo. Le esplosioni di rabbia e l'umore persistentemente irritabile o arrabbiato devono essere presenti in almeno due contesti, e in almeno uno di questi i sintomi devono essere gravi.

L'insorgenza della sintomatologia deve avvenire prima dei 10 anni di età, mentre la diagnosi non dovrebbe mai essere fatta prima dei 6 e dopo i 18 anni di età. L'evoluzione longitudinale frequente di questo disturbo è il disturbo depressivo maggiore. È importante effettuare una corretta diagnosi differenziale rispetto al Disturbo bipolare, al Disturbo oppositivo provocatorio e all'ADHD.

Disturbo depressivo maggiore (MDD)

Il disturbo è definito da uno o più *episodi depressivi maggiori* (MDE) e dall'assenza di mania e ipomania per tutta la vita. Per soddisfare i criteri per un episodio depressivo maggiore è necessario che cinque di nove sintomi siano presenti durante lo stesso periodo di 2 settimane. La durata minima richiesta di 2 settimane è considerata troppo breve da molti clinici, che preferiscono il mese di durata, come originariamente indicato nei criteri di Feighner (1972). Uno degli almeno cinque sintomi deve essere umore depresso o anedonia (perdita di interesse o piacere).

I nove sintomi dell'episodio depressivo maggiore sono: (1) umore depresso per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno; (2) marcata diminuzione dell'interesse o del piacere che si prova nel fare quasi tutte o tutte le attività per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno; (3) alterazione del peso o dell'appetito sia in senso diminutivo che in senso di aumento (variazione del 5% del peso in un mese); (4) insonnia o ipersonnia; (5) presenza di agitazione psicomotoria o rallentamento psicomotorio; (6) diminuzione del livello di energia e grande affaticabilità; (7) sentimenti e vissuti di non valere abbastanza o di sentirsi inadeguati

o vissuti di colpa; (8) difficoltà nella concentrazione e nel pensare o nel prendere decisioni; (9) pensieri ricorrenti di morte.

Gli individui con disturbo depressivo maggiore presentano frequentemente facilità al pianto, irritabilità, tendenza a rimuginare, ruminazione ossessiva, ansia, forte preoccupazione per la salute fisica e sintomi di dolore.

Il disturbo può insorgere per la prima volta a qualsiasi età, ma la probabilità di esordio aumenta marcatamente con la pubertà. Il suo decorso è abbastanza variabile, alcuni individui non raggiungono praticamente mai la remissione (ovvero un periodo di almeno 2 mesi senza sintomi), mentre altri vivono molti anni con pochi o nessun sintomo. Le conseguenze funzionali del disturbo depressivo maggiore sono molto variabili, a seconda della sintomatologia individuale. La compromissione può essere molto lieve, tanto che chi interagisce con l'individuo non riconosce la presenza dei sintomi, come molto grave, fino alla completa inabilità, al punto che l'individuo è incapace di far fronte alle necessità di base per la cura di se stesso.

Disturbo depressivo persistente (distimia)

La caratteristica principale di questo disturbo è l'umore depresso presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due anni. Questo si distingue dal MDD poiché non è composto da una serie di episodi depressivi maggiori ben definiti ma da sintomi cronici di lunga durata, non corrispondenti a tutti i criteri per il disturbo depressivo maggiore.

La maggior parte dei casi di distimia ha esordio precoce e insidioso in infanzia o adolescenza e certamente nel momento in cui i pazienti raggiungono il primo ventennio di età. La distimia è, per definizione, un disturbo con decorso cronico. Il grado in cui questo disturbo può influenzare i funzionamenti in aree importanti può variare ampiamente, ma i suoi effetti possono essere pari, se non superiori, a quelli del disturbo depressivo maggiore.

Disturbo disforico premestruale (PMDD)

Questo disturbo è una grave forma di sindrome premestruale che colpisce dal 3 all'8% delle persone con mestruazioni. Il disturbo consiste in un gruppo di sintomi affettivi, comportamentali e somatici che si ripresentano mensilmente durante la tarda fase luteale del ciclo mestruale e terminano in concomitanza o poco dopo l'inizio della mestruazione.

I sintomi sono sia fisici che emotivi, ma quelli legati all'umore sono dominanti. I sintomi emotivi più debilitanti comprendono: irritabilità, tristezza, labilità emotiva, ansia, sentimenti di perdita di controllo, difficoltà di concentrazione e affaticamento. I sintomi fisici più comuni sono invece il gonfiore addominale, il dolore al seno, mal di testa e dolori diffusi. Tipicamente i sintomi raggiungono il picco intorno al periodo di insorgenza delle mestruazioni.

Specificatori per disturbi depressivi

La sezione si conclude con il seguente elenco di specificatori che possono essere aggiunti alla diagnosi dei disturbi depressivi: “con ansia”; “con caratteristiche miste”; “con caratteristiche melanconiche”; “con caratteristiche atipiche”; “con caratteristiche psicotiche congruenti all'umore”; “con caratteristiche psicotiche incongruenti all'umore”; “con catatonia”; “con insorgenza nel peripartum” e “con andamento stagionale”.

Vengono di seguito approfonditi due specificatori: “con caratteristiche miste”, che ha preso il posto di quelli che fino al DSM-IV-TR erano gli *Stati misti*, e “con caratteristiche atipiche”. Entrambi questi specificatori sono associati ad una diatesi bipolare nel paziente (Perugi et al., 1998; Akiskal & Benazzi, 2005a; DeRubies & Strunk, 2017).

Gli episodi depressivi con **caratteristiche miste** si verificano quando sono presenti almeno 3 dei seguenti sintomi maniacali o ipomaniacali: (1) umore espanso, euforico ed elevato; (2) autostima ipertrofica o aspetti grandiosi; (3) aspetti tendenti alla logorrea con eloquio spropositato; (4) sensazione di fuga delle idee dovuta ad una sovrapposizione delle idee ed un'accelerazione del pensiero; (5) aumento di energia o di attività mirate ad obiettivi; (6) aumento o eccessivo coinvolgimento in attività che hanno potenziali conseguenze gravi; (7) ridotto bisogno di sonno.

Si parla invece di **caratteristiche atipiche** quando vi è un umore fortemente reattivo, opposto alla melancolia, ovvero quando l'umore si risollewa in risposta a eventi positivi. È necessaria la presenza per la maggior parte dei giorni di 2 o più dei seguenti sintomi: (1) aumento dell'appetito; (2) ipersonnia; (3) paralisi plumbea; (4) un pattern duraturo di ipersensibilità al rifiuto interpersonale che causa significativa compromissione in aree importanti.

In presenza di uno di questi specificatori è di fondamentale importanza che il clinico non si fossilizzi sulla diagnosi categorica che vede le due malattie - bipolare e depressiva - come due entità separate, ma che ponga particolare attenzione ad altri fattori (come la storia familiare), che verranno ampiamente discussi nei capitoli successivi, e che permettano di indirizzare il paziente verso un trattamento sia psicoterapico che farmacologico più adeguato.

2.1.2 Disturbi bipolari

Disturbo bipolare I

Il disturbo bipolare I è il derivato moderno della malattia maniaco-depressiva kraepeliniana e, sebbene non sia necessario aver sperimentato un episodio depressivo maggiore per soddisfarne i criteri, la maggior parte delle persone con questo disturbo sperimenterà un episodio depressivo maggiore (MDE) in un qualche momento della vita.

L'episodio maniacale - la cui presenza caratterizza il disturbo bipolare I - è definito da un periodo di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile, e dall'aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia. La durata minima richiesta è di una settimana, a meno che non sia richiesta l'ospedalizzazione (in questo caso qualsiasi durata è valida).

Per soddisfare i criteri per un episodio maniacale è necessario che almeno 3 dei seguenti sintomi siano presenti, oppure, nel caso in cui l'umore sia irritabile, devono esserne presenti almeno 4: (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; (6) aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria; (7) eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose.

Il disturbo bipolare I solitamente insorge in adolescenza, nel primo ventennio o al massimo trentennio di vita, solitamente con un episodio depressivo. Sebbene il rapporto complessivo tra i sessi sia di circa 1:1, gli uomini hanno in media più episodi maniacali, mentre le donne sperimentano più episodi depressivi. Inoltre, sintomi psicotici come deliri e allucinazioni si verificano nel 75% degli episodi maniacali (Carvalho et al., 2020).

Tra i criteri per la mania, il più solido è la diminuzione di bisogno di dormire (Goodwin & Jamison, 2007). Nei casi più sottili di ipomania, questa particolare caratteristica sembra essere il singolo indicatore più affidabile per la diagnosi (Rice et al., 1992) e può invitare il medico a esplorare altre caratteristiche maniacali.

La struttura della mania è stata esaminata in studi fenomenologici utilizzando principalmente l'analisi fattoriale. Questi studi hanno rivelato che i segni più comuni della mania sono l'attivazione motoria, la fuga delle idee e la diminuzione del sonno, mentre l'umore euforico e l'aumento dell'attività sessuale sono risultati decisamente meno comuni (Angst et al., 2004).

Disturbo bipolare II

I criteri del disturbo bipolare II richiedono che un individuo abbia sperimentato almeno un episodio ipomanicale e un episodio depressivo. Questo disturbo è caratterizzato da un decorso clinico definito da episodi ricorrenti dell'umore. L'ipomania è assimilabile alla mania, ma i suoi sintomi non causano una marcata compromissione di funzionamento, anche se durano almeno quattro giorni consecutivi.

La caratteristica chiave di differenziazione tra un episodio maniacale e uno ipomanicale nel DSM-5 non è nei sintomi stessi, poiché questi sono identici per entrambe le diagnosi. Piuttosto, la differenza sta nell'impatto di quei sintomi sul funzionamento sociale o lavorativo. In un episodio maniacale, il funzionamento in una o più aree importanti deve essere caratterizzato da una *marcata* menomazione. In un episodio ipomanicale “l'episodio non è abbastanza grave da causare marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo, o da richiedere l'ospedalizzazione, e non ci sono caratteristiche psicotiche” (APA, 2013).

Per quanto riguarda la valutazione del funzionamento, molto dipende dalla propria definizione della parola “compromissione”, che il DSM-5 non specifica in modo approfondito. In effetti, una delle ragioni della bassa affidabilità della diagnosi bipolare II è che i clinici non sono d'accordo su quali siano i limiti di una marcata compromissione funzionale. Inoltre, quasi tutta la compromissione del disturbo bipolare II è dovuta alle fasi depressive della malattia.

Un'altra importante differenza tra le definizioni di mania e ipomania ha a che fare con la durata della sindrome, definita come una settimana per la prima e un minimo di 4 giorni per la seconda. Poiché l'ipomania è vissuta come un piacevole stato d'animo ego-sintonico, le persone con disturbo bipolare II raramente lo riferiscono spontaneamente, e questo può essere un rischio per una diagnosi corretta.

Disturbo ciclotimico

Gli individui con disturbo ciclotimico sperimentano fluttuazioni del tono dell'umore simili all'ipomania e ai sintomi depressivi per almeno due anni. Tuttavia, i sintomi del cambiamento dell'umore non soddisfano mai i criteri per un episodio ipomaniacale o depressivo in quanto sono, per definizione, meno gravi e di durata inferiore.

Il decorso della ciclotimia è continuo o intermittente, con rari periodi di eutimia. I cambiamenti di umore spesso non sono precipitanti, ma lievi e insidiosi (ad esempio, improvvisa profonda tristezza con ritiro sociale per alcuni giorni che passa a un comportamento sociale felice). I fattori circadiani possono spiegare alcuni degli estremi della labilità dell'umore, come la persona che va a dormire di buon umore e si sveglia presto con pensieri di morte (Perugi et al., 1998).

La descrizione della ciclotimia è relativamente invariata dai tempi di Khalbaum e Hecker, che furono tra i primi a inquadrare questo disturbo. Nel DSM-5 il disturbo ciclotimico descrive essenzialmente un individuo con anormali vicissitudini di umore subsindromico presente per almeno la metà del tempo durante un periodo di due anni.

Il DSM-5 stabilisce che l'individuo non può stare senza sintomi ipomaniacali o depressivi per più di due mesi alla volta. Questo requisito è stato criticato per essere in qualche modo arbitrario, poiché non vi sono prove empiriche a sostegno di questa particolare durata tra gli episodi (Carvalho & Vieta, 2017). La versione beta dell'ICD-11 ha infatti eliminato questo criterio e specifica semplicemente che i sintomi dovrebbero essere presenti per la maggior parte del tempo.

Disturbo bipolare e disturbi correlati con altra specificazione

Questa categoria viene applicata alle condizioni in cui i sintomi bipolari caratteristici, che causano compromissione del funzionamento in aree importanti o disagio clinicamente significativo, predominano senza soddisfare pienamente i criteri per uno dei disturbi della classe sopra riportata dei disturbi bipolari.

Esempi di queste manifestazioni presenti nel DSM-5 sono:

- Episodi ipomaniacali di breve durata (2-3 giorni) ed episodi depressivi maggiori
- Episodi ipomaniacali con sintomi insufficienti ed episodi depressivi maggiori
- Episodio ipomaniacale senza precedente episodio depressivo
- Ciclotimia di breve durata (meno di 24 mesi)

Probabilmente, questa categoria è stata creata per rispondere alle critiche dei ricercatori rispetto ai criteri per i disturbi bipolari, giudicati come troppo riduttivi. In molti hanno valutato la durata di 4 giorni degli episodi ipomaniacali come troppo lunga, e hanno suggerito che questa fosse ridotta almeno 2-3 giorni in base a risultati su studi di coorte (Ghaemi et al., 1999; Ghaemi, 2014; Angst & Cassano, 2005).

Inoltre, come accennato all'inizio del capitolo, si sta diffondendo l'idea che l'ipomania e la mania possano essere causate anche dai trattamenti antidepressivi, e che ciò implicherebbe la presenza di un potenziale disturbo bipolare (Dumlu et al., 2011). Non solo i farmaci antidepressivi, ma anche altre terapie - tra cui quella elettroconvulsivante (Angst et al., 1992) e quella della luce intensa (Terman & Terman, 2005) - hanno dimostrato di essere in grado di causare ipomania o mania.

Lo stesso DSM-5, in una nota, conferma che gli episodi ipomaniacali o maniacali che emergono durante il trattamento antidepressivo ma persistono a livello comportamentale oltre l'effetto fisiologico del trattamento, sono una prova sufficiente per una diagnosi di episodio ipomaniacale o maniacale.

Specificatori per gli episodi maniacali, ipomaniacali e depressivi

Anche la sezione dei disturbi bipolari si conclude con alcuni specificatori che è possibile applicare agli episodi di mania, ipomania e depressione. Gli specificatori sono i seguenti: “con ansia”; “con caratteristiche miste”; “con cicli rapidi”; “con caratteristiche melanconiche”; “con caratteristiche atipiche”; “con caratteristiche psicotiche”; “con catatonia”; “con esordio nel peripartum”; “con andamento stagionale”.

Si approfondisce lo specificatore “*con caratteristiche miste*” applicato all’episodio maniacale o ipomaniacale, poiché nel capitolo 3.1.1 è stato presentato lo stesso, applicato però all’episodio depressivo.

Un episodio maniacale o ipomaniacale con caratteristiche miste richiede la presenza di almeno 3 dei seguenti sintomi: (1) disforia rilevante o umore depresso; (2) diminuito piacere in tutte, o quasi, le attività, (3) rallentamento psicomotorio; (4) faticabilità o mancanza di energia; (5) sentimenti di autovalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati; (6) pensieri ricorrenti di morte.

Lo specificatore “*con cicli rapidi*”, al contrario degli altri specificatori, è unico per i disturbi bipolari e prevede molti episodi affettivi ravvicinati.

Precisamente, il ciclo rapido si riferisce all’esperienza di quattro o più distinti episodi nei 12 mesi precedenti, in cui la transizione da un episodio all’altro comporta il passaggio alla polarità opposta, oppure un periodo di due mesi o più tra gli episodi. Questi pazienti tendono ad avere una maggiore gravità sintomatologica sia degli episodi depressivi che di quelli maniacali, e sono a maggior rischio di gravi tentativi di suicidio (Coryell et al., 1993).

2.2 Sviluppi rispetto alla precedente edizione

A differenza del DSM-IV-TR (2000), nel DSM-5 il capitolo “Disturbi depressivi” è stato separato dal capitolo “Disturbo bipolare e disturbi correlati”. Il capitolo dei disturbi bipolari è posizionato dopo quello dello “Spettro schizofrenico e altri disturbi psicotici”, e quello dei disturbi depressivi è posizionato dopo il capitolo dei disturbi bipolari.

Un ulteriore sviluppo dell’ultima edizione del DSM riguarda i criteri per l’episodio maniaco e ipomaniaco. Nella precedente edizione il criterio A per l’episodio maniaco o ipomaniaco si limitava a fare riferimento ad un umore “anormalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile”, e richiedeva 3 o più di una lista di sintomi (criterio B), rimasta invariata. La novità del DSM-5 è rappresentata dall’aggiunta di “e di aumento anomalo e persistente dell’attività o energia”. Questo perfezionamento riflette meglio la presentazione reale del disturbo e migliora la specificità della diagnosi (Othmer et al., 20).

Un altro cambiamento apportato dal DSM-5 rispetto all’edizione precedente riguarda la modifica dello specificatore “con esordio nel peripartum”, che è stato allargato rispetto alla sua precedente versione “con esordio nel postpartum”. Fino a poco tempo fa si pensava infatti che la gestazione proteggesse contro la depressione maggiore. Studi più recenti hanno invece suggerito che la gravidanza non è uniformemente protettiva rispetto allo sviluppo di MDD. Più studi (ad esempio Dietz et al., 2007) evidenziano come una percentuale significativa delle donne con depressione postpartum soffrisse già di depressione durante la gravidanza. Questa modifica è stata accolta dalla maggior parte della comunità scientifica come valida.

Un’altra novità del DSM-5 - la creazione del Disturbo disregolativo dell’umore - non è stata accolta con altrettanto consenso. Il DMDD è stato infatti creato per distinguere i pazienti pediatrici irritabili (non episodici) dalle loro controparti classiche episodiche. Questa distinzione si basa sulla constatazione che i bambini con sintomi DMDD, nel decorso longitudinale della malattia, sviluppano tipicamente sintomi depressivi unipolari, piuttosto che disturbi bipolari. I ricercatori hanno però presentato alcune preoccupazioni, come il fatto che il disturbo disregolativo dell’umore sia stato introdotto nel DSM-5 senza alcuno studio di validità pubblicato (Mayes et al., 2016).

Un'altra introduzione che ha destato alcune perplessità è quella del disturbo disforico premestruale (PMDD), non tanto per la mancanza di validità del disturbo, quanto per la sua collocazione all'interno del capitolo dei Disturbi depressivi. Il criterio A per il PMDD include agitazione, irritabilità, ansia, tensione e labilità dell'umore, che sono sintomi del disturbo bipolare. Inoltre, è stato riportato che un alto tasso delle donne che soffrono di questo disturbo hanno un disturbo bipolare (Teatero et al., 2014). Uno studio ha evidenziato una relazione significativa tra le pazienti con PMDD e il temperamento ciclotimico (Solmi et al., 2016). Pertanto, secondo molti autori, le pazienti con Disturbo disforico premestruale non dovrebbero essere stereotipate come "deprese" e non dovrebbero essere trattate con farmacoterapia antidepressiva, al contrario di quanto affermato dal DSM-5.

Altra novità importante rispetto alla precedente edizione è stata l'eliminazione degli *Stati misti*, eliminazione che ha annullato il loro status di diagnosi separata. Le presentazioni miste vengono ora catturate da specificatori collegati all'episodio depressivo, ipomaniacale o maniacale, applicabili sia al disturbo bipolare che alla depressione cosiddetta unipolare. Lo specificatore "con caratteristiche miste" richiede che siano presenti almeno tre sintomi affettivi del polo opposto. Questo sta a significare che, verosimilmente, le presentazioni miste saranno maggiormente diagnosticate, poiché i pazienti con caratteristiche miste o subsindromiche sono relativamente comuni ma non sono mai stati codificati dai criteri dei precedenti DSM (Pacchiarotti et al., 2011). I pazienti appartenenti allo spettro bipolare, infatti, presentano spesso condizioni combinate con componenti sia maniacali che depressive in varie proporzioni.

Tuttavia, questo specificatore - come attualmente definito - potrebbe generare nuovi problemi a causa dell'esclusione di quelle caratteristiche che sono comuni sia alla depressione che alla mania (Malhi, 2013).

La selezione di alcune caratteristiche rispetto ad altre è stata criticata, poiché l'esclusione di agitazione psicomotoria, irritabilità e distraibilità rimuove alcune caratteristiche fondamentali dello stato misto. La ragione di ciò è che l'agitazione, che è condivisa tra questi tre sintomi, è inclusa nei criteri DSM-5 sia per gli episodi ipomaniacali e maniacali che per quelli depressivi; pertanto, questi sintomi sono considerati privi di un'adeguata specificità.

Alcuni ricercatori hanno notato però che l'agitazione è un elemento centrale degli stati misti, argomentando quindi che non sarebbe appropriato escludere questi tre sintomi dai criteri per le caratteristiche miste (Benazzi et al., 2004; Malhi, 2013).

Sulla base dell'esperienza clinica e delle prove empiriche le presentazioni miste spesso sono infatti caratterizzate da distraibilità, umore irritabile e agitazione psicomotoria (Koukoupoulos et al., 2013). Uno studio ha mostrato inoltre che le diagnosi differenziali diventavano più precise quando questi tre sintomi venivano aggiunti ai criteri per individuare le caratteristiche miste (Takeshima e Oka, 2015).

Gli autori ritengono che i criteri così indifferenziati rispetto all'agitazione corrano il rischio di spingere sia i pazienti con agitazione che quelli senza agitazione verso la stessa diagnosi - quella di disturbo depressivo maggiore - e trattamento (ad esempio, antidepressivi), con conseguenze potenzialmente dannose (Koukoupoulos et al., 2013). A questo proposito, alcuni hanno insistito sul fatto che la sintomatologia depressiva associata all'agitazione psicomotoria dovrebbe essere identificata come "depressione mista" e considerata in senso ampio come manifestazione del disturbo bipolare (Benazzi et al., 2004; Faedda et al., 2015).

La centralità degli stati affettivi misti, insieme alla convinzione che ricorrenza/ciclicità siano caratteristiche definiscano il disturbo quanto o addirittura di più rispetto alla polarità, sono tra gli argomenti principali di coloro che propongono classificazioni dei disturbi dell'umore caratterizzate da margini meno rigidi (per una revisione, Goodwin & Jamison, 2007).

2.3 Differenze rispetto all'ICD-10

Tra gli obiettivi comuni di OMS e APA vi è stato quello di armonizzare i criteri diagnostici delineati dal DSM-5 e dall'ICD-10, in modo da creare due sistemi di classificazione complementari. Quest'obiettivo non è ancora stato pienamente raggiunto, per cui, si presenta qui di seguito una panoramica delle differenze fondamentali tra le due classificazioni.

Probabilmente la differenza più evidente tra il DSM-5 e l'ICD-10 è che nel primo i disturbi bipolari sono collocati in una sezione separata tra schizofrenia e correlati e disturbi depressivi. Questo cambiamento riflette i legami neurobiologici emergenti tra questi disturbi, specialmente in termini di genetica. C'è infatti un ampio corpus di conoscenze sui fattori di rischio genetici condivisi in schizofrenia, disturbi bipolari e disturbi depressivi (Berrettini, 2000; Lichtenstein et al., 2009; Schulze, 2012). Sebbene i percorsi genetici condivisi non possano essere scartati, i deboli fattori di rischio genetico non superano il decorso ampiamente distinto delle malattie, delle sintomatologie e delle risposte ai trattamenti a lungo osservati in schizofrenia, disturbi bipolari e disturbi depressivi.

Tuttavia, dato che fenomenologicamente il disturbo bipolare consiste sia in mania che in depressione, con predominanza di quest'ultima, i disturbi separati, ovvero depressivi e bipolari come entità distinte, potrebbero mancare di validità di facciata. A questo proposito, al contrario del DSM-5, l'ICD-10 (e anche la versione beta dell'ICD-11) cattura sia i disturbi depressivi che quelli bipolari all'interno di un'unica sezione.

Una notevole differenza tra i due sistemi classificatori è che la diagnosi di disturbo bipolare II è assente nell'ICD-10. Nella versione beta dell'ICD-11 questa differenza sembra scomparsa. Inoltre, l'ICD-10 non riconosce il verificarsi di un "singolo episodio maniacale" come criterio sufficiente per diagnosticare il disturbo bipolare I, al contrario del DSM, che basa la sua diagnosi di questo disturbo quasi interamente sull'episodio maniacale.

Un'altra differenza, anche se piuttosto trascurabile, riguarda il minimo di criteri diagnostici richiesti dall'ICD-10 per fare diagnosi di episodio depressivo maggiore. I criteri ICD richiedono infatti la presenza di un minimo di 4 fino a un massimo di 10 sintomi della lista, uno in più rispetto al DSM.

Entrambi i manuali diagnostici separano il disturbo bipolare dalla depressione maggiore (singola o ricorrente), rafforzando così la dicotomia bipolare-unipolare. Nel DSM-5 non vi è alcun tentativo di differenziare la depressione bipolare da quella unipolare su basi diverse dalla presenza/assenza di una storia di mania. Le caratteristiche cliniche riportate per differenziare la depressione bipolare da quella unipolare non sono incorporate nel sistema DSM. Al contrario, l'ICD-10, sotto la rubrica delle psicosi maniaco-depressive di tipo depressivo, ha enfatizzato adeguatamente la natura ricorrente delle forme endogene di depressione, implicando come tali depressioni siano strettamente correlate alla malattia bipolare (Goodwin & Jamison, 2007).

L'ultima differenza tra i due manuali riguarda la diagnosi di ciclotimia: questa non viene permessa dal DSM nel caso in cui l'umore si stabilizzi per più di due mesi continuativi. Questo criterio, criticato da diversi autori (Carvalho & Vieta, 2017), non è presente nell'ICD-10, che non considera la stabilità dell'umore per più mesi continuativi come un criterio di esclusione per la diagnosi.

2.4 Limiti delle classificazioni attuali

Quando si adotta una prospettiva clinica, psicologi e psichiatri utilizzano diagnosi come quella di disturbo depressivo maggiore o di disturbo bipolare come guida per la formulazione dei casi. Sebbene le diagnosi offrano un input significativo sul piano di trattamento, è importante ricordare come i sintomi psicologici si verifichino nel contesto di un insieme più ampio di esperienze.

È importante considerare quali aspetti della vita di un individuo possano aver contribuito allo sviluppo del disturbo (come eventi di vita avversi, stile di personalità disfunzionale, abuso di sostanze, vulnerabilità genetica). È fondamentale anche individuare quali fattori contestuali possano facilitare la resilienza nei pazienti, per formulare un piano di trattamento individualizzato e sartoriale. Questi fattori contestuali non sono catturati dagli esistenti sistemi di classificazione diagnostica (Frances, 2014).

Un ulteriore limite riguarda il fatto che le ultime edizioni del DSM si sono gradualmente spostate nel porre maggiore enfasi sulla polarità della malattia, rispetto al modello longitudinale dei disturbi dell'umore (ciclicità e ricorrenza), quando la natura del disturbo bipolare diventa evidente solo nel momento in cui il suo decorso è tracciato longitudinalmente. L'approccio trasversale di questo tipo di sistemi classificatori non riesce a catturare l'evoluzione del disturbo bipolare, e vede la diagnosi come uno stato, piuttosto che come un tratto. Questo è in contrasto con la vera natura dei disturbi affettivi, caratterizzata da recidive che si evolvono lungo il corso della vita dell'individuo (DeRubies & Strunk, 2017).

Un altro limite intrinseco di entrambi i sistemi classificatori è la medesima ponderazione di tutti i sintomi, sia per quanto riguarda i disturbi bipolari sia quelli depressivi. Ad esempio, quando si determina una diagnosi di episodio depressivo maggiore, viene attribuito uguale significato a ricorrenti pensieri suicidari, senso di colpa e stanchezza. Tuttavia, clinicamente, i pensieri suicidari e il senso di colpa sono probabilmente più importanti e caratteristici, rispetto alla fatica, delle manifestazioni gravi di depressione.

Pertanto, il raggruppamento di individui che soddisfano i criteri per un'ampia categoria diagnostica come quella dell'episodio depressivo maggiore finirà per generare un gruppo eterogeneo, con una variazione significativa nella gravità e nella sintomatologia (Zarate & Manji, 2018). I confini che delimitano i diversi disturbi sono più sfumati nella vita reale di

quanto non sembrano sulla carta. Richiedere cinque sintomi e due settimane minime per il disturbo depressivo maggiore deriva da una scelta piuttosto arbitraria, non da una necessità scientifica (Shorter, 2008), come è stato argomentato nel capitolo 1 e come verrà ripreso nel capitolo 3.2.

La questione relativa alle soglie diagnostiche è molto complessa. Con una soglia più impegnativa perderemmo in “sensibilità”, tralasciando alcune persone che necessiterebbero di diagnosi, ma guadagneremmo in “specificità”, etichettando erroneamente meno persone non patologiche. Sensibilità e specificità sono reciprocamente intrecciate, non possiamo aiutare l’una senza ferire l’altra. La psicodiagnostica ha quindi cercato un inevitabile compromesso tra loro, che richiede un corretto bilanciamento rischi-benefici. La decisione finale su dove porre l’asticella è sempre un giudizio, poiché la ricerca non fornisce mai una risposta chiara e convincente, spingendo la scelta di una soglia particolare rispetto ad altre (Frances, 2014).

Nel descrivere le caratteristiche condivise da coloro che soddisfano i criteri per un dato disturbo mentale, le definizioni del DSM (e anche quelle dell’ICD) devono oscurare i modi in cui le persone sono individuali e differenti. Le definizioni del DSM non includono fattori personali e contestuali, come se i sintomi depressivi siano una risposta comprensibile a una perdita o ad una terribile situazione di vita. La categoria diagnostica dovrebbe essere vista come una piccola parte di una valutazione complessiva, che tiene in considerazione anche gli aspetti più individuali e complessi di ciascun paziente.

I sistemi nosologici che si sono evoluti durante l’ultima parte del XX secolo sono, per molti aspetti, superiori a quelli utilizzati in precedenza: consentono una valutazione indipendente dei tipi e della gravità dei sintomi, della presenza di eventi precipitanti, dell’entità della compromissione funzionale, delle caratteristiche di personalità e della presenza di altri disturbi psichici.

Rimangono tuttavia delle problematiche relative alla classificazione dei disturbi dell’umore. Presentando il disturbo bipolare come una malattia separata e fondamentale diversa da tutte le forme di depressione unipolare, il DSM travalica i dati, soprattutto rispetto alle forme più ricorrenti di depressione unipolare. Preoccupante è anche l’assenza da tutti i criteri delle malattie affettive di accenni riguardanti il decorso a lungo termine e la storia familiare.

Per il miglioramento della diagnosi e del trattamento è importante chiarire il background biologico dei disturbi mentali. Perciò, il fatto che i disturbi bipolari e quelli depressivi siano stati separati nel DSM-5 può essere valido. Tuttavia, nella pratica clinica e nel mondo reale è spesso ancora difficile distinguere correttamente tra questi disturbi.

A questo proposito, è apprezzabile che gli episodi ipomaniacali e maniacali nel DSM-5 siano stati espansi per includere la mania e l'ipomania causata dal trattamento antidepressivo, dato che questa è una considerazione a favore della concettualizzazione a spettro dei disturbi bipolari (Osagawara et al., 2017).

Ci sono, infine, alcuni ricercatori che non ritengono sufficientemente chiara la distinzione tra disturbo bipolare I e disturbo bipolare II. Se si osserva uno stato elevato con psicosi in un paziente bipolare, il DSM-5 lo considera come affetto da un episodio maniacale e quindi assegna diagnosi di disturbo bipolare I. Se invece non c'è la presenza di sintomi psicotici i pazienti vengono diagnosticati come bipolari I o II in base ai seguenti criteri: (1) se ricoverati in ospedale (indice relativo al decorso clinico, non alla sintomatologia); (2) se il danno funzionale è grave (giudizio clinico soggettivo); (3) durata dei sintomi.

Gli autori hanno definito le attuali classificazioni come poco valide nel contesto dei risultati della ricerca biologica. Hanno quindi proposto una classificazione del disturbo bipolare I e II in base alla presenza/assenza di sintomi psicotici, poiché questo risulta essere un indice più distintivo, anche da un punto di vista biologico (Parker & Fletcher, 2014).

CAPITOLO 3

Diagnosi dei disturbi dell'umore

Per quanto non priva di rischi, la modellizzazione della malattia psichiatrica è un'operazione che sta alla base del modo in cui pensiamo i disturbi, pianifichiamo approcci terapeutici e istruiamo i pazienti. La classificazione dei disturbi mentali non è altro che una raccolta di costrutti fallibili e limitati che cercano e non trovano mai la verità. La modellizzazione rimane però il miglior modo di comunicare, trattare e fare ricerca sui disturbi mentali.

Come esseri umani non possiamo impedirci di mettere un'etichetta su tutto ciò che vediamo. La categorizzazione è, oltre che un'euristica di fondamentale risparmio cognitivo, un blando tentativo di riconoscere quello che ci circonda, dividendolo in classi che siano per noi in qualche misura prevedibili.

Altrettanto importante per l'uomo è la diagnosi psichiatrica. Il comportamento anormale ha da sempre minacciato la nostra sopravvivenza come specie, e dato che dipendiamo così tanto dall'armonia tribale, abbiamo bisogno di un nome e di una spiegazione per ottenere il controllo su azioni che minacciano l'individuo e il gruppo sociale. L'etichettatura era e rimane un modo importante per ridurre l'incertezza e fornire un senso di illusoria padronanza (Frances, 2014).

Per trattare correttamente la psicodiagnostica dei disturbi affettivi è necessario partire dalla definizione di tono dell'umore e dalle condizioni per le quali questo possa essere ritenuto disfunzionale. Il tono dell'umore descrive lo stato del sé in relazione al proprio ambiente. Vi è un'enorme gamma di variazioni di ciò che può essere ragionevolmente definito come umore normale, eutimico o in asse. Questa gamma varia in base a numerosi fattori come l'età, il genere e la cultura di appartenenza.

Anche l'umore patologico, cioè l'umore per cui il paziente soffre o si causa disfunzione, è a sua volta soggetto a grandi variazioni, e il grado di accettabilità per gli altri varia anche in questo caso in base a molti fattori, a partire da quelli legati ai contesti sociali.

Una corretta valutazione diagnostica da parte del clinico deve partire da tre domande fondamentali circa l'umore del proprio paziente: la persona si trova in uno stato di sofferenza?

L'espressione dell'umore è inappropriata per il contesto sociale? La persona si sta causando disfunzione? La psicopatologia dell'umore è confinata a quelle situazioni in cui si possa rispondere affermativamente ad almeno una delle tre domande (Oyebode & Sims, 2009).

Nel presente capitolo verranno proposte una serie di riflessioni riguardanti la diagnosi dei disturbi dell'umore e la sua fondamentale importanza. Verranno poi analizzate le problematiche relative alla diagnosi sia dei disturbi depressivi che di quelli bipolari, nello specifico del tipo II. Si evidenzieranno infine le conseguenze del ritardo e dell'errore diagnostico riferite a questa specifica classe di disturbi.

3.1 Importanza della diagnosi

Parte della complessità della diagnosi dei disturbi dell'umore deriva dal loro decorso naturale. Il bipolarismo, infatti, si manifesta solitamente con sintomi depressivi iniziali; tuttavia, non può essere diagnosticato fino al verificarsi di un episodio maniacale o ipomaniacale. Di conseguenza, i pazienti che non hanno mai avuto un episodio di questo genere sono comprensibilmente diagnosticati con disturbo depressivo maggiore e trattati con farmaci antidepressivi. Ciò risulta problematico per coloro che hanno un disturbo bipolare, dato che gli antidepressivi da soli sono spesso inefficaci, possono precipitare l'instabilità dell'umore e persino slatentizzare un episodio ipomaniacale o maniacale (Carvalho & Vieta, 2017).

Questo è uno dei principali argomenti che sostengono l'importanza del processo diagnostico, poiché nella pratica clinica la diagnosi, oltre a permettere la comunicazione tra professionisti della salute mentale, determina il trattamento.

Un altro motivo per cui la nosografia è di fondamentale importanza riguarda la ricerca. La diagnosi è infatti utilizzata in questo campo per selezionare campioni a fini di indagine, in particolare sull'efficacia di specifici trattamenti sia farmacologici che psicoterapeutici. L'uso di un linguaggio comune rende possibile la comunicazione tra ricercatori e gruppi di ricerca.

Nel caso dei disturbi affettivi, la diagnosi differenziale tra il disturbo depressivo maggiore e il disturbo bipolare di tipo II è indubbiamente complessa. Il paziente ha sbalzi d'umore bipolari o si tratta di una depressione unipolare? Questa distinzione ha enormi implicazioni per il trattamento futuro. Gli antidepressivi sono utili per il tono dell'umore basso, ma possono peggiorare il decorso generale del disturbo bipolare causando irritabilità, sbalzi d'umore o *rapid cycling*, come verrà approfondito in seguito. Per ridurre questo rischio, ai pazienti bipolari vengono prescritti anche stabilizzatori dell'umore e/o antipsicotici, ma non senza rischi.

Cercare di prevenire i danni causati dagli antidepressivi ha infatti un costo potenzialmente elevato: gli effetti collaterali di questi ulteriori farmaci comprendono pericolosi aumenti di peso, diabete e malattie cardiache. La grande difficoltà sta nel tracciare la linea diagnostica per bilanciare i rischi dell'assunzione dello stabilizzatore dell'umore, rispetto ai rischi della sua non assunzione (Frances, 2014).

La domanda è facile per i pazienti che hanno episodi maniacali classici e che sono chiaramente bipolari. Ma cosa fare se la persona non ha un episodio maniacale completo ma presenta periodiche elevazioni dell'umore qualitativamente diverse dal suo stato di baseline timica? Questi episodi sono chiamati "ipomaniacali" e rappresentano un enigma diagnostico.

Nel caso in cui ci sia incertezza anamnestica, il peso delle prove sul decorso della malattia, sulla storia familiare e sulla risposta ai trattamenti è fondamentale per fare una corretta diagnosi differenziale e impostare di conseguenza un trattamento.

La letteratura rende chiaro che una diagnosi affidabile di disturbo bipolare richiede una visione longitudinale e trasversale del paziente. Un gran numero di studi e di manuali classici sul tema (per una revisione Carvalho & Vieta, 2017) evidenziano la necessità di ripetuti incontri col paziente e con i membri della famiglia/conviventi, che possono aiutare a formare un quadro preciso della storia familiare, dei sintomi e del comportamento del paziente.

3.2 Problematiche della diagnosi di disturbi depressivi

La depressione maggiore è un disturbo invalidante con alti tassi di prevalenza nel corso della vita. Sebbene siano stati compiuti notevoli progressi nel comprendere le basi biologiche del disturbo e nello sviluppo dei trattamenti, i ricercatori concordano sull'idea che ci sia ancora molto da fare. Molti ricercatori hanno fatto notare che la depressione, così com'è diagnosticata attualmente, è un costrutto troppo eterogeneo (Shorter, 2007; Roca et al., 2015; Parker et al., 2010).

Coerentemente, gli studi genetici fino ad oggi hanno prodotto un numero limitato di varianti genetiche che contribuiscono al rischio di sviluppare un disturbo depressivo. Una spiegazione per questa mancanza di progressi è che la diagnosi, così com'è attualmente espressa, può essere affidabile (ovvero, due clinici si trovano d'accordo sulla diagnosi di un dato paziente), ma non particolarmente valida (la diagnosi potrebbe non riflettere un disturbo che ha dei connotati significativi sottostanti) (Schatzberg, 2019).

La diagnosi è stata considerata affidabile nell'assistere la comunicazione tra professionisti della salute mentale e la comunicazione con i pazienti, nella pianificazione del trattamento e nella valutazione dell'esito. Tuttavia, presenta notevoli limiti e problematiche, tanto che la sua validità viene messa in dubbio da diversi ricercatori. Questo deriva, in parte, dalle preoccupazioni per gli studi genetici che non sono stati produttivi nel determinare rischi specifici per il disturbo, come appena citato.

Ciò che provoca ancora più preoccupazione è che le prove sul campo per il DSM-5 (Regier et al., 2013; Freedman et al., 2013) hanno indicato una bassa affidabilità per la diagnosi di disturbo depressivo maggiore.

Si analizzano adesso alcune specifiche problematiche relative alla diagnosi di MDD, come attualmente formulata (cfr. Cap 2.1.1).

3.2.1 Depressione melanconica

I clinici hanno sempre avuto la sensazione che esistesse più di un tipo di depressione. In particolar modo, sono state storicamente distinte due tipologie di depressione: la depressione melanconica e quella non melanconica, che da qui in avanti chiameremo Disturbo dell'umore non melanconico (NMMD) (Shorter, 2007).

È stato Kraepelin ad annunciare l'esistenza di una struttura massiccia che includeva tutte le forme di melanconia, depressione psicotica e gravi malattie e maniacali di qualsiasi tipo. All'interno della struttura creata da Kraepelin c'era però un valore anomalo: la depressione *psicogena*, non facente parte della categoria che conteneva tutte le altre depressioni e gli altri stati affettivi (1903). Questa non era venuta fuori "dal nulla" (al contrario della depressione melanconica), ma era una risposta ad eventi di vita avversi, ed era sensibile ai cambiamenti di vita del paziente. Kraepelin ha quindi segnato un rafforzamento della distinzione melanconia/non melanconia, che è stato successivamente ignorato dagli storici della nosologia.

Fino al 1980 c'è stata una grande proliferazione di classificazioni dei disturbi depressivi, come riassunto da Kendell nel 1976. I tentativi classificatori erano numerosissimi ed essenzialmente fallimentari, poiché la concordanza tra i vari sistemi era bassissima (cfr. Cap 1.1). Nonostante le difficoltà di creare un sistema nosologico comune, in passato i clinici hanno fatto affidamento ad altre indicazioni per curare le malattie: risposta al trattamento, storia familiare e stabilità nel tempo del quadro clinico.

In base a queste tre indicazioni si delineano due sindromi depressive ben differenti: la melanconia, nella quale i pazienti mostrano buone risposte all'ECT e alla farmacoterapia appropriata, tendono a ricadere sempre con la stessa sintomatologia e hanno generalmente test di soppressione del desametasone positivi (DST) (Shorter, 2007); e la depressione non melanconica (NMMD), meno accuratamente delineata e caratterizzata da un misto di ansia, dolore e ipocondria. I pazienti con questa tipologia di depressione rispondono poco all'ECT e ai farmaci, e, se hanno una ricaduta, possono presentarsi con sintomi completamente differenti.

La chiarezza del concetto delle due depressioni è divenuta confusa con la pubblicazione del DSM-III. Nel 1975 Spitzer e colleghi pubblicarono una prima versione dei criteri diagnostici di ricerca (RDC) in cui erano presenti chiaramente due depressioni, oltre al disturbo bipolare. Queste erano: (1) depressione maggiore, con alcune sotto-categorie tra cui quella endogena; (2) depressione minore, con o senza ansia. I RDC vennero pubblicati 3 anni dopo, con l'aggiunta di un'altra depressione, il disturbo depressivo intermittente, una diagnosi fatta in base al decorso longitudinale. Quando il DSM-III fu pubblicato, nel 1980, gran parte di queste sofisticate classificazioni erano scomparse. Le varie depressioni furono così ridotte ad una sola (Taylor & Fink, 2007).

Nonostante ciò, con l'avvento dei test endocrinologici per la melanconia, l'esistenza delle due depressioni venne confermata in modo ancora più enfatico. Carroll indicò che i pazienti con depressione melanconica avevano test di soppressione del cortisone positivi (DST), evidenziando come questo risultato desse un inequivocabile supporto alla categorizzazione della melanconia come entità ben distinta dalla depressione non endogena, NMMD (Carroll, 1981; 1982).

Effettivamente, ad oggi, c'è consenso nella comunità scientifica a proposito dell'esistenza delle due sindromi (melanconica e non melanconica) con importanti differenze - sia cliniche che biologiche - tra le due (Parker, 2010; Roca et al., 2015). I ricercatori sostengono che la melanconia possiede un'omogeneità biologica distintiva, sia nell'esperienza clinica che nei marker di laboratorio, e che è sensibile a specifici interventi di trattamento.

La melanconia, nota anche come depressione "endogena", ha le seguenti caratteristiche cliniche (Taylor & Fink, 2007; Gaynes et al., 2009; Parker et al., 2010):

- Disturbi affettivi sproporzionati rispetto ai fattori di stress, risposta emotiva attenuata, umore non reattivo e anedonia pervasiva. Queste caratteristiche proseguono autonomamente nonostante eventuali miglioramenti delle circostanze;
- Disturbo psicomotorio espresso come ritardo (nel pensiero, nel movimento, nella parola);
- Compromissione cognitiva con ridotta concentrazione e memoria di lavoro;
- Disfunzione vegetativa manifestata come sonno interrotto, perdita di appetito e di peso, libido ridotta e variazioni diurne, con umore ed energia generalmente peggiori al mattino;
- Sebbene la psicosi non sia una caratteristica necessaria, è spesso presente. Le convinzioni nichiliste, di colpa, di rovina o di malattia sono temi psicotici comuni.

Il ritardo psicomotorio e la non reattività dell'umore sono state individuate come le caratteristiche più distintive e rilevanti per differenziare la depressione melanconica da quella non melanconica (Parker, 2007). Altri elementi come l'anedonia, il senso di colpa o le variazioni diurne sembrano meno utili per discriminare questi due tipi di depressione (Martino et al., 2019).

La NMMD, o depressione reattiva/nevrotica, è invece un fenomeno completamente diverso, che include dolore, stanchezza e ansia ipocondriaca. Questa depressione, al contrario di quella melanconica, non ha predominanti marker biologici (Whithall et al., 2010), forse

perché estremamente eterogenea. La depressione non malinconica è un costrutto che necessita ulteriori studi, poiché attualmente è più definito da ciò che non è rispetto a ciò che è, e questo comporta seri problemi dal punto di vista della validità.

Sulla presenza della depressione malinconica come sindrome ben definita, anche da un punto di vista biologico, sono stati condotti molti studi. Ad esempio, alcuni autori hanno analizzato i deficit neuropsicologici nei pazienti melanconici, rispetto a quelli non melanconici, e hanno osservato disfunzioni esecutive persistenti e disturbi della memoria. Marcos et colleghi (1994) hanno riportato deficit neuropsicologici residui in pazienti malinconici, nonostante il miglioramento della loro sintomatologia depressiva.

Uno studio che ha confrontato la performance cognitiva di pazienti con depressione malinconica rispetto a quella di pazienti con depressione non malinconica ha riscontrato una netta differenza, con un maggiore deterioramento cognitivo nel gruppo malinconico nei punteggi di memoria, flessibilità mentale, attenzione selettiva e multitasking (Withall et al., 2010).

Roca e colleghi (2015) hanno mostrato come i pazienti con depressione melanconica presentino un profilo cognitivo distinto di prestazioni più compromesse rispetto a quelli con depressione non melanconica, in linea con lo studio precedentemente citato. Hanno inoltre evidenziato come nei pazienti malinconici le disfunzioni cognitive tendono a persistere più che nei pazienti NMMD. Questi risultati sono concordi rispetto a quelli di altri studi presenti in letteratura, ad esempio Austin et colleghi (1999). Purtroppo, la performance cognitiva dei pazienti con NMDD è stata scarsamente studiata longitudinalmente, anche per le difficoltà legate all'eterogeneità dei campioni.

La depressione malinconica è inoltre associata a disturbi del sonno che comportano una ridotta latenza del movimento rapido degli occhi (REM), aumento del sonno REM e riduzione del sonno profondo (Armitage, 2007).

La melanconia è frequente nei pazienti con gravi depressioni e con disturbo bipolare. Le sue caratteristiche si raggruppano con maggiore coerenza rispetto all'ampia eterogeneità dei disturbi inclusi nella depressione maggiore e nel disturbo bipolare. Pertanto, i ricercatori auspicano che la melanconia venga posizionata come una sindrome affettiva distinta e specificamente curabile nella classificazione DSM (Parker et al., 2010; Shorter, 2013).

Ad oggi lo strumento più utilizzato per la valutazione della melanconia è il *CORE Index for Melancholia* (Parker et al., 1994), una scala di 18 item che valuta il ritardo, l'agitazione e la non interattività mediante l'osservazione comportamentale. Questo strumento è stato validato per confronto con misure cliniche e neuro-endocrinologiche. L'indice *CORE* sembra in grado di distinguere la melanconia da altri disturbi depressivi residui, rispetto a variabili neurobiologiche e risposte specifiche al trattamento, con maggiore specificità rispetto ai criteri del DSM-5 dello specificatore "con caratteristiche melanconiche" (Roca et al., 2015).

3.2.2 Sintomi ansiosi

Un'altra problematica relativa alla diagnosi dei disturbi depressivi riguarda alcune caratteristiche cliniche del disturbo, che però non ritroviamo nei criteri fondamentali. I sintomi d'ansia, ad esempio, non sono solo comuni nella depressione maggiore, ma sono anche un importante fattore predittivo della risposta clinica agli antidepressivi. In due studi su larga scala (Fava et al., 2008; Saveanu et al., 2015) l'ansia prominente era un predittore di scarsa risposta al trattamento farmacologico. È interessante notare che nello studio di Saveanu e colleghi, le sindromi d'ansia in comorbilità non fossero predittori significativi di risposta, al contrario del grado dei sintomi ansiosi in generale.

La scoperta che i sintomi ansiosi, ma non quelli d'ansia in comorbilità, predicono una scarsa risposta ai farmaci antidepressivi, suggeriscono che l'ansia debba essere attentamente considerata quando si valuta un paziente con depressione. Ma se l'ansia è estremamente comune nei pazienti depressi e deve essere valutata per prendere decisioni terapeutiche, non dovrebbe essere inclusa come sintomo fondamentale per la diagnosi?

3.2.3 Ricorrenza

Alcuni autori hanno proposto che i disturbi depressivi andrebbero distinti in base alla loro tendenza di recidiva. La depressione può infatti presentarsi come un disturbo altamente ricorrente, oppure come un disturbo caratterizzato da un singolo episodio senza successive ricadute (Monroe & Harkness, 2011).

I pazienti che tendono ad avere recidive sono stati stimati intorno al 50-60% di coloro che hanno avuto almeno un episodio depressivo maggiore nel corso della vita. Per questi pazienti, ogni nuovo episodio aumenta il rischio di episodi aggiuntivi, e il tempo fino all'episodio

successivo si riduce (DeRubies & Strunk, 2017). Inoltre, tra coloro che sperimentano un secondo episodio, il 70% ne sperimenterà un terzo, e il 90% di coloro che hanno sviluppato tre episodi ne sperimenterà ulteriori (Solomon et al., 2000).

Esiste però tutta una classe di pazienti che dopo aver sperimentato un episodio depressivo maggiore non farà più questo tipo di esperienza in tutta la vita. L'ostacolo principale per la teoria e la ricerca su questo tema è che attualmente possediamo pochi o nessun predittore per capire chi (una volta inizialmente depresso) avrà una ricaduta e chi no.

Nonostante ciò, la letteratura scientifica ha prodotto qualcosa sulla ricorrenza depressiva. Più studi hanno scoperto che i predittori dei primi episodi di depressione nella vita differiscono dai predittori delle recidive. Ad esempio, sebbene il genere sia fortemente associato allo sviluppo di depressione, si ritiene che questo non sia correlato alle recidive (Bircusa & Iacono, 2007). Anche la ricerca sui fattori di stress rivela che la relazione tra i principali eventi di vita e la depressione è più forte per gli episodi iniziali della vita e va poi diminuendo per gli episodi ripetuti (Kendler et al., 2000). Questi studi implicano differenze nei meccanismi coinvolti in un primo episodio rispetto agli episodi ricorrenti, e questo rafforza la potenziale utilità della ricerca sulla ricorrenza depressiva.

Se per alcuni la depressione è un disturbo acuto e limitato nel tempo - cioè per coloro che non recidivizzano - e un disturbo cronicamente ricorrente per altri, trattarla in modo indistinto potrebbe aver contribuito a molti insuccessi terapeutici. Purtroppo, sia per i disturbi depressivi che per quelli bipolari, l'interpretazione sulle prove del decorso è fortemente complicata dall'uso di trattamenti che possono influenzarlo.

In uno studio longitudinale di Eaton e colleghi (2008) su un campione clinico, il 50% dei pazienti di prima insorgenza è guarito e non ha avuto altri episodi fino ad un periodo di follow-up di 23 anni. Circa il 15% dei pazienti ha avuto invece un decorso incessante e il restante 35% si è ripreso dall'episodio depressivo maggiore ma ha avuto altre recidive. Andando ad analizzare ciò che potrebbe predire le recidive, la situazione diventa meno chiara. Gli autori hanno sottolineato la difficoltà di trovare "qualsiasi variabile che predicesse la recidiva", indicando solo come un'età di esordio più precoce predicesse un rischio maggiore.

Grazie agli studi sulla ricorrenza (per una revisione, Monroe & Harkness, 2011) sappiamo oggi che il fenotipo più probabile della depressione ricorrente è quello con incidenze ripetute

su intervalli di tempo relativamente brevi (2 anni). La ricerca sulle recidive potrebbe esaminare se la depressione cronica, la ricaduta, la recidiva o i sintomi sotto-soglia rappresentino o meno manifestazioni alternative di una costellazione di presentazioni depressive durante l'intero corso della vita.

3.2.4 Criticità

Le problematiche relative alla diagnosi depressiva non riguardano tanto la corretta individuazione dei pazienti che soffrono di questo tipo di disturbo, quanto quella che una parte della comunità scientifica ritiene una formulazione diagnostica troppo eterogenea.

All'interno delle varie presentazioni depressive, si delinea una sindrome, la sindrome melanconica, che mostra caratteristiche cliniche e biologiche proprie. Malgrado ciò, ad ora, questa condizione rimane semplicemente individuata dallo specificatore "con caratteristiche melanconiche". L'eterogeneità nella presentazione dei sintomi depressivi ha stimolato notevoli sforzi per identificare sottotipi significativi di depressione. Questi potrebbero fornire più informazioni sulla risposta al trattamento probabile per un dato tipo di depressione. Tuttavia, ad ora, manca considerevolmente il consenso sui modelli più adatti a identificare questi specificatori o sottotipi (De Rubies & Strunk, 2017).

Altre criticità messe in evidenza dal presente capitolo riguardano l'assenza dei sintomi ansiosi all'interno dei criteri diagnostici depressivi, che, oltre a essere estremamente comuni nei pazienti con depressione, possono predire la risposta a determinati trattamenti.

Infine, una problematica non di poco conto è rappresentata dalla ricorrenza depressiva, fenomeno che non colpisce tutti i pazienti che sperimentano un episodio depressivo maggiore. Malgrado i manuali diagnostici non presentino differenze tra la depressione ricorrente e quella non ricorrente, nel corso dell'elaborato sono molti i contributi che argomentano come queste due presentazioni abbiano poco in comune l'una con l'altra e vadano correttamente differenziate nell'ottica della strutturazione del trattamento.

3.3 Problematiche nella diagnosi di disturbi bipolari

3.3.1 Diagnosi errata o ritardata

In uno studio di Ghaemi e colleghi (1999) è stato evidenziato che il 40% di un gruppo di pazienti con disturbo bipolare aveva precedentemente avuto una diagnosi errata di disturbo depressivo maggiore. Un altro studio (Hantouche et al, 1998) ha applicato i criteri del DSM a 250 pazienti con precedente diagnosi di depressione maggiore. Quando i criteri sono stati utilizzati, il 72% dei pazienti è stato identificato come affetto da MDD, il 28% da disturbo bipolare. Una seconda valutazione degli stessi pazienti, utilizzando interviste strutturate sistematiche per valutare attentamente la presenza di disturbo bipolare e l'applicazione di criteri più severi per la depressione unipolare, ha rilevato che solo il 45% dei pazienti soddisfaceva i criteri per la depressione unipolare, mentre il 55% soddisfaceva i criteri per il disturbo bipolare.

Nonostante le prove appena presentate siano convincenti, altri autori hanno espresso il timore che il disturbo bipolare, in alcune circostanze, possa venire sovradiagnosticato. In particolar modo, tassi elevati di falsi positivi emergono quando i clinici si affidano a strumenti di screening auto-riferiti (Zimmerman, 2017).

In uno studio del 2000 di Ghaemi e colleghi, il tempo medio per una diagnosi di disturbo bipolare I dalla prima visita con un professionista della salute mentale era di 6 anni, praticamente il doppio di quello necessario per diagnosticare la depressione unipolare (3,3 anni). Nello stesso studio, per diagnosticare correttamente il disturbo bipolare II i clinici hanno necessitato, in media, di quasi 12 anni.

Una diagnosi ritardata o errata può prolungare la sofferenza dei pazienti. Tuttavia, una diagnosi precoce accurata è spesso difficile, poiché i pazienti si presentano ai servizi principalmente durante la fase depressiva, e anche poiché la maggior parte dei pazienti bipolari insorge con un episodio depressivo. Questo fa sì che la depressione bipolare venga facilmente confusa per quella unipolare.

Negli ultimi due decenni, c'è stata una crescente preoccupazione per l'uso degli antidepressivi per il disturbo bipolare. Molti ritengono che questi potrebbero essere inefficaci e soprattutto potenzialmente dannosi per i pazienti, aumentando il rischio di suicidio,

causando cambiamenti maniacali o inducendo cicli rapidi (Fountoulakis, 2010a; Fountoulakis, 2010b).

Sfortunatamente, la terapia appropriata per la depressione unipolare (monoterapia antidepressiva) può aumentare due rischi importanti: *switch* maniacale (Ghaemi et al., 2000; Tundo et al., 2015); accelerazione di ciclo nel disturbo bipolare, specialmente in pazienti con storia familiare di bipolarismo (Ghaemi et al., 2004).

Inoltre, la maggior parte degli stabilizzatori dell'umore attualmente disponibili, sebbene efficaci nella gestione della mania, non risolvono efficacemente la depressione. Purtroppo, l'interpretazione dei risultati degli studi clinici sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci antidepressivi per i pazienti bipolari è piuttosto limitata. La letteratura a riguardo è infatti controversa e tutt'altro che ampia (per una revisione, Cheniaux & Nardi, 2019).

3.3.2 Ipomania

Anche la possibile insorgenza di episodi ipomaniacali rappresenta una problematica diagnostica non di poco conto. I pazienti con depressione sono particolarmente incapaci di ricordare episodi precedenti di ipomania. La compromissione mnemonica in paziente con disturbi depressivi è stata ulteriormente approfondita nel capitolo 3.3.5.

Fortunatamente, i familiari generalmente riescono a ricostruire, con l'aiuto del clinico, episodi di questo genere (DeRubies & Strunk, 2017). In più, la sensibilità agli episodi ipomaniacali e maniacali può essere aumentata da interviste multiple nel tempo (Rice et al., 1986).

Altri problemi della diagnosi di ipomania del DSM-5 includono il primato non sempre veritiero dell'umore euforico su quello disforico e il requisito di durata minima di 4 o più giorni consecutivi, entrambi ampiamente criticati dai ricercatori clinici (Goodwin & Jamison, 2007) e parzialmente considerati nell'ultima edizione del DSM.

3.3.3 Epidemiologia

Ulteriori criticità riguardano la reale prevalenza dei disturbi bipolari rispetto ai disturbi depressivi unipolari. Alcuni studi che hanno usato misure sensibili e hanno considerato ciclotimia e disturbo bipolare I e II, hanno evidenziato un'incidenza approssimativamente

uguale tra unipolare/bipolare (ad esempio Angst et al., 2004). L'incidenza dei disturbi bipolari e correlati era molto simile a quella della depressione unipolare, rappresentando circa il 50% delle principali malattie affettive.

Vi è inoltre la crescente evidenza che i pazienti unipolari più ricorrenti sembrano essere abbastanza simili ai pazienti bipolari sotto alcuni aspetti, come la risposta profilattica al litio (Baastrup et al., 1970; Goodwin & Jamison, 2007; Bauer et al., 2014).

Risulta quindi essenziale la necessità di un focus più esplicito all'interno dei manuali diagnostici, e di conseguenza nella pratica clinica, sulla relazione tra ciclicità e polarità dei disturbi dell'umore, che molti autori propongono come molto più clinicamente utili rispetto alla presenza/assenza di ipomania. Il problema critico della ricorrenza è oscurato dal DSM-5, che non include un elemento riguardante la storia precedente o il corso, nonostante le prove suggeriscano una chiara distinzione tra storia familiare e decorso in diversi tipi malattia.

3.3.4 Depressione resistente al trattamento

Un'altra condizione che sembra mascherare la presenza di disturbi dello spettro bipolare è la depressione resistente al trattamento (Fogelson, & Kagan, 2020). Quello che caratterizza questo tipo di depressione (TRD, *treatment-resistant depression*) è che i pazienti sono stati sottoposti alla terapia antidepressiva, senza però trarne beneficio. Molti autori ritengono che molti di questi pazienti riceverebbero un trattamento efficace se venissero riconcettualizzati come affetti da disturbi dello spettro bipolare e trattati con antidepressivi e stabilizzatori dell'umore che hanno dato segni di efficacia per il disturbo bipolare (Sani & Fiorillo, 2020).

I segni e sintomi che più frequentemente si associano alla diagnosi di Depressione resistente al trattamento facente parte di disturbi dello spettro bipolare sono i seguenti: (1) gli antidepressivi fanno sentire i pazienti più agitati e ansiosi, non meno (Perugi et al., 2019); (2) avere un parente di primo o secondo grado con disturbo bipolare o altro disturbo psicotico (Perlis et al., 2006); (3) avere tentato auto-meditazioni con grandi quantità di alcol o cannabinoidi; (4) avere vari gradi di sintomi ipomanicali o maniacali durante i loro episodi depressivi (Angst et al., 2018); (5) avere avuto l'esordio della depressione prima dei 18 anni (Angst et al., 2011); (6) aver tentato il suicidio (Perlis et al., 2006); (7) avere sintomi psicotici congruenti all'umore (Mitchell et al., 2011).

Secondo gli autori, ognuno di questi segni e sintomi in pazienti con TRD avvisa il clinico della concreta possibilità che il paziente appartenga allo spettro bipolare e di conseguenza non sia il candidato ideale per una monoterapia con farmaci antidepressivi.

Nello studio di Sharma e colleghi (2005) è stata studiata una coorte di 61 pazienti con diagnosi iniziale di MDD, e in particolare di MDD resistente al trattamento. Utilizzando l'intervista clinica strutturata per il DSM-IV (APA, 1994) è stata fatta una diagnosi di disturbo bipolare per il 35% dei pazienti alla prima valutazione. Dopo un anno di follow-up, il 59% dei pazienti sono stati diagnosticati con un disturbo bipolare, e il passaggio agli stabilizzatori dell'umore è stato il cambiamento più comune nella terapia.

3.3.5 Fattori relativi al paziente e al clinico

Ad ora, per un paziente che si presenta con sintomi depressivi, una diagnosi di disturbo bipolare risulta interamente dipendente dall'ottenimento di una storia di pregressa mania o ipomania. Si presentano qui di seguito una serie di fattori, relativi sia al paziente che al clinico, che attenuano la possibilità di ottenere una diagnosi accurata.

Tra i fattori relativi al paziente il più importante è forse la *manca di insight*. Circa la metà dei pazienti con mania acuta non riesce a comprendere i propri sintomi (Ghaemi et al., 1995). Quindi, molti dei pazienti che hanno effettivamente sperimentato sintomi maniacali o ipomaniacali non sono risultati in grado di fornirne una storia adeguata, semplicemente perché non avevano mai riconosciuto di avere quei determinati sintomi. Questi dati supportano fortemente la necessità di ottenere informazioni dai familiari o da terze parti.

Un altro tema importante riguarda la *compromissione di memoria* associata allo stato depressivo. È ben noto che la depressione, oltre a danneggiare la memoria, rende più probabile che i ricordi si concentrino sulle depressioni passate. Anche se i pazienti avevano avuto intuizioni sui loro sintomi maniacali precedentemente, potrebbero avere difficoltà a ricordare quei sintomi in modo abbastanza chiaro e accurato da consentire al clinico di fare una diagnosi definitiva (Goodwin & Jamison, 2007). Ancora più impegnativo è l'*accertamento dell'ipomania pregressa*, considerando il confine mal definito tra ipomania e normale buon umore. In effetti, i pazienti spesso non sono in grado di distinguere lo stato ipomaniacale, poiché potrebbero non vederlo come comportamentalmente diverso dalla loro personalità abituale.

Anche i fattori relativi al clinico sono importanti. I clinici spesso non sono a *conoscenza dei sintomi maniacali* in modo accurato. In uno studio, seppur datato, gli psichiatri non sono stati in grado di descrivere con precisione più di 3 dei 7 criteri maniacali/ipomaniacali quando è stato chiesto loro, mentre sono stati in grado di descrivere 7 degli 8 criteri depressivi maggiori (Sprock, 1988). Inoltre, i clinici sembrano concentrarsi molto più sull'umore euforico piuttosto che su quello disforico o irritabile come criterio per diagnosticare l'ipomania e la mania (DeRubies & Strunk, 2017).

3.3.6 Criticità

La relazione tra polarità, storia familiare, età di esordio, gravità, caratteristiche psicotiche e risposta al trattamento è stata generalmente studiata una dimensione alla volta. Una comprensione più completa di questi indicatori attende studi che impieghino la pesatura simultanea di più dimensioni.

Il DSM-5 descrive l'ipomania come una diagnosi che richiede l'assenza di significative disfunzioni sociali o occupazionali, e quindi questa differisce dalla mania in base alla funzione, piuttosto che ai sintomi. Questo crea confusione diagnostica poiché per i clinici il termine "significativo" è vago, portando ad un'inaffidabile identificazione dell'ipomania (Goodwin & Jamison, 2007).

In base alle criticità analizzate nel presente capitolo, risulta di fondamentale importanza che, oltre a identificare i sintomi ipomaniacali o maniacali pregressi, i clinici valutino i dati in tre aree che possono delineare sensibilmente la distinzione tra depressione unipolare e bipolare:

- Decorso naturale (soprattutto età d'esordio e frequenza degli episodi);
- Storia familiare;
- Risposta al trattamento.

In definitiva, è evidente che un'eccessiva attenzione alla polarità, come presente nei sistemi DSM e ICD, oscura la relazione tra forme bipolari e forme di depressione unipolare ricorrente, che portano alla mancanza di attenzione verso la storia familiare o l'ipomania indotta da antidepressivi.

3.4 Conseguenze della diagnosi errata o ritardata

Le diagnosi dei disturbi dell'umore sono frequentemente soggette sia a errori diagnostici che a ritardi di molti anni rispetto al primo contatto del paziente con i servizi. Questi ritardi colpiscono in misura maggiore i disturbi bipolari rispetto a quelli depressivi.

La diagnosi errata dei disturbi dell'umore è un tema estremamente importante a causa delle sue conseguenze clinicamente rilevanti, incluso il suicidio. Il rischio nel corso della vita di almeno un tentativo di suicidio varia dal 25% al 50% in pazienti con disturbo bipolare, che è superiore al tasso del 15% riportato per il disturbo depressivo unipolare (APA, 1994). La maggior parte dei suicidi nel disturbo bipolare si verifica durante episodi depressivi o stati misti. È necessario quindi un trattamento appropriato della depressione bipolare e del disturbo bipolare sottostante. Il trattamento più adeguato, sia da un punto di vista psicoterapeutico che farmacologico, fa riferimento non tanto alla rigida categoria diagnostica nella quale il paziente viene inserito, quanto ad un insieme di fattori che comprendono anche la sua storia familiare, eventuali passati tentativi di suicidio e la risposta ai trattamenti.

Una conseguenza meno ovvia di una diagnosi errata o ritardata è il prolungamento della sofferenza a causa di un trattamento inadeguato per il disturbo bipolare. L'assenza di adeguata psicoeducazione sulla sintomatologia bipolare può aumentare la sofferenza dei pazienti e di coloro che sono loro vicini, e la mancanza di una terapia adeguata con stabilizzatori dell'umore può portare a una risoluzione subottimale dei sintomi.

La psicoeducazione è un approccio volto a migliorare l'esito del trattamento dei pazienti bipolari e a migliorare la prevenzione di episodi futuri. È una formazione comportamentale mirata all'adattamento dello stile di vita del paziente a strategie per affrontare il BD, come: miglioramento della consapevolezza di malattia, aderenza al trattamento, diagnosi precoce delle ricadute ed evitamento di fattori potenzialmente dannosi come l'abuso di sostanze e la privazione di sonno (Colom et al., 2003).

Malgrado la psicoeducazione non curi il disturbo bipolare, questa aiuta a eliminare l'incomprensione e la negazione, allevia lo stigma e previene l'impotenza appresa, che sono tutti fattori ostacolanti il benessere fisico e mentale del paziente (Carvalho & Vieta, 2017).

Inoltre, come precedentemente evidenziato (cfr. Cap. 3.3.1), l'uso di antidepressivi per i pazienti bipolari senza l'uso concomitante di stabilizzatori dell'umore è controverso poiché la letteratura ha evidenziato come questo possa aumentare il rischio di *switch* maniacale, stato misto o ciclo accelerato.

Sono indubbiamente necessari ulteriori studi per poter avere un quadro più chiaro di quale percorso psicoterapeutico e farmacologico possa essere più appropriato, specialmente nel caso in cui un paziente con caratteristiche indici di diatesi bipolare si presenti al clinico durante il primo episodio depressivo maggiore (Ogasawara et al., 2017).

CAPITOLO 4

Depressione e bipolarismo a confronto

Osservazioni cliniche e studi epidemiologici mostrano un'ampia sovrapposizione tra disturbi bipolari e correlati e disturbi depressivi. Queste osservazioni sono in linea con la visione di Kraepelin sui disturbi dell'umore e con il suo tentativo di riunire tutte le malattie affettive sotto un unico ombrello diagnostico (Goodwin & Jamison, 2007), oltre che con le relativamente recenti formulazioni di “Soft bipolar spectrum” (Akiskal & Pinto, 1999; Akiskal, 2002) e di disturbi dello spettro bipolare (Ghaemi et al., 2002).

Mentre l'umore disfunzionalmente elevato è la caratteristica distintiva del disturbo bipolare, i ricercatori hanno appurato che la depressione, sia sindromica che subsindromica, costituisce l'effetto predominante di questo disturbo nel tempo, oltre a contribuire significativamente alla disfunzione correlata a questa condizione (Judd et al., 2002; Judd et al., 2003; Karanti et al., 2019). I pazienti bipolari tendono infatti a sperimentare più episodi depressivi nel corso della vita rispetto ai pazienti unipolari. Inoltre, questi episodi depressivi hanno una durata media più lunga rispetto a quelli maniacali e ipomaniacali (Kupka et al., 2007).

Esaminare la presentazione degli episodi depressivi maggiori nei pazienti bipolari, tentando di differenziarli rispetto a quelli dei pazienti unipolari, risulta quindi indispensabile per una corretta strutturazione di trattamento e per un'efficace gestione del paziente.

Nel presente capitolo vengono proposte le prove di natura clinica che differenziano gli episodi depressivi unipolari da quelli bipolari, oltre che le due classi vere e proprie di disturbi: i segni e sintomi di malattia, l'abuso di sostanze, l'età di insorgenza e la familiarità, l'analisi degli specificatori depressivi legati al disturbo bipolare, le caratteristiche psicotiche, gli studi sulla Quality of Life e il rischio suicidario.

Nella seconda parte del capitolo vengono invece presentate le differenze psicofisiologiche e neuroscientifiche tra le due presentazioni, in particolar modo per quanto riguarda alcuni biomarcatori, le reti cerebrali e la performance cognitiva.

4.1 Prove di natura clinica

4.1.1 Segni e sintomi

Sono numerosi gli studi in letteratura che hanno individuato caratteristiche più frequenti e prototipiche della depressione bipolare rispetto a quella unipolare a livello di presentazione clinica. È proposta di seguito una rassegna dei principali risultati a questo proposito.

In uno studio di Mitchell e colleghi (2008) è stato mostrato come alcune caratteristiche cliniche siano *più comuni nella depressione bipolare* che nel disturbo depressivo maggiore, o si osservino in pazienti unipolari che poi esordiscono come bipolari nel tempo. Le caratteristiche e le loro aree di riferimento sono le seguenti:

- Decorso di malattia: età di esordio più precoce e durata più breve degli episodi;
- Sintomatologia: inutilità, bassa autostima, ritiro sociale, ipersonnia, iperfagia e altre caratteristiche “atipiche” (come paralisi plumbea), labilità dell’umore, caratteristiche psicotiche;
- Segni dello stato mentale: ritardo psicomotorio;
- Storia familiare: positiva per disturbo bipolare.

Nello stesso articolo, le caratteristiche cliniche che sono state segnalate come *più comuni* nei soggetti con *depressione unipolare* sono:

- Decorso di malattia: età di esordio più tardiva e durata più lunga degli episodi;
- Sintomatologia: insonnia iniziale, perdita di appetito, perdita di peso e disturbi somatici;
- Segni dello stato mentale: livelli di attività più elevati;
- Storia familiare: negativa per disturbo bipolare.

Gli autori di questo lavoro ritengono però fallimentare la distinzione diagnostica categorica tra depressione bipolare e disturbo depressivo. Quello che raccomandano è un approccio di tipo probabilistico, poiché tra le due presentazioni non sembra esserci un vero e proprio punto di rarità, ma una probabilità differenziale di sperimentare i suddetti sintomi e segni di depressione.

Coerentemente, nello studio di Bowden del 2005 la depressione bipolare, rispetto a quella unipolare, aveva maggiori probabilità di essere associata a: ipersonnia, ritardo motorio, labilità dell'umore, esordio precoce e una storia familiare di disturbo bipolare.

Un altro studio di Mitchell e colleghi (2001) ha confrontato la sintomatologia di pazienti bipolari con depressione rispetto a quella di pazienti unipolari. Sebbene non ci fosse differenza di gravità nella depressione, i pazienti bipolari avevano una probabilità significativamente maggiore di aver avuto un episodio psicotico passato. Oltre a ciò, era più probabile che riferissero sentimenti di inutilità, anedonia, irrequietezza, paralisi plumbea e ipersonnia.

In questo studio le differenze più evidenti tra depressione unipolare e bipolare sono state osservate nelle caratteristiche oggettive del disturbo psicomotorio, come valutato dalla scala *CORE* (Parker et al., 1994). I pazienti bipolari erano meno reattivi emotivamente, avevano un ritardo maggiore nella risposta verbale, dimostravano un movimento più rallentato, avevano maggiore immobilità facciale e un maggiore ritardo nell'iniziare l'attività motoria.

Questi risultati suggeriscono caratteristiche con potenziale utilità clinica per la diagnosi della depressione bipolare. Questi sono: segni di ritardo psicomotorio, sintomi malinconici come inutilità, umore invariabile e anedonia marcata, sintomi depressivi atipici come ipersonnia e paralisi plumbea, storia passata di depressione psicotica e assenza di ansia.

In base ai risultati del loro studio, Tondo e colleghi (2014) propongono i seguenti fattori predittivi per individuare una diatesi bipolare nei pazienti: storia familiare di disturbo bipolare, insorgenza di malattia prima di 25 anni, episodi depressivi multipli (più di 4) e abuso di sostanze.

Il grande limite di studi come quelli che sono stati appena presentati (Mitchell et al., 2001; Bowden, 2005; Mitchell et al., 2008; Tondo et al., 2014) è che sono basati su campioni di pazienti che assumono una terapia farmacologica e che non vengono discriminati in base ad un criterio di età. La letteratura è concorde nell'individuare come ideali gli studi su popolazioni di giovani adulti in prima fase di malattia, privi di terapia farmacologica.

Un'analisi effettuata da Patella e colleghi (2019), che rispettava i criteri appena descritti, (il campione era composto da giovani adulti privi di trattamento farmacologico) ha mostrato che le caratteristiche associate alla depressione bipolare erano:

- Storia familiare di disturbo bipolare
- Maggiore gravità di sintomi depressivi
- Maggiori cambiamenti nel pattern del ritmo biologico

Infine, diversi studi hanno valutato le differenze negli episodi depressivi tra *pazienti bipolari I e bipolari II*.

I pazienti bipolari II hanno un numero maggiore di episodi, un ciclo più rapido e trascorrono più tempo in depressione (Benazzi & Akiskal, 2005; Goodwin & Jamison, 2007; Vieta et al., 1997). Al contrario i pazienti bipolari I presentano più ricoveri, irritabilità e caratteristiche psicotiche (Vieta et al., 1997; Serretti & Olgiati, 2005).

4.1.2 Uso di sostanze in comorbidità

L'uso di sostanze in comorbidità ha una presenza significativamente elevata nei pazienti con disturbi dell'umore e rappresenta una componente di difficile gestione per i clinici, poiché va a complicare in modo significativo i problemi di aderenza del paziente. Ulteriori conseguenze avverse dell'uso/abuso di sostanze sono: malattie più gravi con esiti avversi, aumento dei costi delle cure e aumento del rischio di suicidio e di altre forme di morte (Carvalho & Vieta, 2017).

Il disturbo bipolare comporta un rischio maggiore di uso/abuso di sostanze rispetto a quello unipolare. Infatti, la prevalenza una tantum di questa comorbidità è più alta nel disturbo bipolare rispetto a qualsiasi altra malattia psichiatrica (esclusi alcuni disturbi di personalità), con una parte significativa dei pazienti affetti (McIntyre et al., 2008).

Tra i pazienti con disturbo bipolare, il rischio di abuso da alcol e altre sostanze è in media da 2 a 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. I rischi complessivi di SUD sono più di 2 volte maggiori di quelli associati alla depressione unipolare, sia nel BD-I che nel BD-II (Tolliver & Anton, 2015). Le sostanze più spesso abusate sono alcol, cannabis, cocaina, anfetamine e oppioidi.

Alcol

L'uso di alcol è associato ad una serie di caratteristiche avverse nei pazienti con disturbi dell'umore (e non solo): morbilità più grave, maggiore disfunzione, maggior rischio di comportamento suicidario e maggiori perdite economiche dovute alla disoccupazione (Cardoso et al., 2008).

Schuckit (1986) ha così riassunto le varie fonti di confusione diagnostica relativa all'uso di alcol nei disturbi dell'umore: (1) l'alcol può causare sintomi depressivi; (2) i segni di depressione possono comparire in seguito ad un consumo alcolico prolungato nel tempo; (3) il consumo di alcol può aumentare durante gli episodi affettivi di alcuni pazienti, particolarmente durante la mania; (4) sintomi depressivi e problemi con l'uso di alcol si verificano anche in altri disturbi psichiatrici; (5) un sottogruppo di pazienti con disturbi dell'umore ha un disturbo da uso di alcol indipendente.

Quindi, differenziare i sintomi causati da un disturbo psichiatrico primario da quelli secondari all'abuso di sostanza è sicuramente complesso, ed è ancora più complessa la distinzione del sottotipo affettivo specifico sottostante.

I sintomi affettivi, cognitivi e psicotici possono derivare da un'ampia varietà di sostanze (anfetamine, cocaina, allucinogeni). Allo stesso modo, l'alcol e le altre droghe possono sia mascherare che precipitare i sintomi affettivi (Goodwin & Jamison, 2007).

I dati dell'Epidemiological Catchment Area (ECA) per l'abuso/dipendenza da alcol nei pazienti con malattie affettive mostrano un tasso di prevalenza una tantum del 17% nei pazienti depressi unipolari, e un tasso drammaticamente più alto, del 46%, nei pazienti bipolari I (Regier et al., 1990). I pazienti bipolari, anche rispetto a coloro che hanno altre diagnosi psichiatriche, sembrano particolarmente a rischio di sviluppare un problema con l'alcol nel corso della loro vita.

Nello specifico, sempre in base al lavoro di Regier e colleghi (1990), il disturbo bipolare I era associato ad un tasso di abuso/dipendenza da alcol nel corso della vita più alto rispetto al disturbo bipolare II (46% contro 39%) o alla depressione unipolare (17%).

Altre sostanze

I dati sui tassi di comorbidità tra disturbi affettivi e uso/abuso di droghe (come anfetamine, cocaina e allucinogeni) sono molto meno ampi e coerenti di quelli sui disturbi alcol-correlati. I dati ECA per l'uso/abuso da droghe in pazienti con i disturbi dell'umore mostrano tassi di prevalenza del 18% dei pazienti unipolari e del 41% nei pazienti bipolari di tipo I (Regier et al., 1990). In più, la determinazione della sequenza di presentazione dei disturbi dell'umore in comorbidità all'uso di sostanze presenta gli stessi problemi metodologici che si incontrano nel caso delle diagnosi alcol-correlate.

Uno studio del 2000 di Chengappa e colleghi ha rilevato che, su un campione di un centinaio di pazienti affetti da disturbi dell'umore, il 6,7% dei pazienti soddisfaceva i criteri per la dipendenza da cocaina. Coerentemente con altri risultati sull'uso di sostanze nella popolazione clinica, più pazienti con disturbo bipolare I che con disturbo bipolare II hanno riferito di abusare di cocaina.

Ci sono caratteristiche del disturbo bipolare che possono aumentare la probabilità di abuso di cocaina, come il desiderio di alleviare il ritardo psicomotorio della depressione bipolare e il desiderio di ridurre, prolungare o accelerare l'umore e gli stati energetici elevati.

Tuttavia, l'abuso di cannabis sembra largamente più diffuso tra i pazienti con disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale, e, nuovamente, anche rispetto alla popolazione unipolare (Cerullo & Strakowski, 2007). L'uso di cannabis è associato nei pazienti con disturbi affettivi ad un decorso più grave di malattia e ad ulteriori comorbidità tra cui alcol o altre sostanze (Carvalho & Vieta, 2017).

Uso di sostanze e decorso di malattia

Sebbene sia più intuitivo collegare l'elevato consumo di alcol e droghe con le fasi depressive dei disturbi dell'umore, l'evidenza suggerisce che il legame è più comune con l'ipomania, la mania e gli stati misti. L'alcol, ad esempio, sembra fornire un po' di sollievo per l'irritabilità, l'irrequietezza e l'agitazione associati alla mania.

Anche per quanto riguarda la cocaina, la maggior parte di pazienti riferisce di usarla principalmente quando è ipomaniacale o maniaco per aumentare o indurre stati d'animo euforici. Ci sono comunque prove che i pazienti bipolari abbiano maggiori probabilità rispetto

ai pazienti unipolari di aumentare il consumo di alcol quando si trovano in un episodio depressivo (Bernadt & Murray, 1986).

I disturbi affettivi possono essere accelerati dall'abuso di alcol o droghe. Ad esempio, il primo episodio maniacale di un individuo biologicamente vulnerabile può essere innescato da un abuso di allucinogeni o stimolanti. Le interazioni tra individui predisposti, i loro modelli di uso/abuso di sostanze e l'insorgenza di episodi disfunzionali dell'umore sono stati osservati da molti clinici e ricercatori.

Le psicosi indotte da sostanze su pazienti con disturbi affettivi più riportate in letteratura sono quelle risultanti da droghe allucinogene come LSD e PCP. I sintomi psicotici associati all'abuso di queste sostanze sono stati ben documentati da diversi autori (per una revisione, Poole & Brabbins, 1996).

L'abuso di alcol e droghe può modificare decorso ed espressione dei disturbi dell'umore. I problemi legati all'abuso di sostanze possono portare a psicopatologia più severa e ad esiti sfavorevoli in più modi, inclusi tassi più elevati di caratteristiche miste, cicli rapidi, impulsività, aggressività e destabilizzazione dei modelli sonno-veglia. Le problematiche correlate all'uso di sostanze possono anche rallentare il tempo di guarigione, aumentare la probabilità di non aderenza al trattamento e diminuire l'efficacia dei farmaci prescritti.

Le criticità appena citate sembrano essere predominanti specialmente nel sottogruppo bipolare (Goodwin & Jamison, 2007). Infatti, lo stile di vita disorganizzato che accompagna l'abuso di sostanze, le difficoltà nelle relazioni personali e nell'impiego, oltre all'esperienza di effetti avversi causati dall'interazione sostanze-farmaci (come stanchezza, mal di testa, irritabilità, sonno destabilizzato) possono contribuire ai peggiori risultati clinici osservati nei pazienti bipolari con problemi di sostanze (Quello et al., 2005).

4.1.3 Età di insorgenza e familiarità

Uno dei fattori che potrebbero aiutare il clinico nella corretta differenziazione tra episodi depressivi unipolari e bipolari è l'età del primo episodio. Infatti, l'età media di insorgenza del disturbo bipolare I è stata stimata intorno ai 18 anni e quella del disturbo bipolare II intorno ai 20 anni. L'età media d'esordio del disturbo depressivo maggiore è stata invece stimata intorno ai 24 anni (DeRubies & Strunk, 2017).

Pertanto, mentre i disturbi bipolari tendono a svilupparsi all'inizio dell'età adulta, il rischio di un primo episodio depressivo sembra estendersi più avanti nella vita.

Uno studio retrospettivo con un ampio campione ha rivelato che circa un terzo dei pazienti con disturbo bipolare ha avuto l'esordio della malattia prima dei 13 anni e un altro terzo in età compresa tra 13 e 18 anni (Perlis et al., 2004).

Nonostante le prove appena presentate, l'età dell'esordio può non essere utile *di per sé* nel differenziare i due disturbi dell'umore. Risulta molto più efficace combinare i dati sull'età di insorgenza con quelli riguardanti la storia familiare.

L'elemento nell'albero genealogico familiare più indicativo di disturbo bipolare è una storia bipolare consolidata in un parente di primo grado. Inoltre, il carico familiare, ovvero l'aver tre o più parenti di primo grado o tre generazioni consecutive affette da disturbi dell'umore, suggerisce una più probabile diagnosi bipolare (Carvalho & Vieta, 2017).

A questo proposito, il rischio di ammalarsi di bipolarismo per una persona avente un parente di primo grado con disturbo bipolare è di circa 10 volte più alto rispetto al rischio di ammalarsi nella popolazione. Il rischio di ammalarsi nei gemelli identici è estremamente elevato in tutti gli studi, le stime vanno dal 64% al 83% (per una revisione, Craddock & Sklar, 2013).

Per quanto riguarda il disturbo depressivo maggiore, il rischio per un parente di primo grado di ammalarsi è circa 3 volte superiore al rischio complessivo della popolazione. Il rischio nei gemelli identici di una persona con disturbo depressivo maggiore è di circa il 34% e anche l'ereditarietà calcolata si aggira intorno al 30%. Quando ci sono forme ricorrenti di depressione questa percentuale si alza (Goodwin e Jamison, 2007).

Esiste quindi una forte componente genetica di suscettibilità per il disturbo bipolare e una meno forte, sebbene comunque significativa, per il disturbo depressivo maggiore, soprattutto nelle sue forme più ricorrenti.

In definitiva, le informazioni date dalla storia familiare e dall'età di insorgenza, se combinate, possono fornire ai clinici alcune delle linee di guida probabilistiche per la diagnosi di uno specifico sottotipo affettivo.

4.1.4 Specificatori per la depressione bipolare

Parker e colleghi (2000) hanno scoperto che i pazienti con disturbo bipolare avevano una probabilità significativamente maggiore rispetto ai pazienti unipolari di essere diagnosticati con depressione melanconica, sia utilizzando i criteri del DSM-IV-TR che utilizzando il *CORE Index* (Parker et al., 1994). Inoltre, i pazienti bipolari avevano una probabilità significativamente maggiore di mostrare disturbi psicomotori.

Gli studi di Mitchell (2001) e Parker e colleghi (2000) suggeriscono che la depressione bipolare I sia caratterizzata da una mescolanza di caratteristiche melanconiche, atipiche e, meno frequentemente, psicotiche. Questo suggerisce che la depressione bipolare I sia distinta dalla depressione “pura” atipica o da quella “pura” melanconica.

Rapporti da altri studi riportano: più agitazione psicomotoria e ritiro sociale nella depressione bipolare tipo I rispetto al disturbo depressivo maggiore; una maggiore frequenza di perdita di appetito nella depressione unipolare; sintomi più atipici nel disturbo bipolare (Papadimitriu et al., 2002; Serretti et al., 2002).

Benazzi ha intrapreso studi simili con pazienti bipolari di tipo II, riportando una maggiore prevalenza di caratteristiche “atipiche” nel bipolare II rispetto ai pazienti unipolari. In contrasto con gli studi sui pazienti bipolari di tipo I, non ha trovato nessuna differenza nei tassi di ritardo psicomotorio (Benazzi, 2003).

Nello studio di Forty e colleghi (2008), effettuato su oltre 1000 pazienti, sono state trovate importanti differenze cliniche tra la depressione unipolare e quella bipolare. Le caratteristiche che meglio prevedevano la depressione bipolare piuttosto che quella unipolare erano: presenza di psicosi, variazione dell'umore diurno e ipersonnia ed un maggior numero di episodi depressivi.

Questi risultati sono coerenti ed estendono quelli di studi precedenti, che avevano mostrato come le caratteristiche depressive “atipiche” potessero essere più comuni nel disturbo bipolare che nella depressione maggiore (Singh & Williams, 2006).

4.1.5 Caratteristiche psicotiche

Alcuni episodi depressivi - sia unipolari che bipolari - presentano delle caratteristiche psicotiche, ovvero deliri e/o allucinazioni che possono comparire in qualsiasi momento dell'episodio. La psicosi è presente anche in alcuni stati maniacali; si stima infatti che allucinazioni e/o deliri si verifichino almeno nel 58% di tutte le manie (Goodwin & Jamison, 2007).

In questo capitolo si analizza la presenza di sintomi psicotici in pazienti bipolari rispetto a pazienti con disturbi depressivi. A questo proposito, verranno presi in considerazione episodi depressivi con caratteristiche psicotiche ed episodi maniacali con caratteristiche psicotiche.

Le caratteristiche psicotiche sono associate ad una maggiore gravità dei sintomi e ad un peggiore esito complessivo, sia quando si presentano in fase maniacale (in pazienti bipolari di tipo I) che quando si presentano in fase depressiva (in pazienti con qualsiasi tipo di disturbo dell'umore) (Coryell et al., 1996).

Diversi studi hanno riportato tassi più elevati di caratteristiche psicotiche nella depressione bipolare rispetto a quella unipolare (ad esempio, Parker et al., 2000). Ad esempio, nello studio di Goes e colleghi (2007) i soggetti con BD-I avevano un tasso di depressione psicotica significativamente più alto rispetto ai pazienti con BD-II e MDD.

Gli studi non sono però concordi sull'eventualità che la depressione unipolare psicotica possa essere geneticamente associata al disturbo bipolare. In uno studio familiare sul disturbo depressivo maggiore, Weissman e colleghi (1984) hanno trovato quasi 6 volte il tasso di disturbi bipolari nei parenti di probandi con depressione psicotica, rispetto ai parenti di probandi con depressione non psicotica. Tuttavia, altri studi non sono riusciti a confermare questa associazione (ad esempio Price et al., 1984).

Nonostante ciò, molti autori hanno evidenziato come pazienti con depressione psicotica, in particolare quelli con esordio precoce, possano avere un rischio maggiore rispetto ai pazienti depressi non psicotici di sviluppare in un secondo momento un disturbo bipolare (Johnson et al., 1991; Othmer et al., 2007).

All'interno dello spettro bipolare, una storia di sintomi psicotici è stata associata a diverse caratteristiche demografiche e cliniche tra cui: gravità dei sintomi, peggior esito, minore

risposta al litio, maggiore comorbidità, età di insorgenza precoce, maggiore frequenza di episodi dell'umore, maggior numero di ricoveri e deterioramento cognitivo più grave (Levy et al., 2013; van Bergen et al., 2018).

Inoltre, il più recente studio di associazione sull'ampiezza del genoma (GWAS), effettuato su oltre 100.000 pazienti bipolari e schizofrenici, ha dimostrato che i pazienti bipolari con caratteristiche psicotiche hanno punteggi di rischio poligenico per la schizofrenia significativamente più alti rispetto ai pazienti bipolari senza caratteristiche psicotiche (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018).

Questo suggerisce che all'interno dello spettro bipolare può essere presente una differenziazione genetica che si presenta clinicamente con caratteristiche psicotiche e con un decorso di malattia più grave. Risultati come questo non indicano un chiaro sottotipo psicotico categorico distinto, ma supportano una differenziazione della gravità basata sulla vulnerabilità alla psicosi, come suggerito anche da Parker & Fletcher (2014).

4.1.6 Quality of Life

Un'ulteriore variabile che può essere utile nello studio delle caratteristiche differenziali di depressione e bipolarismo è la qualità della vita (QoL). La QoL copre sia gli aspetti medici che non medici della vita, compreso il funzionamento fisico, il funzionamento psicologico, il funzionamento sociale e la percezione dello stato di salute, del dolore e della soddisfazione generale per la vita. È definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come “un insieme di percezioni individuali circa la propria posizione nella vita, all'interno del contesto culturale e dei sistemi di valori in cui le persone vivono, e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni”.

Gli studi hanno dimostrato che sia le malattie somatiche che quelle mentali compromettono la qualità della vita: questa variabile viene quindi utilizzata per valutare più aspetti relativi alla sofferenza mentale. La QoL risulta compromessa sia nei disturbi depressivi che in quelli bipolari (Bo et al., 2019).

In uno studio di Joiner e colleghi (2003), i pazienti con depressione (sia unipolare che bipolare) avevano deficit di QoL direttamente attribuibili al disturbo dell'umore. I risultati dello studio di Bo e colleghi (2019) hanno suggerito che la QoL dei pazienti con disturbi

dell'umore subisce danni anche nei periodi di eutimia. Per aumentare la qualità della vita risulta quindi necessaria una remissione completa dal disturbo.

Inoltre, pazienti depressi bipolari mostravano ancora più disperazione e deficit di risoluzione dei problemi rispetto ai pazienti unipolari, controllando anche per una serie di variabili confondenti.

Anche nello studio di Berlim e colleghi (2004), la QoL è compromessa nel dominio psicologico per i pazienti con depressione bipolare rispetto a pazienti con depressione unipolare. È importante sottolineare che questa differenza di QoL è probabilmente indipendente dalla gravità dei sintomi depressivi, poiché i punteggi medi al Beck Depression Inventory-II non differivano tra i gruppi di studio. Questo risultato potrebbe aiutare a spiegare parzialmente gli alti tassi di suicidio osservati nella popolazione bipolare (Rihmer & Kiss, 2002).

4.1.7 Rischio suicidario

Circa la metà di tutti gli individui che completano il suicidio presenta un disturbo depressivo maggiore o un disturbo bipolare al momento della morte: una percentuale significativa di pazienti con disturbi dell'umore muore infatti per suicidio (Cavanagh et al., 2003). La mortalità per suicidio sembra essere più alta tra i pazienti con disturbo bipolare, rispetto a quelli con disturbo unipolare, ma le ragioni alla base di queste differenze rimangono poco conosciute (Nordentoft et al., 2011).

I tentativi di suicidio sono stati associati da una moltitudine di studi retrospettivi, trasversali e prospettici sia agli episodi depressivi maggiori (Sokero et al., 2005) che a quelli misti (Valtonen et al., 2006; Valtonen et al., 2008; Benazzi, 2007).

Studi prospettici suggeriscono tassi più elevati di tentativi di suicidio tra gli individui con disturbi bipolari, in particolare in BD-II, rispetto ai disturbi depressivi (Tondo et al., 2007). In aggiunta, la letteratura è concorde nel rilevare che i tentativi di suicidio si verificano con molta più probabilità durante un episodio depressivo maggiore (MDE) o durante una fase mista (Marangell et al., 2006; Valtonen et al., 2008).

Nello studio di Holma e colleghi (2014), il tasso di incidenza dei tentativi di suicidio era più alto in pazienti con disturbo bipolare durante episodi misti e depressivi. L'incidenza

cumulativa era numericamente più alta tra i pazienti con BD-II rispetto a quelli con BD-I e MDD. Inoltre, l'incidenza dei tentativi di suicidio era fortemente dipendente dalla fase dell'umore in cui si trovava il paziente: era aumentata di 5 volte durante la depressione sottoglia, di 25 volte durante gli episodi depressivi maggiori e di 65 volte durante gli episodi misti.

Sebbene la prevalenza dei tentativi di suicidio fosse maggiore tra i pazienti bipolari, l'incidenza dei tentativi non era diversa durante stati sintomatologici comparabili. Per tentare di spiegare la percentuale più alta di tentativi di suicidio dei pazienti bipolari, lo studio ha indagato le loro caratteristiche demografiche e cliniche. I pazienti bipolari avevano un'età più bassa d'esordio, una maggiore durata di malattia prima del momento dello studio e trascorrevano prospettivamente più tempo con episodi depressivi maggiori e stati misti.

Nello studio di Balázs e colleghi (2006), la grande maggioranza di coloro che avevano tentato il suicidio si trovava in uno stato misto. Questo supporta il legame precedentemente riportato tra tentativi di suicidio e stati depressivi misti (Perugi et al., 2001; Cassano et al., 2004). Il tasso elevato di depressione mista tra pazienti con depressione bipolare (in particolar modo di tipo II) contribuirebbe a spiegare perché questa popolazione di pazienti abbia un così alto rischio di comportamento suicidario (Rihmer & Kiss, 2002).

Gli studi di Akiskal e colleghi (2005) e di Akiskal & Benazzi (2005b) mostrano chiaramente che la depressione mista aumenta notevolmente il rischio di suicidio e che questo aumento del rischio viene mediato principalmente dall'irritabilità e dall'agitazione psicomotoria. Questo supporta anche l'idea che l'agitazione psicomotoria sia un predittore indipendente di idee suicidarie nei pazienti diagnosticati con BD-II e MDE, come precedentemente proposto da Maris e colleghi (2000).

Nonostante ciò, è importante focalizzarsi sul tempo trascorso nelle fasi di malattia ad alto rischio, piuttosto che sulla diagnosi stessa, poiché questo è probabilmente il principale determinante del rischio complessivo di tentativi di suicidio tra i pazienti con disturbi dell'umore. Le differenze nel rischio complessivo tra i sottogruppi di disturbi dell'umore sono in gran parte dovute alle differenze nella distribuzione del tempo trascorso nelle fasi depressive ad alto rischio e nelle fasi di malattia mista. Il tasso di tentativi di suicidio varia a seconda del rischio longitudinale della malattia, piuttosto che dal tipo di disturbo in sé.

La fase di malattia non è comunque l'unico determinante del rischio dei tentativi di suicidio, sebbene gli altri fattori abbiano rapporti di rischio inferiori.

In accordo con studi precedenti (come Marangell et al., 2006) Holma e colleghi (2014) hanno riscontrato che i tentativi di suicidio aumentavano di quasi 4 volte il rischio di futuri atti suicidi. Analogamente agli studi precedenti, la disperazione o un fattore di pessimismo, nonché la gravità della depressione e la percentuale dei giorni trascorsi depressi nell'anno precedente rispetto all'ingresso nello studio, erano significativamente associati ai tentativi di suicidio (Dennehy et al., 2011).

Sebbene la conoscenza dei fattori di rischio per il suicidio nei disturbi dell'umore sia della massima importanza per la prevenzione, ci sono molte limitazioni nella letteratura attuale. Necessariamente, una grande parte della letteratura si concentra sui tentativi di suicidio e non sui suicidi compiuti. Studiare i tentativi di suicidio fornisce informazioni importanti sugli atti suicidi, ma è importante ricordare che ci sono differenze nelle caratteristiche tra le popolazioni che completano il rischio e quelle che lo tentano.

In definitiva, sembra che il rischio sia di suicidio completato sia di quello tentato, possano essere leggermente superiori tra i pazienti bipolari rispetto a quelli unipolari (Nordentoft et al., 2011). Le differenze di questo rischio complessivo potrebbero essere in gran parte dovute a differenze nella distribuzione del tempo trascorso a rischio, e quindi variare a seconda del decorso longitudinale della malattia piuttosto che dal disturbo di per sé. Trascorrere più tempo in fasi depressive o miste potrebbe spiegare come mai il disturbo bipolare di tipo II sia associato a comportamenti suicidi più frequenti rispetto al BD-I e ai disturbi depressivi (Isometsä, 2014). Inoltre, la forte associazione tra stati misti e tentativi di suicidio esprime l'importanza di valutare sempre l'eventuale presenza di depressione mista, in particolare rispetto alla presenza di agitazione psicomotoria.

4.1.8 Conclusioni

Non è semplice definire come le caratteristiche della fase depressiva nella depressione bipolare differiscano da quelle della depressione unipolare, ma questo potrebbe aiutare nella diagnosi nelle fasi precoci di malattia e la gestione dei pazienti (Zarate & Manji, 2018). Infatti, i pazienti con disturbo bipolare trascorrono una grande quantità di tempo in fasi depressive.

In questo capitolo sono state evidenziate le differenze più riscontrate e replicate in letteratura, sia tra le due presentazioni depressive che tra i due disturbi veri e propri.

In definitiva, i pazienti con BD-I, se comparati ai pazienti unipolari, hanno fasi depressive caratterizzate da esordio precoce, labilità dell'umore, caratteristiche psicotiche e ritardo psicomotorio. È evidenziato inoltre che le caratteristiche conosciute come "atipiche" (ipersonnia, aumento di peso e di appetito, paralisi plumbea) sono più facilmente riportate nei pazienti con BD-II rispetto ai pazienti unipolari. Nonostante ciò, nessun singolo sintomo o gruppo di sintomi distingue in modo affidabile la depressione unipolare da quella bipolare.

Per quanto riguarda l'uso di sostanze, questo sembra colpire in maggiore misura i pazienti bipolari, che mostrano alti tassi di disturbo da uso di alcol e di altre sostanze. Contrariamente a quanto si potrebbe pensare, è più comune che l'uso di sostanze sia associato dai pazienti alle fasi ipomaniacali e manicali di malattia.

Le caratteristiche psicotiche sono risultate fattori prognostici estremamente negativi per tutti i pazienti con disturbi affettivi. I pazienti con disturbo bipolare I sembrano essere lievemente più colpiti da questo fenomeno rispetto ai pazienti con depressione unipolare. Inoltre, i pazienti con depressione unipolare psicotica sono risultati significativamente più a rischio di sviluppare un disturbo bipolare rispetto ai pazienti con depressione unipolare non psicotica.

La Quality of Life sembra compromessa in entrambe le classi di pazienti, malgrado ciò i pazienti bipolari risultano nuovamente più compromessi. Anche in questo caso, la durata di malattia (legata anche all'esordio precoce), sembra avere un forte impatto nell'abbassamento della qualità di vita di pazienti con disturbi dell'umore.

Anche per quanto riguarda il comportamento suicidario, la popolazione più a rischio sembra essere quella bipolare, in particolar modo i pazienti con BD-II. I tentativi di suicidio sembrano essere significativamente più probabili in fase depressiva o mista di malattia, e sono correlati alla quantità di tempo che il paziente trascorre negli stati gravi di malattia, più che allo specifico tipo di diagnosi affettiva.

Come riportato in modo esaustivo in Goodwin e Jamison (2007), la revisione degli studi rilevanti pubblicati negli ultimi 50 anni ha fatto emergere che - quando si confrontano pazienti depressi unipolari, bipolari di tipo I e bipolari di tipo II - le differenze appaiono più chiare all'esclusione del gruppo bipolare II. Questo poiché, almeno da un punto di vista fenomenologico, il BD-II rappresenta una forma intermedia tra BD-I e MDD.

La diagnosi di un episodio depressivo non può essere effettuata con una lista di controllo: i criteri diagnostici del DSM-5 forniscono al clinico nient'altro che una guida generale. Solo dopo un esame approfondito può essere accertata la diagnosi di uno specifico episodio affettivo, e può essere scelto il trattamento più appropriato.

Se viene adottato un approccio a sottotipi, le condizioni unipolari principali risultano essere: depressione melanconica, depressione psicotica e un mix residuo di condizioni non melanconiche. Quindi, piuttosto che chiedersi come la depressione unipolare differisca da quella bipolare, una domanda di ricerca più produttiva potrebbe esaminare come la depressione bipolare corrisponda o differisca dai distinti sottotipi della depressione unipolare. Ovvero, la depressione bipolare corrisponde più strettamente a quella melanconica, a quella psicotica o a quella residua non melanconica?

In base a quanto evidenziato dagli studi esposti nel presente capitolo, la depressione melanconica e, in minor misura, quella psicotica, sembrano caratterizzare comunemente gli episodi depressivi bipolari in pazienti con disturbo bipolare di tipo I, mentre la depressione "atipica" sembra essere comune nei pazienti bipolari di tipo II.

Sono chiaramente necessari ulteriori studi che vadano a replicare i risultati finora ottenuti, al fine di utilizzare le conoscenze sugli specificatori depressivi, sulla comorbidità con SUD e sul rischio suicidario come elementi fondamentali nella strutturazione dei percorsi terapeutici per pazienti che presentano episodi depressivi maggiori, unipolari o bipolari che siano.

4.2 Prove di natura neuropsicologica

I profili neuropsicologici della depressione bipolare e di quella unipolare si sovrappongono, sebbene ci siano prove di una maggiore compromissione a livello neurologico nei pazienti bipolari. I criteri diagnostici dei due episodi depressivi (quello del disturbo depressivo maggiore e quello del disturbo bipolare) non presentano alcuna differenza classificatoria. Nonostante ciò, l'approccio terapeutico per queste condizioni è estremamente diverso. È quindi di fondamentale importanza che venga svolta un'accurata diagnosi differenziale.

Avendo analizzato i dati clinici che suggeriscono le differenze tra le presentazioni depressive unipolari e quelle bipolari, si approfondiscono ora le prove che differenziano le due malattie da un punto di vista neuropsicologico.

4.2.1 Marcatori periferici

Sia i disturbi depressivi che quelli bipolari sono accompagnati dall'attivazione del sistema di risposta immunitaria infiammatoria (IRS) e da quella del sistema di risposta immunitaria compensatoria (CIRS) (Brunoni et al., 2020). Gli studi hanno scoperto che sia la fase depressiva che quella maniacale del disturbo bipolare mostrano segni di attivazione e disregolazione immunitaria (Maes & Carvalho, 2018).

Un corpus di studi su pazienti con disturbi affettivi ha esaminato alcuni biomarcatori basati sulla fisiopatologia degli episodi depressivi, come la disfunzione immunitaria, l'alterazione dei parametri dello stress ossidativo e la neuroplasticità (Fernandes et al., 2009; Szczepanewicz et al., 2014). I cambiamenti periferici delle citochine, il contenuto della perossidazione lipidica, il danno ossidativo alle proteine e i fattori neutrofici sono stati costantemente associati ai disturbi dell'umore (Black et al., 2015).

Ciò che non è noto è come queste basi biologiche interagiscano per determinare i disturbi dell'umore, e se possano svolgere un ruolo nella differenziazione tra la depressione bipolare e quella unipolare. A questo proposito, lo studio di Wollenhaupt-Aguiar e colleghi (2019) ha analizzato diversi marcatori biologici periferici in un campione di pazienti con depressione unipolare, depressione bipolare e controlli sani, al fine di valutare la corretta identificazione di depressione bipolare o unipolare usando algoritmi avanzati di apprendimento automatico.

Sono stati raggiunti buoni risultati: le variabili predittive più rilevanti per differenziare i pazienti con depressione bipolare da quelli con depressione unipolare erano rappresentati dai marcatori IL-10, TBARS e IL-4. Mentre i marcatori IL17-A, carbonile, IL-4 e IL-6 erano rilevanti nel distinguere i pazienti con depressione bipolare dai controlli sani. Per quanto riguarda i pazienti unipolari e i controlli sani, le variabili di differenziazione predittive più rilevanti erano TNF-alfa, IL-4, IL17-A, IL-10, BDNF, carbonile e IL-6. Gli autori hanno evidenziato come questi risultati siano in linea con la letteratura (ad esempio, rispetto alla meta-analisi di Modabbernia e colleghi del 2013).

Brunoni e colleghi (2019) hanno condotto uno studio per esaminare le differenze nel profilo immuno-infiammatorio tra pazienti depressi e pazienti bipolari, utilizzando livelli plasmatici di diversi biomarcatori immunitari coinvolti in IRS (IL-6, TNF-a, IL-12, IL-18) e CIRS (sTNFR1, sTNFR2, IL-10). I loro risultati hanno evidenziato profili immunitari significativamente diversi nei soggetti depressi e in quelli bipolari. Il profilo immuno-infiammatorio dei pazienti depressi era caratterizzato da livelli significativamente aumentati di TNF-a e IL-12, mentre quello dei pazienti bipolari era caratterizzato da un aumento di IL-6, IL-18 e sTRNFR1. Questi biomarcatori hanno discriminato in modo significativo entrambi i disturbi dell'umore. Nel presente studio sono stati correttamente classificati, in base al loro profilo immunitario, più del 98% dei pazienti con MDD o BD.

4.2.2 Reti cerebrali

Default Mode Network

L'analisi della connettività funzionale (FC) in stato di riposo ha esteso la nostra comprensione delle reti cerebrali su larga scala. La rappresentazione di una grande rete coinvolta in processi orientati (default mode network, DMN), ha aperto una nuova prospettiva per comprendere le intercorrelazioni di rete.

Molti studi hanno evidenziato l'importanza dell'interazione tra il DMN e la rete frontoparietale (FP), una rete orientata verso l'esterno, coinvolta nell'efficace svolgimento di compiti cognitivi (Chadick & Gazzaley, 2011). L'accuratezza nell'esecuzione di compiti comporta la disattivazione delle regioni DMN e l'attivazione nelle regioni cingulo-opercolari (CO) (Polli et al., 2005). Si è inoltre visto che la rete CO si distingue dalla rete FP essendo

sensibile alla necessità di adattamento del controllo esecutivo, e quindi necessaria per la flessibilità cognitiva (Dosenbach et al., 2007).

Durante un episodio depressivo, in cui sono in genere presenti importanti limitazioni cognitive, è stata mostrata una disattivazione insolita nelle regioni del DMN nei pazienti unipolari (Sheline et al., 2009). Al contrario, i pazienti con disturbo bipolare hanno presentato un'attivazione anomala delle regioni tipicamente coinvolte nella rete FP, come ben esposto nella meta-analisi di Chen e colleghi (2011). Uno studio che ha indagato più reti cerebrali in pazienti eutimici diagnosticati con disturbo bipolare I, ha anche identificato un aumento della connettività in modo anomalo nella rete FP (Lois et al., 2014).

In uno studio di Goya-Maldonado e colleghi (2015) i pazienti bipolari hanno mostrato un FC significativamente aumentato nella rete FP, principalmente nella corteccia prefrontale ventro-laterale sinistra e dorsolaterale, in contrasto con controlli sani e pazienti unipolari. Al contrario, i pazienti unipolari presentavano una FC significativamente ridotta nella rete CO, nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia cingolata posteriore, in contrasto con pazienti bipolari e controlli sani.

Lo studio di Rodríguez-Cano e colleghi (2017) ha rilevato che sia i pazienti bipolari che quelli con depressione unipolare hanno mostrato di differenze di attivazione e disattivazione del Default Mode Network rispetto ai controlli sani. In particolar modo, la mancata attivazione dell'mPFC era presente in misura significativamente maggiore nei pazienti bipolari. Questa differenza non sembrava essere attribuibile alle differenze di gravità o cronicità della malattia tra i due gruppi, o a quegli aspetti dello stato di trattamento che sono stati esaminati. Nello stesso studio, i pazienti bipolari hanno mostrato anche una ridotta attivazione nella DLPFC, simile a risultati precedentemente trovati su un campione ancora più ampio (Fernández-Corcuera et al., 2013).

Elaborazione e regolazione emotiva

Altri studi di neuroimaging sono andati a valutare le misure strutturali e funzionali di circuiti neurali che supportano l'emozione, l'elaborazione della ricompensa e la regolazione delle emozioni, ovvero di processi chiave noti per essere anormali nel contesto dei disturbi affettivi.

A questo proposito, lo studio di Versace e colleghi (2010) ha evidenziato nei pazienti bipolari una connettività bilaterale anormale nella sostanza bianca tra le regioni che supportano la regolazione delle emozioni e l'elaborazione (anisotropia frazionaria diminuita nel fascicolo longitudinale superiore sinistro e nel fascicolo uncinato destro), che non risulta invece nei pazienti unipolari e nei controlli sani.

Diversi risultati convergenti indicano un'attività sottocorticale anormalmente elevata e una ridotta attività corticale prefrontale durante i paradigmi di elaborazione delle emozioni negli individui depressi bipolari e unipolari (Phillips et al., 2008; Kupfer et al., 2012). I disturbi affettivi sono caratterizzati da una connettività disfunzionale tra le regioni prefrontali e quelle limbiche (Vargas et al., 2013). Queste anomalie risultano più pronunciate nei pazienti BD-I, ma sono presenti anche nei pazienti BD-II e MDD.

Gli studi su pazienti con MDD hanno infatti costantemente riportato che l'attività limbica risulta ridotta in risposta a stimoli positivi (Groenewold et al., 2013). Al contrario, diversi studi hanno riscontrato un aumento dell'attivazione limbica/striatale in risposta a stimoli positivi nel BD-I (Han et al., 2019). I pazienti con disturbo bipolare II hanno mostrato invece una maggiore connettività tra corteccia prefrontale dorso-laterale e amigdala, suggerendo di essere maggiormente in grado di impegnarsi in strategie di regolazione emotiva in risposta a stimoli positivi, rispetto ai pazienti con disturbo bipolare I (Caseras et al., 2015). Una meta-analisi di studi effettuati con fMRI ha riscontrato nuovamente un aumento significativo dell'attivazione limbica/striatale a stimoli positivi nei pazienti bipolari rispetto a quelli con disturbo depressivo maggiore (Delvecchio et al., 2012).

Sono necessari studi che replichino questi risultati, ma l'attivazione limbica di fronte agli stimoli positivi potrebbe rappresentare un buon marcatore differenziale di disturbo bipolare rispetto al disturbo depressivo.

4.2.3 Performance cognitiva

I pazienti con depressione e disturbo bipolare sono soggetti a molteplici deficit neuropsicologici, in particolare riguardanti l'attenzione e le funzioni esecutive (Porter et al., 2003; Lyche et al., 2010).

I pazienti con depressione trattata con successo ottengono migliori risultati nei test cognitivi rispetto ai pazienti non trattati, non riuscendo tuttavia a raggiungere il livello dei controlli sani. Pazienti con disturbo bipolare hanno deficit simili a quelli dei pazienti unipolari, di tipo e grado, che tendono però a persistere nonostante l'eutimia (Scott et al., 2000).

In uno studio che comparava la performance cognitiva di pazienti depressi e bipolari, entrambi i gruppi dei pazienti sono risultati essere prevalentemente compromessi nei domini della memoria e del funzionamento esecutivo, con qualche evidenza di un peggioramento nel funzionamento esecutivo nei soggetti depressi bipolari (Borkowska & Rybakowski, 2001).

I pazienti con depressione bipolare mostrano compromissioni nell'attenzione sostenuta e scarse abilità di richiamo verbale immediato, più di quanto riscontrato nei soggetti con depressione unipolare (Wolfe, 1987; Prudic et al., 2000).

Sembra che i pazienti con BD-I e BD-II mostrino un grado simile di menomazione. Una meta-analisi che ha confrontato la cognizione tra i sottogruppi bipolari ha rilevato che il disturbo bipolare I è associato a cognizione globale, memoria verbale, velocità di elaborazione e funzionamento esecutivo più poveri, rispetto ai pazienti con disturbo bipolare II, ma con piccole dimensioni dell'effetto per le differenze tra i due gruppi (Bora, 2018).

La depressione unipolare è caratterizzata anch'essa da deficit cognitivi: una meta-analisi di studi comparativi ha rilevato che entrambe le classi di pazienti hanno disfunzioni simili quando sono depressi. I pazienti con disturbi bipolari hanno però dimostrato una memoria verbale peggiore rispetto ai pazienti con MDD. Il deficit di memoria verbale di tratto è stato suggerito come una caratteristica distintiva dei disturbi bipolari, e in particolar modo del tipo I (Samamé et al., 2017).

4.2.4 Conclusioni

La delineazione delle categorie diagnostiche si sta muovendo verso l'incorporazione di indici biologici e oggettivi. Dato che le presentazioni sotto-soglia dei disturbi bipolari sono sempre più riconosciute come un'area di incertezza clinica, nel presente capitolo sono state esaminate le prove differenziali di natura neuropsicologica dei disturbi bipolari e di quelli unipolari. Non è chiaro come i dati possano contribuire alla nostra comprensione dei disturbi

affettivi, poiché i marcatori che distinguono chiaramente MDD e BD non sono ancora stati stabiliti in modo accurato.

Ciononostante (e malgrado i sintomi depressivi dei pazienti bipolari e di quelli unipolari siano clinicamente simili) i cambiamenti di connettività nelle reti su larga scala sono stati ben distinti tra i gruppi unipolari e bipolari. In più, l'identificazione di biomarcatori riflettenti processi fisiopatologici che differiscono tra presentazioni bipolari e depressive potrebbero fornire misure su base biologica per formulare una diagnosi di disturbo bipolare nel contesto di un episodio depressivo.

Nel complesso, per adesso, non ci sono differenze neuropsicologiche patognomiche della depressione bipolare, ma piuttosto alcune prove provvisorie di differenze dimensionali. Studi futuri dovrebbero replicare i risultati sulle reti cerebrali, sui marcatori periferici e sulla performance cognitiva, per poter individuare indicatori sensibili e specifici in grado di differenziare il disturbo bipolare da quello unipolare, specialmente rispetto alle fasi iniziali del disturbo. In particolare modo, la ricerca potrebbe concentrarsi sull'attivazione limbica davanti a stimoli positivi e sui deficit di memoria verbale, poiché questi sembrano essere indici differenziali ben replicati e coerentemente riportati negli studi.

CAPITOLO 5

Lo spettro bipolare

Da un punto di vista nosologico, il concetto di *spettro* include sia le ampie aree della fenomenologia relative ad una forma “classica” di disturbo, sia i sintomi sotto-soglia, i sintomi atipici e i tratti del temperamento e/o della personalità (Cassano et al., 1999).

Gli spettri possono essere prodromici - ovvero precursori di un disturbo completo - oppure residui di un precedente disturbo completo. *Spettro bipolare* è un termine ampio e inclusivo per i disturbi dell’umore. Questo contiene sintomi sotto-soglia, sintomi ipomaniacali di breve durata, depressioni che insorgono sullo sfondo di ciclotimia, temperamento ipertimico, bipolarità familiare o mania/ipomania derivate da trattamento (Hirschfeld et al., 2005).

Molti autori ritengono che sia necessario prestare attenzione alle condizioni spettrali per identificare la popolazione a rischio, ridurre la morbilità e fornire un razionale per l’uso degli psicofarmaci (Ghaemi et al., 2000; Angst & Cassano, 2005; Alloy et al., 2012).

Il concetto di spettro bipolare è nato dal lavoro di Dunner e colleghi (1970), nel quale la definizione di bipolarità includeva vari gradi di mania e ipomania, ed è stato poi sviluppato da Klerman (1981) e da Akiskal (1996). Quest’ultimo ha teorizzato un continuum che, partendo dalla mania psicotica e passando per le espressioni del BD-I e del BD-II, arrivasse a manifestazioni subsindromiche “soft” di bipolarità, ovvero di bipolarità sotto-soglia.

L’attuale ricerca clinica ed epidemiologica fornisce supporto per un ampio spettro di psicopatologia bipolare (Akiskal et al., 2000; Vieta & Phillips, 2007; Alloy et al., 2012; Woo et al., 2015). Questo concetto è di estrema rilevanza sia per la ricerca che per la pratica clinica. Infatti, in letteratura vi è un notevole supporto sul fatto che la psicopatologia bipolare sotto-soglia preceda lo sviluppo dei disturbi bipolari clinici, con prove da campioni di comunità (Zimmerman et al., 2009) e campioni clinici (Kochman et al., 2005).

La rilevanza dello spettro bipolare deriva anche dai dati epidemiologici. La prevalenza del BD-I è circa dell’1% nelle indagini sulla popolazione generale, quella del BD-II è poco più alta ma, se si considerano i disturbi dello spettro bipolare, la prevalenza risulta essere circa del 5-6%. Questo implica che i casi sotto-soglia sono almeno 5 volte più comuni di BD-I e BD-II (Judd & Akiskal, 2003).

Nel presente capitolo si analizzerà la proposta del “Soft bipolar spectrum” di Akiskal e i contributi a questo proposito di Cassano, Koukoupoulos e Angst. Sono poi proposti i criteri per lo spettro bipolare di Ghaemi, insieme agli studi che hanno tentato di convalidarli, oltre che una revisione della letteratura neuropsicologica applicata allo spettro bipolare, così da esaminarne una possibile convalida di natura organica.

Dato che la letteratura sulla psicopatologia dell’umore non è priva di controversie, il capitolo prosegue con le perplessità riportate sullo spettro bipolare da parte di alcuni ricercatori come Baldessarini, Mitchell e Kuiper.

Il capitolo si conclude con le possibili soluzioni rispetto a queste perplessità, con le direzioni che la ricerca potrebbe prendere per rendere la diagnosi dei disturbi dell’umore più puntuale e con alcune linee guida che possono aiutare i clinici, in particolare rispetto all’ardua sfida di un’appropriata individuazione e gestione del paziente con sospetto disturbo dello spettro bipolare.

5.1 Teorizzazioni dello spettro bipolare

5.1.1 Soft bipolar spectrum

Akiskal iniziò i suoi studi nella prima clinica specializzata in disturbi dell'umore negli anni '70, identificando molti pazienti che sembravano rientrare nelle categorie unipolari e bipolari. Propose quindi di mantenere la distinzione neo-leohnardiana bipolare/unipolare, ampliando però la categoria bipolare e trasformandola in uno spettro che includesse presentazioni depressive atipiche e pazienti con depressione ritenuta unipolare, i quali sperimentavano intrusioni ipomaniacali (Akiskal & Mallya, 1987).

Akiskal ha evidenziato come le intrusioni ipomaniacali, ad eccezione dell'euforia, siano frequentemente osservate in pazienti diagnosticati con disturbo depressivo maggiore. Gli elementi ipomaniacali intrusivi comuni consistono in sintomi come irritabilità, distraibilità e fuga delle idee (Akiskal, 2002). Secondo l'autore, questi quadri dovrebbero venire categorizzati come "stati depressivi misti" e dovrebbero venire trattati con psicoterapia e farmacoterapia appropriata per pazienti bipolari.

Perugi e Akiskal hanno in seguito ampliato il bipolarismo "soft", facendogli includere una varietà di condizioni come: ansia, discontrollo degli impulsi, predisposizione alla sensibilità ciclotimica-ansiosa sottostante, reattività dell'umore e sensibilità interpersonale (Perugi & Akiskal, 2002). Secondo gli autori, il sottoinsieme di pazienti unipolari che mostrano affinità bipolare occupa un ampio terreno tra i poli estremi dell'unipolarismo contemporaneo e del bipolarismo.

I sostenitori stessi dello spettro hanno ammesso che la sua convalida presenta diverse difficoltà empiriche, poiché le condizioni affettive sotto-soglia non sono facili da definire operativamente (Cassano et al., 2002). Nonostante ciò, esiste una letteratura internazionale emergente a sostegno dell'idea che una percentuale significativa dei pazienti diagnosticati con MDD appartenga al disturbo bipolare II definito in senso lato, ovvero ad un disturbo dello spettro bipolare (Akiskal et al., 2000; Benazzi, 2000; Ogasawara et al., 2017).

Temperamenti

Un progresso significativo nell'approccio clinico e nella comprensione del disturbo bipolare è la valutazione del temperamento nei pazienti con disturbi dell'umore che, secondo alcuni autori, fornirebbe ulteriori informazioni preziose per la diagnosi e per la pianificazione strategica terapeutica.

Nella teoria di Akiskal - radicata nella teoria degli stati fondamentali di Kreeapelin (1921) - i temperamenti comprendono una predisposizione affettiva o una reattività di base. Mentre la personalità si riferisce a obiettivi, motivazioni, identità, opinioni di sé, stili difensivi e di coping, quelli che riteniamo comunemente tratti di personalità (come l'estroversione o il nevroticismo) sono essenzialmente parti del temperamento (Rothbart et al., 2000).

Le predisposizioni temperamentali sono spesso presenti negli individui che sviluppano disturbi dell'umore, così come nei loro parenti. Ad esempio, sembrano essere presenti tratti più ipertimici in BD-I, tratti ciclotimici in BD-II e tratti depressivi nella depressione unipolare (Maremmani et al., 2005).

Il temperamento ipertimico è correlato all'euforia, al pensiero grandioso e paranoico, al comportamento antisociale, all'accelerazione psicomotoria e alla riduzione del sonno, nonché ad una maggiore frequenza di episodi maniacali e ricoveri. Il temperamento ciclotimico è correlato al BD-II, al disturbo di panico, a quello di ansia sociale, agli episodi misti non psicotici ed a un alto rischio suicidario.

Nonostante ciò, i temperamenti affettivi hanno una relazione complessa e specifica con i disturbi mentali, che va ovviamente oltre la semplice corrispondenza biunivoca.

Akiskal enfatizza il potere predittivo dei tratti temperamentali, rispetto all'esordio bipolare in pazienti diagnosticati con MDD. Uno studio prospettico di 11 anni condotto su 500 pazienti con depressione maggiore ha infatti evidenziato come la labilità dell'umore di tratto fosse il predittore più specifico di quale paziente con MDD maggiore passerà al disturbo bipolare II nel follow-up prospettico. In questo studio, la labilità dell'umore sembra avere più rilevanza nella definizione della disregolazione affettiva del DB-II rispetto agli episodi ipomaniacali. (Akiskal et al. 1995).

Sottotipi

Lo spettro di bipolarità proposto da Akiskal e colleghi (2000), denominato appunto “Soft bipolar spectrum”, è stato inizialmente formulato come segue:

- Mania (BD-I). Episodi maniacali con o senza depressione maggiore, che possono assumere anche carattere estremamente psicotico;
- Ipomania o ciclotimia (BD-II). Depressioni maggiori ricorrenti associate a ipomania spontanea, che rappresentano il fenotipo più comune di disturbo bipolare;
- Ipomania associata and antidepressivi (BD-III). Convalidata nel 2013 dal DSM-5 attraverso una nota, alcuni ricercatori evidenziano come questa non goda ancora dell’attenzione clinica necessaria (Perugi et al., 2019);
- Ipertimia (BD-IV). Temperamento ipertimico, correlato a euforia, pensiero grandioso e riduzione del sonno.

Si rileva come l’autore facesse riferimento ad un’ipomania con durata più breve di quella classica, dati i risultati degli studi che prevedono una durata modale degli episodi ipomaniacali di 2-3 giorni, come concesso anche dal DSM nella sua ultima edizione.

All’estremità dello spettro clinico così presentato si incontrano forme gravemente psicotiche di disturbo bipolare (BD-I), alcune delle quali possono sovrapporsi al disturbo schizoaffettivo e ad alcune forme di schizofrenia.

5.1.2 Estensioni di Cassano, Koukopoulos e Angst

Le osservazioni di Akiskal sono state estese da Cassano (e colleghi, 2002; 2004). Gli autori hanno sostenuto che la distinzione unipolare-bipolare è un artefatto errato dell’attuale sistema diagnostico categorico, e che l’esperienza di vita di quasi tutti i pazienti con disturbi dell’umore è caratterizzata almeno da un bipolarismo “soft”. Ovvero, anche i pazienti con una chiara diagnosi di disturbo unipolare ricorrente e nessuna evidenza di sintomi maniacali o ipomaniacali sperimenterebbero almeno alcuni sintomi associati a mania e ipomania.

Seguendo Kraepelin (1921), che considerava la disposizione ciclotimica come uno dei substrati costituzionali da cui sorge la malattia maniaco-depressiva, gli autori vedono la disregolazione emotiva come rappresentazione del fondamento costituzionale di episodi maniacali e depressivi in piena regola.

Questo approccio considera lo spettro dell'umore come un continuum che collega le caratteristiche depressive a quelle maniacali. Le componenti sotto-soglia dei due poli opposti impediscono di identificare un chiaro punto di separazione tra condizioni unipolari e bipolari (Cassano, 2002). Secondo Cassano e colleghi (2004) il tasso di sintomi ipomaniacali e maniacali nel corso della vita riportati da pazienti unipolari ricorrenti dovrebbe essere sistematicamente valutato.

Koukoupoulos, come Cassano, ha ritenuto di non poter confermare alcune delle affermazioni avanzate nelle principali nosologie a favore della dicotomia unipolare/bipolare. L'autore ha messo in dubbio il criterio di risposta al trattamento, osservando che molti pazienti unipolari non rispondevano agli antidepressivi e sembravano avere una diatesi bipolare documentata da un decorso altamente ricorrente e da un'età di esordio precoce (Koukoupoulos et al., 1980).

Angst ha trovato molte forme intermedie di condizioni dell'umore tra i tipi ideali bipolari e unipolari (Angst, 2007), oltre ad aver descritto la presenza di stati misti come estremamente frequente nelle condizioni depressive. Angst e colleghi hanno confermato che circa la metà di tutti gli episodi depressivi, anche nel MDD, coinvolgono stati misti con la presenza di sintomi ipomaniacali/maniacali (Angst et al., 2011).

Angst ha proposto un approccio al concetto di spettro che si concentra su come distinguere quest'ultimo dalla depressione unipolare. Tenendo conto del lavoro degli autori sopra citati, al posto di sottotipizzare ulteriormente, come effettuato da Akiskal, Angst ha suggerito una definizione generale per quei pazienti che rientrano nel mezzo dello spettro dell'umore, tra i classici estremi unipolari e bipolari di tipo I (Angst et al., 2018).

Se è vero che una parte significativa di episodi dell'umore sono misti, allora non è possibile trovare un confine chiaro tra depressione, ipomania e mania. Se, pur esistendo, i poli puri sono rari, la distinzione di polarità non dovrebbe essere il fattore decisivo nella nosologia dell'umore (Katzow et al., 2003). Gli autori, supportati anche da Goodwin e Jamison (2007) si sono domandati se non fosse stato più appropriato basare la nosologia su un altro elemento, come quello della ricorrenza.

Tentando di integrare le visioni di Akiskal, Cassano, Koukoupoulos e Angst, il disturbo dello spettro bipolare rappresenterebbe una grave depressione ricorrente, con una storia

familiare di disturbo bipolare o di ipomania/mania indotta da antidepressivi, o con una serie di caratteristiche della bipolarità a sintomi depressivi (caratteristiche miste, età di esordio precoce, molti episodi, scarsa risposta o tolleranza agli antidepressivi). La presenza di temperamenti d'umore ipertimici o ciclotimici è stata suggerita come parte di questo spettro bipolare, nonostante la difficoltà legate alla sua convalida empirica (Angst, 2007). Secondo molti autori la distinzione tra i vari temperamenti può infatti rivelarsi più accademica che clinicamente significativa (Youngstrom et al., 2010).

Secondo alcuni autori la presenza di temperamento ipertimico o ciclotimico, proposta da Akiskal nel suo "Soft bipolar spectrum", manca ancora di convalide empiriche necessarie per essere inserite in una definizione rivista di spettro bipolare (Mitchell et al., 2012; Baldessarini, 2000).

5.1.3 Stati misti

Koukopoulos ha messo in discussione anche la netta distinzione dei sintomi depressivi rispetto a quelli maniacali, notando, nuovamente, che molti pazienti depressi "unipolari" presentavano sintomi ipomaniacali o maniacali sotto-soglia, oltre all'ovvia presenza di sintomi depressivi in pazienti bipolari. Secondo gli studi di Koukopoulos, quelli di Musalek e colleghi (1987) e quelli di Benazzi (2000), gli stati misti erano molto più frequenti della pura mania o della pura depressione (Koukopoulos & Tundo, 1992).

Koukopoulos, ripartendo dalla concettualizzazione di Kraepelin, che considerava gli stati misti come la pietra angolare della malattia maniaco-depressiva, ha definito "depressione mista" quella depressione che si manifesta con eccitazione, ovvero con sintomi ipomaniacali/maniacali (ad esempio fuga delle idee o loquacità), ma anche agitazione, irritabilità, rabbia, ansia marcata e impulsività (Koukopoulos et al, 2007).

Altri ricercatori, in particolare Benazzi, hanno studiato in dettaglio la depressione mista e ne hanno riportati tassi alti nel disturbo bipolare, ma anche tassi notevoli nel disturbo depressivo maggiore (Benazzi, 2000; 2002). Anche nello studio di Shim e colleghi (2014), che ha analizzato le presentazioni depressive di pazienti diagnosticati con MDD, il 29% dei pazienti hanno mostrato uno o due sintomi ipomaniacali durante l'episodio maggiore, e il 17% hanno ne hanno mostrati tre o più.

Sintomi ipomanicali come pensieri sfrenati e grandiosi, eccitazione sessuale, distraibilità e fuga del pensiero sono stati descritti in episodi depressivi maggiori (Shim et al., 2014), a testimonianza dell'acume diagnostico di Kraepelin.

Malgrado ciò, lo stato misto, in particolar modo in pazienti con episodi depressivi, è una condizione relativamente poco esaminata in letteratura e che necessita di ulteriori studi. Spesso gli stati misti sono sottovalutati, non diagnosticati o trattati in modo inappropriato (Agius, 2007; Tavormina, 2019).

La problematica legata agli stati misti non è di poco conto. I pazienti che sono suscettibili a stati misti possono differire nelle caratteristiche cliniche, nel decorso di malattia e nella risposta al trattamento (Goldberg et al., 2007).

Ad esempio, nello studio di Swann e colleghi (2009), gli episodi depressivi con sintomi maniacali/ipomanicali (anche lievi), differivano sostanzialmente da quelli senza sintomi maniacali nel corso di malattia e della storia clinica, coerentemente con il suggerimento di Kraepelin, secondo cui una maggiore gravità sottostante o instabilità affettiva porta all'emergere di sintomi combinati (1921).

I dati mostrano come i sintomi che distinguono gli episodi affettivi misti da quelli non misti non fossero sintomi dell'umore (umore disforico/euforico), ma fossero: (1) legati all'attività (aumento di energia, iperattività, agitazione psicomotoria, pensieri di corsa) nel caso dei sintomi ipomanicali/maniacali; (2) cognizioni negative (preoccupazione e valutazione negativa del sé) nel caso dei sintomi depressivi.

Questi dati suggeriscono che gli stati misti sono caratterizzati da una combinazione di cognizione negativa e iperattività, un'associazione che sappiamo essere particolarmente pericolosa, specialmente per quanto riguarda il rischio suicidario (Swann et al., 2005; Balázs et al., 2006). A questo proposito, è stato dimostrato che gli antidepressivi utilizzati nella depressione mista possono peggiorare il quadro clinico e indurre il passaggio a ipomania/mania (Akiskal & Benazzi 2005b; Benazzi, 2005).

5.1.4 Criteri di Ghaemi

Ghaemi e colleghi (2001; 2002) hanno suggerito un approccio al concetto di spettro che si concentra su come distinguere i disturbi dello spettro bipolare dalla depressione unipolare.

Nell'articolo del 2002 hanno proposto i seguenti criteri diagnostici per i Disturbi dello spettro bipolare, suggerendo come questi potessero predire la diagnosi di disturbo dello spettro bipolare in pazienti con sintomi depressivi.

- A. Almeno un episodio depressivo maggiore
- B. Nessun episodio maniacale o ipomaniacale spontaneo
- C. Uno dei seguenti, più 2 elementi dal criterio D, o entrambi i seguenti
 1. Una storia familiare di disturbo bipolare in un parente di primo grado;
 2. Mania o ipomania indotta da antidepressivi.
- D. Se non sono presenti elementi del criterio C, sono necessari 6 dei seguenti 9 criteri
 1. Personalità ipertimica;
 2. Episodi depressivi maggiori ricorrenti (>3);
 3. Episodi depressivi maggiori brevi (durata media sotto ai 3 mesi);
 4. Sintomi depressivi "atipici" (criteri del DSM-5);
 5. Episodi depressivi maggiori psicotici;
 6. Età precoce di esordio dell'episodio depressivo maggiore (<25 anni);
 7. Depressione post-parto;
 8. Risposta acuta ma non profilattica ai farmaci antidepressivi;
 9. Mancanza di risposta a 3 o più farmaci antidepressivi.

Dato che un'ampia percentuale di pazienti con MDD mostra una bipolarità *soft* sottostante, l'identificazione di antecedenti che predicono la conversione dalla depressione unipolare al disturbo bipolare sarebbe altamente vantaggiosa per questi pazienti.

Lo studio di Woo e colleghi (2015) ha testato i criteri di Ghaemi per quanto riguarda la loro capacità di prevedere la conversione dalla depressione unipolare al disturbo bipolare. Intanto, su un campione di 250 pazienti con diagnosi iniziale di MDD, il tasso di conversione su 5

anni di follow-up in BD-I e BD-II era del 18,4%. Inoltre, la proporzione di pazienti con disturbo bipolare segnalato nei parenti di primo grado era significativamente più alta nel gruppo di conversione, rispetto a quello unipolare. Anche una storia di mania o ipomania indotta antidepressivi era significativamente più comune nel gruppo di conversione rispetto a quello unipolare.

Altre caratteristiche significativamente più presenti nel gruppo di conversione rispetto a quello unipolare erano: episodi maggiori ricorrenti, brevi episodi depressivi maggiori (durata di meno di 3 mesi), caratteristiche atipiche e caratteristiche psicotiche. Inoltre, l'età di insorgenza precoce (prima dei 25 anni) era significativamente più comune nel gruppo di conversione, insieme alla resistenza agli antidepressivi.

L'unico criterio di Ghaemi che non ha mostrato una validità predittiva rispetto ai tassi di conversione è stato la personalità ipertimica. I restanti criteri sono risultati altamente predittivi della conversione da disturbo depressivo unipolare a disturbo bipolare, in un periodo di follow-up di 5 anni, mostrando elevata sensibilità e specificità.

I predittori identificati in questo studio (storia familiare di bipolarismo, mania/ipomania indotta da antidepressivi, brevi episodi depressivi maggiori, età di esordio precoce, resistenza agli antidepressivi) sono in accordo con risultati di studi precedenti e possono essere considerati fattori di rischio indipendenti per questa conversione diagnostica (Hirschfeld et al., 2003; de Fruyt & Demyttenaere, 2007).

5.2 Prove neuropsicologiche dello spettro bipolare

Per giustificare una nuova categorizzazione dei disturbi dell'umore sono necessarie prove empiriche forti. Purtroppo, ad ora, non sono stati effettuati RCT sui disturbi dello spettro bipolare, come aspramente lamentato da Patten & Paris (2008) e da Mitchell e colleghi (2012).

Nonostante ciò, stabilire che le presentazioni sotto-soglia condividono i meccanismi fisiopatologici sottostanti con il disturbo bipolare tradizionalmente definito, fornirebbe supporto per l'adozione di un approccio terapeutico simile. La letteratura neuropsicologica sul disturbo bipolare, nello specifico a confronto con quella sul disturbo depressivo unipolare, è stata parzialmente presentata nel capitolo 4.2.

In questo capitolo si esamina la letteratura sui marcatori biologici, sulle reti neurali e sulla performance cognitiva associata ai disturbi dello spettro bipolare¹, per tentare di comprendere se questi abbiano una qualche continuità con i disturbi bipolari tradizionali e per valutare le prove organiche a supporto di questo spettro.

5.2.1 Marcatori genetici

Sebbene numerosi geni candidati siano stati proposti per il BD, non è chiaro quali, se presenti, possano essere marcatori specifici di bipolarità. I singoli polimorfismi e i punteggi aggregati di rischio poligenico rappresentano solo una frazione della varianza fenotipica nei disturbi affettivi (Mistry et al., 2018).

Le indagini genetiche nelle popolazioni con disturbi dello spettro bipolare sono state estremamente limitate. Uno studio ha riportato che i sintomi ipomaniacali e maniacali subclinici nei pazienti con MDD erano associati a punteggi di rischio poligenico bipolare più elevati (Wiste et al., 2014).

Anche i marcatori genetici specifici che collegano i temperamenti ciclotimici/ipertimici con il disturbo bipolare non sono stati stabiliti in modo definitivo.

¹ In questo capitolo ci si riferisce a pazienti con "Disturbo dello spettro bipolare" valutati secondo i criteri di Akiskal e Pinto (1999) o secondo i criteri di Ghaemi e colleghi (2002).

Mentre uno studio ha associato questi due temperamenti con varianti del *clock gene*, che potrebbero essere correlati al disturbo bipolare, queste associazioni non sono sopravvissute alla correzione per confronti multipli (Jankowski et al., 2017). Non è quindi chiaro se i disturbi dello spettro bipolare condividano una diatesi genetica con il disturbo bipolare, nonostante alcune prove supportino questa ipotesi.

5.2.2 Marcatori strutturali

Il disturbo bipolare è associato a cambiamenti strutturali nelle aree frontali e limbiche. Oltre alla perdita globale di materia grigia e all'allargamento dei ventricoli laterali, le meta-analisi hanno riscontrato riduzioni di materia grigia in regioni specifiche come la PFC dorsomediale, la PFC ventromediale e l'insula (Ganzola & Duchesne, 2017). Tuttavia, è importante sottolineare che le meta-analisi hanno scoperto come anche il disturbo depressivo maggiore sia caratterizzato da riduzioni simili nella regione prefrontale, insulare e limbica, rendendo poco chiaro il grado in cui tali cambiamenti volumetrici possono essere utilizzati per distinguere tra i due.

Quindi, cambiamenti della sostanza grigia e bianca nelle regioni frontali e sottocorticali sono osservati sia nei disturbi bipolari che in quelli depressivi e, sebbene vi siano alcune prove che BD e MDD possano differire nei volumi sottocorticali, questo non è stato confermato in tutti gli studi e può essere confuso dagli effetti dei farmaci.

Pertanto, nonostante i pochi studi sulle anomalie volumetriche nei pazienti con disturbi dello spettro bipolare riportino volumi frontali alterati e alterazioni diffuse della sostanza bianca (Yip et al., 2013; Hatano et al., 2017), questo sembra essere un risultato aspecifico tipico dei disturbi affettivi in generale.

5.2.3 Reti cerebrali

L'iperattivazione limbica e l'ipoattivazione frontale sono caratteristiche dei disturbi affettivi. Le alterazioni limbiche e frontali possono rappresentare una vulnerabilità di fondo verso l'instabilità umorale e verso l'aumento patologico dell'umore. Una maggiore risposta agli stimoli positivi può correttamente differenziare BD e MDD (cfr. Cap 4.2.2); questa rappresenta, ad ora, una delle caratteristiche differenziali più accurate e coerenti in letteratura tra disturbi bipolari e depressivi.

Per quanto riguarda i disturbi dello spettro bipolare, gli studi di imaging su questi pazienti indicano ampie disfunzioni nelle regioni frontali e sottocorticali. Lo studio di Bebko e colleghi (2015) ha associato la patologia ipomaniacale subsindromica nella MDD ad una maggior attivazione dell'amigdala a stimoli positivi, sebbene un altro studio simile non abbia confermato questi risultati (Hafeman et al., 2017). Il temperamento ciclotimico può essere associato all'ipoattività frontale agli stimoli emotivi (Whalley et al., 2011), ma, anche in questo caso, un altro studio simile non ha riscontrato differenze a tal proposito (Kanske et al., 2013).

Nel complesso, sebbene la risposta a stimoli positivi possa rappresentare un utile marker biologico nello studio dei disturbi affettivi, specialmente visti i risultati per quanto riguarda la differenziazione tra MDD e BD, i risultati sullo spettro bipolare sono attualmente incoerenti e richiedono ulteriori studi.

5.2.4 Performance cognitiva

La disfunzione cognitiva è una caratteristica fondamentale del disturbo bipolare, e la memoria verbale può essere un endofenotipo del disturbo. Le compromissioni cognitive sono diffuse in più domini cognitivi e sono rilevabili in stati sia acutamente sintomatici che eutimici (Torres et al., 2007).

Gli studi che hanno esaminato la cognizione dei pazienti con disturbo dello spettro bipolare hanno trovato prove di compromissione rispetto ai controlli sani di entità inferiore a quella mostrata dai pazienti con BD-I (Dickestein et al., 2015). Uno studio ha rilevato che i pazienti con disturbi dello spettro bipolare dimostrano prestazioni cognitive simili ai pazienti con disturbo bipolare di tipo II (Lin et al., 2014).

Non è però chiaro come i pazienti con disturbi dello spettro bipolare differiscano nelle prestazioni cognitive dai pazienti con MDD. Ad esempio, Smith e colleghi (2006) hanno reclutato 63 pazienti in remissione con MDD ricorrente, 21 dei quali soddisfacevano i criteri di Ghaemi e colleghi (2002) per il disturbo dello spettro bipolare. Questo gruppo ha ottenuto un punteggio sulle funzioni cognitive significativamente inferiore sia ai controlli sani che rispetto ai pazienti con MDD non appartenenti allo spettro. I risultati di questo studio non sono stati però confermati da quello di Lin e colleghi (2014).

Sono indubbiamente necessari ulteriori studi per comprendere se la performance cognitiva dei pazienti con disturbo dello spettro bipolare sia caratterizzata dagli stessi deficit, o da deficit simili rispetto ai pazienti con forme bipolari tradizionali. A questo proposito sarebbero utili studi che valutino la memoria verbale in pazienti con disturbi dello spettro bipolare.

5.2.5 Conclusioni

L'esame che è stato effettuato finora in letteratura sulle caratteristiche neuropsicologiche dello spettro bipolare ha dato risultati inconcludenti. Uno dei motivi alla base di ciò è la variabilità nella definizione dei Disturbi dello spettro bipolare negli studi condotti fino ad oggi (cfr. Cap 5.2). Un altro fattore che ha contribuito in modo fondamentale alla poca coerenza dei risultati è l'attuale mancanza di marcatori unici di bipolarità.

Pertanto, malgrado la maggior parte della letteratura sui pazienti con disturbi dello spettro bipolare riporti anomalie nei marcatori genetici, strutturali, nelle reti cerebrali e per quanto riguarda la performance cognitiva, queste anomalie possono essere considerate esclusivamente come prove di patologia generale affettiva, e non possono stabilire una diatesi condivisa con il disturbo bipolare tradizionalmente definito.

5.3 Perplexità sullo spettro bipolare

È stato sostenuto che il costrutto di spettro, nel diluire il disturbo bipolare, lo va ad indebolire (Baldessarini, 2000). Le ambiguità riguardanti i confini tra disturbo unipolare e bipolare e la definizione della relazione tra polarità e ciclicità non sono state ancora risolte e hanno sollevato sia problemi pratici per la ricerca sia rispetto alle scelte terapeutiche.

Mitchell (2012) evidenzia come il concetto di spettro bipolare sia diventato sempre più influente, nonostante la scarsità di validazioni empiriche. L'autore lamenta come il "Soft bipolar spectrum" si basi principalmente su un modello di instabilità affettiva, che porta molti pazienti con MDD a essere ri-etichettati come aventi un disturbo bipolare. A questo proposito Mitchell si interroga sulla validità di un tratto temperamentale utilizzato come indicatore di una diagnosi di un disturbo mentale e non di un disturbo di personalità.

Inoltre, citando il testo di Healy (2011), Mitchell sostiene che l'aumento dell'interesse per il disturbo bipolare - indicato da una rapida crescita di pubblicazioni, società internazionali, riviste scientifiche e conferenze incentrate su questa condizione - riflette il crescente interesse dell'industria farmaceutica per le terapie stabilizzanti dell'umore.

A proposito del corpus di ricerche che individuano il primato di intrusioni sotto-soglia ipomaniacali in un numero elevato di pazienti MDD, Mitchell obietta che i criteri delle presentazioni sotto-soglia variano notevolmente tra gli studi. Afferma in secondo luogo che la convalida di queste presentazioni come forme attenuate di disturbo bipolare non è convincente, poiché i validatori impiegati non sono specifici del disturbo bipolare, ma possono applicarsi anche ad altre condizioni (ad esempio il disturbo di personalità borderline e l'ADHD).

Kuiper e colleghi (2012) affermano che la bipolarità ad ampio spettro sembra essere una diagnosi problematica. Questo perché, via via che il fenotipo viene espanso per includere sbalzi d'umore più lievi, il campo diagnostico si sposta dall'elevazione episodica verso l'instabilità affettiva. Gli autori obiettano anche che non è chiaro chi dovrebbe rientrare nel gruppo di "bipolarismo soft", e, nuovamente, come dovremmo differenziare questi pazienti da coloro che hanno disturbi di personalità.

Gli autori lamentano poca specificità dei sintomi subsindromici ipomaniacali e maniacali, affermando che non abbiano una presentazione patognomonica per la bipolarità soft e nessuna euristica diagnostica robusta attraverso la quale si possa differenziare l'instabilità affettiva del bipolarismo subsindromico dall'instabilità affettiva non bipolare. In effetti, i progressi nella ridefinizione dei disturbi dello spettro bipolare non offrono di per sé una procedura per la selezione del campione da includere negli studi di trattamento.

La principale critica che viene mossa allo “Soft bipolar spectrum” di Akiskal è che questo si basa molto più sull'instabilità temperamentale e affettiva che sui sintomi maniacali/ipomaniacali.

È stato inoltre sostenuto che gli studi controllati non supportano un rapporto costi-benefici favorevole per l'uso sistematico di stabilizzatori dell'umore in individui con sospetto disturbo dello spettro bipolare, sebbene siano segnalati ad alto rischio di switch maniacali (MacQueen et al., 2001). Come già esposto nel capitolo 3.3., in realtà la letteratura a questo proposito è incoerente e tutto fuori che ampia.

Kuiper e colleghi (2012) propongono un riesame delle prove della bipolarità ad ampio fenotipo, sia per considerare la robustezza del concetto, sia per capire il motivo per cui questo sia così difficile da definire. Secondo gli autori, l'ampliamento dei confini diagnostici rischia di creare popolazioni eterogenee che possono avere una relazione minima con il disturbo biologico principale.

Mitchell (2012), Kuiper e colleghi (2012) e Paris (2009) evidenziano come, nonostante alcune conferme parziali sulla validità dello spettro bipolare, RCT su tali pazienti non siano mai stati effettuati e quindi il concetto manchi di necessaria convalida empirica.

Gli autori stessi però mettono in evidenza l'utilità clinica del concetto di spettro bipolare, riportando ad esempio i risultati dello studio di Li e colleghi (2012). Questo analizzava i tassi di conversione dalla MDD trattata al disturbo bipolare in un periodo di follow up di 8 anni. I pazienti con depressione unipolare difficili da trattare (considerati quindi aventi TRD) presentavano tassi più elevati di conversione in BD, rispetto ai pazienti facili da trattare. Questo contribuisce nel dare ulteriore conferma che una scarsa risposta ai trattamenti depressivi in pazienti diagnosticati con MDD è un utile predittore di diatesi bipolare.

Gli autori che hanno espresso perplessità rispetto allo spettro bipolare sottolineano infatti che le loro riserve non significano che il bipolarismo soft non esista o non richieda attenzione. Tuttavia, ritengono che sia necessaria una maggiore precisione nella terminologia che viene utilizzata e nel modo in cui la discussione viene inquadrata.

Allo stato attuale della ricerca, le convalide riguardo alla presenza e alla rilevanza di uno spettro bipolare derivano esclusivamente da:

- Studi epidemiologici;
- Studi che hanno valutato la sensibilità e la specificità dei criteri dello spettro bipolare per predire conversione diagnostica tra MDD e BD;
- Opinione degli esperti.

In definitiva, le prove per uno spettro bipolare più ampio esistono, ma i suoi confini rimangono piuttosto oscuri. La mancanza di consenso su una definizione operativa per lo spettro ha accresciuto la controversia che circonda il costrutto e rende la discussione scientifica, secondo alcuni, speculativa (Walsh et al., 2015).

5.4 Possibili soluzioni

In un articolo del 2014, Ghaemi e colleghi hanno risposto alle critiche presentate in letteratura rispetto allo spettro bipolare.

Partendo da un'utile disamina storica, gli autori rimettono in evidenza il concetto di malattia maniaco-depressiva (MDI), introdotto da Kraepelin (1921). Ghaemi e colleghi ripropongono un'analisi della storia nosografica dei disturbi dell'umore, enfatizzando particolarmente il DSM-III e la divisione del concetto di malattia maniaco-depressiva in disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore.

Questa divisione - originata dall'idea di Leohnard - ha significativamente condizionato la nosologia classica, sia per via della divisione tra bipolarismo e depressione, sia per via dell'unificazione sotto un unico ombrello diagnostico delle varie manifestazioni depressive, aspramente criticata da alcuni ricercatori e priva di effettive convalide sul campo (Regier et al., 2013; Freedman et al., 2013). Nonostante si sia rivelata di grande valore euristico per la ricerca clinica, la distinzione tra bipolarismo e unipolarismo ha lasciato indefinite molte condizioni affettive che si trovano tra i due poli.

Due studi classici, entrambi pubblicati alla fine degli anni '60, sono stati considerati centrali per confermare il lavoro di Leohnard sulla distinzione unipolare/bipolare (Perris, 1966; Angst, 1966). Dopo 30 anni di follow-up, Angst ha fornito dei dati che sostenevano il concetto di spettro bipolare e che non sostenevano il costrutto di disturbo depressivo maggiore così come attualmente formulato (Angst et al., 2003a; Angst et al., 2003b). Nonostante il suo lavoro fosse alla base del concetto di MDD nel 1980, i nosologi del DSM-5 non hanno accettato i risultati del suo follow-up per rivedere il concetto di disturbo depressivo maggiore (APA, 2013). Sembra che quello che molti autori ritengono un errore fondamentale, ovvero la definizione di disturbo depressivo maggiore in modo estremamente ampio ed eterogeneo, non sarà risolto, o almeno non in breve.

Lo spettro bipolare è presentato dai suoi sostenitori come un modo per tornare verso il concetto di malattia maniaco depressiva kraepeliniana, o almeno per riaprire la discussione scientifica in modo da poter rivedere la decisione del 1980 di dividere la MDI in disturbi depressivi e disturbi bipolari e quindi il focus centrato quasi esclusivamente sulla polarità.

Guardando da vicino questa decisione, i disturbi depressivi e i disturbi bipolari sono stati distinti in base ai cinque validatori accettati della diagnosi psichiatrica, introdotti da Robins & Guse nel 1970. È stato infatti affermato che il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore differissero in tutti questi ambiti:

1. Sintomi: in entrambe le condizioni è presente la depressione, in una sola è presente la mania;
2. Storia familiare: i primi studi genetici hanno indicato che se la mania è presente in un paziente, è presente anche nei membri della sua famiglia. Ma se in un paziente è presente solo la depressione, la mania non è presente nei membri della famiglia (Angst, 1966);
3. Decorso: è stato osservato che la depressione ricorrente ha episodi più rari e più lunghi rispetto alla mania ricorrente, e che la mania ricorrente ha episodi più brevi e frequenti. L'età di esordio è più tardiva nella depressione ricorrente, più precoce nella mania ricorrente (Perris, 1966);
4. Risposta al trattamento: la depressione ricorrente risponde bene ai TCA, la mania ricorrente al litio;
5. Marcatori biologici: la depressione ricorrente coinvolge anomalie nella funzione della noradrenalina e possibilmente della serotonina, la mania ricorrente coinvolge anomalie nella funzione della dopamina.

Prima di andare ad analizzare le prove sopra citate, si propone una riflessione sul tipo di depressione qui esaminata. Come documentato nel capitolo 3.2.3, una percentuale importante di pazienti che sperimentano un episodio depressivo - stimata tra il 40 e il 50% - non ricadrà mai più per tutta la vita (Monroe & Harkness, 2011; Eaton et al., 2008). Il confronto presentato dagli autori che hanno supportato la divisione nosologica tra disturbi bipolari e depressivi si basa *esclusivamente* sull'analisi degli stati depressivi *ricorrenti*, come se questi componessero la totalità delle presentazioni depressive all'interno della popolazione.

La letteratura scientifica è oggi concorde nell'affermare che non è così, nonostante la categoria diagnostica nella quale finiscono per ricadere tutti sia quella del disturbo depressivo maggiore (MDD).

Goodwin & Jamison (2007) hanno esaminato la letteratura scientifica e hanno trovato prove in contraddizione con la letteratura classica degli anni '60 e '70, che aveva portato alla dicotomia neo-leonardiana del DSM-III.

1. Sintomi: la reale prevalenza degli episodi con caratteristiche miste, sia su episodi base depressivi che ipomaniacali o maniacali, è stata ben documentata in letteratura e si aggira *almeno* intorno al 20% (Koukoupoulos & Koukoupoulos, 1999; Takeshima & Oka, 2014; Shim et al., 2014).
2. Storia familiare: la depressione è costantemente presente a livello genetico sia nelle famiglie di pazienti bipolari che nelle famiglie di pazienti depressi unipolari (Gershon et al., 1982). Contrariamente a quanto si credeva, la depressione non è presente in famiglie separate da quelle dov'è presente la mania;
3. Decorso: è stato osservato che una percentuale importante di pazienti inizialmente diagnosticati con MDD si convertono in BD-I o BD-II, e che questa conversione diagnostica è accuratamente predetta dai criteri dello spettro bipolare (Ghaemi et al., 2002; Alloy et al., 2012). È stato anche osservato una parte significativa di pazienti diagnosticati con depressione resistente al trattamento (TRD) beneficiava di trattamenti originariamente strutturati per pazienti classicamente bipolari (Fogelson & Kagan, 2020);
4. Risposta al trattamento: il litio ha mostrato efficacia nella depressione ricorrente, oltre che nel disturbo bipolare (Prien et al., 1973). Alcuni stabilizzatori dell'umore come la lamotrigina hanno dato prove di efficacia nel prevenire la depressione, piuttosto che la mania, e la presunta forte efficacia degli antidepressivi per il disturbo depressivo maggiore è stata messa in dubbio con la scoperta di un grande numero di studi con esiti negativi non pubblicati (Turner et al., 2008). In generale, la distinzione semplicistica della risposta al trattamento tra antidepressivi per disturbi dell'umore e stabilizzatori dell'umore/neurolettici per il disturbo bipolare è stata notevolmente indebolita (Cheniaux & Nardi, 2019);
5. Marcatori biologici: Come espresso chiaramente nel capitolo 4.2, nonostante gli sforzi di ricerca, non sono stati individuati marcatori neurali patognomonici di disturbo depressivo piuttosto che di disturbo bipolare.

Duffy & Grof (2001) affermano che gli studi genetici forniscono alcune giustificazioni per includere MDD altamente ricorrente nello spettro bipolare. Questo è coerente con l'evidenza degli studi randomizzati secondo cui il litio è equivalente ai farmaci antidepressivi nel ridurre i tassi di recidiva nella depressione ricorrente (Cipriani et al., 2006).

Inoltre, diverse revisioni precedenti hanno convalidato l'idea diagnostica di spettro bipolare con riferimento alla storia familiare, ai correlati demografici, ai test biologici o psicologici, ai fattori di rischio ambientale, ai sintomi concomitanti, alla risposta al trattamento, alla stabilità diagnostica e al decorso della malattia. Queste revisioni hanno concluso che un concetto ampliato di disturbo bipolare è valido (Akiskal et al., 2000; Craddock et al., 2004; Goodwin & Jamison, 2007).

Nel 2008, la Società Internazionale per i Disturbi Bipolari (ISBD) ha presentato un lavoro effettuato da una task force di esperti che, utilizzando le prove scientifiche disponibili, ha raccomandato di includere una definizione di disturbo dello spettro bipolare nelle future nosologie psichiatriche (Ghaemi et al., 2008). Il DSM-5 sembra non avere neanche preso in considerazione questa idea.

Infine, per quanto riguarda la critica di Healy, che mette in evidenza come l'interesse per il disturbo bipolare e per il suo spettro sia aumentato nell'ultimo ventennio, con la commercializzazione di farmaci stabilizzatori dell'umore, altri autori (come Ghaemi et al., 2014) hanno mostrato scetticismo. La diagnosi di disturbo bipolare come lo intendiamo noi oggi ha poco più di quarant'anni, mentre, quando Kraepelin ha proposto il suo approccio molto ampio di malattia maniaco-depressiva, le aziende farmaceutiche non esistevano neanche. Inoltre, il trattamento più rilevante per il disturbo bipolare, ovvero il litio, è un farmaco generico e poco costoso (Katzow et al., 2003).

5.5 Linee guida

Nonostante la mancanza di convalide con RCT, lo spettro bipolare non può essere ignorato da clinici e ricercatori. Questo mantiene infatti una rilevanza diagnostica derivata da un corpus di ricerche epidemiologiche tutt'altro che esiguo, da studi sulla conversione diagnostica e dall'opinione degli esperti.

In base a quanto è stato esaminato nel presente elaborato, sono fornite di seguito delle linee guida che possono essere utili per la pratica clinica. Vengono proposte anche delle specifiche direzioni che potrebbero essere prese dalla ricerca scientifica al fine di incrementare la nostra conoscenza nel complesso campo della psicopatologia dell'umore.

5.5.1 Pratica clinica

Inizialmente, è utile che i clinici siano in grado di individuare correttamente casi sospetti di disturbi dello spettro bipolare. Un caso *sospetto* di disturbo dello spettro bipolare viene definito dall'occorrenza di almeno un episodio depressivo maggiore e di più di una delle seguenti caratteristiche:

- Una storia familiare di disturbo bipolare in un parente di primo grado;
- Mania o ipomania indotta da antidepressivi;
- Personalità ipertimica/ciclotimica
- Sintomi depressivi “atipici” oppure “misti” (criteri del DSM-5);
- Mancanza di risposta a 3 o più farmaci antidepressivi.

Alcuni principi utili per la gestione clinica di pazienti con sospetto disturbo dello spettro bipolare sono invece i seguenti:

- Il paziente stesso e i familiari/conviventi devono essere psicoeducati sull'identificazione e la delimitazione dei primi sintomi di ipomania;
- I familiari/conviventi dovrebbero essere interrogati dal clinico per ottenere una storia più precisa di eventuali sintomi affettivi, in particolare rispetto a possibili sintomi ipomaniacali;

- In caso di passaggio da sintomi depressivi a sintomi ipomaniacali/maniacali la dose di antidepressivi deve essere temporaneamente ridotta o interrotta e deve essere valutato l'inserimento di una terapia con stabilizzatore dell'umore;
- È appropriato valutare la presenza di sintomi ipomaniacali attraverso strumenti testistici²;
- È necessario porre particolare attenzione alla presenza di agitazione psicomotoria, specialmente se sono presenti anche idee suicidarie. È fondamentale che l'ideazione suicidaria del paziente venga correttamente indagata, a maggior ragione se viene individuata la presenza di stati misti (anche riferita al passato);
- A proposito della psicoeducazione, i pazienti devono essere informati in particolar modo sull'importanza di un corretto ciclo sonno-veglia, poiché la privazione di sonno può far precipitare la mania/ipomania in individui predisposti.

Infine, la formulazione diagnostica in genere viene completata durante le sessioni iniziali e spesso non viene modificata nel corso del trattamento (DeRubeis & Strunk, 2017). Questa inerzia diagnostica rinforza la difficoltà di valutazione dei disturbi dello spettro bipolare visto il loro andamento fondamentalmente longitudinale. Revisioni della pianificazione e valutazioni intermedie (come controlli dell'umore e dell'energia) possono fornire un concreto aiuto al clinico nel corretto inquadramento del paziente.

² All'interno dell'elaborato, per motivi di spazio, non sono stati trattati gli strumenti per un'individuazione sensibile e specifica dei sintomi ipomaniacali. Questi includono scale di valutazione autogestite oppure gestite dal clinico (Bowden et al., 2007), il questionario sui disturbi dell'umore (Hirshfeld et al., 2000), la valutazione dello screening della polarità depressiva (Solomon et al., 2006), l'elenco di controllo dell'ipomania (Angst et al., 2005) e la scala diagnostica dello spettro bipolare (Ghaemi et al., 2005). Le presenti scale di valutazione hanno caratteristiche variabili, ma la maggior parte di loro include elementi associati ai disturbi bipolari, come la ricorrenza di episodi dell'umore, l'età di esordio precoce, i sintomi psicotici e la storia familiare positiva per disturbo bipolare.

5.5.2 Ricerca

Direzioni per la ricerca futura per rendere la diagnosi dei disturbi dell'umore più clinicamente puntuale sono suggerite da molte delle criticità analizzate nel presente elaborato.

Da un punto di vista neuropsicologico, la ricerca potrebbe concentrarsi su quei marcatori che per adesso hanno dato i migliori risultati in termini di differenziazione tra disturbi bipolari I e II e disturbo depressivo maggiore, ovvero: i deficit di memoria verbale e l'attivazione limbica di fronte a stimoli positivi. Di seguito, i pazienti diagnosticati con MDD che però rientrano nello spettro bipolare secondo i criteri di Ghaemi e colleghi (2002), potrebbero essere valutati a proposito di queste due caratteristiche. Lo scopo dovrebbe essere quello di tentare di comprendere se questi pazienti appartenenti allo spettro abbiano profili neuropsicologici accomunabili ai pazienti con BD-I e BD-II e differenti da quelli di pazienti con MDD. In caso positivo, sarebbe giustificato un trattamento sia psicoterapico che farmacologico appropriato per pazienti classicamente bipolari.

Per quanto riguarda i pazienti con depressione unipolare, questi hanno una significativa variabilità di presentazione, sia da un punto di vista clinico che di indicatori biologici. La ricerca può approfondire e categorizzare in modo più accurato questa eterogeneità clinica. Gli studi potrebbero quindi inizialmente concentrarsi sulla depressione melanconica, che ha dimostrato una sua validità diagnostica sia in base ai marker neuropsicologici che in base alle caratteristiche cliniche.

L'evidenza suggerisce che i fattori che predicano l'insorgenza iniziale di un disturbo potrebbero non essere gli stessi che ne predicano il successivo decorso. Approcci che tentano di comprendere il rischio per i disturbi dell'umore in funzione della storia personale e della storia degli episodi dell'umore si dimostreranno utili a questo proposito. Per quanto complesso, l'approccio fondato sull'osservazione longitudinale dei pazienti (studi di coorte e studi prospettici) è di importanza imprescindibile in psicopatologia dell'umore, data la rilevanza della ricorrenza/ciclicità nella definizione dei sottotipi affettivi.

Un ultimo filone che la ricerca potrebbe indagare è quello relativo alla ricorrenza. Come evidenziato nel capitolo 3.2.3, una parte sostanziale di coloro che hanno un episodio depressivo maggiore non ricadrà mai per tutta la vita. La strutturazione di trattamento (sia farmacologico che psicoterapico) per questi pazienti non può e non deve essere

accomunata a quella relativa ai pazienti con episodi dell'umore ricorrenti depressivi, ipomaniacali o maniacali che siano.

Purtroppo, ad ora, solo il passaggio del tempo può individuare correttamente il decorso longitudinale di malattia. Se la ricerca riuscisse a individuare delle caratteristiche differenziali in grado di predire chi - tra i pazienti che sviluppano un primo episodio depressivo maggiore - ricadrà, e chi no, i clinici potrebbero usufruirne per un'impostazione di piano terapeutico corretta sin dall'inizio.

CONCLUSIONE

L'interesse centrale del presente elaborato, ovvero il concetto di diagnosi, è indissolubilmente legato alle sue implicazioni nella pratica clinica. La diagnosi è infatti il mezzo per eccellenza che permette di ipotizzare, mettere in atto e, auspicabilmente, valutare qualsiasi tipologia di intervento.

Spesso il dibattito sulla diagnosi tende a prendere una piega troppo onnicomprensiva; la questione diviene aspecifica e ideologica, poiché nei manuali diagnostici sono contenute aree psicopatologiche molto diverse tra di loro. In realtà, i disturbi mentali non rappresentano un'unica entità; vi sono quadri in cui la diagnosi, nel tempo, si è sempre più definita, e altri che sono destinati a lasciare tracce relative come diagnosi a sé stanti.

Per quanto riguarda i disturbi dell'umore, tra coloro che cercano aiuto sono in molti a non ottenere una guarigione completa e sostenuta. L'inadeguatezza dei fenotipi del disturbo è una delle ragioni dei lenti progressi nel determinare la completa remissione degli individui che ne soffrono.

Per questo motivo, l'esplorazione dei modelli a spettro è importante. L'affidabile caratterizzazione e validazione degli stati subsindromici assimilabili alla malattia bipolare può migliorare la ricerca sui marcatori genetici, oltre a fornire un approccio per identificare gli individui a rischio per lo sviluppo di un disturbo bipolare classicamente concepito. A questo proposito, dati prospettici e retrospettivi indicano chiaramente che una parte significativa degli individui con condizioni sotto-soglia fenomenologicamente correlate alla malattia bipolare finirà per sviluppare la sindrome completa in un secondo momento.

La nostra comprensione dei disturbi bipolari si sta approfondendo, e sembra proprio che ci stia riportando verso la definizione originale di malattia maniaco-depressiva di Kraepelin. Malgrado ciò, fino a quando non svilupperemo marcatori biologici patognomonici per i disturbi affettivi, dovremo convivere con l'ambiguità che la natura ci ha presentato.

Bibliografia

- Agius, M., & Tavormina, G. (2009). The Bipolar Spectrum; Do we Need a Single Algorithm for Affective Disorders? *European Psychiatry*, 24(S1), 1.
- Akiskal, H.S., Mallya, G. (1987) Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*, 23(1):68–73.
- Akiskal, H. S., Maser, J. D., & Zeller, P. (1995). Switching From “Unipolar” to Bipolar II. *Archives of General Psychiatry*, 52(2), 114.
- Akiskal, H. S. (1996). The Prevalent Clinical Spectrum of Bipolar Disorders: Beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 4S-14S.
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 517–534.
- Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Möller, H., & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. [Suppl. 1]. *Journal of Affective Disorders*, 59, S5–S30.
- Akiskal, H. S. (2002). The bipolar spectrum—the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Current Psychiatry Reports*, 4(1), 1–3.
- Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005a). Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders*, 84(2–3), 209–217.
- Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005b). Psychopathologic Correlates of Suicidal Ideation in Major Depressive Outpatients: Is It All Due to Unrecognized (Bipolar) Depressive Mixed States? *Psychopathology*, 38(5), 273–280.
- Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., & Rihmer, Z. (2005). Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders*, 85(3), 245–258.
- Akiskal, K.K., Savino, M., and Akiskal, H.S. (2005). Temperament profiles in physicians, lawyers, managers, industrialists, architects, journalists, and artists: A study in psychiatric outpatients. *J Affect Disord*, 85, 201–206.
- Alloy, L. B., Urošević, S., Abramson, L. Y., Jager-Hyman, S., Nusslock, R., Whitehouse, W. G., & Hogan, M. (2012). Progression along the bipolar spectrum: A longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(1), 16–27.

- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. text revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- Andreasen, N. C., & Winokur, G. (1979). Newer Experimental Methods for Classifying Depression. *Archives of General Psychiatry*, 36(4), 447.
- Angst, J. (1966). On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic, and clinical study. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr*, 112, 1–118.
- Angst, J., Angst, K., Baruffol, I. e Meinherz-Surbeck, R. (1992). ECT-induced and drug-induced hypomania. *Terapia convulsiva*, 8 (3), 179–185.
- Angst, J. (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 50, 143–151.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003a). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73(1–2), 133–146.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003b). Diagnostic issues in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 43–50.
- Angst, J., Gerber-Werder, R., Zuberböhler, H. U., & Gamma, A. (2004). Is bipolar I disorder heterogeneous? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2), 82–91.

- Angst, J., and Cassano, G. (2005). The mood spectrum: Improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 7 (Suppl 4), 4–12.
- Angst, J., Adolfsson, R., Benazzi, F., Gamma, A., Hantouche, E., Meyer, T., Skeppar, P., Vieta, E., & Scott, J. (2005). The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 88(2), 217–233.
- Angst, J. (2007). The bipolar spectrum. *British Journal of Psychiatry*, 190(3), 189–191.
- Angst, J., Cui, L., Swendsen, J., Rothen, S., Cravchik, A., Kessler, R. C., & Merikangas, K. R. (2010). Major Depressive Disorder With Subthreshold Bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 167(10), 1194–1201.
- Angst, J., Azorin, J. M., & Bowden, C. L. (2011). Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients With a Major Depressive Episode. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 791.
- Angst, J., Merikangas, K. R., Cui, L., van Meter, A., Ajdacic-Gross, V., & Rössler, W. (2018). Bipolar spectrum in major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 741–748.
- Armitage, R. (2007). Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(s433), 104–115.
- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eyers, K., & Milic, M. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29(1), 73–85.
- Baastrup, P., Poulsen, J., Schou, M., Thomsen, K., & Amdisen, A. (1970). Prophylactic Lithium: Double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *The Lancet*, 296(7668), 326–330.
- Baethge, C., Salvatore, P., Baldessarini, R., J. (2003) Cyclothymia, a circular mood disorder. *Harvard Psychiatry*, 11(2):78–90
- Baethge, C., Baldessarini, R. J., Freudenthal, K., Streeruwitz, A., Bauer, M., & Bschor, T. (2005). Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 7(2), 136–145.
- Balázs, J., Benazzi, F., Rihmer, Z., Rihmer, A., Akiskal, K., & Akiskal, H. (2006). The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: Implications for suicide prevention. *Journal of Affective Disorders*, 91(2–3), 133–138.

- Baldessarini, R. J. (2000). A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disorders*, 2(1), 3–7.
- Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., & Pilhatsch, M. (2014). Role of Lithium Augmentation in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*, 28(4), 331–342.
- Bebko, G., Bertocci, M., Chase, H., Dwojak, A., Bonar, L., Almeida, J., Perlman, S. B., Versace, A., Schirda, C., Travis, M., Gill, M. K., Demeter, C., Diwadkar, V., Sunshine, J., Holland, S., Kowatch, R., Birmaher, B., Axelson, D., Horwitz, S., . . . Phillips, M. L. (2015). Decreased amygdala–insula resting state connectivity in behaviorally and emotionally dysregulated youth. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231(1), 77–86.
- Benazzi, F. (2000). Depressive mixed states: unipolar and bipolar II. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(5), 249–253.
- Benazzi, F. (2002). Depressive mixed state frequency: Age/gender effects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56(5), 537–543.
- Benazzi, F. (2003). Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *Journal of Affective Disorders*, 75(2), 191–195.
- Benazzi, F., Koukopoulos, A., & Akiskal, H. (2004). Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry*, 19(2), 85–90.
- Benazzi, F., & Akiskal, H. (2005). Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*, 84(2–3), 197–207.
- Berlim, M. T., Pargendler, J., Caldieraro, M. A., Almeida, E. A., Fleck, M. P. A., & Joiner, T. E. (2004). Quality of Life in Unipolar and Bipolar Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 192(11), 792–795.
- Bernadt, M. W., & Murray, R. M. (1986). Psychiatric Disorder, Drinking and Alcoholism: *British Journal of Psychiatry*, 148(4), 393–400.
- Berrettini, W. H. (2000). Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biological Psychiatry*, 48(6), 531–538.
- Bipolar Disorder and schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2018). Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 173, 1705–1715

- Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2015). Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *51*, 164–175.
- Bo, Q., Tian, L., Li, F., Mao, Z., Wang, Z., Ma, X., & Wang, C. (2019). Quality of life in euthymic patients with unipolar major depressive disorder and bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *Volume 15*, 1649–1657.
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 125–134.
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, *3*(2), 88–94.
- Bowden, C. L. (2005). A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 117–125.
- Bowden, C. L., Singh, V., Thompson, P., Gonzalez, J. M., Katz, M. M., Dahl, M., Prihoda, T. J., & Chang, X. (2007). Development of the Bipolar Inventory of Symptoms Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(3), 189–194.
- Brunoni, A. R., Supasitthumrong, T., Teixeira, A. L., Vieira, E. L., Gattaz, W. F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Lafer, B., Berk, M., Carvalho, A. F., & Maes, M. (2020). Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *262*, 8–15.
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*, *27*(8), 959–985.
- Calabrese, J. R., Shelton, M. D., Bowden, C., Rapport, C., Suppes, D. J., Shirtley, T., Kimmel, E. R., & Caban, S. E. (2001). Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin. Psychiatry*, *62*, 34–41.
- Cardoso, B. M., Kauer Sant’Anna, M., Dias, V. V., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., & Kapczinski, F. (2008). The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*, *42*(6), 451–457.
- Carroll, B. J. (1981). A Specific Laboratory Test for the Diagnosis of Melancholia. *Archives of General Psychiatry*, *38*(1), 15.
- Carroll, B. J. (1982). The Dexamethasone Suppression Test for Melancholia. *British Journal of Psychiatry*, *140*(3), 292–304.

- Carroll, B. J. (1983). Neurobiologic Dimensions of Depression and Mania. *The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches*, 163–186.
- Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2017). *The Treatment of Bipolar Disorder: Integrative Clinical Strategies and Future Directions* (1st ed.). OUP Oxford.
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58–66.
- Caseras, X., Murphy, K., Lawrence, N. S., Fuentes–Claramonte, P., Watts, J., Jones, D. K., & Phillips, M. L. (2015). Emotion regulation deficits in euthymic bipolar I versus bipolar II disorder: a functional and diffusion–tensor imaging study. *Bipolar Disorders*, 17(5), 461–470.
- Cassano, G. B., Dell’Osso, L., Frank, E., Miniati, M., Fagiolini, A., Shear, K., Pini, S., & Maser, J. (1999). The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *Journal of Affective Disorders*, 54(3), 319–328.
- Cassano, G. B., Frank, E., Miniati, M., Rucci, P., Fagiolini, A., Pini, S., Shear, M., & Maser, J. D. (2002). Conceptual underpinnings and empirical support for the mood spectrum. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(4), 699–712.
- Cassano, G. B., Rucci, P., Frank, E., Fagiolini, A., Dell’Osso, L., Shear, M. K., & Kupfer, D. J. (2004). The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorder: Arguments for a Unitary Approach. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1264–1269.
- Cassidy, W. L. (1957). Clinical observations in manic-depressive disease. *Journal of the American Medical Association*, 164(14), 1535.
- Cavanagh, J. T., Carlson, A. J., Sharpe, M., & Lawrie, S. M. (2003). Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychological Medicine*, 33(3), 395–405.
- Cerullo, M. A., & Strakowski, S. M. (2007). The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 2(1).
- Chadick, J. Z., & Gazzaley, A. (2011). Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. *Nature Neuroscience*, 14(7), 830–832.
- Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(1), 1–15.
- Chengappa, K. R., Levine, J., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2000). Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disorders*, 2(3), 191–195.

- Cheniaux, E., & Nardi, A. E. (2019). Evaluating the efficacy and safety of antidepressants in patients with bipolar disorder. *Expert Opinion on Drug Safety, 18*(10), 893–913.
- Cipriani, A., Smith, K. A., Burgess, S. S., Carney, S. M., Goodwin, G., & Geddes, J. (2006). Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Colom, F., Vieta, E., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Goikolea, J. M., & Gastó, C. (2003). Psychoeducation Efficacy in Bipolar Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry, 64*(9), 1101–1105.
- Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., & Endicott, J. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *American Journal of Psychiatry, 150*(5), 720–727.
- Coryell, W., Leon, A., & Winokur, G. (1996). Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry, 153*(4), 483–489.
- Craddock, N., Jones, I., Kirov, G., & Jones, L. (2004). The Bipolar Affective Disorder Dimension Scale (BADDIS) – a dimensional scale for rating lifetime psychopathology in Bipolar spectrum disorders. *BMC Psychiatry, 4*(1).
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet, 381*(9878), 1654–1662.
- de Fruyt, J., & Demyttenaere, K. (2007). Bipolar (Spectrum) Disorder and Mood Stabilization: Standing at the Crossroads? *Psychotherapy and Psychosomatics, 76*(2), 77–88.
- Da Silva, I. R. F., & Frontera, J. A. (2015). Worldwide Barriers to Organ Donation. *JAMA Neurology, 72*(1), 112.
- Delvecchio, G., Fossati, P., Boyer, P., Brambilla, P., Falkai, P., Gruber, O., Hietala, J., Lawrie, S. M., Martinot, J. L., McIntosh, A. M., Meisenzahl, E., & Frangou, S. (2012). Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *European Neuropsychopharmacology, 22*(2), 100–113.
- Dennehy, E. B., Marangell, L. B., Allen, M. H., Chessick, C., Wisniewski, S. R., & Thase, M. E. (2011). Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Journal of Affective Disorders, 133*(3), 423–427.

- DeRubeis, R. J., & Strunk, D. R. (2017). *The Oxford Handbook of Mood Disorders (Oxford Library of Psychology)*. Oxford University Press.
- Dickstein, D. P., Axelson, D., Weissman, A. B., Yen, S., Hunt, J. I., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Liao, F., Gill, M. K., Hower, H., Frazier, T. W., Diler, R. S., Youngstrom, E. A., Fristad, M. A., Arnold, L. E., Findling, R. L., Horwitz, S. M., Kowatch, R. A., Ryan, N. D., . . . Keller, M. B. (2015). Cognitive flexibility and performance in children and adolescents with threshold and sub-threshold bipolar disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(6), 625–638.
- Dietz, P. M., Williams, S. B., Callaghan, W. M., Bachman, D. J., Whitlock, E. P., & Hornbrook, M. C. (2007). Clinically Identified Maternal Depression Before, During, and After Pregnancies Ending in Live Births. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1515–1520.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11073–11078.
- Dreyfus, G. L. & Wells, F. L., & (1907). Die Melancholie; ein Zustandsbild des Manisch-Depressiven Irreseins. *The Journal of Philosophy, Psychology and Scientific Methods*, 4(25), 692.
- Duffy, A., & Grof, P. (2001). Psychiatric diagnoses in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 3(6), 270–275.
- Duffy, A., Alda, M., Kutcher, S., Cavazzoni, P., Robertson, C., Grof, E., & Grof, P. (2002). A Prospective Study of the Offspring of Bipolar Parents Responsive and Nonresponsive to Lithium Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(12), 1171–1178.
- Dumlu, K., Orhon, Z., ÖZerdem, A., Tural, M., Ulaş, H., & Tunca, Z. (2011). Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis based evidence. *Journal of Affective Disorders*, 134(1–3), 91–101.
- Dunner, D.L., Gershon, E.S., Goodwin, F.K. (1970). Heritable factors in the severity of affective illness. *Sci. Proc. Am. Psychiatr. Assoc.* 123, 187–188.
- Dunner, D. L., & Fieve, R. R. (1974). Clinical Factors in Lithium Carbonate Prophylaxis Failure. *Archives of General Psychiatry*, 30(2), 229.
- Dunner, D. L., & Tay, L. K. (1993). Diagnostic reliability of the history of hypomania in bipolar II patients and patients with major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 34(5), 303–307.

- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B. H., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(5), 513.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., Biggs, M. M., Zisook, S., Leuchter, A., Howland, R., Warden, D., & Trivedi, M. H. (2008). Difference in Treatment Outcome in Outpatients With Anxious Versus Nonanxious Depression: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *165*(3), 342–351.
- Faedda, G. L., Marangoni, C., & Reginaldi, D. (2015). Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos'criteria. *Journal of Affective Disorders*, *176*, 18–23.
- Feighner, J. P. (1972). Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry*, *26*(1), 57.
- Fernandes, B. S., Gama, C. S., Kauer-Sant'Anna, M., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P., & Kapczinski, F. (2009). Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(15), 1200–1204.
- Fernández-Corcuera, P., Salvador, R., Monté, G. C., Salvador Sarró, S., Goikolea, J. M., Amann, B., Moro, N., Sans-Sansa, B., Ortiz-Gil, J., Vieta, E., Maristany, T., McKenna, P. J., & Pomarol-Clotet, E. (2013). Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *Journal of Affective Disorders*, *148*(2–3), 170–178.
- Fogelson, D. L., & Kagan, B. L. (2020). Bipolar spectrum disorder masquerading as treatment resistant unipolar depression. *CNS Spectrums*, *27*(1), 4–6.
- Forty, L., Smith, D., Jones, L., Jones, I., Caesar, S., Cooper, C., Fraser, C., Gordon-Smith, K., Hyde, S., Farmer, A., McGuffin, P., & Craddock, N. (2008). Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *British Journal of Psychiatry*, *192*(5), 388–389.
- Fountoulakis, K. N. (2010a). An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(1), 19–24.
- Fountoulakis, K. N. (2010b). The emerging modern face of mood disorders: a didactic editorial with a detailed presentation of data and definitions. *Annals of General Psychiatry*, *9*(1).

- Frances, A. (2014). *Saving Normal: An Insider's Revolt against Out-of-Control Psychiatric Diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the Medicalization of Ordinary Life* (Reprint ed.). William Morrow Paperbacks.
- Frank, E., & Thase, M. (1999). Natural History and Preventative Treatment of Recurrent Mood Disorders. *Annual Review of Medicine*, 50(1), 453–468.
- Friedrich, M. (2017). Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*, 317(15), 1517.
- Freedman, R., Lewis, D. A., Michels, R., Pine, D. S., Schultz, S. K., Tamminga, C. A., Gabbard, G. O., Gau, S. S. F., Javitt, D. C., Oquendo, M. A., Shrout, P. E., Vieta, E., & Yager, J. (2013). The Initial Field Trials of DSM-5: New Blooms and Old Thorns. *American Journal of Psychiatry*, 170(1), 1–5.
- Galvão, F., Sportiche, S., Lambert, J., Amiez, M., Musa, C., Nieto, I., Dubertret, C., & Lepine, J. P. (2013). Clinical differences between unipolar and bipolar depression: Interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). *Comprehensive Psychiatry*, 54(6), 605–610.
- Ganzola, R., & Duchesne, S. (2017). Voxel-based morphometry meta-analysis of gray and white matter finds significant areas of differences in bipolar patients from healthy controls. *Bipolar Disorders*, 19(2), 74–83.
- Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439–1445.
- Ghaemi, S. N., Stoll, A. L., Pope, H. G. (1995). Lack of Insight in Bipolar Disorder The Acute Manic Episode. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183(7), 464–467.
- Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., M. Chiou, A., Pandurangi, A. K., & Goodwin, F. K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*, 52(1–3), 135–144.
- Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (2000). Diagnosing Bipolar Disorder and the Effect of Antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(10), 804–808.
- Ghaemi, S. N., Ko, J. Y., & Goodwin, F. K. (2001). The Bipolar Spectrum and the Antidepressant View of the World. *Journal of Psychiatric Practice*, 7(5), 287–297.
- Ghaemi, S. N., Ko, J. Y., & Goodwin, F. K. (2002). “Cade’s Disease” and Beyond: Misdiagnosis, Antidepressant Use, and a Proposed Definition for Bipolar Spectrum Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(2), 125–134.

- Ghaemi, S. N., Rosenquist, K. J., Ko, J. Y., Baldassano, C. F., Kontos, N. J., & Baldessarini, R. J. (2004). Antidepressant Treatment in Bipolar Versus Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 163–165.
- Ghaemi, S. N., Miller, C. J., Berv, D. A., Klugman, J., Rosenquist, K. J., & Pies, R. W. (2005). Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 273–277.
- Ghaemi, S. N., Bauer, M., Cassidy, F., Malhi, G. S., Mitchell, P., Phelps, J., Vieta, E., & Youngstrom, E. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disorders*, *10*(1p2), 117–128.
- Ghaemi, S. (2014). DSM-5 and the miracle that never happens. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(6), 410–412.
- Gershon, E. S., & Guroff, J. J. (1984). Information from relatives. Diagnosis of affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, *41*(2), 173.
- Gershon, E. S. (2000). Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. *Biological Psychiatry*, *47*(3), 240–244.
- Gitlin, M. J. (2019). Antidepressants in Bipolar Depression: An Enduring Controversy. *FOCUS*, *17*(3), 278–283.
- Goes, F. S., Sadler, B., Toolan, J., Zamoiski, R. D., Mondimore, F. M., MacKinnon, D. F., Schweizer, B., Raymond DePaulo, J., & Potash, J. B. (2007). Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disorders*, *9*(8), 901–906.
- Goldberg, J. F., & McElroy, S. L. (2007). Bipolar Mixed Episodes: Characteristics and Comorbidities. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(10), e25.
- Goldberg, J. F., Garno, J. L., Callahan, A. M., Kearns, D. L., Kerner, B., & Ackerman, S. H. (2008). Overdiagnosis of Bipolar Disorder Among Substance Use Disorder Inpatients With Mood Instability. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(11), 1751–1757.
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd Edition* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Goya-Maldonado, R., Brodmann, K., Keil, M., Trost, S., Dechent, P., & Gruber, O. (2015). Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Human Brain Mapping*, *37*(2), 808–818.

- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561–1572.
- Groenewold, N. A., Opmeer, E. M., de Jonge, P., Aleman, A., & Costafreda, S. G. (2013). Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: Evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 152–163.
- Hafeman, D., Bebko, G., Bertocci, M. A., Fournier, J. C., Chase, H. W., Bonar, L., Perlman, S. B., Travis, M., Gill, M. K., Diwadkar, V. A., Sunshine, J. L., Holland, S. K., Kowatch, R. A., Birmaher, B., Axelson, D., Horwitz, S. M., Arnold, L. E., Fristad, M. A., Frazier, T. W., . . . Phillips, M. L. (2017). Amygdala-prefrontal cortical functional connectivity during implicit emotion processing differentiates youth with bipolar spectrum from youth with externalizing disorders. *Journal of Affective Disorders*, 208, 94–100.
- Han, K. M., de Berardis, D., Fornaro, M., & Kim, Y. K. (2019). Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 91, 20–27.
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Lancrenon, S., Allilaire, J. F., Sechter, D., Azorin, J. M., Bourgeois, M., Fraud, J. P., & Châtenet-Duchêne, L. (1998). Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *Journal of Affective Disorders*, 50(2–3), 163–173.
- Hatano, K., Terao, T., Hirakawa, H., Kohno, K., Mizokami, Y., & Ishii, N. (2017). Cyclothymic temperament and glucose metabolism in the right superior parietal lobule. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 270, 76–79.
- Hautgen, T., Akiskal, H., (2006) French antecedents of “contemporary” concepts in the American Psychiatric Association’s classification of bipolar (mood) disorders. *J Affect Disord*, 96 (3):149–163
- Healy, D. (2011). *Mania: A Short History of Bipolar Disorder (Johns Hopkins Biographies of Disease)* (1st ed.). Johns Hopkins University Press.
- Hecker, E., [(1898) 2003] *Cyclothymia, a circular mood disorder*. *Hist Psychiatry*, 14(55 Pt 3):377–399. English translation by Baethge, C., Baldessarini, R.J.
- Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E., Lewis, L., McElroy, S. L., Post, R. M., Rappaport, D. J., Russell, J. M., Sachs, G. S., & Zajecka, J. (2000). Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1873–1875.

- Hirschfeld, R. M. A., Calabrese, J. R., Weissman, M. M., Reed, M., Davies, M. A., Frye, M. A., Keck, P. E., Lewis, L., McElroy, S. L., McNulty, J. P., & Wagner, K. D. (2003). Screening for Bipolar Disorder in the Community. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(1), 53–59.
- Hirschfeld, R. M. A., Cass, A. R., Holt, D. C. L., & Carlson, C. A. (2005). Screening for Bipolar Disorder in Patients Treated for Depression in a Family Medicine Clinic. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, *18*(4), 233–239.
- Holma, K. M., Haukka, J., Suominen, K., Valtonen, H. M., Mantere, O., Melartin, T. K., Sokero, T. P., Oquendo, M. A., & Isometsä, E. T. (2014). Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, *16*(6), 652–661.
- Isometsä, E. (2014). Suicidal Behaviour in Mood Disorders—Who, When, and Why? *The Canadian Journal of Psychiatry*, *59*(3), 120–130.
- Jackson, S. W. (1986). *Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times*. Yale University Press.
- Jamison, K. R. (2000). Suicide and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(9), 47–51.
- Jankowski, K. S., & Dmitrzak-Weglarz, M. (2017). ARNTL, CLOCK and PER3 polymorphisms – links with chronotype and affective dimensions. *Chronobiology International*, *34*(8), 1105–1113.
- Jaspers, K. [1913 (2000)]. *Psicopatologia generale*. Il Pensiero Scientifico Editore.
- Johnson, J., Horwath, E., & Weissman, M. M. (1991). The Validity of Major Depression With Psychotic Features Based on a Community Study. *Archives of General Psychiatry*, *48*(12), 1075.
- Joiner, T. E., Vohs, K. D., Rudd, M. D., Schmidt, N. B., & Pettit, J. W. (2003). Problem-Solving and Cognitive Scars in Mood and Anxiety Disorders: the Sting of Mania. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *22*(2), 192–212.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *59*(6), 530.

- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C., & Keller, M. B. (2003). A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(3), 261.
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*, *73*(1–2), 123–131.
- Kanske, P., Heissler, J., Schönfelder, S., Forneck, J., & Wessa, M. (2013). Neural Correlates of Emotional Distractibility in Bipolar Disorder Patients, Unaffected Relatives, and Individuals With Hypomanic Personality. *American Journal of Psychiatry*, *170*(12), 1487–1496.
- Karanti, A., Kardell, M., Joas, E., Runeson, B., Pålsson, E., & Landén, M. (2019). Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar Disorders*, *22*(4), 392–400.
- Katzow, J. J., Hsu, D. J., & Nassir Ghaemi, S. (2003). The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disorders*, *5*(6), 436–442.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the “Kindling” Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, *157*(8), 1243–1251.
- Kendler, K. S., Muñoz, R. A., & Murphy, G. (2010). The Development of the Feighner Criteria: A Historical Perspective. *American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 134–142.
- Kendell, R. E. (1976). The Classification of Depressions: A Review of Contemporary Confusion. *British Journal of Psychiatry*, *129*(1), 15–28.
- Klerman, G. L. (1981). The spectrum of mania. *Comprehensive Psychiatry*, *22*(1), 11–20.
- Kochman, F., Hantouche, E., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., & Akiskal, H. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *85*(1–2), 181–189.
- Kukopulos, A., Reginaldi, D., Laddomada, P., Floris, G., Serra, G. and Tondo, L. (1980). Course of the manic-depressive cycle and changes caused by the treatments. *Pharmacopsychiatry*, *13* (04), 156-167.
- Koukopoulos, A., & Tundo, A. (1992). A mixed depressive syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, *15*, 626A-627A.

- Koukopoulos, A., & Koukopoulos, A. (1999). Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 547–564.
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Manfredi, G., Pacchiarotti, I., & Girardi, P. (2007). Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(s433), 50–57.
- Koukopoulos, A., Sani, G., & Ghaemi, S. N. (2013). Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *British Journal of Psychiatry*, 203(1), 3–5.
- Kraepelin, E. [(1903) 2018]. *Clinical Psychiatry*. Franklin Classics.
- Kraepelin E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh, UK: Livingstone
- Kuiper, S., Curran, G., & Malhi, G. S. (2012). Why is soft bipolar disorder so hard to define? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(11), 1019–1025.
- Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379(9820), 1045–1055.
- Kupka, R. W., Altshuler, L. L., Nolen, W. A., Suppes, T., Luckenbaugh, D. A., Leverich, G. S., Frye, M. A., Keck, P. E., McElroy, S. L., Grunze, H., & Post, R. M. (2007). Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, 9(5), 531–535.
- Lawlor, C. (2012). *From Melancholia to Prozac: A History of Depression* (Illustrated ed.). Oxford University Press.
- Levy, B., Medina, A. M., & Weiss, R. D. (2013). Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: A comparative longitudinal study. *Comprehensive Psychiatry*, 54(6), 618–626.
- Li, C. T., Bai, Y. M., Huang, Y. L., Chen, Y. S., Chen, T. J., Cheng, J. Y., & Su, T. P. (2012). Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 200(1), 45–51.
- Lin, K., Xu, G., Lu, W., Ouyang, H., Dang, Y., Guo, Y., So, K. F., & Lee, T. M. (2014). Neuropsychological performance of patients with soft bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*, 17(2), 194–204.
- Lois, G., Linke, J., & Wessa, M. (2014). Altered Functional Connectivity between Emotional and Cognitive Resting State Networks in Euthymic Bipolar I Disorder Patients. *PLoS ONE*, 9(10), e107829.

- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, *373*(9659), 234–239.
- Lyche, P., Jonassen, R., Stiles, T. C., Ulleberg, P., & Landro, N. I. (2010). Attentional Functions in Major Depressive Disorders With and Without Comorbid Anxiety. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *26*(1), 38–47.
- MacQueen, GM, Young, LT, Galway, TM and Joffe, RT (2001). Performing the backward masking task in stable and euthymic outpatients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *31* (7), 1269-1277.
- Maes, M., & Carvalho, A. F. (2018). The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Depression and Bipolar Disorder. *Molecular Neurobiology*, *55*(12), 8885–8903.
- Malhi, G. S. (2013). Diagnosis of bipolar disorder: who is in a mixed state? *The Lancet*, *381*(9878), 1599–1600.
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R., & Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *49*(12), 1087–1206.
- Marangell, L. B., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Wisniewski, S. R., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Oquendo, M. A., Frank, E., Perlis, R. H., Martinez, J. M., Fagiolini, A., Otto, M. W., Chessick, C. A., Zboyan, H. A., Miyahara, S., Sachs, G., & Thase, M. E. (2006). Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disorders*, *8*(5p2), 566–575.
- Marcos, T., Salamero, M., Gutiérrez, F., Catalán, R., Gasto, C., & Lázaro, L. (1994). Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*, *32*(2), 133–137.
- Maremmani, I., Akiskal, H., Signoretta, S., Liguori, A., Perugi, G., & Cloninger, R. (2005). The relationship of Kraepelian affective temperaments (as measured by TEMPS-I) to the tridimensional personality questionnaire (TPQ). *Journal of Affective Disorders*, *85*(1–2), 17–27.
- Maris, R. W., Berman, A. L., & Silverman, M. M. (2000). *Comprehensive Textbook of Suicidology*. Guilford,
- Martino, D. J., Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., & Parker, G. (2019). Melancholia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *207*(9), 792–798.

- Marneros, A., & Angst, J. (2007). *Bipolar Disorders: 100 Years after Manic-Depressive Insanity* (2000th ed.). Springer.
- Mayes, S., Baweja, R., Hameed, U., & Waxmonsky, J. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 12*, 2115–2124.
- McIntyre, R. S., Nguyen, H. T., & Lourenco, M. T. (2008). Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Developments in Bipolar Disorder, 10*(2), 203–213.
- Michel, B. (2020). History of depression through the ages. *Archives of Depression and Anxiety, 6*(1), 010–018. <https://doi.org/10.17352/2455-5460.000045>
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of bipolar disorder and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 234*, 148–155.
- Mitchell, P. B. (2001). The Clinical Features of Bipolar Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry, 62*(3), 212–216.
- Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorders, 10*(1p2), 144–152.
- Mitchell, P. B., Frankland, A., Hadzi-Pavlovic, D., Roberts, G., Corry, J., Wright, A., Loo, C. K., & Breakspear, M. (2011). Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *British Journal of Psychiatry, 199*(4), 303–309.
- Mitchell, P. B. (2012). Bipolar Disorder: The Shift to Overdiagnosis. *The Canadian Journal of Psychiatry, 57*(11), 659–665.
- Mondimore, F. M. (2005). Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry, 17*(1), 49–52.
- Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2011). Recurrence in major depression: A conceptual analysis. *Psychological Review, 118*(4), 655–674.
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biological Psychiatry, 74*(1), 15–25.

- Musalek, M., Lesch, O., & Kieffer, W. (1987). Dysphoric States in the Course of Manic-Depressive Illness. *Psychopathology*, *20*(2), 107–114.
- Nordentoft, M., Mortensen, P.B., & Pedersen, C., B. (2011). Absolute Risk of Suicide After First Hospital Contact in Mental Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *68*(10), 1058.
- Nusslock, R., & Frank, E. (2011). Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disorders*, *13*(7–8), 587–603.
- Ogasawara, K., Nakamura, Y., Kimura, H., Aleksic, B., & Ozaki, N. (2017). Issues on the diagnosis and etiopathogenesis of mood disorders: reconsilevydering DSM-5. *Journal of Neural Transmission*, *125*(2), 211–222.
- Othmer, E., DeSouza, C. M., Penick, E. C., Nickel, E. J., Hunter, E. E., Othmer, S. C., Powell, B. J., & Hall, S. B. (2007). Indicators of Mania in Depressed Outpatients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(01), 47–51.
- Oyebode, F., & Sims, A. (2009). Introduzione alla psicopatologia descrittiva. Cortina Raffaello.
- Pacchiarotti, I., Mazzarini, L., Kotzalidis, G. D., Valentí, M., Nivoli, A. M., Sani, G., Torrent, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Patrizi, B., Girardi, P., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of Affective Disorders*, *133*(1–2), 105–113.
- Papadimitriou, G. N., Dikeos, D. G., Daskalopoulou, E. G., & Soldatos, C. R. (2002). Co-occurrence of disturbed sleep and appetite loss differentiates between unipolar and bipolar depressive episodes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *26*(6), 1041–1045.
- Paris, J. (2009). The Bipolar Spectrum: a critical perspective. *Harvard Review of Psychiatry*, *17*(3), 206–213.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P., & Eyers, K. (1994). Defining Melancholia: Properties of a Refined Sign-Based Measure. *British Journal of Psychiatry*, *164*(3), 316–326.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders*, *59*(3), 217–224.
- Parker, G. (2007). Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*(s433), 21–30.

- Parker, G., Fink, M., Shorter, E., Taylor, M. A., Akiskal, H., Berrios, G., Bolwig, T., Brown, W. A., Carroll, B., Healy, D., Klein, D. F., Koukopoulos, A., Michels, R., Paris, J., Rubin, R. T., Spitzer, R., & Swartz, C. (2010). Issues for DSM-5: Whither Melancholia? The Case for Its Classification as a Distinct Mood Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 745–747.
- Parker, G., & Fletcher, K. (2014). Differentiating bipolar I and II disorders and the likely contribution of DSM-5 classification to their cleavage. *Journal of Affective Disorders*, *152–154*, 57–64.
- Patella, A. M., Jansen, K., Cardoso, T. D. A., Souza, L. D. D. M., Silva, R. A. D., & Coelho, F. M. D. C. (2019). Clinical features of differential diagnosis between unipolar and bipolar depression in a drug-free sample of young adults. *Journal of Affective Disorders*, *243*, 103–107.
- Patten, S. B., & Paris, J. (2008). The bipolar spectrum—a bridge too far?. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *53*(11), 762–768.
- Perris, C. (1966) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* *42* (Suppl 194):1–189
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., Bowden, C. L., Sachs, G. S., & Nierenberg, A. A. (2004). Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, *55*(9), 875–881.
- Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006). Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 225–231.
- Perugi, G., Akiskal, H., Lattanzi, L., Cecconi, D., Mastrocinque, C., Patronelli, A., Vignoli, S., & Bemi, E. (1998). The high prevalence of “Soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Comprehensive Psychiatry*, *39*(2), 63–71.
- Perugi, G., Akiskal, H. S., Micheli, C., Toni, C., & Madaro, D. (2001). Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *Journal of Affective Disorders*, *67*(1–3), 105–114.
- Perugi, G., & Akiskal, H. S. (2002). The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatric Clinics of North America*, *25*(4), 713–737.

- Perugi, G., Pacchiarotti, I., Mainardi, C., Verdolini, N., Menculini, G., Barbuti, M., Angst, J., Azorin, J. M., Bowden, C. L., Mosolov, S., Young, A. H., & Vieta, E. (2019). Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(7), 825–834.
- Pinel, P. [1962 (1806)]. *A Treatise on Insanity*. APA Books.
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *13*(9), 833–857.
- Polli, F. E., Barton, J. J. S., Cain, M. S., Thakkar, K. N., Rauch, S. L., & Manoach, D. S. (2005). Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(43), 15700–15705.
- Poole, R., & Brabbins, C. (1996). Drug Induced Psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *168*(2), 135–138.
- Porter, R. (1999). *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity (The Norton History of Science)* (1st ed.). W. W. Norton & Company.
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, *182*(3), 214–220.
- Price, L. H., Nelson, J., Charney, D. S., & Quinlan, D. M. (1984). Family history in delusional depression. *Journal of Affective Disorders*, *6*(1), 109–114.
- Prien, RF, Klett, CJ e Caffey, EM (1973). Litio carbonato e imipramina nella prevenzione degli episodi affettivi: un confronto nelle malattie affettive ricorrenti. *Archivi di Psichiatria Generale* , *29* (3), 420-425.
- Prudic, J., Peyser, S., & Sackeim, H. A. (2000). Subjective Memory Complaints: A Review of Patient Self-Assessment of Memory After Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, *16*(2), 121–132.
- Quello, S., Brady, K., & Sonne, S. (2005). Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity. *Science & Practice Perspectives*, *3*(1), 13–21.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse. *JAMA*, *264*(19), 2511.

- Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, *170*(1), 59–70.
- Rice, J. P., McDonald-Scott, P., Endicott, J., Coryell, W., Grove, W. M., Keller, M. B., & Altis, D. (1986). The stability of diagnosis with an application to bipolar II disorder. *Psychiatry Research*, *19*(4), 285–296.
- Rice, J.P., Rochberg, N., Endicott, J., Lavori, P.W., and Miller, C. (1992). Stability of psychiatric diagnoses. An application to the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 824–830.
- Rihmer, Z., & Kiss, K. (2002). Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disorders*, *4*, 21–25.
- Rihmer, Z., Akiskal, K. K., Rihmer, A., & Akiskal, H. S. (2010). Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(1), 12–18.
- Robins, E., & Guze, S. B. (1970). Establishment of Diagnostic Validity in Psychiatric Illness: Its Application to Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *126*(7), 983–987.
- Roca, M., Monzón, S., Vives, M., López-Navarro, E., Garcia-Toro, M., Vicens, C., Garcia-Campayo, J., Harrison, J., & Gili, M. (2015). Cognitive function after clinical remission in patients with melancholic and non-melancholic depression: A 6 month follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *171*, 85–92.
- Roccatagliata, G. (1986) A history of ancient psychiatry. Greenwood Press, Westport, CT
- Rodríguez-Cano, E., Alonso-Lana, S., Sarró, S., Fernández-Corcuera, P., Goikolea, J. M., Vieta, E., Maristany, T., Salvador, R., McKenna, P. J., & Pomarol-Clotet, E. (2017). Differential failure to deactivate the default mode network in unipolar and bipolar depression. *Bipolar Disorders*, *19*(5), 386–395.
- Rothbart, M. K., Ahadi, S. A., & Evans, D. E. (2000). Temperament and personality: Origins and outcomes. *Journal of Personality and Social Psychology*, *78*(1), 122–135.
- Samamé, C., Szmulewicz, A., Valerio, M., Martino, D., & Strejilevich, S. (2017). Are major depression and bipolar disorder neuropsychologically distinct? A meta-analysis of comparative studies. *European Psychiatry*, *39*, 17–26.
- Sani, G., & Fiorillo, A. (2019). The use of lithium in mixed states. *CNS Spectrums*, *25*(4), 449–451.

- Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A. M., Goldstein-Piekarski, A., Gyurak, A., Debattista, C., Schatzberg, A. F., Sood, S., Day, C. V., Palmer, D. M., Rekshan, W. R., Gordon, E., Rush, A. J., & Williams, L. M. (2015). The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): Outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research, 61*, 1–12.
- Schatzberg, A. F. (2019). Scientific Issues Relevant to Improving the Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Major Depression. *American Journal of Psychiatry, 176*(5), 342–347.
- Schuckit, M. A. (1986). Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry, 143*(2), 140–147.
- Scott, J., Stanton, B., Garland, A., & Ferrier, I. N. (2000). Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine, 30*(2), 467–472.
- Serretti, A., Mandelli, L., Lattuada, E., Cusin, C., & Smeraldi, E. (2002). Clinical and demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Research, 112*(3), 195–210.
- Serretti, A., & Olgiati, P. (2005). Profiles of “manic” symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders, 84*(2–3), 159–166.
- Sharma, V., Khan, M., & Smith, A. (2005). A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders, 84*(2–3), 251–257.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Mintun, M. A., Wang, S., Coalson, R. S., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(6), 1942–1947.
- Shim, I. H., Woo, Y. S., Jun, T. Y., & Bahk, W. M. (2014). Mixed-state bipolar I and II depression: Time to remission and clinical characteristics. *Journal of Affective Disorders, 152–154*, 340–346.
- Shorter, E. (2007). The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115*(s433), 5–13.
- Shorter, E. (2008). *Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry* (1st ed.). Oxford University Press.
- Shorter, E. (2013). How Everyone Became Depressed: The Rise and Fall of the Nervous Breakdown. Oxford: Oxford University Press, 2013. *Journal of the History of the Behavioral Sciences, 50*(4), 404–406.

- Schulze, T. G., Akula, N., Breuer, R., Steele, J., Nalls, M. A., Singleton, A. B., Degenhardt, F. A., Nöthen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M., & McMahon, F. J. (2012). Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry, 15*(3), 200–208.
- Singh, T., & Williams, K. (2006). Atypical depression. *Psichiatria (Edgmont)*, 3 (4), 33–39.
- Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders, 8*(1), 40–46.
- Smith, D. J., Griffiths, E., Kelly, M., Hood, K., Craddock, N., & Simpson, S. A. (2011). Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *British Journal of Psychiatry, 199*(1), 49–56.
- Sokero, T. P., Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., & Isometsä, E. T. (2005). Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with DSM–IV major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry, 186*(4), 314–318.
- Solmi, M., Zaninotto, L., Toffanin, T., Veronese, N., Lin, K., Stubbs, B., Fornaro, M., & Correll, C. U. (2016). A comparative meta-analysis of TEMPS scores across mood disorder patients, their first-degree relatives, healthy controls, and other psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders, 196*, 32–46.
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. V., & Shea, M. T. (2000). Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry, 157*(2), 229–233.
- Solomon, D. A., Leon, A. C., Maser, J. D., Truman, C. J., Endicott, J., Teres, J. J., & Keller, M. B. (2006). Distinguishing Bipolar Major Depression From Unipolar Major Depression With the Screening Assessment of Depression-Polarity (SAD-P). *The Journal of Clinical Psychiatry, 67*(03), 434–442.
- Spitzer, RL, Endicott, J., Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria. *Archives of General Psychiatry, 35*(6), 773.
- Sprock, J. (1988). Classification of schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry, 29*(1), 55–71.
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham, M., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2005). Increased Impulsivity Associated With Severity of Suicide Attempt History in Patients With Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry, 162*(9), 1680–1687.

- Swann, A. C., Steinberg, J. L., Lijfijitt, M., & Moeller, G. F. (2009). Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. *World Psychiatry, 8*(3), 166–172.
- Szczepankiewicz, A., Leszczyńska-Rodziewicz, A., Pawlak, J., Narozna, B., Rajewska-Rager, A., Wilkosc, M., Zaremba, D., Maciukiewicz, M., & Twarowska-Hauser, J. (2014). FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 164*, 33–37.
- Taylor, M. A., & Fink, M. (2007). Melancholia. The Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment of Depressive Illness. Cambridge University Press: Cambridge. 2006. *Psychological Medicine, 37*(05), 761.
- Tavormina, G. (2019). Bipolar disorder and bipolarity: the notion of the “fixity”. *Psychiatria Danubina, 31*(3), 434-437.
- Takehima, M., & Oka, T. (2014). DSM-5-defined ‘mixed features’ and Benazzi’s mixed depression: Which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 69*(2), 109–116.
- Teatero, M. L., Mazmanian, D., & Sharma, V. (2013). Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 16*(1), 22–36.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005). Light Therapy for Seasonal and Nonseasonal Depression: Efficacy, Protocol, Safety, and Side Effects. *CNS Spectrums, 10*(8), 647–663.
- Tohen, M., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Zarate, C. A., & Vagge, L. M. (1998). The Effect of Comorbid Substance Use Disorders on the Course of Bipolar Disorder: A Review. *Harvard Review of Psychiatry, 6*(3), 133–141.
- Tolliver, B. K., & Anton, R. F. (2015). Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Treatment of Affective Dysfunction in Challenging Contexts, 17*(2), 181–190.
- Tondo, L., Lepri, B., & Baldessarini, R. J. (2007). Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 116*(6), 419–428.
- Tondo, L., Visioli, C., Preti, A., & Baldessarini, R. J. (2014). Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *Journal of Affective Disorders, 167*, 44–49.

- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(s434), 17–26.
- Tundo, A., Calabrese, J. R., Proietti, L., & de Filippis, R. (2015). Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: Are ISBD recommendations useful in clinical practice? *Journal of Affective Disorders*, *171*, 155–160.
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *New England Journal of Medicine*, *358*(3), 252–260.
- Walsh, M. A., DeGeorge, D. P., Barrantes-Vidal, N., & Kwapil, T. R. (2015). A 3-year longitudinal study of risk for bipolar spectrum psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(3), 486–497.
- Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *49*(2), 124–138.
- Weissman, M. M., Prusoff, B. A., & Merikangas, K. R. (1984). Is delusional depression related to bipolar disorder? *American Journal of Psychiatry*, *141*(7), 892–893.
- Whalley, H. C., Sussmann, J. E., Chakirova, G., Mukerjee, P., Peel, A., McKirdy, J., Hall, J., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & McIntosh, A. M. (2011). The Neural Basis of Familial Risk and Temperamental Variation in Individuals at High Risk of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 343–349.
- Wiste, A., Robinson, E. B., Milaneschi, Y., Meier, S., Ripke, S., Clements, C. C., Fitzmaurice, G. M., Rietschel, M., Penninx, B. W., Smoller, J. W., & Perlis, R. H. (2014). Bipolar polygenic loading and bipolar spectrum features in major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, *16*(6), 608–616.
- Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2010). A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *123*(1–3), 150–157.
- Woo, Y. S., Shim, I. H., Wang, H. R., Song, H. R., Jun, T. Y., & Bahk, W. M. (2015). A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: A 5-year retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, *174*, 83–88.

- Wolfe, J. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *13*(1), 83–92.
- Wollenhaupt-Aguiar, B., Librenza-Garcia, D., Bristot, G., Przybylski, L., Stertz, L., Kubiachi Burke, R., Ceresér, K. M., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., Frey, B. N., Fleck, M. P., Kauer-Sant’Anna, M., Passos, I. C., & Kapczinski, F. (2019). Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *54*(4), 393–401.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines* (1st ed.). World Health Organization.
- Valtonen, H., Suominen, K., Mantere, O., Leppämäki, S., Arvilommi, P., & Isometsä, E. T. (2005). Suicidal Ideation and Attempts in Bipolar I and II Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(11), 1456–1462.
- Valtonen, H. M., Suominen, K., Mantere, O., Leppämäki, S., Arvilommi, P., & Isometsä, E. T. (2006). Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *8*(5p2), 576–585.
- Valtonen, H. M., Suominen, K., Haukka, J., Mantere, O., Leppmki, S., Arvilommi, P., & Isometsä, E. T. (2008). Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, *10*(5), 588–596.
- van Bergen, A. H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M. H., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Regeer, E. J., Knapen, S. E., Riemersma-van Der Lek, R. F., Schoevers, R., Stevens, A. W., Schulte, P. F., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N. J., Kupka, R. W., Sommer, I. E., Ophoff, R. A., . . . Boks, M. P. (2018). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *49*(12), 2036–2048.
- Vargas, C., López-Jaramillo, C., & Vieta, E. (2013). A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *150*(3), 727–735.
- Versace, A., Almeida, J. R., Quevedo, K., Thompson, W. K., Terwilliger, R. A., Hassel, S., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2010). Right Orbitofrontal Corticolimbic and Left Corticocortical White Matter Connectivity Differentiate Bipolar and Unipolar Depression. *Biological Psychiatry*, *68*(6), 560–567.
- Vieta, E., Gastó, C., Otero, A., Nieto, E., & Vallejo, J. (1997). Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *38*(2), 98–101.

- Vieta, E., & Phillips, M. L. (2007). Deconstructing Bipolar Disorder: A Critical Review of its Diagnostic Validity and a Proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 886–892.
- Yip, S. W., Chandler, R. A., Rogers, R. D., Mackay, C. E., & Goodwin, G. M. (2013). White matter alterations in antipsychotic- and mood stabilizer-naïve individuals with bipolar II/NOS disorder. *NeuroImage: Clinical*, 3, 271–278.
- Youngstrom, E., van Meter, A., & Algotra, G. P. (2010). The Bipolar Spectrum: Myth or Reality? *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 479–489.
- Zarate, C. A., & Manji, H. K. (2018). *Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis, and Pharmacotherapy (Milestones in Drug Therapy)* (2nd ed.). Springer.
- Zimmerman, M., Ruggero, C. J., Chelminski, I., & Young, D. (2008). Is Bipolar Disorder Overdiagnosed? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 935–940.
- Zimmermann, P., Brückl, T., Nocon, A., Pfister, H., Lieb, R., Wittchen, H. U., Holsboer, F., & Angst, J. (2009). Heterogeneity of DSM-IV Major Depressive Disorder as a Consequence of Subthreshold Bipolarity. *Archives of General Psychiatry*, 66(12), 1341.
- Zimmerman, M. (2017). Screening for bipolar disorder with self-administered questionnaires: A critique of the concept and a call to stop publishing studies of their performance in psychiatric samples. *Depression and Anxiety*, 34(9), 779–785.

Ringraziamenti

I miei più cari ringraziamenti vanno ai miei genitori, per aver supportato con ogni mezzo - materiale e non - questo mio percorso; alla mia sorella adorata; al mio compagno di vita Stefano; ai miei nonni Anna, Germano, Vilma e Oliviero; ai miei meravigliosi amici Alice, Anna, Anna, Antonella, Benedetta, Camilla, Chiara, Davide, Elena, Giacomo, Irene, Sara, Teresa, e a molti altri. Ad Alice e Teresa un ulteriore ringraziamento per il prezioso aiuto nella revisione di questo elaborato.