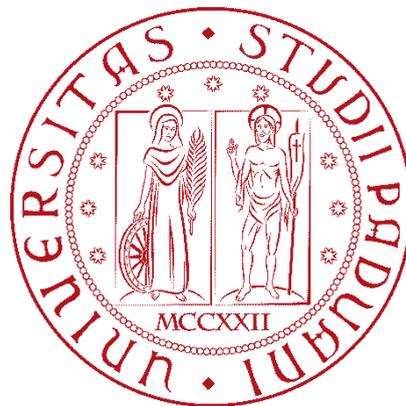


Dipartimento dello sviluppo e della socializzazione (DPSS)
Corso di laurea in Scienze e tecniche psicologiche dello
Sviluppo, della Personalità e delle Relazioni interpersonali- L4
A.A. 2021/2022



Psicobiologia del disturbo bipolare

Psychobiology of Bipolar Disorder

Elaborato finale

Relatore

Professor Angrilli Alessandro

Sara Mangiavacca

Matricola: 1190812

Indice

CAPITOLO 1	3
INTRODUZIONE AL DISTURBO BIPOLARE	3
LA CLASSIFICAZIONE	4
EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	5
DISTURBO BIPOLARE I SECONDO IL DSM 5	6
DISTURBO BIPOLARE II SECONDO IL DSM 5	7
DISTURBO CICLOTIMICO SECONDO IL DSM 5	9
SPECIFICATORI	10
<i>Stati misti e cicli rapidi</i>	11
COMORBIDITÀ E CONFUSIONE DIAGNOSTICA	11
CAPITOLO 2	13
PSICOBIOLOGIA DEL DISTURBO	13
ACCENNI DI ANATOMIA	14
<i>Il sistema limbico</i>	15
<i>Neuroni e sinapsi</i>	16
<i>Neurotrasmettitori</i>	18
STUDI DI NEUROIMAGING	19
STUDI DI NEUROCHIMICA	20
NEUROENDOCRINOLOGIA	20
MODELLO CRONOLOGICO DEL DISTURBO BIPOLARE	21
CAPITOLO 3	22
TRATTAMENTO	22
TERAPIA FARMACOLOGICA	23
<i>Litio</i>	23
<i>Antipsicotici</i>	24
<i>Anticonvulsivanti</i>	25
<i>Benzodiazepine</i>	25
TERAPIE PSICOLOGICHE	27
<i>Terapia Cognitivo-Comportamentale (TCC)</i>	27
<i>Teoria Interpersonale e dei Ritmi Circadiani</i>	28
<i>Terapia familiare</i>	29
<i>Psicoeducazione</i>	29
CONCLUSIONE	31
BIBLIOGRAFIA	32
SITOGRAFIA IMMAGINI	36

Riassunto

Il disturbo bipolare è una patologia grave e abbastanza frequente che ha effetti devastanti sulla vita degli individui che ne soffrono. Si presenta in modo molto eterogeneo, per questo rende la diagnosi più complessa e difficile. Gli strumenti che oggi permettono di inquadrare i sintomi sotto una particolare categoria, sono dei manuali creati per unificare e portare chiarezza nella comunità clinica.

Convenzionalmente i sintomi necessari alla diagnosi di DB sono mania ipomania e depressione. Lo studio dell'eziopatogenesi del DB potrebbe portare a una migliore conoscenza dello sviluppo della malattia e di conseguenza permetterebbe di agire direttamente sull'origine del disturbo, migliorando le prognosi dei pazienti. Vari studi si sono concentrati sulle possibili correlazioni tra le strutture cerebrali e il DB, la genetica e le funzioni sinaptiche. Non c'è ancora concordanza sugli aspetti eziologici del disturbo, ma la ricerca suggerisce delle basi da cui partire per studi futuri. Al momento i pazienti affetti da disturbo bipolare vengono supportati con terapie farmacologiche e psicologiche, spesso associate per ottenere effetti migliori e a lungo termine. Siccome spesso e volentieri il DB provoca disequilibri anche nella sfera sociale del paziente, le terapie puntano alla ristabilizzazione delle relazioni sociali e all'educazione degli affetti stretti dell'individuo.

Capitolo 1

Introduzione al Disturbo Bipolare

L'umore può essere descritto come un continuum ai cui estremi si trovano melancolia e mania (Cassano, 2004). Le loro definizioni hanno origini molto antiche, infatti ne troviamo tracce già negli scritti di medicina dell'età classica. Il primo a descrivere sistematicamente mania e depressione fu, infatti, Ippocrate che dalle sue osservazioni cercò di descriverne le manifestazioni attraverso la teoria degli umori. La mescolanza di bile nera, bile gialla, flegma e sangue determinava la salute o la malattia, quindi una persona affetta da mania avrebbe avuto un eccesso di bile gialla, mentre, come ci suggerisce l'etimologia della parola stessa (mélas= nero e cholé =bile), una melancolica un eccesso di bile nera. Areteo di Cappadocia, invece pose le basi del concetto di disturbo bipolare intuendo che melancolia e mania fossero due livelli dello stesso disturbo (Marneros & Angst, 2001).

Falret nel 1851 descrisse su la *Gazette des Hopitaux* la *Folie Circulaire*, un disturbo caratterizzato da un ciclo di mania depressione e stati eutimici alternati. Baillarger descrisse un disturbo molto simile: la *Folie a Double forme*, per la quale però gli stati "liberi" non avevano valore clinico-diagnostico (Marneros & Angst, 2001).

La descrizione di Falret ottenne un gran successo in Europa, tanto che altri psichiatri introdussero la folie circulaire nei loro studi. Anche Kraepelin ne acquisì il concetto, che unì insieme a tutte le variazioni dell'umore nella sua classificazione nosologica della follia maniaco-depressiva. Egli sottolineò l'importanza del corso del disturbo e descrisse stati in cui mania e depressione si

manifestavano simultaneamente e classificò il disturbo in 4 categorie fondamentali:

- depressivo,
- ipertimico,
- irritabile
- ciclotimico (Zivanovic & Nedic, 2012).

Sebbene la classificazione di K. abbia ricevuto molteplici critiche e non abbia convinto molti specialisti, ha posto le basi per la concezione odierna del disturbo bipolare contenuta del DSM 5.

La classificazione

Le classificazioni diagnostiche di riferimento attuali sono il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* redatto dall'American Psychiatric Association (APA) e *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) creato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La versione più recente del DSM 5 (2012) mentre per quanto riguarda il manuale diagnostico redatto dall'OMS l'ultima versione è entrata in vigore a partire da gennaio 2022. Rispetto alla versione precedente è consultabile solamente online ed ha subito delle aggiunte, modifiche di alcune categorie e sono stati modificati i codici d'identificazione (6A60-6A62 *bipolar or related disorder*).

Nell' ICD-10 i disturbi bipolari sono classificati come *disturbi [affettivi] dell'umore* (F30-F39) mentre nel DSM 5 "*Bipolar and Related Disorders*" è una categoria diagnostica a sé e fa da ponte tra i disturbi dello spettro della schizofrenia e i disturbi depressivi. Disturbo bipolare I, Disturbo bipolare II, ciclotimia, DB e disturbi correlati indotto da sostanze o farmaci, DB e disturbi

correlati dovuto ad altra condizione medica, DB e disturbi correlati con altra specificazione e DB e disturbi correlati senza altra specificazione, sono le categorie diagnostiche individuate nel DSM 5. Sono compresi gli specificatori di gravità dei sintomi e di eventuali manifestazioni sintomatiche differenti e/o aggiuntive.

Epidemiologia e fattori di rischio

Il disturbo bipolare ha un'incidenza sulla popolazione mondiale di circa l'1-2%. È una patologia conosciuta per le gravi conseguenze sulla salute dell'individuo, ma anche della società. Infatti il tasso di suicidio in soggetti da disturbo bipolare è molto alto e la percentuale di successo è 20 volte maggiore rispetto ad altre patologie (Vieta, 2018). Il disturbo bipolare I si presenta in modo omogeneo tra uomini e donne, mentre il disturbo bipolare II si manifesta con più prevalenza nelle donne (APA, 2012).

L'alta percentuale di ereditabilità del disturbo bipolare tra familiari è stata confermata da vari studi e anche in ambito clinico è difficile non trovare disturbi dell'umore nella storia clinica della famiglia del paziente (Di Fiorino, 2012; Craddock, 2013). In particolare i risultati ottenuti da studi su gemelli omozigoti associano, al rischio di un gemello sano di sviluppare il DB una probabilità, di circa il 60%. Il fatto però che rimanga un 40% di possibilità di non sviluppare la patologia, suggerisce che non solo i geni, ma altri fattori favoriscono l'esordio del disturbo (Smith, 2012).

Disturbo bipolare I secondo il DSM 5

Secondo il DSM per la diagnosi è necessaria l'individuazione di almeno un episodio maniacale che soddisfi i criteri (criterio A), che può essere preceduto o seguito da episodi ipomaniacali o depressivi; la presenza degli episodi maniacali e/o di depressione maggiore, non è meglio spiegata da disturbo dello spettro schizofrenico e schizoaffettivo (criterio B)

Episodio maniacale

Ciò che caratterizza la mania è un periodo di almeno una settimana durante la quale si manifestano sintomi di elevata irritabilità, espansività e un elevato livello di attività ed energia, quasi tutti i giorni, per la maggior parte del tempo (criterio A), accompagnati da almeno tre dei seguenti sintomi (criterio B):

- grandiosità o autostima gonfiata
- diminuito bisogno di sonno
- eloquio assiduo e prolungato
- fuga di idee o pensiero accelerato
- elevata distraibilità
- aumento delle attività con uno scopo o agitazione motoria
- coinvolgimento in attività che potrebbero portare a conseguenze dolorose.

L'episodio maniacale inoltre provoca un marcato impedimento nella sfera sociale e/o lavorativa e potrebbe essere necessaria l'ospedalizzazione. Durante un episodio maniacale i soggetti non si percepiscono come malati e negano i trattamenti. Spesso cambiano la loro apparenza per sembrare più avventi e sensuali, possono emergere comportamenti antisociali e aggressivi. L'età di insorgenza del DB I si aggira intorno ai 18 anni. Non è raro che si trovino casi di comorbidità con disturbi d'ansia, ADHD, disturbi della condotta e uso di farmaci o sostanze.

Disturbo Bipolare II secondo il DSM 5 296.89 (F31.81)

Per la diagnosi in questo caso è necessario che si soddisfino i criteri per almeno un episodio ipomaniacale (corrente o passato) e almeno un episodio di depressione maggiore (criterio A). Non si è verificato alcun episodio maniacale B, la presenza dell'episodio maniacale non è meglio spiegato da disturbo dello spettro schizoaffettivo o della schizofrenia C, i sintomi della depressione o l'imprevedibilità delle fluttuazioni tra periodi ipomaniacali e depressivi causano distress clinicamente significativo e handicap in aree di funzionamento importanti sociali, lavorative D

Episodio Ipomaniacale

I sintomi di ipomania rispecchiano quelli di un episodio maniacale benché in con una severità minore: non necessita di ospedalizzazione e non è abbastanza grave da provocare gravi impedimenti nella sfera sociale e/o lavorativa. Non sono presenti tratti psicotici, in caso contrario si tratta di mania (criterio E). I sintomi devono avere una durata di almeno 4 giorni, sono associati a un evidente differenza nel funzionamento della persona rispetto a quando non è sintomatico ed è osservabile da altri (criteri C e D).

Episodio di depressione maggiore

Criterio A. cinque o più dei seguenti sintomi sono presenti per un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al funzionamento precedente; è presente almeno uno dei sintomi (1) umore depresso o (2) perdita di interesse o piacere.

- Umore depresso per la maggior parte della giornata, quasi ogni giorno come indicato da testimonianze soggettive (si sente triste, vuoto o senza speranza) o osservazioni fatte da altri (appare lamentoso).

- Marcata diminuzione di interesse o piacere in tutte, o quasi, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- Perdita significativa di peso senza diete o aumento di peso (ad esempio un cambio del 5% del peso corporeo in un mese), o aumento o diminuzione dell'appetito quasi ogni giorno
- Insonnia o ipersonnia ogni giorno
- Agitazione o rallentamento psicomotori quasi ogni giorno (osservabile da altri; non sensazioni soggettive di stanchezza o di sentirsi rallentati)
- Affaticamento o perdita di energia quasi ogni giorno
- Sentimenti di autosvalutazione o senso di colpa eccessivo o inappropriato (che potrebbe essere delirante) quasi ogni giorno
- Abilità di pensiero o concentrazione diminuiti, o indecisione, quasi ogni giorno
- Ricorrenti pensieri di morte, ricorrenti ideazioni suicidarie senza piani specifici, tentativo di suicidio, o piano suicidario progettato.

L'età di insorgenza del DB II è circa 20 anni, nonostante si manifesti anche in tarda adolescenza e lungo tutta l'età adulta. Individui con DB II sono soggetti ad episodi affettivi più numerosi, rispetto a soggetti con DB I o MMD, che crescono d'intensità, peggiorando ulteriormente le abilità cognitive e sociali dei soggetti.

Tra i disturbi che spesso si trovano in comorbidità con questo tipo DB, più comunemente rispetto al DB I, è il disturbo d'ansia (il 75% dei casi), uso di sostanze (37%) e disturbi alimentari cronici con il 14% dei casi. Questi disturbi in comorbidità con il DB mostrano andamenti non indipendenti l'uno dall'altro e spesso precedono la comparsa di un episodio ipomaniacale, rendendo la diagnosi ancora più complessa.

Disturbo Ciclotimico secondo il DSM 5

301.13 (F34.0)

I criteri diagnostici per il disturbo ciclotimico secondo il DSM-V sono i seguenti:

- A. Per almeno due anni (un anno nei bambini e negli adolescenti) ci sono stati numerosi periodi con sintomi ipomaniacali che non soddisfano i criteri per un episodio ipomaniacale e numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore.
- B. Durante questo periodo di due anni (uno nei bambini e negli adolescenti), i periodi ipomaniacali e depressivi sono stati presenti per almeno metà del tempo e l'individuo non è stato senza sintomi per più di due mesi.
- C. Non sono soddisfatti i criteri per un episodio depressivo maggiore, maniacale o ipomaniacale.
- D. I sintomi del criterio A non sono meglio spiegati da un disturbo schizoaffettivo, da schizofrenia, da un disturbo schizofreniforme, o da un disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.
- E. I sintomi non sono dovuti dagli effetti fisiologici di una sostanza (per es. una droga di abuso, un medicamento), o ad una condizione medica generale (per es. ipertiroidismo).
- F. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre importanti aree di funzionamento (APA, 2013).

Se un individuo a cui è stato diagnosticato il disturbo ciclotimico dovesse manifestare sintomi che soddisfano i criteri per un episodio depressivo, maniacale

o ipomaniacale, ovviamente, la diagnosi cambia in riferimento ai sintomi. Questo disturbo è spesso considerato un “precursore”, poiché, il rischio di sviluppare i disturbi bipolari di I e II tipo varia tra il 15 e il 50%. Generalmente l’esordio della malattia avviene in adolescenza o nei primi anni della vita adulta. Secondo il DSM la ciclotimia è spesso associata con disturbi del sonno e uso di sostanze.

Specificatori

Una buona diagnosi è fondamentale per capire le necessità del paziente in termini di supporto psicologico e di terapia farmacologica e creare un piano efficace e conforme alle sue caratteristiche e bisogni della persona. È bene ricordare che la maggior parte dei pazienti non rientra nelle categorie pure del disturbo, ma, presenta sottotipi con caratteristiche varie. È importante specificare la severità dei sintomi e se il disturbo si presenta con: ansia, stati misti, cicli rapidi, catatonia, andamento stagionale, sviluppo perinatale o con caratteristiche melancoliche, atipiche, psicotiche congruenti all’umore, psicotiche non congruenti all’umore.

I criteri diagnostici proposti per i disturbi bipolari sono considerati da molti troppo rigidi e poco inclusivi. Ciò nonostante lo sviluppo degli specificatori nel DSM 5 suggerisce una spinta verso un approccio misto categoriale/dimensionale garantendo più elasticità diagnostica (Vampini & Nifosì, 2014). Gli stati misti e i cicli rapidi erano considerati in precedenza come dei sottotipi del disturbo bipolare, mentre più recentemente sono stati identificati come decorsi del disturbo stesso.

Stati misti e cicli rapidi

Gli stati misti possono presentarsi durante un episodio maniacale, ipomaniacale o depressivo. A livello diagnostico, uno stato misto è riconoscibile quando almeno tre sintomi del “polo” opposto si manifestano per la maggior parte dei giorni durante un episodio affettivo. Gli studi condotti sui disturbi bipolari con SM sono pochi e per la maggior parte eseguiti con soggetti durante fasi maniacali con caratteristiche miste (Maina, 2013). È opportuno dire che la cura e la gestione dei sintomi del DB con questo decorso risultano più complessi da un punto di vista farmacologico e terapeutico. Non sono ancora state sviluppate terapie che possano efficacemente alleviare la sintomatologia del paziente.

Il disturbo bipolare con decorso a cicli rapidi secondo il DSM presenta nell’arco di un anno almeno quattro episodi affettivi che rispettano i criteri di mania, ipomania e depressione, che possono manifestarsi in ordine casuale e sono segnati da periodi di remissione parziale o totale, oppure, il soggetto passa ad un episodio di polarità opposta. Sono individuabili tre categorie di CR in base alla durata del ciclo, che può essere di forma classica, ultra-rapida o ultradiana e rispettivamente possono durare da tre giorni ai dodici settimane, fino a tre giorni e con sviluppo in 24 ore. Circa il 10/20% dei pazienti bipolari presenta queste caratteristiche, la maggior parte di cui sono donne (Perugi & Restuccia, 2005).

Comorbidità e confusione diagnostica

I disturbi bipolari si presentano spesso in comorbidità con altri disturbi psichiatrici e non solo. Le comorbidità mediche con cui si presenta maggiormente sono la sclerosi multipla, disturbo metabolico, emicranie e sindrome di Cushing (Ranga, 2005; Yang, 2020). Tra i disturbi psichiatrici invece, si trovano più

frequentemente i disturbi d'ansia, i disturbi da uso di sostanze, i disturbi di condotta alimentare e nell'infanzia con ADHD. Non è raro che in soggetti affetti da DB coesistano e si manifestino almeno tre altri disturbi. I disturbi d'ansia sono i più frequenti, ma, sono state trovate comorbilità frequenti anche con il disturbo post-traumatico da stress (DPTS), il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e disturbo di panico. Quest'ultimo aumenta la possibilità di sviluppo di sintomi psicotici, manifestazioni a cicli rapidi e stati misti, peggiorando notevolmente il quadro clinico. I disturbi alimentari in particolare sono fattore di rischio per la mancata o ridotta *compliance* al trattamento, poiché spesso i trattamenti farmacologici possono provocare aumenti ponderali del peso e/o sviluppare sindromi metaboliche (Calossi & Fagiolini, 2011).

Oltre che alle complicanze diagnostiche delle comorbilità, il clinico deve porre alla sua attenzione le manifestazioni sintomatologiche comuni a più disturbi ed essere in grado di inquadrarle nella giusta categoria clinica, per non intaccare ulteriormente le condizioni del paziente. Il disturbo borderline di personalità, come esposto da De Sanctis et al. (2017), viene spesso male diagnosticato come DB e viceversa. I sintomi di impulsività di un episodio ipomaniacale e umore instabile o irritabile, un decorso a cicli rapidi, possono sembrare manifestazioni di disturbo borderline, oppure i cambiamenti d'umore di questo possono ricordare la ciclotimia. I possibili sintomi psicotici come deliri e allucinazioni durante la fase acuta di un episodio, di un individuo affetto da DB, invece, può erroneamente portare a una diagnosi di schizofrenia.

Capitolo 2

Psicobiologia del disturbo

Il DB è estremamente complesso, si presenta con forme diverse tra di loro e spesso è facile confonderlo con altre patologie. È fondamentale che la ricerca continui per individuare biomarcatori che permettano una migliore comprensione del disturbo e una migliore formulazione terapeutica per i pazienti. Evidenze suggeriscono che i sintomi del disturbo bipolare si sviluppino a partire da disfunzioni in aree del cervello adibite alle funzioni cognitive come l'attenzione, funzioni esecutive e MBT (Smith, 2012). Le prospettive di ricerca, quindi, si concentrano sullo studio di basi biologiche e funzionali dei sistemi cerebrali coinvolti.

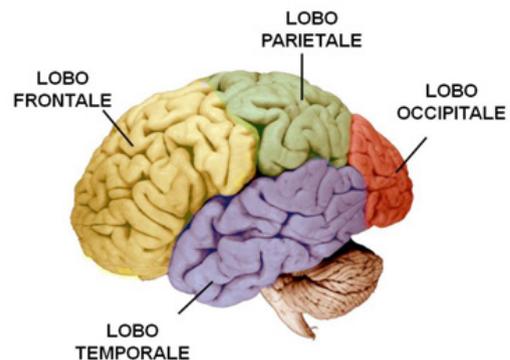
Gli studi di neuroimaging possono aiutare ad individuare eventuali alterazioni delle strutture cerebrali e delle loro funzionalità. Nel caso di pazienti affetti da disturbo bipolare sono emersi risultati interessanti circa le strutture coinvolte nella regolazione emotiva (Phillips, Ladouceur & Drevets, 2008). Tecniche come l'MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy*) permettono di osservare la funzione dei metaboliti nel cervello. I sistemi di trasmissione sinaptica sono stati studiati per anni e sono stati individuati dei processi alterati nella trasmissione dei messaggi elettrochimici dei neurotrasmettitori. In particolar modo sono stati studiati i processi di attivazione e inibizione della serotonina, della dopamina, dell'adrenalina e noradrenalina (Sobczak et al., 2002).

Accenni di anatomia

Il sistema nervoso è composto dal sistema nervoso centrale e dal sistema nervoso periferico a sua volta diviso in sistema nervoso automatico e sistema nervoso somatico. Il SNA si modula nei nervi simpatici e parasimpatici, che comunicano con gli organi e il cervello mandando input di attivazione e di inibizione. Il sistema nervoso centrale (SNC) è composto da midollo spinale ed encefalo. La maggior parte del tessuto del SNC è composto da neuroni e cellule gliali.

L'encefalo è convenzionalmente suddiviso in telencefalo, diencefalo, mesencefalo, metencefalo, mielencefalo ha interesse psicologico, per una formazione reticolare che sembra

coinvolta nell'*arousal*. I due emisferi sono ricoperti dalla corteccia cerebrale (materia grigia) e presentano due scissure (centrale e laterale) che dividono la superficie in lobo frontale, lobo parietale, lobo temporale, e lobo occipitale. Con lo scopo di capire la distribuzione delle

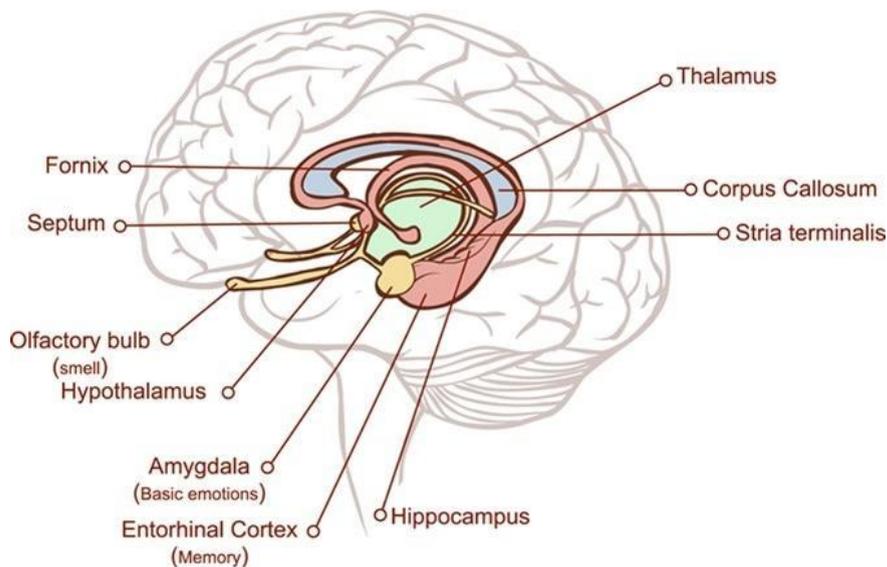


funzioni cerebrali tra i lobi, si può generalizzare dicendo che i lobi occipitali si occupano dell'elaborazione dei segnali visivi; il lobo parietale riceve le informazioni sensoriali ed è sede dei sistemi di percezione spaziale; il lobo temporale è importante per alcuni tipi di memoria ed è coinvolto nelle funzioni uditive e dei processi linguistici; infine il lobo frontale ha funzioni più complesse come i processi decisionali, riconoscimento dei pattern di risposta e alcune funzioni motorie.

La corteccia cerebrale non ha alcuna funzione, è composta da neuroni con assoni non mielinizzati, da qui il nome di sostanza grigia. Lo strato più interno è di colore bianco, grazie alla mielina.

Il sistema limbico

Il sistema limbico è composto da varie strutture che formano un circuito che si occupa della regolazione dei comportamenti motivati (fuga, lotta, sessualità e alimentazione), si trova sulla linea mediana e circonda il talamo (Pinel & Barnes, 2018). Le strutture che compongono il SL (Figura 1.) sono: l'amigdala, l'ippocampo, il fornice, i corpi mamillari, la corteccia del cingolo e il setto pellucido. L'ipotalamo svolge una funzione molto importante: regola i comportamenti motivati come la fuga, la lotta, la sessualità e l'alimentazione, attraverso il rilascio degli ormoni prodotti dalla ghiandola pituitaria.



Il sistema limbico è sede della regolazione degli affetti, più avanti nel capitolo verrà trattata l'ipotesi per cui alterazioni delle strutture di questo circuito siano cause o indicatori di patologie come la schizofrenia e i disturbi bipolari.

Neuroni e sinapsi

I neuroni sono cellule con il compito di gestire i segnali elettrochimici. La membrana cellulare è formata da due strati lipidici al cui interno si trovano delle particolari proteine canale che permettono il passaggio di molecole specifiche. Le proteine di segnalazione invece mediano un segnale ricevuto dall'esterno della cellula all'interno della cellula (Pinel, 2016). I neuroni non si presentano tutti allo stesso modo: in base al numero di prolungamenti che si proiettano dal corpo si possono identificare come unipolari, bipolari, multipolari e, quelli che si presentano senza assone, interneuroni.

Dal soma si allungano delle strutture, simili a rami, che ricevono i segnali elettrochimici dalle sinapsi. Con sinapsi si intende lo spazio in cui vengono trasmessi i segnali da un neurone all'altro. Gli assoni sono ricoperti da uno strato di mielina interrotto a tratti dai nodi di Ranvier, qui si trovano concentrati i canali del sodio. Grazie a questi, il segnale dal soma raggiunge i bottoni terminali. Qui si trovano le vescicole sinaptiche nelle quali si trovano neurotrasmettitori.

Il potenziale di membrana è la differenza di cariche tra l'ambiente intracellulare e l'esterno della cellula. I sali in soluzione si possono caricare positivamente o negativamente, diventando ioni. All'interno dei neuroni a riposo sono presenti in maggior concentrazione gli ioni di potassio (K^+), mentre all'esterno sono più numerosi gli ioni di sodio (Na^+). I primi sono attratti all'interno dalla carica negativa del neurone a riposo e fluiscono all'interno grazie ai canali ionici specializzati, mentre quelli di Na^+ rimangono chiusi.

Una volta attivato il neurone, rilascia attraverso i bottoni terminali delle sostanze chimiche: i neurotrasmettitori. Questi entrano in contatto con dei ricettori postsinaptici e in base al tipo di neurotrasmettitori, ricettori e neurone postsinaptico si possono ottenere potenziali postsinaptici eccitatori o potenziali postsinaptici inibitori, sono risposte graduate che aumentano o diminuiscono rispettivamente l'attivazione del neurone. Sommati, possono depolarizzare la membrana cellulare fino alla soglia di eccitazione, causando un'inversione del potenziale a membrana da -70 mv a +50 mv nell'arco di 1 millisecondo, chiamata potenziale d'azione (Pinel, 2018).

Quando un ppse depolarizza la membrana dell'assone i canali di sodio voltaggio-dipendenti si aprono completamente permettendo l'ingresso degli ioni Na^+ all'interno della cellula permettendo un potenziale d'azione. Il cambio di voltaggio all'interno della cellula causa l'apertura dei canali di potassio voltaggio-dipendenti permettendo l'afflusso di K^+ all'esterno della membrana, iperpolarizzazione, ritorno della membrana a riposo.

Come detto in precedenza i neuroni comunicano grazie alle sinapsi, dove vengono rilasciati i neurotrasmettitori. Ne esistono di vari tipi e si possono dividere in piccoli e grandi. Vengono sintetizzati all'interno di due differenti sistemi all'interno della cellula e vengono immagazzinati in vescicole sinaptiche in prossimità della membrana presinaptica.

Il rilascio dei neurotrasmettitori nella fessura sinaptica, avviene grazie alla stimolazione dei canali di calcio voltaggio dipendenti, che fa sì che si aprano permettendo l'entrata dei Ca^{++} . Gli ioni di calcio stimolano il processo di esocitosi delle vescicole.

Quando un recettore ionotropo riceve un neurotrasmettitore il canale ionico si apre inducendo un potenziale d'azione immediato; i recettori metabotropi non sono in posizione postsinaptica, ma in quella presinaptica dove si legano ai neurotrasmettitori rilasciati dalla propria cellula per controllarne il numero, in

base all'esigenza. Possono a loro volta creare potenziali d'azione, oppure, stimolare la produzione di secondi messaggeri che vengono rilasciati nel citoplasma. L'interruzione del messaggio sinaptico avviene attraverso la ricaptazione dei neurotrasmettitori e dalla degradazione enzimatica.

Neurotrasmettitori

I piccoli neurotrasmettitori sono identificabili in amminoacidi, monoamine, acetilcolina e neurotrasmettitori non convenzionali. Sono di particolare interesse i primi due tipi di molecole, poiché coinvolte nell'eziologia di vari disturbi neurologici e psichiatrici.

Amminoacidi		Glutammato Aspartato Glicina GABA
Monoamine	Catecolamine	Dopamina Adrenalina Noradrenalina
	Indolamine	Serotonina

Tabella 1. tipi di amminoacidi e monoamine

Tra i neurotrasmettitori amminoacidici elencati nella Tabella 1. il neurotrasmettitore GABA è considerato il neurotrasmettitore inibitorio principe, è una modificazione della struttura del glutammato.

Le monoamine sono suddivise in catecolamine e indolamine.

Le catecolamine sono sintetizzate a partire dalla molecola di tirosina, convertita in L-dopa e in seguito in dopamina. La serotonina (5-HT) che è considerata un'indolamina è sintetizzata a partire dal triptofano.

Studi di neuroimaging

Gli studi di *neuroimaging* applicati allo studio dell'eziopatogenesi del disturbo bipolare, indicano delle anomalie delle strutture coinvolte nella regolazione delle emozioni (Blumberg, 2003). Alcuni studi hanno individuato un'iperattivazione dell'amigdala costante in pazienti con DB in fase maniacale e depressiva nei compiti di riconoscimento delle espressioni facciali. Ciò nonostante i risultati rimangono ambigui e sembra che l'iperattivazione dell'amigdala avvenga solo in caso di determinati stati affettivi. (Strakowski, DelBello & Adler, 2012). Altri studi di neuroimaging hanno scoperto variazioni nel volume della materia bianca, del putamen, dell'amigdala bilaterale, dell'ippocampo e della corteccia prefrontale nei soggetti ai primi stadi del disturbo (Hajek, Carrey & Alda, 2005).

Dagli studi del 2003 di Blumberg et al. Sono state osservate riduzioni del volume dell'amigdala e dell'ippocampo nei soggetti con DB, riscontrate in entrambi i soggetti adolescenti e adulti. La causa della riduzione dell'amigdala sembra essere una ridotta densità di cellule gliali e funzionamento anormale delle sinapsi. Inoltre si ritiene che a stimolare l'iperattività del sistema limbico, sia un input eccessivo di glutammato da parte della corteccia prefrontale.

Sono emersi dati che mostrano la bilateralità delle anomalie strutturali presenti nei soggetti affetti da disturbo bipolare. Inoltre suggeriscono che esista una diversa distribuzione delle anomalie tra l'emisfero destro (orbitofrontale) e quello sinistro (corteccia dorsolaterale, prefrontale e del cingolo). Questo studio va a supporto del modello secondo cui la diminuzione del volume della corteccia, abbia un ruolo

fondamentale nella modulazione cognitiva, emozionale e sensoriale nel disturbo bipolare (Lyoo, 2006; Zak, 2019).

Studi di neurochimica

La tecnica di MRS come già detto, permette di osservare la distribuzione e la quantità di determinate molecole come glutammato, molecole del sistema colinergico, GABA, lattato, mioinositolo e N-Acetil-aspartato (NAA) che è considerato indicatore di integrità cellulare. Gli studi di MRS hanno individuato una maggiore attività glutamatergica nella corteccia cingolata anteriore nel disturbo bipolare. La proteomica si occupa di individuare enzimi e proteine che rappresentano fattori di rischio nello sviluppo della patologia. Pazienti con episodio di MDD hanno presentato alti livelli di citochine infiammatorie, che causano l'infiammazione del sistema glutamatergico.

Un'eccessiva presenza di glutammato nelle sinapsi provoca l'attivazione di apoptosi e morte delle cellule (Haaron & Miller, 2016). Altri studi condotti sul plasma di pazienti affetti da disturbo bipolare suggeriscono una nuova prospettiva che osserva i possibili effetti eziologici dello stress ossidativo. In linea con le due prospettive accennate qui sopra, questa prospettiva ha confermato che la presenza di stress ossidativo produce l'iperattivazione del sistema dopaminergico e quello glutamatergico, in un sistema circolare in cui l'innalzamento dei livelli di glutammato aumenta l'afflusso di Ca^{++} che aumenta gli effetti dello stress ossidativo (de Sousa et al., 2014).

Neuroendocrinologia

Il sistema endocrinologo ha funzione fondamentale nella regolazione dell'umore, vari studi sottolineano la presenza di anomalie del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nel rilascio di ormoni causate da una disfunzione del sistema serotoninergico. A conferma i bassi livelli di ormoni tiroidei TSH, di prolattina, di ormoni della crescita GH e l'inibizione di rilascio notturno della melatonina (Mazza et al., 2006). Watson et al. hanno studiato i livelli di cortisolo nel sangue, dimostrando che la disfunzione dell'asse HPA sussiste anche in pazienti in fase di remissione.

Modello cronologico del disturbo bipolare

Le alterazioni del sonno sono sintomo molto frequente del disturbo bipolare. Nuovi studi stanno indagando la possibilità che siano in realtà prodromi, o, addirittura fattori di rischio aspecifico nello sviluppo del disturbo. Ad esempio il ridotto bisogno di sonno è spesso sintomo precursore di un episodio che sia depressivo, ipomaniacale o maniacale. L'identificazione delle alterazioni dei ritmi biologici e del sonno come biomarcatori potrebbe aiutare il percorso di diagnosi e di trattamento (Pancheri et. al., 2019). Da studi di neuroimaging emerge la correlazione tra le alterazioni del sonno ,in particolare la mancanza di sonno, e variazioni del volume della materia bianca, causata dalla minore mielinizzazione degli assoni degli oligodendrociti. Il sonno infatti, favorisce la produzione di mielina e la produzione di cellule (Benedetti, 2017). La genetica ha permesso di individuare i geni responsabili della regolazione dei ritmi circadiani, coinvolti nelle alterazioni che avvengono nei disturbi psicopatologici (Bollettini et al., 2017).

Capitolo 3

Trattamento

La terapia del disturbo bipolare è complessa e non univoca. Come descritto nel Cap. 1 è un disturbo caratterizzato da una grande soggettività dei sintomi per ogni individuo. È una diagnosi difficile da accettare e da affrontare, non solo per il paziente, ma, anche per i familiari. Diversi studi dimostrano che il trattamento combinato psicofarmacologico è il più adatto e di maggior successo: una buona alleanza terapeutica, la psicoeducazione e la giusta somministrazione dei farmaci aumentano notevolmente la compliance al trattamento (Onofri & Tombolini, 2003).

Le terapie psicologiche proposte per il DB sono terapie mirate alla compliance e al benessere del paziente. La Terapia cognitivo comportamentale, la psicoeducazione, la terapia interpersonale e dei ritmi sociali e la terapia familiare sono terapie *evidence-based*, ovvero basate su evidenze empiriche dell'efficacia del trattamento, anche in combinazione con profilassi.

Terapia farmacologica

I farmaci possono essere antagonisti o agonisti di un certo tipo di un neurotrasmettitore, infatti, agiscono sulla trasmissione sinaptica inibendola o facilitandola. Il farmaco più utilizzato nella cura del disturbo bipolare è il litio dato il suo effetto di stabilizzare l'umore, ma vengono prescritti anche anticonvulsivanti, antipsicotici, benzodiazepine e negli stati acuti degli episodi depressivi, anche antidepressivi, in particolare SSRI (fluoxetina e paroxetina), facendo particolare attenzione però alla possibile insorgenza di episodi maniacali.

Litio

Nel 1949 John Cade ne notò gli effetti stabilizzanti, in seguito alla somministrazione del litio ad alcuni suoi pazienti che diventarono letargici. In seguito Schou nel 1954 volle testarne gli effetti, in uno studio in doppio cieco con placebo, che confermò la validità del farmaco nel miglioramento dei sintomi acuti del disturbo, in particolar modo per i sintomi maniacali. La sua efficacia però sembra diminuire notevolmente in forme a cicli rapidi o forme miste (Grunze, 1999). L'aderenza al trattamento è spesso deviata a causa delle frequenti analisi del sangue, necessarie per controllare lo smaltimento del litio e degli effetti collaterali in particolare problemi di memoria e coordinazione, tremori, letargia e spossatezza, aumento ponderale del peso, nausea e vomito. Oggi però sono state sviluppate soluzioni a rilascio lento e sembrano provocare meno effetti indesiderati. (Pompili, 2016).

Il litio agisce nell'area postsinaptica a livello delle proteine G, bloccandone la ricezione dei messaggi dai recettori noradrenergici (Smith, Whitham & Ghaemi, 2012). In questo modo permette di controllare la fase acuta di un episodio

maniacale. Alcuni studi di neuroimaging suggeriscono inoltre, che il litio aumenta l'attività di neurogenesi, aumentando il volume della massa grigia.

Antipsicotici

Gli antipsicotici sono solitamente utilizzati nella cura della schizofrenia durante gli episodi psicotici e durante la fase acuta della mania. Ne esistono di due tipi: tipici e atipici.

Gli antipsicotici tipici hanno un effetto quasi immediato e vengono impiegati perlopiù per episodi maniacali in fase acuta. Hanno però forti effetti collaterali quali, tremori, rigidità e movimenti involontari e per questo se ne fa un uso sempre minore. Sono antagonisti della dopamina e ne inibiscono la produzione.

I farmaci antipsicotici atipici invece agiscono sia sui recettori della dopamina che quelli della serotonina, vengono utilizzati in fase di mantenimento e hanno meno effetti collaterali. I più utilizzati nella cura del disturbo bipolare sono:

- Olanzapina
- Clozapina
- Quetiapina
- Risperidone
- Aripiprazolo

Anticonvulsivanti

Gli anticonvulsivanti nascono come farmaci per la cura dell'epilessia, ma trovano impiego anche nella cura dei disturbi dell'umore come stabilizzatori dell'umore. Negli anni '60 circa, in assenza del litio, alcuni ospedali psichiatrici in Giappone iniziarono la somministrazione di anticonvulsivanti ai pazienti affetti da DB con risultati ambigui (Moreno et al., 2004). La necessità di farmaci alternativi al litio, ha portato allo sviluppo degli anticonvulsivanti che sono utilizzati nelle terapie dei disturbi dell'umore da soli o in concomitanza con altri farmaci. Hanno proprietà bloccanti nei confronti dei canali di sodio voltaggio-dipendenti, dei canali di calcio voltaggio-dipendenti e della funzione enzimatica di GABA transaminasi (Grunze, 1999). La Carbamazepina e il Valproato, hanno una buona efficacia anche nei sottotipi con fasi miste e a cicli rapidi.

- La carbamazepina agisce sui canali del sodio diminuendo l'eccitabilità del neurone. L'uso di altri farmaci, durante la terapia con CBZ, può provocare un'intossicazione, a causa dell'inibizione metabolica di questa, e manifestarsi attraverso vertigini, convulsioni, sonnolenza e sintomi più gravi (Moreno, 2004).
- Il valproato ha effetto sulla produzione di acido gamma-aminobutirrico e diminuendone la catabolizzazione. In interazione con antidepressivi triciclici può diminuirne l'effetto. Può provocare complicazioni a livello gastrointestinale e avere effetti di natura neurologica.

Benzodiazepine

Sono generalmente prescritte per curare i sintomi d'ansia e disturbi del sonno (insonnia e sveglie notturne), in caso di attacchi di panico e vengono somministrate come sedativo.

Le molecole delle benzodiazepine sono numerose e vengono suddivise in quattro gruppi in base alla durata d'azione brevissima, breve, media e lunga. Vengono utilizzate per il loro effetto sedativo e ipnotico durante i picchi maniacali, in concomitanza con gli antipsicotici. Lo scopo delle benzodiazepine è quello di attivare il sistema GABAergico. I più comunemente somministrati sono il lorazepam e il clonazepam.

È consigliato un uso modico del farmaco in quanto provoca dipendenza fisica e mentale.

Terapie psicologiche

La terapia psicologica ha il principale compito di aumentare la *compliance* del paziente e offrire nuove abilità e conoscenze che permettano il benessere psicofisico del paziente. Le terapie dei disturbi dell'umore possono considerarsi di tipo strutturato, con basi fortemente teoriche e semplici, senza basi teoriche, sono adattabili e non richiedono la somministrazione da parte di specialisti formati.(Colom, 2011)

Terapia Cognitivo-Comportamentale (TCC)

Negli anni '70 Beck sviluppò una nuova terapia per i disturbi bb che, come si può intendere dal nome, fondeva due correnti di studio fino ad allora considerate distinte. La corrente del comportamentismo nasce con e in seguito agli studi di B.F. Skinner, psicologo statunitense che visse tra il 1904 e il 1990. Studia appunto i comportamenti e le interazioni che l'individuo attua con il mondo esterno. Il cognitivismo invece indaga e opera secondo gli schemi mentali e le strutture interne dell'individuo, i processi del funzionamento dell'individuo. È una terapia facilmente adattabile alle necessità che sia un percorso individuale, familiare o di gruppo. L'intervento si basa sul presente dell'individuo e utilizza tecniche di mindfulness per cambiare i meccanismi di pensiero disadattivi e distorti per migliorarne la qualità di vita. L'acquisizione di meccanismi di coping da sostegno durante i momenti di stress (Rainone et al., 2010). Il clinico accompagna il paziente lungo un percorso di breve durata, durante il quale si affrontano le peculiarità del caso, la sintomatologia del disturbo e il riconoscimento dell'insorgere di episodi affettivi, in particolare viene insegnato come gestire i sintomi e le situazioni in caso di mania. Le *skills* che il soggetto apprende servono a gestire le manifestazioni subsindromiche del disturbo, che permangono anche in fase eutimica. In una seconda fase è necessario assicurarsi che la terapia

farmacologica sia consona al percorso del paziente. Le abilità che poi vengono acquisite permettono la gestione degli eventi o dei pensieri che generano stress e ricadute. Nella terza fase l'intervento del clinico è quello di ristrutturare il pensiero e gli schemi mentali dell'individuo, modificare i pensieri disfunzionali che derivano dalla vergogna e dal senso di fallimento causati dal disturbo.

Teoria Interpersonale e dei Ritmi Circadiani

È un approccio terapeutico che tiene conto delle reti sociali dell'individuo. Si basa sugli effetti dell'ambiente sulla patologia e viceversa. Nata in origine per il trattamento esclusivo della depressione unipolare, è stata adattata all'andamento dei disturbi bipolari I e II (Bellino et al., 2012). L'IPRST è stata concepita sulla base degli studi sui ritmi circadiani come genesi del DB (Frank, Swartz & Kupfer, 2000).

L'IPRST opera su cinque livelli; collegamento tra umore e eventi, mantenimento di sani ritmi giornalieri, riconoscimento e gestione delle alterazioni dei ritmi, con particolare attenzione ai *triggers*, accettazione della perdita del sé sano e riconoscimento e gestione dei sintomi affettivi.

Il percorso terapeutico è diviso in 4 fasi:

- Prima fase. Si effettua l'anamnesi del paziente, si correlano alterazioni dell'umore, dei ritmi circadiani e gli eventi con lo scopo di individuare un'area significativa di lavoro. Si propone inoltre un intervento psicoeducativo per ottenere una maggiore aderenza al trattamento e permettere al paziente di continuare il percorso e la malattia in modo consapevole.

- Fase intermedia. Volto a risolvere le difficoltà nelle interazioni personali e regolarizzare i ritmi circadiani
- Fase di mantenimento. Si punta al rafforzamento delle abilità e al mantenimento dei ritmi sociali
- Fase terminale. Serve a rendere il paziente man mano più autonomo, riducendo le sedute terapeutiche (Bellino,2012)

Terapia familiare

La FTT fu sviluppata come intervento per pazienti ospedalizzati di ritorno a casa dalle famiglie. È organizzata in 21 sedute nell'arco di 9 mesi durante le quali l'obiettivo è aiutare il paziente con l'accettazione della terapia farmacologica, ad affrontare la possibilità che si presentino nuovi episodi, dare uno spazio neutrale dove condividere le proprie esperienze e quelle dei famigliari riguardo il disturbo e facilitare il restauro del funzionamento familiare attraverso comunicazione aperta e ascolto attivo.

Le fasi del percorso terapeutico sono la fase psicoeducativa, la fase di *training*, la fase di *problem solving* e quella di intervento sulla crisi. (Miklowitz & Chung, 2016)

Psicoeducazione

È un intervento psicologico semplice, ovvero ateorico, di supporto della persona. Può essere svolto con singoli individui o in gruppo con altri pazienti. Il

trattamento dura 6 mesi con una frequenza di uno/due sedute a settimana con un argomento specifico per volta. Colom descrive l'intervento psicoeducativo come strumento per "sostituire senso di colpa con responsabilità, helplessness by proactive care e negazione con consapevolezza". La terapia trova un'applicazione efficace nei periodi eutimici, quando il paziente è in possesso di buone capacità cognitive ed è attivo.

La terapia psicoeducativa si propone degli obiettivi da raggiungere nel corso delle sedute, Di Fiorini ne elenca 8:

- Aumento della consapevolezza sulla malattia, attraverso l'esposizione delle cause, dei sintomi e della prognosi del disturbo
- Discussione sulla terapia farmacologica: benefici e rischi, aderenza al trattamento
- Addestramento al riconoscimento precoce dei sintomi che precedono un episodio (ipo)maniacale o depressivo
- *Problem solving*
- Introduzione dei famigliari al pronto intervento in caso di crisi
- Conoscenze sugli effetti di sostanze psicoattive quali droghe, alcol, caffè o nicotina
- Acquisizione di routine adattive, cicli regolari del sonno, alimentazione sana
- Informazioni sul rischio di suicidio e prevenzione.

Alla famiglia del soggetto affetto da DB viene consegnato un *workbook*, nel quale sono contenute le informazioni sul disturbo e vengono suggerite strategie per il riconoscimento dei sintomi e l'intervento. Una seconda parte è adibita ad esclusiva del paziente per tenere traccia dei sintomi e dell'andamento del disturbo e della sua vita (Di Fiorini et al., 2012).

Conclusione

Tra i disturbi psichiatrici il disturbo bipolare è uno dei più invalidanti, in quanto influisce su varie aree della vita della persona. La diagnosi è fondamentale, ma è necessario che sia il più fedele possibile alle problematiche che presenta il paziente. I manuali diagnostici disponibili oggi, sono sicuramente un aiuto prezioso, ma non infallibili. Possono risultare troppo rigidi nell'inquadramento dei disturbi e fuorviare il clinico. Per questo gli studiosi si propongono di trovare delle basi biologiche al disturbo bipolare. Le teorie eziologiche del disturbo prendono in considerazione origini di natura genetica, epigenetica, ambientale o addirittura multifattoriale, e pongono le basi per la ricerca. Nonostante l'avanzamento delle tecnologie, del funzionamento del cervello, delle sue strutture e dei suoi metaboliti, non si conosce ancora tutto. Questo rappresenta un punto cieco nel progresso dello studio dei disturbi psichiatrici. Gli studi di neuroimaging, ad esempio, non hanno dato ancora risultati univoci, ma hanno circoscritto un'interessante area di studio, che parte dall'osservazione dei sistemi che operano il controllo delle emozioni e delle reazioni fisiologiche. Avanzano, però, i campi di osservazione della endocrinologia, della proteomica nello studio del disturbo bipolare, offrendo spunti di ricerca. Il ritrovamento delle cause di tale patologia, rivoluzionerebbe il trattamento dei pazienti, permettendo cure mirate all'eliminazione dei sintomi e del disagio. Le terapie proposte comunque offrono un ottimo sistema di sostegno per i soggetti e le loro famiglie e migliorano la manifestazione sintomatologica, permettendo uno stile di vita più sano e pressoché normale.

Bibliografia

- Bellino S., Rinaldi C., Brunetti C. & Bogetto, F. (2012). La psicoterapia interpersonale: recenti indicazioni oltre la depressione maggiore. *Journal of Psychopathology*; 18:359-375
- Benedetti, F., Melloni, E.M.T., Dallaspezia, S., Bollettini, I., Locatelli, C., Poletti, S., Colombo, C. (2017) Night sleep influences white matter microstructure in bipolar depression. *J Affect Disord* ;218:380-387. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.008. Epub 2017 May 8. PMID: 28500983.
- Blumberg, H.P., Kaufman, J., Martin, A. et al.(2003) Amygdala and Hippocampal Volumes in Adolescents and Adults With Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*.;60(12):1201–1208. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1201
- Bollettini, I. , Melloni, E. M. T., Aggio, V., Poletti, S., Lorenzi, C., Pirovano, A., Vai, B., Dallaspezia, S., Colombo, C. & Benedetti, F. (2017). Clock genes associate with white matter integrity in depressed bipolar patients, *Chronobiology International*, 34:2, 212-224, DOI: 10.1080/07420528.2016.1260026
- Calossi, S., & Fagiolini, A. (2011). Disturbo bipolare e comorbidità. *Giorn Ital Psicopat*, 17, 352-360.
- Cassano, G.B., Rucci, P., Frank, E., Fagiolini, A., Dell’Osso, L. & Shear, M.K. (2004). The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorders: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 161, 1264-9.
- Colom, F. (2011). Keeping therapies simple: Psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 198(5), 338-340. doi:10.1192/bjp.bp.110.090209
- Craddock, N. & Sklar, P.(2013) Genetics of bipolar disorder. *Lancet*.;381(9878):1654-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7. PMID: 23663951.
- De Sanctis, B., Varruciu, N., Sættoni, M., & Gragnani, A. (2017). Disturbo borderline di personalità o disturbo bipolare II? Una revisione della letteratura per andare oltre una lettura categoriale. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, 23(2), 165-189.

- de Sousa, R. T., Zarate Jr, C. A., Zanetti, M. V., Costa, A. C., Talib, L. L., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2014). Oxidative stress in early stage bipolar disorder and the association with response to lithium. *Journal of psychiatric research*, 50, 36-41.
- Di Fiorino, Mario & Massei, Jacopo & Debbio, Alessandro. (2012). Psicoeducazione nel Paziente con Disturbo Bipolare.
- Frank, E., Swartz, H.A. & Kupfer, D.J. (2000). *Interpersonal and Social Rhythm Therapy: Managing the Chaos of Bipolar Disorder*. Society of Biological Psychiatry
- Grunze, H., Schlösser, S., Amann, B., Walden, J. (1999). Anticonvulsant drugs in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 1, 24-40.
- Haroon, E. & Miller, A.H. (2016) Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. In: Dantzer R., Capuron, L. (eds) *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*. Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 31. Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/7854_2016_40
- Hajek, T., Carrey, N. and Alda, M. (2005), Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7: 393-403.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00238.x>
- Lyoo, I.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J.-Y., Kim, S.J., Kim, N., Dunner, D.L. and Renshaw, P.F. (2006), Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 8: 65-74. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x>
- Maina, G. (2013). *La gestione e la cura degli stati misti*.
- Marneros, A. and Angst, J. (eds),(2000). *Bipolar Disorders: 100 years after manic-depressive insanity*, 1–36. © Kluwer Academic Publishers. Printed in Great Britain.
- Mazza, M., Bria, P., Janiri, L., & Mazza, S. (2006). Neuroendocrinologia dei disturbi dell'umore. *Minerva psichiatrica*, 47, 11-24.
- Miklowitz, D. J., & Chung, B. (2016). Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Family process*, 55(3), 483–499.
<https://doi.org/10.1111/famp.12237>

Montano, A., Dattilo, F.M. (2005). Terapia familiare cognitivo-comportamentale: un approccio basato sugli schemi, in [Terapia familiare: rivista interdisciplinare di ricerca ed intervento relazionale. NOVEMBRE, 2005] [Roma: [poi] Milano: Accademia di Psicoterapia della Famiglia. <http://digital.casalini.it/10.1400/69385>

Moreno, Ricardo Alberto et al. (2004). Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. Brazilian Journal of Psychiatry [online]. v. 26, suppl 3 [Acessado 25 Janeiro 2022], pp. 37-43. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000700009>>. Epub 18 Out 2006. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000700009>.

Onofri, A., Tombolini, L. (2003). La prospettiva cognitivo-evoluzionista, i sistemi motivazionali interpersonali e la psicoterapia cognitiva dei disturbi dell'umore. Psicobiettivo, 1.

Pancheri, C., Verdolini, N., Pacchiarotti, I., Samalin, L., Delle Chiaie, R., Biondi, M., Murru, A. (2019). A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. European Psychiatry, 58, 45-53. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.02.003

Perugi, G., & Restuccia, G. (2005). I cicli rapidi nel disturbo bipolare. Giorn Ital Psicopat, 11, 138-150.

Pinel, J. P., & Barnes, S. J. (2018). Psicobiologia, Decima edizione., Anatomia del sistema nervoso centrale (p. 70-75). EDRA.

Pompili, M.(2018). Disturbo bipolare e trattamento con sali di litio: Disturbo bipolare e trattamento con sali di litio. abtpn [Internet];2(1):30-47.

Rainone, A., Marras, L., Chichierichia A. (2010). "Quale ruolo per la psicoterapia nella cura del disturbo bipolare? La Terapia Cognitivo-Comportamentale"
<http://www.apc.it/wpcontent/uploads/2010/02/Quale-ruolo-per-la-psicoterapia-nella-cura-del-DB-TCC.pdf>

Ranga, R.K. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorders. Psychosom Med; 67:1-8.

- Smith, D.J., Whitham, E.A., Ghaemi, S.N.(2012). Bipolar disorder. *Handb Clin Neurol*. ;106:251-63. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00015-2. PMID: 22608626.
- Sobczak, S., Honig, A., Van Duinen, M. and Riedel, W. (2002), Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar Disorders*, 4: 347-356. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01217.x>
- Strakowski, S., DelBello, M. & Adler C. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* **10**, 105–116. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>
- Vampini C., & Nifosì F. (2014). Gli stati misti bipolari: evoluzione del concetto e implicazioni per la cura e la ricerca. *THOLOGY*, 2, 20, 92-106.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze T.G., Carvalho, A.F., Suppe,s T., Calabrese, JR., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande I. (2018). Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8. PMID: 29516993.
- Watson, S., Gallagher, P., Ritchie, J., Ferrier, I., & Young, A. (2004). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 184(6), 496-502. doi:10.1192/bjp.184.6.496
- Yang, S., & Wichser, L. (2020). Manic episode in patient with bipolar disorder and recent multiple sclerosis diagnosis: A case report. *Medicine*, 99(42), e22823. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022823>
- Zak, N., Bøen, E., Boye, B. et al. (2019). Mood episodes are associated with increased cortical thinning: A longitudinal study of bipolar disorder type II. *Bipolar Disord*; 21: 525–538. <https://doi.org/10.1111/bdi.12771>
- Zivanovic, O., Nedic, A. (2012). Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later, *Journal of Affective Disorders*, Volume 137, Issues 1–3, Pages 15-24, ISSN 0165-0327.

SITOGRAFIA IMMAGINI

Figura 1. <https://fisiologicamente.altervista.org/wp-content/uploads/2016/08/4.jpg>

Figura 2.

[https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Behavior-\(Italian\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Behavior-(Italian).aspx)