



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Corso di Laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Edoardo Stellini

## **TESI DI LAUREA**

### **Fattori associati alla disregolazione emotiva in individui sani: uno studio osservazionale**

Factors associated with emotional dysregulation in healthy individuals: an  
observational study

Relatore: **Prof. Fabio Sambataro**

Correlatore: **Dott. Alessandro Miola**

Laureanda: **Linda Borghero**

**ANNO ACCADEMICO 2023/2024**



## INDICE

SINTESI .....	1
ABSTRACT .....	3
INTRODUZIONE .....	5
1. DISTURBO BIPOLARE .....	5
1.1. DEFINIZIONE .....	5
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	6
1.2.1. Prevalenza.....	6
1.2.2. Differenze di genere .....	6
1.2.3. Mortalità e suicidio .....	7
1.3. EZIOLOGIA .....	8
1.3.1. Fattori genetici e molecolari.....	9
1.3.2. Neurochimica.....	10
1.3.3. Neuroimaging .....	11
1.3.4. Sistema immunitario .....	11
1.3.5. Ritmi circadiani e sonno.....	13
1.3.6. Fattori ambientali: stress, traumi infantili e teoria del kindling .....	14
1.3.7. Famiglia e familiarità.....	15
1.4. COMORBIDITÀ.....	16
1.4.1. Comorbidity psichiatriche .....	16
1.4.2. Comorbidity mediche.....	17
1.5. MANIFESTAZIONI CLINICHE .....	18
1.5.1. Episodio maniacale .....	19
1.5.2. Episodio ipomaniacale.....	21
1.5.3. Episodio depressivo maggiore.....	21

1.5.4. Episodio misto.....	23
1.6. DIAGNOSI.....	24
1.6.1. Disturbo bipolare I.....	24
1.6.2. Disturbo bipolare II.....	24
1.6.3. Disturbo ciclotimico.....	25
1.6.4. Disturbo bipolare indotto da sostanze o farmaci.....	26
1.6.5. Disturbo bipolare non altrimenti specificato (NOS).....	26
1.7. DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	27
1.7.1. Depressione maggiore unipolare.....	27
1.7.2. Disturbo borderline di personalità.....	27
1.7.3. Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD).....	28
1.7.4. Disturbi dello spettro schizofrenico.....	29
1.7.5. Disturbi d'ansia.....	30
1.7.6. Disturbo bipolare indotto da una condizione medica o iatrogeno.....	30
1.8. TRATTAMENTO.....	31
1.8.1. Trattamento dell'episodio depressivo.....	32
1.8.2. Trattamento dell'episodio maniacale.....	34
1.8.3. Trattamento dell'episodio misto.....	35
1.8.4. Terapia di mantenimento.....	36
1.8.5. Terapia non farmacologica.....	37
1.8.6. <i>Compliance</i> del paziente.....	38
2. DISREGOLAZIONE EMOTIVA.....	38
2.1. Definizione.....	38
2.2. Strumenti di misurazione della disregolazione emotiva.....	39
2.3. La disregolazione emotiva nella popolazione generale.....	41

2.4. La disregolazione emotiva nel disturbo bipolare .....	42
3. CRONOTIPO .....	43
4. TEMPERAMENTO AFFETTIVO .....	45
5. DISTURBO BIPOLARE SOTTOSOGLIA .....	47
SCOPO DELLO STUDIO .....	49
MATERIALI E METODI .....	50
DISEGNO DELLO STUDIO .....	50
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE.....	50
VALUTAZIONE DELLA DISREGOLAZIONE EMOTIVA.....	50
VALUTAZIONE DEL CRONOTIPO.....	51
VALUTAZIONE DEL TEMPERAMENTO.....	52
VALUTAZIONE DELLA BIPOLARITÀ SOTTOSOGLIA.....	52
ANALISI STATISTICHE.....	53
RISULTATI .....	55
Caratteristiche socio-demografiche del campione .....	55
Distribuzione dei punteggi delle scale utilizzate nello studio .....	57
DISCUSSIONE.....	67
Risultati principali .....	67
Punti di forza e limiti dello studio.....	69
CONCLUSIONI .....	70
BIBLIOGRAFIA .....	71

## **SINTESI**

### **Presupposti dello studio**

Il disturbo bipolare è una patologia psichiatrica severa, la cui diagnosi è spesso associata a un notevole ritardo, con ripercussioni sulla qualità della vita e sul funzionamento delle persone affette. Sebbene negli ultimi anni vi sia stato un crescente interesse verso lo studio dei temperamenti affettivi, del cronotipo e della disregolazione emotiva nei disturbi dello spettro bipolare, quest'ultima risulta poco studiata nella popolazione generale. Tale carenza di conoscenze potrebbe avere implicazioni significative sulla diagnosi precoce e sulla durata di malattia non trattata.

### **Scopo dello studio**

Il presente studio si è posto l'obiettivo di individuare nella popolazione generale i soggetti con elevata disregolazione emotiva e di indagarne l'associazione con temperamenti affettivi, cronotipo prevalente e bipolarità sottosoglia.

La validazione dei risultati di questo studio in un contesto non clinico potrebbe essere tradotta in un *setting* ambulatoriale, con lo scopo di facilitare la diagnosi precoce e la diagnostica differenziale.

### **Materiali e metodi**

Il presente studio osservazionale ha coinvolto 2031 partecipanti di età adulta appartenenti alla popolazione generale. I soggetti sono stati reclutati nel 2022 nei *points of care* COVID-19 di Padova. Ai partecipanti sono stati somministrati i seguenti questionari *self-reported*: DERS (*Difficulties in Emotion Regulation Scale*) per valutare la disregolazione emotiva, MDQ (*Mood Disturb Questionnaire*) e HCL-32-R2 (*Hypomania Check List-32, second revision*) per indagare il rischio di bipolarità sottosoglia, *brief* TEMPS-M (*brief Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego*) per studiare i temperamenti affettivi, infine rMEQ (*reduced Morningness Eveningness Questionnaire*) per esplorare il cronotipo.

## **Risultati**

Gli individui con valori di DERS elevati hanno riportato punteggi significativamente maggiori rispetto ai soggetti con DERS non elevata su tutte le sottoscale TEMPS, ad eccezione del temperamento ipertimico.

Rispetto a coloro con valori di DERS non elevati, gli individui con DERS elevata hanno mostrato valori significativamente maggiori di entrambe le scale che esplorano la bipolarità sottosoglia (MDQ e HCL-32) e una frequenza significativamente maggiore di individui che sono risultati positivi ad entrambi i test di screening MDQ e HCL-32.

Inoltre, i soggetti con maggiore disregolazione emotiva, hanno mostrato una frequenza significativamente maggiore di cronotipo serotino rispetto a coloro con valori di DERS non elevati.

Nella sottopopolazione con DERS elevata è emersa un'associazione con il consumo di sigarette e con l'utilizzo di sostanze stupefacenti.

## **Conclusioni**

I risultati dello studio hanno permesso di osservare che la popolazione a più elevata disregolazione emotiva presenta un aumentato rischio di cronotipo serotino, di temperamenti affettivi depressivo, ciclotimico, irritabile e ansioso, di presentare caratteristiche di bipolarità sottosoglia.

Il riscontro dell'associazione tra questi domini psicopatologici consente di arricchire il *pool* di dati presenti nella letteratura attuale, in quanto i pregressi studi effettuati nella popolazione generale si sono maggiormente focalizzati sull'analisi di tali scale in maniera disgiunta. Pertanto, non essendoci una letteratura solida a supporto della presente tesi, sono necessari ulteriori studi prospettici longitudinali che confermino i risultati ottenuti e che consentano di formulare delle inferenze causali.

## **ABSTRACT**

### **Study assumptions**

Bipolar disorder is a severe psychiatric disorder with significant delays in diagnosis, which significantly impacts the quality of life and the daily functioning of affected individuals. While there has been growing interest in the study of affective temperament, chronotype and emotional dysregulation in bipolar spectrum disorders, emotional dysregulation in the general population remains remarkably understudied. This gap in knowledge may have critical implications for early diagnosis and the duration of untreated illness.

### **Aim of the study**

The aim of the present study was to identify subjects with emotional dysregulation in the general population and to investigate their association with affective temperaments, prevalent chronotype and subthreshold bipolarity.

Validation of the results of this study in a non-clinical setting could be translated into an outpatient setting, with the aim of facilitating early diagnosis and differential diagnosis.

### **Materials and methods**

The present observational study involved 2031 participants of adult age, belonging to the general population. The subjects were recruited in 2022 at COVID-19 points of care, in the city of Padua. The following self-reported questionnaires were administered to the participants: the DERS (Difficulties in Emotion Regulation Scale) to assess emotional dysregulation, MDQ (Mood Disturb Questionnaire) and HCL-32-R2 (Hypomania Check List-32, second revision) to investigate the risk of subthreshold bipolarity, and the TEMPS-M brief (brief Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego) to study affective temperaments, finally the rMEQ (reduced Morningness Eveningness Questionnaire), to explore chronotype.



## Results

Individuals with high DERS values reported significantly higher scores than subjects with non-high DERS on all TEMPS subscales, with the exception of hyperthymic temperament.

Compared to those with non-high DERS values, individuals with high DERS showed significantly higher values on both subscales exploring subthreshold bipolarity (MDQ and HCL-32) and a significantly higher frequency of individuals who tested positive on both MDQ and HCL-32 screening tests.

Furthermore, individuals with higher emotional dysregulation showed a significantly higher frequency of evening chronotype than those with non-high DERS values.

In the subpopulation with high DERS there was an association with cigarette consumption and drug use.

## Conclusions

The results of the study made it possible to observe that the population with higher emotional dysregulation has an increased risk of serotype serotype, depressive, cyclothymic, irritable and anxious affective temperaments, and of developing subthreshold bipolar disorder.

The finding of the association between these psychopathological domains makes it possible to enrich the pool of data in the current literature, as previous studies carried out in the general population have focused more on the analysis of these scales in a disjointed manner. Therefore, as there is no solid literature to support this thesis, further prospective longitudinal studies are required to confirm the results obtained and to allow causal inferences to be made.

# INTRODUZIONE

## 1. DISTURBO BIPOLARE

### 1.1. DEFINIZIONE

Il disturbo bipolare (DB) è una patologia psichiatrica, definita dalla presenza di oscillazioni del tono dell'umore e caratterizzata dall'alternanza di fasi depressive a fasi maniacali ed ipomaniacali.

Il DSM-5 definisce una classificazione di sei forme di DB, che differiscono tra loro per eziologia e manifestazioni cliniche:

- 1) Disturbo bipolare di tipo I: caratterizzato dalla manifestazione di almeno un episodio maniacale durante l'arco della vita del paziente. Non è necessario che il paziente manifesti anche l'episodio depressivo, in quanto la presenza di episodio maniacale è già sufficiente per fare diagnosi di DB tipo I.
- 2) Disturbo bipolare di tipo II: caratterizzato dalla presenza di un episodio di ipomania e un episodio di depressione maggiore.
- 3) Disturbo ciclotimico: diagnosticabile per la presenza, per un periodo di almeno due anni, di episodi ipomaniacali e depressivi, i quali però non rientrano nei criteri per la diagnosi di un episodio maniacale, ipomaniacale o di depressione maggiore.
- 4) Disturbo bipolare causato da assunzione di sostanze e/o farmaci: l'uso di sostanze è piuttosto comune, infatti, è stato documentato che circa il 50-60% degli adulti affetti da DB presenta una dipendenza da alcol, un disturbo da uso di sostanze o entrambi, presenti o pregressi (Messer et al. 2017).
- 5) Disturbo bipolare associato ad un'ulteriore condizione medica sottostante.
- 6) Disturbo bipolare non altrimenti specificato.

Inoltre, il DB si può manifestare come stato misto, ovvero la compresenza di sintomi di entrambe le polarità. Nei casi più gravi degli stati misti possono comparire anche sintomi psicotici, come allucinazioni e deliri, i quali

possono essere direttamente influenzati dal tono dell'umore del paziente. I sintomi psicotici si manifestano in circa il 75% dei casi nel corso di episodi maniacali e possono essere di entità tale da rendere inevitabile il ricovero ospedaliero (Carvalho et al. 2020).

La diagnosi del DB è complessa, in quanto spesso i sintomi hanno un esordio sfumato. In circa un terzo dei pazienti con DB la diagnosi viene effettuata dopo circa dieci anni dall'esordio dei primi sintomi (Carvalho et al. 2020), nonostante sia stato documentato che nel 75% dei casi i primi sintomi di DB abbiano inizio già in tarda età adolescenziale e nel 50% già nella prima adolescenza. Questi sintomi precoci, nonostante siano aspecifici, sono riconoscibili e si tratta di: episodi depressivi, ansia, instabilità dell'umore, deficit di attenzione e concentrazione, disturbi del sonno, disturbi della condotta. Inoltre, vi può essere un'anamnesi familiare positiva per episodi di mania, depressione e comportamento suicidario (Geoffroy et al. 2015).

## **1.2. EPIDEMIOLOGIA**

### **1.2.1. Prevalenza**

È stato stimato che la prevalenza lifetime del DB nella popolazione generale sia tra 1% e 5%, con una prevalenza del DB tipo I e tipo II rispettivamente dello 0.6-1% e dello 0.4-1.1% (Godman et al. 2019). L'età di esordio del DB tende ad essere anticipata rispetto a quella del disturbo depressivo maggiore: vi è infatti evidenza di una insorgenza media all'età di 18 anni per il DB tipo I e di 22 anni per il DB tipo II. Nonostante sia stato stimato che oltre il 70% degli individui manifesti i sintomi della patologia prima dei 25 anni (Nowrouzi et al. 2016), sono stati evidenziati due picchi di incidenza: il primo tra i 15 e i 24 anni ed il secondo tra i 45 e i 54 anni (Kroon et al. 2013).

### **1.2.2. Differenze di genere**

Secondo il DSM-5 il rapporto di prevalenza tra maschi e femmine è di 1.1:1 per quanto riguarda il DB di tipo I, mentre per il DB di tipo II le evidenze

sono poche o nulle, in quanto differiscono per il tipo di campione analizzato (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013).

Nonostante non sia chiara l'evidenza di sostanziali differenze di distribuzione tra i due sessi, alcuni studi hanno riportato una prevalenza maggiore di episodi maniacali (perciò di DB tipo I) nei soggetti maschi e, di contro, una maggiore prevalenza di episodi depressivi (DB tipo II) nella popolazione femminile (Rowland e Marwaha 2018). Le femmine risultano inoltre avere una maggior predisposizione allo sviluppo di cicli rapidi (Bauer et al. 1994), di disforia durante gli episodi maniacali (McElroy et al. 1992) e di comorbidità (Strakowski et al. 1994), ad eccezione del disturbo da abuso di sostanze che invece risulta più frequente negli uomini.

È stato documentato inoltre che alcune donne presentano la tendenza alla riesacerbazione dei sintomi durante la fase premestruale, peri-mestruale o nel periodo post-partum (American Psychiatric Association).

### **1.2.3. Mortalità e suicidio**

La mortalità nelle persone affette da DB è più elevata rispetto alla popolazione generale: si stima abbiano una aspettativa di vita ridotta di 15-20 anni. Uno studio prospettico del 2007 inoltre ha rilevato un tasso di suicidi maggiore nei pazienti con DB rispetto ai pazienti con disturbo unipolare (Tondo et al. 2007). Questo è dovuto ad una maggiore incidenza per morte da cause non naturali, come incidenti e suicidi; inoltre i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (come fumo, dieta non equilibrata, alcolismo, sedentarietà) sono molto comuni in questi pazienti e gli interventi sullo stile di vita non hanno dimostrato di avere gli effetti auspicati, a differenza invece della terapia con farmaci antipsicotici che ha dimostrato di ridurre la mortalità per patologie cardiovascolari. Tuttavia, è anche noto che il trattamento antipsicotico aumenti il rischio cardiovascolare, causando aumento di peso, dislipidemia e diabete mellito. Infatti, i pazienti con DB

presentano una maggiore incidenza di infarto (Nielsen et al. 2021). La terapia farmacologica con stabilizzatori dell'umore invece, oltre ad avere un rilevante effetto anti-suicidario, risulta essere anche un apprezzabile strumento di protezione contro la morte per cause naturali; il litio, in particolare, si associa al più basso rischio di mortalità (Chen et al 2023).

I pazienti con DB hanno un rilevante rischio suicidario: infatti, il rischio di morte per suicidio risulta circa 20-30 volte più probabile rispetto alla popolazione generale. Circa il 25-56% degli adulti affetti da tale patologia presenta una anamnesi positiva per tentativi di suicidio nel corso della vita, e circa il 10-19% di questi muore per suicidio (Costa et al. 2015; Parmentier et al. 2012). I tentativi di suicidio e la morte per suicidio sono più probabili nelle persone che presentano sintomi depressivi o misti, inoltre è stato documentato che il DB di tipo II ha un tasso di suicidi più elevato rispetto al DB di tipo I (McIntyre et al. 2020). Altri fattori di rischio sono: il sesso maschile, il vivere da soli, il divorzio, il non avere figli, l'etnia caucasica, l'età inferiore a 35 anni o superiore a 75 anni, la disoccupazione, una anamnesi positiva per tentativi di suicidio, una storia familiare di tentato o compiuto suicidio, una polarità prevalentemente depressiva (Miller et al. 2020), tipologia rapid cycling (American Psychiatric Association 2000) comorbidità psichiatrica, esordio precoce e assenza di speranza (Beyer et al. 2016). È stato documentato che le femmine hanno un tasso più elevato di tentativi di suicidio, mentre i maschi hanno una più elevata incidenza di morte per suicidio; per quanto riguarda l'ideazione suicidaria invece non sono state riscontrate differenze statisticamente significative (Hu FH et al. 2023). Purtroppo, attualmente non sono disponibili biomarcatori genetici, tecniche di neuroimaging o strumenti clinici convalidati che possano essere utili a stimare il rischio di suicidio (Miller et al. 2020).

### **1.3. EZIOLOGIA**

Il DB ha un'eziopatogenesi multifattoriale, dipende infatti da fattori genetici, ambientali, ereditari, neurobiologici ed endocrini.

### 1.3.1. Fattori genetici e molecolari

Il DB è una patologia con un'elevata componente di ereditarietà. Tale componente ereditaria è stata dimostrata da studi effettuati su gemelli, i quali hanno evidenziato una ereditabilità della patologia del 60-80%, con una concordanza del 40-45% nei gemelli omozigoti contro un 4-6% nei gemelli eterozigoti (Pavan et al. 2006; Fabbri et al. 2020).

Diversi studi di associazione genomica (GWAS) hanno dimostrato una correlazione tra l'insorgenza di DB e numerose varianti genetiche comuni, localizzate perlopiù a livello dei cromosomi 4, 5, 11, 12, 17, 18, 21, 22, X (Nurnberger e Foroud 2000; Kaplan e Sadock 2001). Tuttavia le più rilevanti associazioni studiate sono con (Chen et al. 2013; Passos et al. 2016; Stahl et al. 2019; Gordovez FJA et al. 2020):

- CACNA1C, SCN2A: codificanti per canali ionici;
- DGKH: proteine di trasduzione del segnale;
- GRIN2A: trasportatori di neurotrasmettitori;
- ANK3: intervengono nella plasticità sinaptica;
- Geni che regolano la secrezione di insulina e la segnalazione di endocannabinoidi;
- TRANK1: implicato nella regolazione della barriera emato-encefalica;
- DCLK3: il quale contribuisce al rischio sia per DB che per schizofrenia.

Il DB di tipo I, dal punto di vista genetico, è maggiormente correlato alla schizofrenia, mentre il DB di tipo II risulta maggiormente associato al disturbo depressivo maggiore (Stahl et al. 2019).

Un recente studio ha dimostrato che gli alleli di rischio per pazienti con una predominanza maniacale siano maggiormente correlati con quelli per il DB; fa eccezione la mania psicotica, la quale si associa maggiormente alla schizofrenia, e i pazienti con prevalenza di sintomi depressivi i quali

condividono alleli maggiormente con la depressione maggiore (R Kelsoe et al. 2023).

### **1.3.2. Neurochimica**

Negli anni 70 del '900 è stata formulata la teoria dopaminergica, la quale afferma che alla base dell'episodio maniacale ci sia una quantità eccessiva di dopamina, mentre alla base dell'episodio depressivo un deficit di tale neurotrasmettitore. Tale scoperta si deve all'osservazione di episodi simil-maniacali in relazione all'assunzione di anfetamina e, di contro, alla risoluzione di tali sintomi grazie all'azione di farmaci anti-dopaminergici.

A riprova della teoria dopaminergica è stato evidenziato come nei pazienti con DB siano aumentate la densità del recettore D2, la sintesi della dopamina 18 striatale ed il legame con il trasportatore dopaminergico. Per questo motivo alcuni farmaci antipsicotici antagonisti dopaminergici sono efficaci anche nel trattamento del DB (Zhang et al. 2023).

Negli ultimi decenni sono state formulate diverse altre teorie che si pongono l'obbiettivo di dare una spiegazione eziopatogenetica dei disturbi dell'umore, le quali hanno messo in evidenza il ruolo di altri sistemi recettoriali, che si integrano con il sistema dopaminergico appena descritto. Si tratta di sistemi neurotrasmettoriali, come il sistema GABAergico e colinergico, e di peptidi neuroattivi, come vasopressina ed oppioidi. Il ruolo del glutammato, ad esempio, è stato oggetto di numerosi studi, con particolare attenzione ai recettori NMDA coinvolti nella plasticità sinaptica in aree particolarmente coinvolte nei disturbi dell'umore (Murck, 2013).

Un'altra importante ipotesi che si propone di chiarire l'eziologia dei disturbi dell'umore è quella neurotrofica. Questa vede come protagonisti il BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) e il relativo recettore tirosin chinasi TrkB. Bassi livelli di BDNF a livello prefrontale e dell'ippocampo in pazienti depressi (Dwivedi et al. 2003; Karege et al. 2005), contrapposti ad elevate concentrazioni di BDNF in pazienti in trattamento con terapia antidepressiva

o elettroconvulsivante (Marano et al. 2007) depongono a favore di tale ipotesi (Kozisek et al. 2008).

Studi più recenti hanno evidenziato come il BDNF possa essere utilizzato per effettuare una diagnosi differenziale tra DB e depressione maggiore. Infatti, è stato dimostrato che i livelli di BDNF in pazienti con DB in fase depressiva sono inferiori a quelli sia di pazienti con disturbo depressivo maggiore che di controlli sani (Fernandes et al. 2015; Shahyad et al. 2023). È stato ipotizzato anche che i livelli di BDNF su plasma possano essere utilizzati come markers dell'attività del DB, ma non come un biomarcatore dello stadio (González-Pinto et al. 2015).

### **1.3.3. Neuroimaging**

In alcuni pazienti con DB di tipo I è possibile riscontrare una dilatazione dei ventricoli cerebrali ed un aumento delle lesioni della sostanza bianca profonda. Tramite studio di reperti di RMN sono state osservate delle alterazioni a carico di amigdala, striato e delle aree prefrontali nelle prime fasi della malattia; di contro, nelle fasi più tardive, ovvero dopo ripetuti episodi affettivi, sono state osservate alterazioni a livello del verme cerebellare e dei ventricoli laterali, i quali sono pertanto indici di progressione della patologia (Strakowski et al. 2005). Altri reperti tipici di malattia di lunga durata sono l'assottigliamento della corteccia prefrontale sinistra (Lyo et al. 2006) e l'atrofia dell'ippocampo (Javadapour et al. 2010). Studi effettuati mediante la spettroscopia in RM hanno inoltre evidenziato in pazienti con DB una anomalia del metabolismo dei fosfolipidi di membrana posti a livello di striato e corteccia prefrontale (Strakowski et al. 2005).

### **1.3.4. Sistema immunitario**

Alcuni studi hanno rilevato livelli aumentati di interleuchina1, interleuchina6 e di TNF- $\alpha$  in pazienti con depressione maggiore (Howren et al. 2009), ma



non in pazienti con episodio maniacale in atto (O'Brien et al. 2006). È stato infatti confermato da uno studio più recente che durante l'episodio depressivo l'inibizione del sistema immunitario è maggiore, durante episodi misti o di ipomania lievi o moderati è attivo, mentre è inibito se la sintomatologia è severa (Wu et al. 2023). Sulla base di ciò, è stato ipotizzato un ruolo del sistema immunitario come target therapy: è stato osservato che i farmaci antinfiammatori hanno concretamente un effetto sulla sintomatologia depressiva, ma non c'è stata una chiara evidenza durante le fasi di eutimia o negli episodi maniacali tale da giustificare un utilizzo in pratica clinica (Rosenblat et al. 2019).

Un altro importante aspetto studiato è la correlazione tra il rischio aumentato di sviluppo di patologia psichiatrica e madri con immunodeficienza primaria o patologie autoimmuni: non è ancora chiaro il meccanismo patogenetico che ne sta alla base. Tuttavia, è noto che la crescita intrauterina sia un periodo di rilevante scambio di anticorpi dalla madre al feto, una carenza di questi, perciò, potrebbe causare un deficit dello sviluppo neuronale. Inoltre, un'altra spiegazione potrebbe essere rappresentata dall'aumentato rischio di sviluppo di infezioni a causa dell'immunodeficienza nel periodo della gravidanza (Isung et al. 2020).

Il DB correla con un aumento dell'incidenza di patologie infiammatorie. Infatti, le citochine pro-infiammatorie attraversando la barriera ematoencefalica possono causare apoptosi neuronale e potatura sinaptica dei circuiti associati alla regolazione emotiva e alle funzioni cognitive: ciò può comportare alterazioni dell'umore e disfunzioni cognitive (Rosenblat et al. 2015; Rosenblat et al. 2016).

È comprovato che l'infiammazione di basso grado e lo stress ossidativo siano implicati come potenziali processi fisiopatologici nel DB, ma il meccanismo sottostante è ad oggi sconosciuto. Tuttavia, è stato ipotizzato che la ferritina, un marcatore delle riserve di ferro coinvolta nei processi ossidativi e dell'infiammazione, abbia un ruolo nella patogenesi del DB, il quale però è ancora dubbio (Munkholm K et al. 2023).

### 1.3.5. Ritmi circadiani e sonno

Tutti i disturbi dell'umore, compresi il disturbo affettivo stagionale (SAD), il disturbo depressivo maggiore (MDD) e il DB, sono fortemente associati ad anomalie del sonno e dei ritmi circadiani. Le interruzioni ambientali dei normali schemi sonno/veglia, i cambiamenti di luce/buio e i cambiamenti stagionali possono far precipitare gli episodi in pazienti con disturbi dell'umore. (Dollish HK et al. 2024).

In pazienti che hanno già ricevuto la diagnosi di DB, infatti, i disturbi del sonno possono innescare episodi maniacali/ipomaniacali e depressivi. Per quanto riguarda il DB di tipo I, la mancanza di sonno è più spesso associata ad un episodio di mania/ipomania, mentre per il tipo II più spesso è trigger di un episodio depressivo. Inoltre, è stato osservato che sono le donne ad essere più predisposte a sviluppare depressione, mania ed ipomania in seguito alla deprivazione del sonno (Lewis et al. 2017).

Il sistema circadiano è basato su “*clocks*” centrali e periferici: a livello del SNC è rappresentato dal nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, regolato perlopiù da stimoli luminosi, dove i neuroni hanno attività ciclica spontanea. I geni coinvolti maggiormente codificano per le proteine CLOCK e BMAL1, le quali, andando a formare un eterodimero, trascrivono le proteine PER e CRY (Benazzi et al. 2021). Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra geni coinvolti nei cicli circadiani, DB e ormoni quali melatonina e cortisolo. A riprova di ciò, nei pazienti con DB sono state osservate delle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e alterazioni ormonali di cortisolo, GH, TSH e prolattina (Scott e McClung 2021). Melatonina e cortisolo nei pazienti con DB sono aumentati: ciò comporta la desincronizzazione degli orologi biologici, la quale può avere un ruolo nell'eziologia del DB (Yan et al. 2023).

Date queste premesse risulta chiara l'importanza di intervenire sui disturbi del ritmo sonno-veglia, in primis perché questi sono fattore di rischio per l'insorgenza di disturbi dell'umore, si potrebbe perciò utilizzare come prevenzione precoce. Inoltre, migliorare la qualità del sonno può ridurre il

rischio di suicidarietà, che risulta aumentato nei pazienti insonni (Hensch et al. 2019; Miller et al. 2020).

A seconda delle diverse fasi del DB vi è una maggior tendenza a sviluppare differenti disturbi del sonno (Gold et al. 2016):

- Durante l'episodio maniacale o ipomaniacale: riscontriamo una riduzione della sensazione di bisogno di sonno e difficoltà ad addormentarsi;
- Durante l'episodio depressivo: vi sono più frequentemente ipersonnia ed aumentata sonnolenza, ma spesso può manifestarsi anche insonnia grave.

### **1.3.6. Fattori ambientali: stress, traumi infantili e teoria del kindling**

Eventi stressanti importanti, come abusi sessuali in età infantile, sono fattori di rischio ambientale per lo sviluppo di DB e si associano ad una peggiore prognosi di malattia (Vieta et al. 2018).

Traumi infantili possono correlare con un'età di esordio più precoce, una durata maggiore degli episodi ed un maggior numero di episodi, un maggior rischio di sviluppare sintomi psicotici ed un aumentato rischio suicidario (Rowe AL et al. 2024).

Inoltre, considerando la popolazione di pazienti con bipolarismo si osserva che questi hanno una maggiore incidenza di traumi pregressi rispetto alla popolazione sana e alla popolazione di pazienti con disturbo unipolare (Palmier-Claus et al. 2016).

Tra i traumi che possono concorrere nell'aumentare il rischio di DB viene incluso anche l'aver subito bullismo: pazienti con DB che abbiano subito azioni di bullismo, infatti, risultano più soggetti a sviluppare sintomi psicotici e più spesso manifestano comportamenti suicidari. L'incidenza risulta ulteriormente aumentata se il paziente ha vissuto sia atti di bullismo che abusi (Manoli et al. 2022).

Un altro fattore ambientale che concorre nell'aumentare il rischio di sviluppare DB è l'abuso di sostanze, come cocaina, alcool e cannabinoidi: rappresenta un fattore predittivo negativo e correla con un aumentato rischio di sviluppo di DB in pazienti con altre patologie psichiatriche (come depressione o ansia) (Ratheesh et al. 2015). Un altro fattore di rischio è rappresentato dall'utilizzo di antidepressivi in età giovanile (Martin et al. 2004), il quale può potenzialmente indurre sintomi maniacali o ipomaniacali (Barbuti et al. 2017).

Per tentare di spiegare la progressiva sensibilizzazione allo stress causata da episodi affettivi ricorrenti è stata formulata la teoria del *kindling*. Questa sostiene che il primo episodio di DB si manifesti a seguito di un primo fattore stressante, che funge da *trigger*, mentre il successivo decorso della patologia pare essere indipendente da eventi stressanti (Psichiatria e Psicologia clinica – Bressi e Invernizzi).

### **1.3.7. Famiglia e familiarità**

Come già accennato, il DB presenta una elevata componente di ereditarietà. Persone con genitori affetti da DB hanno un rischio aumentato di dieci volte rispetto alla popolazione generale (Harrison et al. 2018) e presentano inoltre un aumento del rischio e della prevalenza di sviluppare anche altri disturbi psichiatrici rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, è evidente che non tutti i figli di genitori con DB svilupperanno necessariamente una patologia psichiatrica, grazie a fattori protettivi o alla mancanza di ulteriori fattori di rischio (Stapp et al. 2020). Ad oggi una storia familiare positiva per DB viene valutata come il fattore di rischio più rilevante: perciò in questi pazienti è ancor più importante l'identificazione di segni e sintomi prodromici, come i disturbi del sonno, poiché se identificati e modificati per tempo è possibile ridurre il rischio di progressione del DB (Jansen et al. 2023).

Il fattore di rischio legato ai genitori con DB non è dovuto solamente ad un aspetto strettamente genetico: risulta importante anche l'ambiente in cui i

figli crescono. Alcuni studi hanno osservato che crescere con genitori bipolari sia per i figli motivo di stress rilevante. Queste famiglie sono spesso contraddistinte da scarsa unione familiare e genitoriale, ridotto equilibrio coniugale, disorganizzazione e relazioni genitore-figli disfunzionali (Resendes et al. 2023).

## **1.4. COMORBIDITÀ**

### **1.4.1. Comorbidità psichiatriche**

Secondo alcuni autori la comorbidità nel DB è la più alta di tutte le patologie psichiatriche, tanto da essere confermata attorno al 90% da alcuni studi (Bauer et al. 2005; Merikangas et al. 2007).

I disturbi che maggiormente si associano al DB sono:

- Disturbi d'ansia: 71% dei casi. Tra questi quello di più frequente riscontro è il disturbo da ansia sociale (37%) (Hawke et al. 2013);
- Disturbo da abuso di sostanze: 56% dei casi;
- Disturbi della condotta: 44.8% dei casi;
- Disturbo borderline di personalità: 36% dei casi. Questo correla con un aumentato rischio suicidario e di atti autolesivi (Bolton et al. 2010; Moor et al. 2012).

È risultato avere più predisposizione alla comorbidità il DB di tipo I (88.2% dei casi), rispetto al DB di tipo II (83.1% dei casi) e al DB sottosoglia (69.1%) (Carvalho et al. 2020; Merikangas et al. 2011).

Come è già stato descritto (nel capitolo riguardante i Fattori di rischio ambientali), il disturbo da abuso di sostanze rappresenta un fattore di rischio per il DB, ma è difficile stabilire se il paziente sviluppi un DB a causa del disturbo da abuso di sostanze, o viceversa: tendenzialmente si considerano entrambi come l'uno fattore di rischio per l'altro (Bach et al. 2021).

Il disturbo da abuso di sostanze che maggiormente correla col bipolarismo è quello riguardante il consumo di cannabis, cocaina, farmaci, alcool e fumo

di sigaretta (Lalli et al. 2021). È stato stimato che circa un 50% delle persone affette da DB svilupperà anche un disturbo da abuso di sostanze nel corso della vita. La prognosi e il decorso di questi pazienti con comorbidità risulta essere più severo (Goes FS 2023), il recupero più lento, la *compliance* nel trattamento ridotta e il rischio di suicidio aumentato (McIntyre et al. 2020; Anugwom et al. 2021).

Un'altra frequente comorbidità è quella con l'ADHD (Martinotti et al. 2024): circa un paziente su tredici con ADHD riceve una diagnosi anche di DB e viceversa un adulto su sei con bipolarismo riceve una diagnosi anche di ADHD. È stato inoltre osservata una anticipazione temporale dell'esordio di bipolarismo in pazienti con ADHD (Schiweck et al. 2021). Questa correlazione trova spiegazione nel fatto che le aree cerebrali implicate nel funzionamento cognitivo e nella stabilità dell'umore sono condivise da DB e ADHD (McIntyre et al. 2020). Si è anche documentato che familiari di primo grado di pazienti con ADHD hanno un rischio aumentato di sviluppare un DB; stessa cosa vale per i familiari di un paziente con DB, i quali presentano un aumentato rischio di sviluppo di ADHD (Khoury et al. 2023).

#### **1.4.2. Comorbidità mediche**

I pazienti con DB sono pazienti complessi, che presentano una più alta percentuale di patologie mediche rispetto alla popolazione generale. Si riscontrano un aumentato rischio cardiovascolare, dismetabolico e polmonare, in particolare (Carvalho et al. 2020; Merikangas et al. 2011; Xie F et al. 2023):

- Sindrome metabolica: 37% dei casi;
- Eemicrania cronica: 35% dei casi. Circa un terzo dei pazienti con DB soffre o ha sofferto di emicrania, con una maggiore incidenza nelle pazienti donne, con concomitante disturbo d'ansia e con cronotipo serotino. L'emicrania potrebbe essere strumento di diagnosi precoce, in quanto spinge il paziente a recarsi in visita dal medico (Radat 2021; ElGizy et al. 2023);

- Obesità: 21% dei casi;
- Diabete mellito tipo II: 14% dei casi. La prevalenza del diabete mellito di tipo II è dalle 2 alle 3 volte maggiore nei pazienti con DB rispetto alla popolazione generale, inoltre ha un esordio anticipato di 10-20 anni rispetto alla popolazione generale.

Alcune di queste patologie mediche sono legate alla terapia farmacologica di largo utilizzo nel DB; infatti, è noto che gli antipsicotici aumentino il rischio di sindrome metabolica ed il rischio cardiovascolare (Vancampfort et al. 2013). Tuttavia, bisogna considerare la presenza di altri fattori di rischio oltre alla terapia con antipsicotici, i quali possono causare l'insorgenza di patologie metaboliche, come lo stato socio-economico e lo stile di vita (Abrahamian et al. 2023).

La persona con DB risulta perciò essere un paziente che è necessario valutare all'interno di un *team* multidisciplinare, per cui è importante avviare un follow-up non solo psichiatrico.

### **1.5. MANIFESTAZIONI CLINICHE**

Il DB, come già affrontato, si caratterizza per la presenza di oscillazioni del tono dell'umore, con periodi di depressione ed episodi di mania o di ipomania ed eventuali intervalli liberi.

La differenza sostanziale tra ipomania e mania sta nel funzionamento: l'ipomania, al contrario della mania, è una condizione non sufficientemente grave da compromettere il funzionamento della persona o da richiedere l'ospedalizzazione del paziente. Se vi fossero presenti anche segni psicotici l'episodio viene considerato maniaco.

### Bipolar disorder is multidimensional

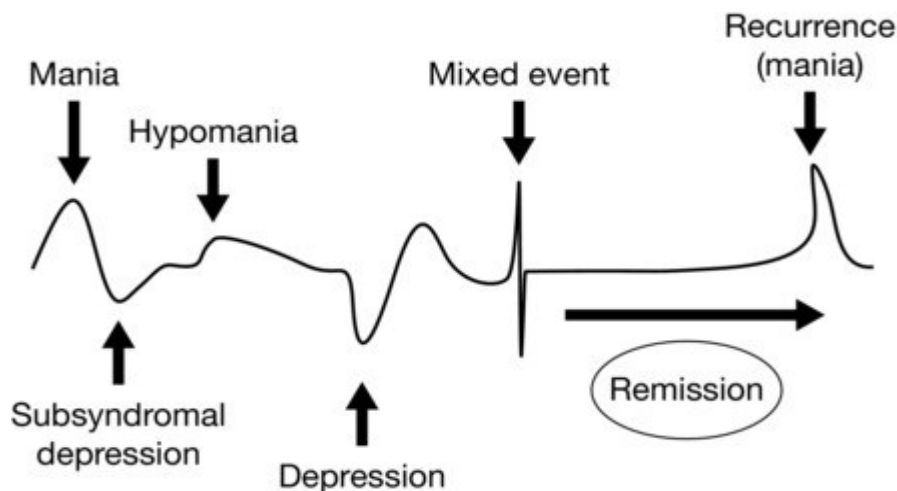


Figura 1 - Mood range and associated mood diagnosis (Vieta et Goikolea, 2005).

#### 1.5.1. Episodio maniacale

Il DSM-5 ha definito dei criteri che devono essere necessariamente presenti per poter qualificare un episodio come maniacale:

A. Un periodo di almeno una settimana (o anche più breve se risulta necessario il ricovero), presente per la maggior parte della giornata e quasi tutti i giorni, caratterizzato da un umore elevato in modo persistente, o con irritabilità ed aumento anormale dell'energia e delle attività.

B. Durante questo periodo sono presenti almeno tre dei sintomi successivamente elencati (o almeno quattro se l'umore è caratterizzato solamente da irritabilità), i quali devono essere di intensità significativa e devono risultare un evidente cambiamento rispetto all'abituale comportamento del paziente. I sintomi sono:

1. Autostima ipertrofica o grandiosità;
2. Ridotta necessità di dormire;
3. Aumentata loquacità rispetto al solito;
4. Fuga delle idee;
5. Distraibilità, riferita dal paziente o osservata da terzi;



6. Aumento dell'attività finalizzata (che sia di tipo sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) e/o agitazione psicomotoria;

7. Aumentato coinvolgimento in attività ad elevato rischio (ad esempio, spese incontrollate, comportamenti sessuali promiscui o investimenti finanziari imprudenti).

C. La disregolazione dell'umore deve essere abbastanza grave da determinare una compromissione del funzionamento sociale e/o lavorativo oppure da rendere necessario il ricovero, al fine di contenere i danni al paziente stesso o ad altri; oppure se sono presenti sintomi psicotici.

D. L'episodio di alterazione dell'umore non deve essere correlato all'uso di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche compresenti.

Ricapitolando, i sintomi dell'episodio maniacale sono i seguenti:

- Sintomi emotivi: presenza di emozioni forti e positive;
- Sintomi motivazionali: continuo bisogno di socialità, eccitamento positivo e necessità di socializzazione con attività piacevoli;
- Sintomi comportamentali: iperattività, paziente che parla rapidamente o con tono di voce molto alto, agitazione psicomotoria, ha comportamenti disorganizzati e rapidamente mutevoli, è facilmente irritabile se lo si contesta;
- Sintomi cognitivi: attuazione di comportamenti a rischio, difficoltà a rimanere in contatto con la realtà, autostima esagerata, assenza di giudizio nella pianificazione delle proprie azioni;
- Sintomi fisici: energia abnorme, scarsa necessità di riposare.

Inoltre, in questa fase, il paziente può sviluppare deliri (tipici sono il delirio di grandiosità e il delirio paranoide) e in rari casi possono esservi allucinazioni, perlopiù uditive. Nell'episodio maniacale il paziente è più propenso ad utilizzare sostanze, al gioco d'azzardo e all'uso di comportamenti sessuali inusitati. Frequentemente inoltre può manifestare disturbi del sonno e modificazioni dell'appetito e del peso (Kendler KS 2017).

### **1.5.2. Episodio ipomaniacale**

Per la diagnosi dell'episodio ipomaniacale il DSM-5 descrive sei criteri, alcuni di essi sovrapponibili all'episodio maniacale, ma con una durata dell'alterazione dell'umore del criterio A di almeno quattro giorni consecutivi.

A. Un periodo di almeno quattro giorni consecutivi, presente per la maggior parte della giornata e quasi tutti i giorni, caratterizzato da un umore elevato in modo persistente, o con irritabilità ed aumento anormale dell'energia e delle attività.

B. Durante questo periodo sono presenti almeno tre dei sintomi successivamente elencati (o almeno quattro se l'umore è caratterizzato solamente da irritabilità), i quali devono essere di intensità significativa e devono risultare un evidente cambiamento rispetto all'abituale comportamento del paziente. I sintomi sono gli stessi descritti per la diagnosi dell'episodio maniacale.

C. L'episodio è associato ad un cambiamento importante ed evidente del funzionamento del paziente, e che non era tipico di quell'individuo quando in condizione di eutimia.

D. Questa alterazione dell'umore e le mutazioni del comportamento e del funzionamento sono osservabili anche dall'esterno da altri individui.

E. L'episodio di alterazione dell'umore non è abbastanza severo da causare una compromissione grave del funzionamento sociale o lavorativo o da necessitare un ricovero. Inoltre, se sono presenti sintomi psicotici, allora l'episodio è per definizione maniacale.

F. L'episodio di alterazione dell'umore non deve essere correlato all'uso di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche compresenti.

### **1.5.3. Episodio depressivo maggiore**

Il paziente con bipolarismo presenta sintomatologia per circa metà della sua vita. In uno studio del 2003 sono stati presi in osservazione pazienti con DB

per circa 13 anni: ciò che è stato evidenziato è che i pazienti erano sintomatici per circa la metà del tempo - una media del 46,6% del follow-up per il DB I e del 55,8% per il DB II. Inoltre, è stato osservato che si trattava perlopiù di episodi di umore negativo, quindi episodi di franca depressione o di depressione subsindromica (Miller et al. 2020; Judd LL et al. 2003). Secondo il DSM-5 per poter fare una diagnosi di un episodio depressivo maggiore è necessario rispettare i seguenti criteri:

A. Devono essere presenti almeno cinque dei sintomi successivamente elencati, per un periodo della durata di almeno due settimane; la sintomatologia, inoltre, deve rappresentare un cambiamento rilevante rispetto alle precedenti condizioni di funzionamento del paziente. Almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso o la mancanza di interesse e/o piacere. I sintomi sono:

1. Umore depresso (nei minori l'umore può essere anche irritabile) per la maggior parte della giornata e quasi tutti i giorni, notato dall'individuo stesso o riportato da altri esternamente.
2. Riduzione marcata dell'interesse o del piacere per la maggioranza delle attività, presente quasi tutti i giorni e per la maggior parte della loro durata.
3. Marcata perdita di peso non correlata all'adozione di diete, o al contrario aumento di peso; diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. Nei pazienti di età pediatrica si valuta il mancato accrescimento e il non raggiungimento del normale assetto ponderale.
4. Insonnia o ipersonnia, che si verifica quasi tutti i giorni;
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio, che sia presente quasi tutti i giorni;
6. Affaticabilità o mancanza di energia, presenti quasi tutti i giorni;

7. Autosvalutazione e/o sensi di colpa eccessivi quasi tutti i giorni, i quali possono arrivare a risultare deliranti.

8. Ridotta concentrazione, aumentata indecisione o riduzione della capacità di pensiero, presenti quasi tutti i giorni. Riportate dal paziente stesso o osservate da altri.

9. Ricorrenti pensieri di morte e ideazioni suicidarie, o tentativi di suicidio con o senza pianificazione.

B. Questa sintomatologia causa un disagio clinicamente rilevante o la compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altri ambiti.

C. L'episodio di alterazione dell'umore non deve essere correlato all'uso di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche compresenti.

L'episodio depressivo del DB è essenzialmente identico per segni e sintomi a quello del disturbo unipolare, perciò, come già detto, la diagnosi differenziale tra i due disturbi sta nella ricerca anamnestica di episodi di mania o ipomania. Risulta importante riuscire a identificare l'uno o l'altro disturbo precocemente, in quanto le due patologie differiscono per prognosi, sintomatologia e trattamento; in particolare il DB, rispetto al disturbo depressivo maggiore, presenta un esordio più precoce, recidive più frequenti e un maggior rischio di suicidio (Miola et al. 2023)

#### **1.5.4. Episodio misto**

Secondo il DSM-5 si definisce misto l'episodio in cui in una fase si presentano almeno tre sintomi della polarità opposta: perciò si ha concomitanza di sintomi depressivi e maniacali/ipomaniacali, con uno dei due quadri che prevale sull'altro. Pazienti con episodi misti hanno un decorso più severo, maggiori comorbidità ed intervalli liberi più brevi (Pavan et al. 2006; Bobo et al. 2017; Solé et al. 2017; Cervone et al. 2022).

## **1.6. DIAGNOSI**

Attualmente la diagnosi del DB si basa su parametri clinici, che comprendono le oscillazioni del tono dell'umore, e che rientrano nei criteri del DSM-5. Tuttavia, si tratta di disturbi la cui diagnosi risulta difficoltosa, perché spesso i primi sintomi che i pazienti manifestano sono quelli depressivi; perciò, inizialmente viene posta una diagnosi di depressione maggiore che solo dopo l'episodio di mania/ipomania viene rettificata (McIntyre et al. 2020); tra le tipologie di DB quella di più difficile diagnosi è il tipo II (Phillips ML et al. 2013).

### **1.6.1. Disturbo bipolare I**

Secondo il DSM-5 i criteri necessari per la diagnosi di DB di tipo I sono:

A. Sono soddisfatti i criteri per almeno un episodio maniacale.

B. L'episodio non è legato alla presenza di disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, disturbo dello spettro schizofrenico con altra specificazione o senza specificazione o altri disturbi psicotici; né può essere spiegato dall'effetto di farmaci e/o l'assunzione di altre sostanze.

Inoltre, si specifica che i sintomi devono causare al paziente un disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

### **1.6.2. Disturbo bipolare II**

Il DSM-5 definisce i seguenti criteri per la diagnosi del DB di tipo II:

A. Si rientra nei criteri di diagnosi di almeno un episodio ipomaniacale e almeno un episodio depressivo maggiore.

B. Non si è mai verificato un episodio di tipo maniacale.

C. Gli episodi ipomaniacale e depressivo maggiore non sono legati alla presenza di disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, disturbo dello spettro schizofrenico con altra specificazione o senza specificazione o altri disturbi psicotici; né possono essere spiegati dall'effetto di farmaci e/o l'assunzione di altre sostanze.

D. Queste condizioni causano un disagio clinicamente significativo o la compromissione del funzionamento in ambito sociale e/o lavorativo o in altri ambiti.

Spesso i pazienti chiedono l'aiuto del medico per il disagio dell'episodio depressivo maggiore, senza però riconoscere i sintomi dell'ipomania: questo sia perché non li sanno riconoscere sia perché si tratta di un disturbo egosintonico.

### **1.6.3. Disturbo ciclotimico**

Criteri diagnostici descritti dal DSM-5:

A. Presenza di numerosi periodi con sintomatologia ipomaniacale, che però non soddisfano i criteri per un episodio ipomaniacale vero e proprio, e numerosi periodi con sintomatologia depressiva, che però non soddisfano i criteri per la diagnosi di un episodio depressivo maggiore. Periodo della durata di almeno due anni negli adulti e di almeno un anno nei minori.

B. Durante il periodo i sintomi ipomaniacali e depressivi devono essere presenti per almeno la metà del tempo (ovvero un anno negli adulti e sei mesi nei minori) e il paziente non è mai stato asintomatico per più di due mesi.

C. Non sono soddisfatti i criteri per la definizione di un episodio maniacale, ipomaniacale o depressivo maggiore.

D. I sintomi non sono legati alla presenza di disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, disturbo dello

spettro schizofrenico con altra specificazione o senza specificazione o altri disturbi psicotici; E. Né possono essere spiegati dall'effetto di farmaci e/o l'assunzione di altre sostanze.

F. Questa condizione causa un disagio clinicamente significativo o la compromissione del funzionamento in ambito sociale e/o lavorativo o in altri ambiti.

#### **1.6.4. Disturbo bipolare indotto da sostanze o farmaci**

Criteria diagnostici descritti dal DSM-5:

A. Alterazione dell'umore rilevante e persistente, con umore elevato, espanso o irritabile; può esserci o meno umore depresso o riduzione marcata di interesse o piacere in tutte o quasi tutte le attività.

B. In anamnesi, all'esame obiettivo o da riscontri di laboratorio vi è evidenza che: i sintomi del criterio A. si sono verificati durante o immediatamente dopo una intossicazione o astinenza da sostanze, oppure dopo la somministrazione di un farmaco; inoltre quella sostanza o farmaco deve essere in grado di provocare i sintomi descritti nel criterio A.

C. L'alterazione non è spiegata da un altro disturbo bipolare o correlato.

D. L'alterazione non si verifica in maniera esclusiva in corso di delirium.

E. L'alterazione determina un disagio clinicamente significativo e/o una compromissione del funzionamento socio-lavorativo o di altre importanti aree.

#### **1.6.5. Disturbo bipolare non altrimenti specificato (NOS)**

In questa condizione vi è la presenza di manifestazioni cliniche caratteristiche del DB, ma senza soddisfare totalmente i criteri per la diagnosi di una classe diagnostica del DB e disturbi correlati (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013).

## **1.7. DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

I principali disturbi con cui entra in diagnosi differenziale il DB sono patologie caratterizzate dagli stessi tratti del DB, ovvero impulsività, instabilità dell'umore, depressione, psicosi, ansia.

### **1.7.1. Depressione maggiore unipolare**

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale con il disturbo da depressione maggiore unipolare, come già detto, non differisce come presentazione dall'episodio depressivo del DB e ad oggi non è stato dimostrato in modo affidabile alcun marcatore biologico utile a distinguere il DB dal disturbo depressivo maggiore (Vöhringer et al. 2016); pertanto l'unico elemento dal punto di vista della sintomatologia che consente di distinguere i due disturbi è l'insorgenza di un episodio di mania o di ipomania.

### **1.7.2. Disturbo borderline di personalità**

Il soggetto con questo disturbo presenta una marcata instabilità nelle relazioni affettive dovuta ad una marcata reattività dell'umore ed una severa impulsività, con attuazione di comportamenti a rischio (American Psychiatric Association, 2014). Queste caratteristiche rendono la patologia di difficile diagnosi differenziale con il DB, soprattutto di tipo II in quanto caratterizzato da episodi maniacali, e con il disturbo ciclotimico (Bayes et al. 2016). Tuttavia, vi sono delle sostanziali differenze cliniche che possono aiutare nella diagnosi di queste due patologie. Per quanto riguarda la capacità di mantenere delle relazioni stabili nel tempo: nel disturbo borderline di personalità vi è una continua discrepanza nella valutazione di se stessi e degli altri, una grave paura dell'abbandono e una forte tendenza all'idealizzazione e alla svalutazione; gli individui bipolari invece, in fase di eutimia, sono più propensi a mantenere relazioni stabili (Bayes et al. 2019). Fino al 75% dei soggetti con disturbo borderline presenta sintomi paranoici e dissociativi transitori, mentre nel DB gli episodi di mania e ipomania sono



per definizione privi di sintomi psicotici, che possono invece essere presenti raramente durante l'episodio depressivo (Bayes A et al. 2019).

### **1.7.3. Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD)**

Circa un adulto su tredici con ADHD ha ricevuto anche una diagnosi di DB e quasi un adulto su sei con DB ha avuto una diagnosi di ADHD (Schiweck C et al. 2021). È stato documentato che la compresenza di ADHD nei pazienti con bipolarismo correla con un decorso più severo (McIntyre et al. 2020).

I due disturbi condividono diversi sintomi e proprio per questo motivo l'ADHD dell'adulto spesso non viene riconosciuto; vi sono tuttavia alcune differenze rilevanti che possono aiutare il clinico nella diagnosi differenziale (Salvi et al. 2021):

- La disattenzione e la distraibilità nell'ADHD sono spesso riferite essere come una tendenza a vagare da un pensiero all'altro, mentre negli episodi maniacali si tratta più di una accelerazione del pensiero;
- L'aumento e la modifica dei comportamenti sessuali tipiche dell'episodio maniacale non sono invece presenti nell'ADHD;
- La privazione del sonno, anch'essa tipica della fase maniacale proprio a causa di una riduzione della necessità di dormire, viene invece sopportata con fatica e disagio dal paziente con ADHD;
- I sintomi psicotici, che raramente possono essere presenti negli episodi gravi di instabilità dell'umore, non sono invece mai presenti nei pazienti con ADHD.

### 1.7.4. Disturbi dello spettro schizofrenico

Tradizionalmente, il DB è sempre stato considerato una patologia distinta dalla schizofrenia, tuttavia negli ultimi anni molti studiosi hanno messo in discussione questa affermazione. Ha sempre più suscitato attenzione, infatti, la teoria del *continuum*, ovvero l'ipotesi secondo cui vi sia uno spettro di disturbi psichiatrici che va dai disturbi unipolari, a quelli bipolari, fino alla schizofrenia (Möller HJ, 2003).

#### Schizophrenia and Bipolar Disorders: models

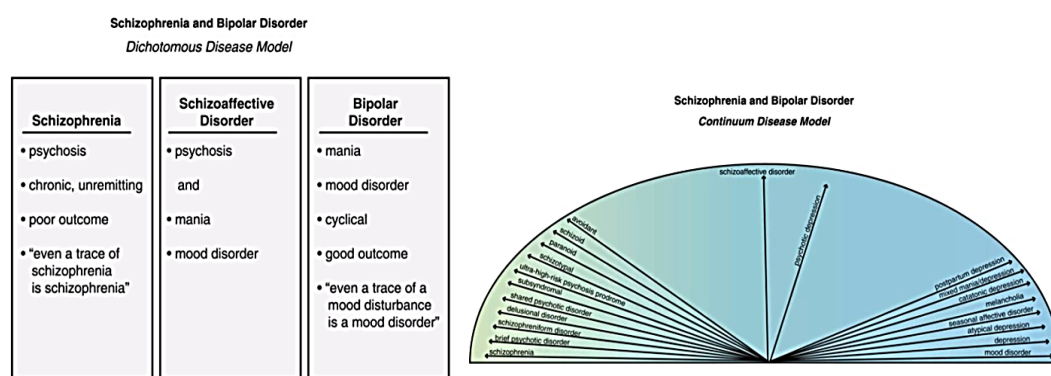


Figura 2 - Rappresentazione grafica della teoria del continuum schizo-bipolare.

Alla base di questa teoria vi è il fatto che sia il DB che la schizofrenia presentano un elevato grado di trasmissibilità genetica, sia i sintomi in comune quali: depressione, delirio, disturbi del sonno, isolamento sociale, mancanza di motivazione e deficit di concentrazione (Nguyen et al. 2022).

Viste queste premesse, la diagnosi differenziale tra i due disturbi è complessa. Le principali differenze sono (American Psychiatric Association):

- Nella schizofrenia è presente una frammentazione e disorganizzazione del pensiero, che invece non caratterizza i disturbi dell'umore;
- I sintomi psicotici sono sempre presenti nella schizofrenia e sono necessari per farne diagnosi, mentre nel DB possono essere presenti nell'episodio maniacale, ma molto più raramente (di conseguenza non sono un criterio diagnostico).

### **1.7.5. Disturbi d'ansia**

Diversi studi epidemiologici hanno riportato un'elevata prevalenza di disturbi d'ansia nel DB, sia durante gli episodi maniacali sia negli episodi depressivi; questi sintomi, tuttavia, non sempre soddisfano i criteri per uno specifico disturbo d'ansia (Kauer-Sant'Anna M et al. 2009). Più spesso, comunque, quando riconosciuti come disturbi d'ansia specifici, si tratta di disturbo da ansia generalizzata, disturbo da ansia sociale e disturbo da attacchi di panico (McIntyre et al. 2020).

Le caratteristiche cliniche che possono confondere sono i pensieri ruminanti, tipici dell'ansia, che devono essere distinti dalla fuga di idee, tipica invece del DB tipo I; inoltre è possibile che il paziente ansioso cerchi di dissimulare lo stato d'ansia con comportamenti di tipo impulsivo (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013).

### **1.7.6. Disturbo bipolare indotto da una condizione medica o iatrogeno**

Possono essere presenti delle patologie organiche sottostanti che mimano una condizione di bipolarismo, risulta perciò necessario effettuare un'ottima anamnesi sia individuale che familiare, oltre all'esecuzione di esami diagnostici atti ad individuare o escludere una eventuale condizione medica.

Si tratta ad esempio di: condizioni neurologiche degenerative, ipo e ipertiroidismo, ipo e ipercorticosurrenalismo, ipoparatiroidismo, deficit di vitamina B12, dialisi, neoplasie, malattie autoimmuni, infezioni (American Psychiatric Association 2013).

Anche diverse categorie di farmaci possono causare la comparsa di sintomatologia maniacale o ipomaniacale, ad esempio: antidepressivi, corticosteroidi, L-Dopa. Bisogna perciò indagare ed escludere la possibile

correlazione tra l'inizio di tale terapia e la comparsa dei sintomi (American Psychiatric Association 2013).

## 1.8. TRATTAMENTO

Il trattamento del DB è differente per ogni fase della patologia: vi sono terapie per l'episodio maniacale, per l'episodio depressivo, e terapie di mantenimento. Inoltre, si può utilizzare un approccio combinato con terapia farmacologica e non farmacologica (ad esempio: psicoterapia, psicoeducazione, stimolazione del nervo vago, *transcranial magnetic stimulation*, terapia elettroconvulsivante).

La terapia di mantenimento risulta molto importante perché il DB è una patologia con un'elevata frequenza di recidive: più del 90% dei pazienti che hanno avuto un episodio maniacale singolo, infatti, presenterà in futuro altri episodi di umore alterato (American Psychiatric Association, 2013). Il tasso di ricorrenza, anch'esso molto elevato, viene stimato attorno al 22-26% all'anno (Vázquez et al. 2015). Un altro obiettivo della terapia del DB è contenere l'elevato rischio suicidario: è stato stimato infatti che circa il 25% dei pazienti con DB tenti almeno una volta il suicidio nel corso della vita e che il 10-19% di essi muoia per suicidio (Costa et al. 2015; Parmentier et al. 2012).

Tendenzialmente i farmaci utilizzati nella terapia della fase maniacale sono i moderni antipsicotici, alcuni anticonvulsivanti (come la carbamazepina) e i sali di litio. Il trattamento della depressione bipolare è ad oggi ancora complesso e non del tutto soddisfacente; comprende alcuni antipsicotici (come lurasidone, olanzapina, fluoxetina e quetiapina) e la lamotrigina, un anticonvulsivante. La terapia di mantenimento si basa su litio (per il suo rilevante effetto anti-suicidario), antipsicotici e valproato con utilizzo off-label (Baldessarini et al. 2019). Spesso vengono prescritte poli-terapie comprendenti diverse categorie di questi farmaci, è stato stimato infatti che circa il 36-44% dei pazienti con DB assuma una terapia combinata con almeno un antipsicotico e uno stabilizzatore dell'umore (Jing et al. 2023).

### **1.8.1. Trattamento dell'episodio depressivo**

Le linee guida NICE del 2009 per il trattamento della depressione indicano il cosiddetto modello *stepped-care*, ovvero un approccio per livelli, partendo con trattamenti più lievi per situazioni meno gravi, aumentando via via il livello nel caso in cui il paziente non abbia benefici soddisfacenti (NICE, 2009). L'obiettivo della terapia dell'episodio depressivo è la remissione dei sintomi e il ritorno a normali livelli di funzionamento del paziente; ciò si può raggiungere ambulatorialmente o in regime ospedaliero, a seconda della gravità del quadro clinico; la remissione spesso avviene in diverse settimane, perciò, per valutare la buona riuscita del trattamento, si utilizza come indicatore la riduzione della sintomatologia e della gravità dei sintomi (Bobo et al. 2017).

Le attuali linee guida (NICE, 2014) non consigliano l'utilizzo di antidepressivi in monoterapia nelle fasi depressive del DB, ma solamente in aggiunta a farmaci stabilizzatori dell'umore; nel caso in cui si verifichi un episodio maniacale o ipomaniacale durante la terapia con antidepressivi questi devono essere immediatamente sospesi. È infatti nota la capacità degli antidepressivi di causare episodi maniacali/ipomaniacali e di accelerarne i cicli; per questo motivo in pratica clinica vengono utilizzati sempre e solamente in terapia combinata con stabilizzatori dell'umore (Viktorin A et al. 2014).

Alcune polifarmacoterapie frequentemente utilizzate in pratica clinica sono le combinazioni di olanzapina e fluoxetina con litio e lamotrigina, risultate più efficaci rispetto ad olanzapina e litio solamente. Inoltre, la psicoterapia può essere utile in supporto della terapia farmacologica (Miklowitz et al. 2021); i trattamenti psicoterapici maggiormente utilizzati nel DB sono: la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia familiare e la psicoeducazione (R Kelsoe 2023).

Più recentemente si è iniziato a considerare la ketamina come farmaco potenzialmente efficace anche nel trattamento del DB oltre che nella

depressione unipolare, grazie al rapido effetto antidepressivo e anti-suicidario (Wilkowska A et al. 2020).

Le linee guida per il trattamento della depressione acuta nel DB della CANMAT e della ISBD sono descritte nella tabella seguente (Yatham et al. 2018).

<u>Monoterapia I linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata I linea di trattamento</u>	<u>Monoterapia II linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata II linea di trattamento</u>	<u>Monoterapia III linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata III linea di trattamento</u>
Quetiapina	Lurasidone* + Litio/Valproato	Valproato	SSRI/ Bupropione in <i>add on</i>	Carbamazepina	Aripiprazolo in <i>add on</i>
Litio	Lamotrigina in <i>add on</i>	Terapia elettroconvulsivante	Olanzapina/ Fluoxetina	Olanzapina	Asenapina in <i>add on</i>
Lamotrigina				Acido eicosapentaenoico	Armodafinil* in <i>add on</i>
Lurasidone*					Acido eicosapentaenoico* in <i>add on</i>
					Ketamina* in <i>add on</i>
					Terapia della luce ± deprivazione totale del sonno in <i>add on</i>
					Levotiroxina* in <i>add on</i>
					Modafinil* in <i>add on</i>
					N-acetilcisteina* in <i>add on</i>
					Pramipexolo* in <i>add on</i>
					Stimolazione transcranica magnetica* in <i>add on</i>
					SNRI/IMAO in <i>add on</i>

Tabella I - Linee di trattamento per la gestione delle fasi depressive acute (Yatham et al. 2018).

\* Farmaci che in Italia non hanno indicazione per il disturbo bipolare.

### **1.8.2. Trattamento dell'episodio maniacale**

L'obiettivo del trattamento dell'episodio maniacale è la rapida risoluzione della sintomatologia e il ritorno al precedente livello di funzionamento.

Le linee guida NICE del 2014 hanno indicato l'utilizzo di un farmaco antipsicotico come terapia di prima linea, con l'eventuale aggiunta dei sali di litio nel caso in cui vi sia una mancata risposta a due differenti antipsicotici somministrati alla dose massima tollerabile (NICE, 2014).

In Italia hanno indicazione al trattamento dell'episodio maniacale tutti gli antipsicotici, fa eccezione il paliperidone, nonostante sia stato ampiamente studiato e sia risultato efficace (Berwaerts et al. 2012).

Può capitare che in pratica clinica si aggiunga alla terapia con i farmaci appena descritti anche una benzodiazepina, in quanto ha effetti positivi su agitazione e ansia; tuttavia, ci sono studi che suggeriscono di limitare quanto più possibile l'utilizzo delle benzodiazepine nel paziente con bipolarismo, poiché queste andrebbero ad apportare un peggioramento della disfunzione cognitiva, oltre che un effetto negativo su decorso e prognosi della patologia (Cañada et al. 2021; Perlis et al., 2010).

Viene piuttosto incoraggiato l'utilizzo di strumenti psicoterapeutici, come ad esempio la terapia cognitivo-comportamentale o strategie farmacologiche differenti, come la correzione del dosaggio degli stabilizzatori dell'umore (Yatham et al., 2013).

Nel caso in cui i sali di litio siano controindicati o mal tollerati dal paziente è possibile utilizzare l'acido valproico (NICE, 2014).

Alcuni studi hanno dimostrato la maggiore efficacia degli antipsicotici rispetto agli stabilizzatori dell'umore, in particolare: olanzapina e risperidone sono i più efficaci ed anche i meglio tollerati, mentre l'aloiperidolo rientra tra i più efficaci e la quetiapina tra i meglio tollerati (Cipriani et al. 2011).

Gli studi clinici concordano nella maggior efficacia di una terapia combinata con sali di litio o valproato e antipsicotici atipici, rispetto alla monoterapia con gli stabilizzatori (Ciprani et al. 2011; Glue e Herbison, 2015).

Le linee guida per il trattamento dell'episodio maniacale nel DB sono descritte nella tabella seguente (Yatham et al. 2018).

<u>Monoterapia I linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata I linea di trattamento</u>	<u>Monoterapi a II linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata II linea di trattamento</u>	<u>Monoterapia III linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata III linea di trattamento</u>	<u>Non raccomandati</u>
Litio	Quetiapina + Litio/Valproato	Olanzapina	Olanzapina + Litio/Valproato	Clorpromazina	Carbamazepina + Oxcarbazepina* + Litio/Valproato	Lamotrigina
Quetiapina	Aripiprazolo + Litio/Valproato	Carbamazepina	Litio/Valproato	Clonazepam*	Aloperidolo + Litio/Valproato	Gabapentin
Valproato	Risperidone + Litio/Valproato	Ziprasidone		Clozapina*	Tamoxifene* + Litio/Valproato	Topiramato
Asenapina	Asenapina + Litio/Valproato	Aloperidolo		Tamoxifene*		Allopurinolo
Aripiprazolo	Terapia elettroconvulsivante			Stimolazione transcranica magnetica*		Acidi grassi Omega 3
Paliperidone*						Valnoctamide
Risperidone						Zonisamide
Cariprazina*						Eslicarbazepina/Licarbazepina

Tabella II - Linee di trattamento per la gestione delle fasi maniacali (Yatham et al. 2018).

\* Farmaci che in Italia non hanno indicazione per il disturbo bipolare.

### 1.8.3. Trattamento dell'episodio misto

I pazienti con stati misti hanno una sintomatologia più severa, un numero più elevato di episodi di alterazione dell'umore nel corso della vita e tassi più elevati di comorbidità.

I farmaci neurolettici in monoterapia o in terapia combinata con gli anticonvulsivanti o il litio sono utilizzati per la prevenzione degli episodi, mentre la terapia elettroconvulsivante è risultata efficace per gli episodi maniacali misti nei casi in cui la farmacoterapia non abbia abbastanza benefici o sia controindicata.



Diversi studi hanno dimostrato che gli antidepressivi in monoterapia peggiorano i sintomi maniacali durante gli episodi misti, senza necessariamente dare un miglioramento della sintomatologia depressiva: sono pertanto sconsigliati in caso di episodi misti (Fagiolini et al. 2015).

#### 1.8.4. Terapia di mantenimento

Nella terapia di mantenimento i farmaci di elezione sono: gli stabilizzatori dell'umore e gli antipsicotici atipici, come quetiapina, olanzapina e aripiprazolo. Inoltre, la psicoterapia risulta un ottimo supporto alla terapia farmacologica (Thase, 2008). Essendo la terapia di mantenimento spesso una polifarmacoterapia cronica è necessario monitorare periodicamente l'eventuale insorgenza di effetti avversi o danni organici (Bobo et al. 2017).

Il litio è uno dei farmaci con maggiore efficacia nella prevenzione degli episodi di alterazione dell'umore sia in senso maniacale che in senso depressivo; si tratta però di un farmaco poco maneggevole, che può causare diversi effetti avversi anche importanti, come: insufficienza renale, ipotiroidismo, polidipsia, poliuria, tremori, aumento del paratormone e aumento della calcemia (Carvalho et al. 2020). È necessario, perciò, monitorare attentamente i livelli plasmatici di tireotropina, la calcemia, le concentrazioni di litio e la funzionalità renale.

La tabella sottostante elenca le indicazioni per la terapia di mantenimento secondo le linee guida CANMAT e ISBD (Yatham et al.2018).

<u>Monoterapia I linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata I linea di trattamento</u>	<u>Monoterapia II linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata II linea di trattamento</u>	<u>Terapia combinata III linea di trattamento</u>
Litio	Quetiapina + Litio/Valproato	Olanzapina	Risperidone <i>long acting*</i> in <i>add on</i>	Aripiprazolo + Lamotrigina
Quetiapina	Aripiprazolo + Litio/Valproato	Risperidone <i>long acting*</i>	Lurasidone* + Litio/ Valproato	Clozapina* in <i>add on</i>
Valproato		Carbamazepina	Ziprasidone* + Litio/ Valproato	Gabapentin* in <i>add on</i>
Lamotrigina		Paliperidone*		Olanzapina + Fluozetina
Asenapina				

Aripiprazolo				
Aripiprazolo <i>long acting*</i>				

Tabella III – Indicazioni per la terapia di mantenimento del disturbo bipolare (Yatham et al. 2018).

\* Farmaci che in Italia non hanno indicazione per il disturbo bipolare.

### 1.8.5. Terapia non farmacologica

Il ruolo della psicoterapia in supporto della terapia farmacologica è di rilevante importanza: la psicoterapia aggiuntiva, infatti, migliora gli esiti sintomatici e funzionali del DB (Miklowitz, 2008). È stato osservato che pazienti che ricevono un trattamento psicosociale intensivo hanno un miglioramento funzionale rispetto ai pazienti che vengono trattati solamente con la terapia farmacologica. L'utilizzo della terapia cognitivo comportamentale e della psicoeducazione di gruppo va ad apportare benefici a pazienti con DB, i quali possono essere osservati per almeno un anno dopo la loro conclusione (Miklowitz, 2008).

È stato osservato come tutte le diverse tipologie di psicoterapia, ovvero terapia cognitivo comportamentale, terapia interpersonale, terapia familiare e psicoeducazione, siano efficaci e vadano ad apportare un miglioramento della prognosi del paziente e una riduzione delle riacutizzazioni (Cuijipers et al. 2008); l'unica sostanziale differenza tra un approccio e l'altro è che la terapia cognitivo comportamentale sembra avere una maggiore efficacia nel trattamento dei sintomi maniacali (Miklowitz et al. 2021). La psicoeducazione di gruppo, invece, si è dimostrata efficace nella prevenzione delle ricadute, andando a migliorare l'aderenza del paziente alla farmacoterapia (Tan et al. 2022).

Un altro strumento alternativo che si è dimostrato di valida utilità nel trattamento della depressione unipolare e bipolare in pazienti che non abbiano risposto ad almeno quattro terapie antidepressive è la stimolazione del nervo vago (VNS); tale terapia ha dimostrato efficacia anche in studi protratti a cinque anni (Schleapfer et al. 2010; Albert et al. 2015). Anche la terapia elettroconvulsivante ha dato dimostrazione della sua efficacia nella

depressione bipolare resistente alla politerapia farmacologica (Hidalgo-Mazzei et al. 2019).

### **1.8.6. Compliance del paziente**

La scarsa aderenza al trattamento farmacologico ha un grave effetto negativo sulla prognosi nel DB. È stato stimato che la non aderenza abbia una prevalenza di circa il 50% nei pazienti con disturbi bipolari. Circa il 25% dei pazienti, inoltre, interrompe la terapia entro la prima settimana dalla dimissione dall'SPDC. La mancata aderenza mette i pazienti a rischio di esacerbazione psicotica e di ricaduta della disregolazione del tono dell'umore. I pazienti non aderenti hanno un rischio di ricaduta medio di 3,7 volte superiore rispetto a quello dei pazienti aderenti (Loots et al. 2021).

Sono stati evidenziati dei fattori di rischio per la scarsa aderenza alla farmacoterapia, ovvero: la giovane età, l'uso di sostanze, lo scarso insight, i disturbi cognitivi, la bassa scolarizzazione, la scarsa alleanza terapeutica, la presenza di sintomatologia delirante, la sospettosità e il basso status socioeconomico (García et al. 2016).

Una importante strategia per migliorare l'aderenza alla terapia è la psicoeducazione; inoltre, si può valutare la somministrazione di formulazioni di antipsicotici *long-acting* (LAI – *long-acting injectable antipsychotics*) (McVoy et al. 2023), che si sono dimostrati particolarmente efficaci per la gestione di pazienti con episodi ricorrenti e in pazienti con scarsa o assente aderenza alla farmacoterapia (Bellomo et al. 2021).

## **2. DISREGOLAZIONE EMOTIVA**

### **2.1. Definizione**

Lo studio della regolazione emotiva risale a diversi decenni fa: Freud nel 1946 ha dato principio ad una serie di studi a riguardo, fino ad arrivare agli anni '90, quando il campo della regolazione emotiva (ER) è emerso come

ambito di ricerca a sé stante (Campos, Campos, & Barrett, 1989; Gross & Muñoz, 1995; Izard, 1990; Thompson, 1994). La ricerca sull'ER, quindi, tenta di definire in che modo le persone modulino le emozioni, definite come stati limitati nel tempo, legate alla situazione che stanno vivendo e caratterizzate da un valore positivo o negativo (McRae, Gross, 2020).

L'ER è attuata tramite processi cognitivi e comportamentali, che vanno ad influenzare e modificare la qualità, l'intensità e la durata dell'emozione stessa (Gross, 2015). L'ER può avere come obiettivi normativi due tipologie di cambiamento: un cambiamento intrinseco, ovvero nella stessa persona che prova l'emozione, oppure estrinseco, se si volesse indurre un cambiamento in un'altra persona (Macklem, 2008). Inoltre, l'obiettivo può essere attuato nel breve termine o nel lungo termine, sia in senso positivo che negativo (Tamir, 2009). Infatti, l'obiettivo normativo può essere down-regolatorio o up-regolatorio, andando quindi rispettivamente a diminuire o aumentare i diversi aspetti della risposta emotiva (Sheppes et al. 2015).

Si definisce disregolazione emotiva una condizione caratterizzata da incapacità o difficoltà nella valutazione e nella conseguente modulazione delle proprie emozioni, con una interferenza nel raggiungimento di un determinato obiettivo (Thompson, 2019). Nella suddetta condizione si assiste quindi ad una sostanziale difficoltà nella modulazione dell'impulsività e delle risposte alle emozioni, con elevati livelli di instabilità emotiva ed un complicato ritorno all'emotività basale (Ebner-Priemer et al. 2015).

## **2.2. Strumenti di misurazione della disregolazione emotiva**

Per la valutazione della disregolazione emotiva ci si può servire di diverse scale, che vanno a valutare aspetti specifici della ER.

Uno di questi strumenti è la scala *Response to Positive Affect (RPA)*. Essa comprende 17 item ed è stata sviluppata da Feldman et al. (2008). I pazienti rispondono a domande riguardanti come reagiscono quando sono felici o

entusiasti, secondo una scala che va da 1 a 4 (1 = quasi mai; 4 = quasi sempre). La scala prende in considerazione tre sottoclassi, ovvero: smorzamento, ruminazione positiva focalizzata su sé stessi e ruminazione positiva focalizzata sulle emozioni (Boelen et al. 2020).

Un ulteriore strumento è il CERQ, ovvero il *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire*, il quale fornisce una misura multidimensionale atta a valutare le strategie cognitive che il paziente mette in atto dopo aver sperimentato eventi stressanti o rilevanti emozioni negative. Il CERQ valuta 36 elementi, i quali vanno poi a formare nove sottoscale. Queste sottoscale definiscono strategie di ER sia adattative, come la rivalutazione, che disadattative, come la catastrofizzazione. (McKinnon et al. 2020).

Infine, vi è la DERS (*Difficulties in Emotion Regulation Scale*), la scala che viene maggiormente utilizzata nella valutazione dell'ER. Si tratta di un questionario di valutazione a 36 elementi, che esplorano l'abilità emotiva; è uno strumento di valutazione multidimensionale che si propone di valutare la consapevolezza e la comprensione della risposta emotiva, oltre che la capacità, quando si provano emozioni negative, di attuare azioni desiderate e, di contro, la facoltà di astenersi dalle azioni indesiderate (Gratz e Roemer, 2004).

Si compone di sei sottoscale, a ciascuna delle quali viene assegnato un punteggio da 1 a 5 (1 = quasi mai; 5 = quasi sempre), ovvero:

1. La risposta negativa alle emozioni negative (quindi, la non accettazione);
2. La difficoltà ad impegnarsi in comportamenti fedeli agli obiettivi in situazioni di stress;
3. La difficoltà a mantenere il controllo del comportamento in situazioni di stress;
4. La ridotta capacità di impegnarsi, o una limitazione delle strategie di regolazione emotiva;
5. La mancanza di consapevolezza emotiva;
6. L'incapacità di riconoscere le proprie emozioni.

(Miola et al. 2022).

### **2.3. La disregolazione emotiva nella popolazione generale**

La regolazione emotiva ha un forte impatto sulla salute degli individui; infatti, l'espressione delle emozioni si associa a diversi benefici sia psicologici che organici, mentre la soppressione delle stesse causa effetti negativi rilevanti in termini di salute complessiva dell'individuo (Mink et al. 2023).

Nel corso degli anni sono stati effettuati diversi studi su campioni di popolazione generale, con l'obiettivo di valutare eventuali caratteristiche comuni legate ad una condizione di disregolazione emotiva e di identificare delle possibili categorie di individui con un elevato rischio di tale condizione.

È stato rilevato, ad esempio, esservi una limitazione della capacità di regolare efficacemente le emozioni negli individui anziani, soprattutto nel contesto di stimoli emotivi di intensità elevata. È stato ipotizzato che ciò possa essere legato ad una minore reattività dei muscoli facciali, rispetto agli individui giovani, in risposta a segnali di divertimento e tristezza. Lo studio ha infatti analizzato separatamente soggetti giovani ed anziani, i quali erano stati istruiti a regolare, mediante la soppressione espressiva, le emozioni provate durante la visione di film divertenti e tristi. Lo studio ha valutato la reattività facciale, misurata tramite elettromiografia, l'esperienza emotiva autovalutata dai pazienti e il ricordo degli stimoli (Labuschagne et al. 2020).

Un ulteriore elemento di interesse che è stato valutato essere legato alla disregolazione emotiva è l'insonnia, o, in modo più ampio, i disturbi del sonno. Il sonno, infatti, è coinvolto nella ER sia della popolazione healthy che dei soggetti con disturbi psichiatrici. Diversi studi hanno dimostrato che l'eccitazione emotiva (sia positiva che negativa) pre-sonno va a disturbare il riposo. Viceversa, è stato anche ampiamente dimostrato quanto la scarsa qualità del sonno e la sua deprivazione influiscano in modo negativo sul

corretto funzionamento emotivo della popolazione adulta (Vanek et al. 2020).

È stato ipotizzato che il genere potesse influire sulla capacità di ER degli individui. È stato dimostrato che la ruminazione è complessivamente più elevata negli individui di sesso femminile, ma negli uomini essa, quando presente, sembra essere legata ad una regolazione emotiva particolarmente compromessa (Ando' et al. 2020).

In uno studio dello scorso anno è stato chiesto ai partecipanti di sopprimere o esprimere i propri sentimenti in un'intervista riguardante un film che avevano visto, dopodiché ci si è serviti della misurazione del cortisolo salivare come strumento di valutazione. Ne è risultato che il sesso dei partecipanti al test moderava l'effetto della regolazione emotiva sul cortisolo. In conclusione, si è dimostrato che gli individui di sesso maschile traevano maggiore beneficio dalla soppressione emotiva rispetto all'espressione (Mink et al. 2023).

I livelli di cortisolo sono stati misurati anche in altri studi, con l'obiettivo di valutare la risposta emotiva a situazioni di intenso stress. L'aumento ritardato del cortisolo in risposta ad uno stimolo stressogeno (o conseguente ad una somministrazione iatrogena) è stato rilevato essere un fattore di protezione dell'umore, e di conseguenza legato al successo nella ER. In uno studio del 2019 individui sani sono stati sottoposti ad immagini neutre e negative, dopo aver ricevuto 30 mg di cortisolo o una dose di placebo. I risultati hanno dimostrato che con la somministrazione di glucocorticoidi vi può essere una facilitazione ritardata dei processi di regolazione cognitiva delle emozioni (Jentsch et al. 2019).

#### **2.4. La disregolazione emotiva nel disturbo bipolare**

La disregolazione emotiva (ED) è una condizione caratteristica del DB, tanto che si è dimostrato che maggiori livelli di disregolazione emotiva correlano con una sintomatologia più severa durante gli episodi maniacali e

depressivi (Rucklidge, 2006). Anche se la ED è correlata in modo significativo alla sintomatologia durante le fasi di alterazioni dell'umore (Oliva et al., 2023), non si tratta di una condizione esclusiva delle fasi maniacali, ipomaniacali o depressive: infatti, può essere presente anche nelle fasi di eutimia, causata da strategie di ER disadattative (Dodd et al. 2019).

Ciò che può aumentare il rischio di ED nel DB è la compresenza di particolari fattori neurobiologici: uno squilibrio nell'attivazione dei neuroni che codificano la risposta positiva o negativa potrebbe avere influenza sulla percezione dell'ambiente, andando a modificare la risposta emotiva e l'attivazione o l'inibizione dei comportamenti ad essa associati (Bigot et al. 2020).

L'ED non si manifesta esclusivamente nel DB, ma si tratta di un costrutto transdiagnostico, che può essere presente anche in altri disturbi, come il disturbo depressivo maggiore e il disturbo borderline di personalità (BPD). In diversi studi è stato rilevato che i pazienti con DB non differissero in modo significativo dai pazienti con depressione maggiore riguardo le strategie di ER adattative e disadattative; è stato invece osservato che i pazienti con BPD presentano complessivamente livelli di disregolazione emotiva più elevati ed un maggior numero di strategie ER disadattative (De Prisco et al. 2023).

Alcuni studi hanno fatto emergere il concetto che durante i periodi distimici, soprattutto quelli depressivi, l'ED e le strategie disadattative erano significativamente più elevate, mentre quelle adattative erano più basse. I sintomi depressivi, infatti, aumentano la ruminazione e riducono invece il coping adattativo e la rivalutazione positiva (Frodl, 2023).

### **3. CRONOTIPO**

Il cronotipo è definito come la preferenza individuale per una determinata tempistica del ciclo sonno-veglia (Zavada et al. 2005). Più nello specifico, il



cronotipo riflette la variabilità di ciascuno ed è associato a variazioni fisiologiche, come la temperatura corporea e la secrezione ormonale (Taylor e Hasler, 2018).

Il cronotipo viene valutato principalmente tramite questionari self-report, come il Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) (Horne and Ostberg, 1976), la sua versione ridotta a cinque item (rMEQ) (Adan and Almirall, 1991), e il Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) (Roenneberg et al. 2003).

I cronotipi vengono suddivisi in tre tipologie principali (ovvero mattutino, serotino e neutro), che sono poi state ampliate in cinque tipologie (Horne e Ostberg, 1976):

1. Cronotipo mattutino moderato;
2. Cronotipo mattutino definito;
3. Cronotipo serale moderato;
4. Cronotipo serale definito;
5. Cronotipo intermedio.

Gli individui che possiedono un cronotipo mattutino hanno una preferenza nel dormire e svegliarsi presto, di conseguenza preferiscono svolgere compiti alla mattina in quanto raggiungono il picco massimale di energie fisiche e mentali nella prima parte della giornata dopo il risveglio; chi possiede un cronotipo serotino invece preferisce dormire e svegliarsi tardi ed è più attivo la sera, prima di dormire. Il cronotipo intermedio, anche detto neutro, non ha preferenze per la sera o la mattina (Song et al. 2018; Zou et al. 2022).

La fase circadiana del cronotipo mattutino è avanzata di circa tre ore rispetto al cronotipo serotino, valutazione effettuata tramite la misurazione della temperatura interna o dei livelli di melatonina (Baehr et al. 2000; Lack et al. 2009; Taillard et al. 2011).

L'associazione tra cronotipo serale e DB è stata confermata da diversi studi (Gershon et al. 2018; Kaufmann et al. 2018).

È stato inoltre dimostrato che il cronotipo serotino correla con un DB caratterizzato da: esordio precoce, maggiore severità dei sintomi, tasso suicidario più elevato e maggiori comorbidità psichiatriche come ansia e disturbo da abuso di sostanze (Romo-Nava et al. 2020a).

Il cronotipo serotino è risultato essere correlato ad un aumento di insonnia, depressione e fasi maniacali nei pazienti con DB; il cronotipo mattutino, invece, risulta essere un fattore predittivo positivo della buona riuscita del trattamento con il litio (McCarthy et al. 2019).

#### **4. TEMPERAMENTO AFFETTIVO**

Il temperamento è la disposizione affettiva caratteristica di ciascun individuo, è il tono emotivo di fondo che si manifesta con lo sviluppo e perdura poi per tutta la vita, andando a condizionare tutte le esperienze relazionali e il modo di interfacciarsi con il mondo esterno (Tomassini et al. 2009).

Il temperamento affettivo è fortemente associato ai disturbi dell'umore, in particolare al DB, con un rilevante impatto sulla prognosi della malattia (Solmi et al. 2016). Il temperamento ipertimico pare possa essere un fattore protettivo per suicidio (Vazquez et al. 2010), invece il temperamento irritabile e quello ciclotimico si associano a un livello di funzionamento del paziente ridotto (Walsh et al. 2012).

Il temperamento viene classificato in cinque tipologie:

1. **Ipertimico:** è caratterizzato da un umore e un'energia persistentemente elevati, con una grande sicurezza di se stessi; si tratta di persone che, quando osteggiati, possono avere una reazione di irritabilità e litigiosità, inoltre sono individui che potrebbero condurre comportamenti a rischio;
2. **Depressivo:** caratteristico di individui con umore persistentemente basso, pessimisti e con bassi livelli di energie, con bassa autostima

ed elevati livelli di rimuginazione. Al contrario del primo temperamento, si tratta di individui estremamente coscientosi;

3. Ciclotimico: è caratterizzato da oscillazioni dell'umore e dell'energia, con cambiamenti che possono essere brevi o perdurare nel tempo, generalmente improvvisi; questi individui, quindi, alternano periodi di funzionalità a periodi di totale mancanza; virano da una condizione di marcata introversione, pessimismo e ipersonnia a periodi, di contro, di ricerca di compagnia, entusiasmo e ridotta necessità di dormire;
4. Irritabile: questi individui hanno una predisposizione alla litigiosità e alla aggressività, con umore tendenzialmente irritabile associato ad elevati livelli di energia;
5. Ansioso: si caratterizza per una importante attivazione del sistema simpatico; tipico di individui con ipocondria, paura della separazione dai familiari e dagli ambienti noti; inoltre possono essere individui che presentano ipersensibilità a farmaci e altre sostanze.

(Akiskal et al. 1998, 2000).

Per la rilevazione dei temperamenti affettivi esistono principalmente due scale, che sono poi state modificate e rese più sintetiche recentemente.

La prima ad essere stata sviluppata è la TEMPS-I (Temperament Evaluation in Memphis Pisa and San Diego), un questionario somministrato sottoforma di intervista (Akiskal et al. 1998, Placidi et al. 1998). Dopodiché è stata sviluppata la TEMPS-A, ovvero un questionario auto-somministrato composto di 110 item per gli uomini e 109 per le donne; il TEMPS-A è composto da una struttura a cinque elementi, corrispondenti alle cinque tipologie di temperamenti affettivi predominanti: depressivo, ansioso, irritabile, ipertimico e ciclotimico (Akiskal et al. 2005b).

Più recentemente sono state realizzate delle versioni sintetiche del TEMPS-A, con l'obiettivo di rendere più scorrevoli le risposte e migliorare la compliance dei pazienti (Erfurth et al. 2005; Preti et al. 2010; Woodruff et al. 2011).

## 5. DISTURBO BIPOLARE SOTTOSOGLIA

Il disturbo bipolare sottosoglia è una condizione i cui parametri non soddisfano i criteri diagnostici descritti dal DSM-5 per i disturbi bipolari di tipo I o tipo II. Viene quindi definito disturbo bipolare sottosoglia (DBS) una condizione in cui sono presenti le caratteristiche del DB di tipo I o II, ma senza una durata o un numero di sintomi sufficienti ad ufficializzare una diagnosi di DB franco (Akiskal et al. 2000; Angst et al. 2003).

Queste condizioni sottosoglia sono correlate ad una compromissione del funzionamento del paziente, ma sono di difficile diagnosi: molto spesso, infatti, a questi pazienti viene assegnata una diagnosi di disturbo bipolare NOS (non altrimenti specificato) (Axelson et al. 2011).

Risulta di fondamentale importanza riuscire a diagnosticare correttamente il DB, anche quando sottosoglia: i pazienti con depressione bipolare non riconosciuta, infatti, presentano un rischio suicidario aumentato di quasi quattro volte ed il 50% di rischio in più di essere ricoverati in ospedale, rispetto ai pazienti con depressione unipolari (Shi et al. 2004). Inoltre, la maggior parte di questi pazienti non correttamente diagnosticati viene trattata con antidepressivi, i quali da soli non sono efficaci nel trattamento del DB (Ghaemi et al. 2003; Sachs et al. 2007) e possono causare destabilizzazione e peggioramento degli episodi umorali (Ghaemi et al. 2003; Schneck et al. 2008; Shi et al. 2004).

Rispetto alla depressione unipolare il DBS è associato ad un aumentato tasso di tentativi di suicidio, ad una maggiore comorbidità con i disturbi d'ansia e con l'abuso di sostanze (Angst et al. 2010).

Per la valutazione dell'ipomania e della mania in soggetti a rischio esistono diversi strumenti, ma quello più utilizzato è il *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ). Si tratta di un questionario self-report che, tramite 15 domande a risposta chiusa, analizza la storia degli episodi maniacali/ipomaniacali, valutando anche il livello di compromissione funzionale e quali e quanti sintomi avesse presentato il paziente durante l'episodio umorale. A tutti i

parametri viene assegnato un punteggio che va da 1 (nessun problema) a 4 (problema grave) (Hirschfeld, 2000).

Nonostante il MDQ sia la scala più largamente utilizzata, alcuni studi mettono in discussione la sua reale utilità come strumento di screening del DB. È uno strumento discusso: ci si domanda se un questionario di autosomministrazione per lo screening del DB abbia un reale valore clinico (Zimmerman et al. 2011). Inoltre, è stato posto il problema che gli item del questionario evidenzino elementi psicopatologici perlopiù generali e non soltanto relativi a mania ed ipomania. Viene suggerito quindi di integrare il MDQ con un'analisi della severità e della durata dei sintomi (Mundy et al. 2023).

Un altro strumento ampiamente utilizzato è la Hypomania Checklist-32 (HCL-32). Si tratta di un questionario auto somministrato, che si propone di identificare i sintomi ipomaniacali in pazienti con disturbo depressivo maggiore, fornendo un valido aiuto nella diagnosi di DB (Akiskal et al. 2003; Angst et al. 2005). Alcuni studiosi sostengono che l'HCL-32 sia uno strumento particolarmente valido per la rilevazione dell'ipomania nei pazienti con disturbi affettivi, e che sia più efficiente dell'MDQ nella diagnosi di bipolarismo, anche se possiede un rischio più elevato di far emergere dei falsi positivi (Vieta et al. 2007).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Il presente studio si propone di individuare, nella popolazione generale, i soggetti con disregolazione emotiva, rilevata attraverso punteggi elevati nella scala DERS.

Ci si propone, inoltre, di indagare se tale popolazione presenti un maggior rischio di avere:

- Determinati temperamenti affettivi, misurati attraverso l'utilizzo della scala brief TEMPS-M;
- Bipolarità sottosoglia, definita dalla positività ad entrambe le scale di screening MDQ e HCL-32-R2;
- Cronotipo prevalente, indagato mediante l'utilizzo della scala rMEQ.

## **MATERIALI E METODI**

### **DISEGNO DELLO STUDIO**

Nel presente studio sono stati inclusi 2031 soggetti adulti della popolazione generale. I partecipanti, reclutati nel 2022 nei punti di cura COVID-19 della città di Padova, sono stati sottoposti ad un questionario in modalità telematica: questo dava modo agli utenti di poterlo condividere liberamente con i propri conoscenti. Agli intervistati, quindi, è stato chiesto di compilare un questionario in forma anonima, che poteva essere interrotto in qualsiasi fase, secondo la volontà dell'intervistato.

Tutti i partecipanti, dopo aver ricevuto le informazioni sulla procedura del questionario, hanno manifestato il loro consenso informato scritto a partecipare allo studio. Quest'ultimo è stato approvato dal Comitato Etico Locale ed è stato effettuato in conformità con le linee guida della "Dichiarazione di Helsinki" del 1975.

### **CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE**

Dei soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati registrati diversi fattori socio-demografici, ovvero: sesso, età, Body Mass Index (BMI), stato civile, occupazione lavorativa, composizione del nucleo familiare, qualità ed abitudini del sonno, livello di istruzione, credo religioso e eventuale consumo di alcool, tabacco e/o sostanze stupefacenti. Inoltre, è stata svolta una indagine anamnestica per la valutazione della presenza di eventuali disturbi psichiatrici maggiori (come schizofrenia, depressione maggiore unipolare e DB) e della positività per storia familiare di DB.

### **VALUTAZIONE DELLA DISREGOLAZIONE EMOTIVA**

Per la valutazione della disregolazione emotiva si è utilizzato il questionario autosomministrato DERS (*Difficulties in Emotion Regulation Strategies*).

La DERS è in grado di rilevare difficoltà nella regolazione delle emozioni negative e nella comprensione di tali emozioni; inoltre indaga la capacità di moderare i comportamenti impulsivi e l'abilità nel mettere in atto comportamenti che siano coerenti con i propri obiettivi.

Si tratta di un questionario di autovalutazione a 36 items; si compone di sei sottoscale, ad ognuna delle quali viene assegnato un punteggio da 1 a 5, dove 1 sta per "quasi mai" e 5 sta per "quasi sempre". Le sei sottoscale sono:

1. La non accettazione delle risposte emotive;
2. La difficoltà ad impegnarsi in comportamenti diretti a un obiettivo;
3. La difficoltà nel controllo degli impulsi;
4. La mancanza di consapevolezza emotiva;
5. L'accesso limitato alle strategie di regolazione delle emozioni;
6. La mancanza di chiarezza emotiva.

(Gratz and Roemer 2004).

La DERS ha una buona consistenza interna, con  $\alpha = 0,93$ ; inoltre presenta una variabilità delle correlazioni item-totale tra  $r = 0,16$  e  $r = 0,69$  ed una eccellente affidabilità delle sottoscale, con  $\alpha > 0,80$  per ognuna (Sighinolfi et al. 2010).

### **VALUTAZIONE DEL CRONOTIPO**

Per la valutazione del cronotipo è stato utilizzato il questionario rMEQ (*reduced Morningness Eveningness Questionnaire*), ovvero la versione ridotta del MEQ (*Morningness Eveningness Questionnaire*) (Horne and Ostberg, 1976; Adan and Almirall, 1991).

Il questionario è composto da cinque domande chiuse con risposta "sì" o "no"; il punteggio totale del test varia da 4 a 25. Un punteggio  $<12$  indica un cronotipo serotino (Evening type – ET), con un punteggio compreso tra 12 e 17 si ha un cronotipo neutro, mentre se  $>17$  si tratta di un cronotipo



mattutino (Morning type – MT) (Adan and Almirall, 1991; Bazzani et al. 2021; Wang et al. 2022).

### **VALUTAZIONE DEL TEMPERAMENTO**

Per valutare il temperamento ci si è serviti della scala *brief TEMPS-M (brief Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego)*. Consta di 35 domande, ciascuna con possibilità di risposta da 1, ovvero “per niente”, fino a 5, che corrisponde a “molto”. Grazie a questa scala si possono determinare i cinque sottotipi di temperamento: ansioso, ciclotimico, irritabile, depressivo, ipertimico (Fico et al. 2020).

### **VALUTAZIONE DELLA BIPOLARITÀ SOTTOSOGLIA**

Per la valutazione della bipolarità sottosoglia ci si è serviti dei questionari MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) e HCL-32-R2 (*Hypomania Check List-32 second revision*). Il primo è un questionario che deriva dai criteri del DSM-IV e che si propone di ricercare la presenza di episodi di mania o ipomania *lifetime*; inoltre indaga circa i livelli di irritabilità e di energia, l'entità della socievolezza, la qualità del sonno e della libido e la capacità di attenzione.

Si tratta di un questionario autosomministrato comprendente 15 domande: le prime 13 domande vertono sulla sintomatologia degli episodi ipomaniacali, la quattordicesima analizza se vi sono almeno due sintomi comparsi nel medesimo periodo di tempo, infine la quindicesima indaga se tali sintomi hanno provocato dei deficit funzionali.

Secondo il punteggio originale individuato dall'autore - ovvero il punteggio di Hirschfeld - con la presenza di almeno 7 sintomi su 13 è possibile la diagnosi di compromissione moderata o grave (Hirschfeld et al. 2003). Tuttavia, più recentemente, alcuni studiosi hanno suggerito che fosse più facilitata la rilevazione di DB di tipo II con l'inclusione anche di una compromissione lieve: ciò è descritto dal punteggio alternativo dato dall'algoritmo di Ginevra (Dumont et al. 2020).

Il secondo questionario utilizzato è l'HCL-32-R2, anch'esso autosomministrato. Consta di 34 domande chiuse, con possibilità di risposta "sì" e "no", che vanno ad indagare la presenza di sintomi ipomaniacali. Viene utilizzato come screening del DB nella popolazione sana, poiché la presenza di sintomatologia ipomaniacale è un fattore di rischio per tale disturbo (McCarthy et al. 2022). I cut-off maggiormente utilizzati sono 14 e 19 (Sayyah, Delirrooyfard, e Rahim 2022), ma è stato descritto che, per quanto riguarda la popolazione generale sana, il cut-off preferibile è 19 (Lee et al. 2016).

## **ANALISI STATISTICHE**

Le analisi statistiche del presente studio sono state effettuate tramite il pacchetto statistico per le scienze sociali (SPSS) nella versione 28 (IBM Corp. Released 2021). La soglia di significatività è stata fissata a  $p < 0.05$ .

Le variabili continue riportate sono la media e la deviazione standard, mentre le variabili nominali sono frequenza e percentuali.

Sono stati riportati inoltre anche gli indici di asimmetria e di curtosi, con soglia per la deviazione dalla normale  $\geq 2$  (Kim 2013). Le analisi sono state effettuate tramite metodi di stima sia parametrici che non parametrici, quando non appropriati i primi.

Si è provveduto a dicotomizzare la popolazione presa in esame sulla base della media e deviazione standard (DS) dei valori della scala DERS totale. I soggetti con elevata DERS erano coloro con valori al di sopra di una DS rispetto alla media della scala DERS totale e sono stati confrontati con coloro che avevano punteggi alla scala DERS totale al di sotto di tale soglia.

Come predittore del rischio di DB è stato utilizzato la positività ad entrambi i test di screening per tale patologia, ovvero l'MDQ e l'HCL-32-R2, come *gold standard* per poter confrontare le misure dello studio (Mokkink et al. 2010).

Per l'MDQ il valore soglia è stato fissato ad un punteggio  $\geq 7$  nei primi tredici *items* (algoritmo Ginevra), mentre per l'HCL-32-R2 la soglia è stata posta a 19. L'intervistato veniva considerato positivo per rischio di DB se superava il valore soglia ad entrambi i test, MDQ e HCL-32-R2.

Sono stati poi confrontati i valori delle variabili continue (scale MDQ, HCL-32, rMEQ e TEMPS-M) nei soggetti ad elevata disregolazione emotiva rispetto a coloro a bassa disregolazione emotiva mediante l'utilizzo del t-test.

La frequenza dei soggetti risultati positivi ai *cut-off* delle scale che esplorano la bipolarità sottosoglia (scale MDQ e HCL-32-R), la frequenza dei soggetti che riportavano consumo di sigarette, alcolici e sostanze stupefacenti, sono stati confrontati nei gruppi ad elevata e bassa disregolazione emotiva mediante l'utilizzo del test chi quadrato di Pearson.

## **RISULTATI**

### **Caratteristiche socio-demografiche del campione**

Nella tabella IV è possibile osservare le caratteristiche socio-demografiche del campione di popolazione preso in esame. Il presente studio ha coinvolto 2031 soggetti, di questi il 66% di sesso femminile (N=1347), il 32% di sesso maschile (N=666) e l'1% si riconosceva come individuo non-binary (N=18). L'età media dei partecipanti è 32 anni.

Il BMI medio registrato è stato di 24.3; il 52% dei soggetti si è dichiarato normopeso, contro un 22% di persone sovrappeso e solamente un 7% di persone con obesità.

La maggior parte dei partecipanti era rappresentata da individui con cittadinanza italiana (97%), inoltre il 48% erano lavoratori, il 44% studenti e per il 77% si trattava di persone celibi/nubili.

Il livello medio di istruzione si è rivelato essere quello delle scuole medie superiori – 47% -. Il 55% dei partecipanti si è dichiarato credente.

Per quanto riguarda l'assunzione di alcolici il 35% era astemio, negando completamente, quindi, l'assunzione di alcolici anche occasionale; il 76% nega il consumo di sigarette. L'assunzione di sostanze stupefacenti è stata ammessa soltanto dal 7% dei partecipanti.

Nella tabella V sono state riportate le differenze tra i sessi riguardo le caratteristiche socio-demografiche analizzate. La principale differenza significativa è il BMI: nonostante il numero dei soggetti normopeso sia equiparabile tra i due sessi, le donne, infatti, presentano un BMI in media inferiore rispetto a quello degli uomini; inoltre le donne hanno una maggiore prevalenza di soggetti sottopeso, di contro gli uomini hanno una maggiore prevalenza di individui sovrappeso.

<b>Caratteristiche del campione</b>	<b>N (%) o Media (DS)</b>
<b>Sesso</b>	
Uomini	666 (33%)
Donne	1347 (66%)
Non-binary	18 (1%)
<b>Età</b>	
	32 (13)
<b>BMI</b>	
	24.3 (4,1)
Sottopeso	444 (22%)
Normopeso	1058 (52%)
Sovrappeso	372 (18%)
Obeso	150 (7%)
<b>Cittadinanza</b>	
Italiani	1976 (97%)
Stranieri EU	21 (1%)
Stranieri non EU	25 (1%)
Non riporta il dato	9 (0,5%)
<b>Livello scolastico</b>	
Medie inferiori	73 (4%)
Liceo	952 (47%)
Laurea Triennale	409 (20%)
Master	390 (19%)
PhD o simile	207 (10%)
<b>Stato civile</b>	
Celibe/Nubile	1564 (77%)
Coniugato	390 (19%)
Separato	22 (1%)
Divorziato	44 (2%)
Vedovo	11 (0,5%)
<b>Occupazione</b>	
Inoccupato	112 (5%)
Occupato	966 (48%)
Pensionato	53 (3%)
Studente	900 (44%)
<b>Credo religioso</b>	
Credente	1118 (55%)
Ateo/Agnostico	905 (45%)
<b>Consumo di alcolici</b>	
Nega	704 (35%)
Ammette l'assunzione	1303 (64%)
Non riporta il dato	24 (1%)
<b>Consumo di sigarette</b>	
Nega	1511 (74%)
Ammette di fumare	475 (23%)
Non riporta il dato	45 (2%)
<b>Consumo di sostanze stupefacenti</b>	
Nega	1888 (93%)
Ammette il consumo	142 (7%)
Non riporta il dato	1 (0,05%)

Tabella IV - Caratteristiche socio-demografiche del campione.

## Distribuzione dei punteggi delle scale utilizzate nello studio

Nella tabella sottostante sono descritti i punteggi ottenuti dai partecipanti nelle varie scale e sottoscale analizzate: DERS, TEMPS-M, MDQ e HCL-32.

		N	Media	DS	ES	95% di intervallo di confidenza per la media		Min	Max
						Limite inf.	Limite sup.		
<b>DERS NONACCEPTANCE</b>	Non-High DERS	1685	12,49	5,137	,125	12,24	12,73	6	30
	High DERS	346	22,89	4,975	,267	22,36	23,41	6	30
	Totale	2031	14,26	6,434	,143	13,98	14,54	6	30
<b>DERS GOALS</b>	Non-High DERS	1685	13,62	4,430	,108	13,41	13,83	5	25
	High DERS	346	20,67	3,211	,173	20,33	21,01	8	25
	Totale	2031	14,82	5,006	,111	14,61	15,04	5	25
<b>DERS IMPULSE</b>	Non-High DERS	1685	10,83	3,655	,089	10,65	11,00	6	30
	High DERS	346	19,79	5,083	,273	19,26	20,33	6	30
	Totale	2031	12,35	5,181	,115	12,13	12,58	6	30
<b>DERS AWARENESS</b>	Non-High DERS	1685	15,36	5,202	,127	15,11	15,61	6	30
	High DERS	346	17,77	4,921	,265	17,25	18,29	6	30
	Totale	2031	15,77	5,233	,116	15,54	16,00	6	30
<b>DERS STRATEGIES</b>	Non-High DERS	1685	16,60	5,658	,138	16,33	16,87	8	36
	High DERS	346	30,75	4,925	,265	30,23	31,27	17	40
	Totale	2031	19,01	7,681	,170	18,67	19,34	8	40

<b>DERS CLARITY</b>	Non-High DERS	1685	11,20	3,801	,093	11,02	11,39	5	24
	High DERS	346	18,42	3,967	,213	18,00	18,84	5	25
	Totale	2031	12,43	4,694	,104	12,23	12,64	5	25
<b>TEMPS depressive</b>	Non-High DERS	1685	18,99	6,155	,150	18,70	19,28	7	35
	High DERS	346	26,89	4,694	,252	26,40	27,39	12	35
	Totale	2031	20,34	6,633	,147	20,05	20,63	7	35
<b>TEMPS Cyclothymic</b>	Non-High DERS	1685	16,58	6,538	,159	16,27	16,90	7	35
	High DERS	346	25,39	5,991	,322	24,76	26,03	7	35
	Totale	2031	18,09	7,248	,161	17,77	18,40	7	35
<b>TEMPS Hyperthymic</b>	Non-High DERS	1685	21,56	5,238	,128	21,31	21,81	7	35
	High DERS	346	18,53	5,122	,275	17,98	19,07	7	33
	Totale	2031	21,04	5,340	,118	20,81	21,27	7	35
<b>TEMPS Irritable</b>	Non-High DERS	1685	14,18	5,138	,125	13,94	14,43	7	35
	High DERS	346	19,10	6,745	,363	18,39	19,81	7	35
	Totale	2031	15,02	5,749	,128	14,77	15,27	7	35
<b>TEMPS Anxious</b>	Non-High DERS	1685	16,63	6,259	,152	16,33	16,93	7	35
	High DERS	346	23,32	6,520	,351	22,63	24,01	7	35
	Totale	2031	17,77	6,786	,151	17,47	18,06	7	35
<b>MDQ_Totale_13</b>	Non-High DERS	1685	5,64	3,318	,081	5,48	5,79	0	13
	High DERS	346	7,48	3,151	,169	7,15	7,81	0	13
	Totale	2031	5,95	3,362	,075	5,80	6,10	0	13

<b>TOTAL HCL-32</b>	Non-High DERS	1685	14,24	5,968	,145	13,96	14,53	0	32
	High DERS	346	17,43	5,064	,272	16,90	17,97	1	31
	Totale	2031	14,79	5,945	,132	14,53	15,04	0	32

Tabella V - Distribuzione dei punteggi delle scale utilizzate nello studio.

Nella tabella V vengono confrontati i punteggi medi nelle scale e sottoscale di interesse nei soggetti con DERS elevata e con DERS non elevata.

Come atteso, i punteggi degli individui con DERS elevata sono significativamente maggiori su tutte le sottoscale DERS rispetto a coloro con DERS non elevata.

Sono emerse delle differenze statisticamente significative nelle scale che esplorano i temperamenti affettivi nei gruppi di interesse. I soggetti con DERS elevata presentano punteggi significativamente maggiori nelle scale che esplorano i temperamenti depressivo, ciclotimico, irritabile, ansioso, ad eccezione del temperamento ipertimico. Nella tabella, infatti, si può osservare come i punteggi medi del temperamento ipertimico nella popolazione con DERS non elevata siano significativamente maggiori di quelli della popolazione con DERS elevata (21,56 vs. 18,53,  $p < 0,001$ ).

Gli individui con DERS elevata mostrano valori significativamente maggiori in entrambe le scale che esplorano la bipolarità sottosoglia (MDQ e HCL-32) rispetto a coloro che hanno valori di DERS non elevati.

Nella tabella VI sono esposti i valori di significatività statistica, che comprendono un  $p$ -value  $< 0,001$ : ciò sta ad indicare una rilevante significatività statistica.

		Somma dei quadrati	df	Media quadratica	F	Sig.
<b>DERS NONACCEPTANCE</b>	Tra gruppi	31055,281	1	31055,281	1189,304	<,001



	Entro i gruppi	52981,526	2029	26,112		
	Totale	84036,807	2030			
<b>DERS GOALS</b>	Tra gruppi	14268,455	1	14268,455	790,964	<,001
	Entro i gruppi	36601,793	2029	18,039		
	Totale	50870,248	2030			
<b>DERS IMPULSE</b>	Tra gruppi	23083,872	1	23083,872	1490,909	<,001
	Entro i gruppi	31415,175	2029	15,483		
	Totale	54499,047	2030			
<b>DERS AWARENESS</b>	Tra gruppi	1658,788	1	1658,788	62,407	<,001
	Entro i gruppi	53931,207	2029	26,580		
	Totale	55589,995	2030			
<b>DERS STRATEGIES</b>	Tra gruppi	57492,186	1	57492,186	1872,938	<,001
	Entro i gruppi	62282,703	2029	30,696		
	Totale	119774,889	2030			
<b>DERS CLARITY</b>	Tra gruppi	14954,679	1	14954,679	1019,449	<,001
	Entro i gruppi	29764,164	2029	14,669		
	Totale	44718,843	2030			
<b>TEMPS depressive</b>	Tra gruppi	17926,751	1	17926,751	509,510	<,001
	Entro i gruppi	71388,891	2029	35,184		
	Totale	89315,643	2030			
<b>TEMPS Cyclothymic</b>	Tra gruppi	22272,522	1	22272,522	535,617	<,001
	Entro i gruppi	84371,742	2029	41,583		
	Totale	106644,264	2030			

<b>TEMPS Hyperthymic</b>	Tra gruppi	2638,652	1	2638,652	96,899	<,001
	Entro i gruppi	55251,874	2029	27,231		
	Totale	57890,526	2030			
<b>TEMPS Irritable</b>	Tra gruppi	6939,162	1	6939,162	234,031	<,001
	Entro i gruppi	60161,089	2029	29,651		
	Totale	67100,251	2030			
<b>TEMPS Anxious</b>	Tra gruppi	12843,032	1	12843,032	323,194	<,001
	Entro i gruppi	80628,204	2029	39,738		
	Totale	93471,236	2030			
<b>MDQ_Totale_13</b>	Tra gruppi	976,884	1	976,884	90,223	<,001
	Entro i gruppi	21968,893	2029	10,827		
	Totale	22945,776	2030			
<b>TOTAL HCL-32</b>	Tra gruppi	2917,273	1	2917,273	86,006	<,001
	Entro i gruppi	68822,559	2029	33,919		
	Totale	71739,832	2030			

Tabella VI - Confronto dei punteggi medi tra i gruppi.

La tabella VII mostra come vi sia una frequenza significativamente maggiore di individui che hanno valori superiori alla soglia per MDQ e HCL-32 nel gruppo con DERS elevata rispetto a quello con DERS non elevata. Da ciò ne consegue che gli individui con DERS elevata abbiano un aumentato rischio di sviluppare DBS, in quanto correla con una positività congiunta ai test di screening MDQ e HCL-32.

			MDQ_HCL_positivi		Totale
			,00	1,00	
<b>DERS_High</b>	Non-High DERS	Conteggio	1612	73	1685
		% in DERS_High	95,7%	4,3%	100,0%
	High DERS	Conteggio	297	49	346
		% in DERS_High	85,8%	14,2%	100,0%
<b>Totale</b>		Conteggio	1909	122	2031
		% in DERS_High	94,0%	6,0%	100,0%

Tabella VII – Percentuali di positività a MDQ e HCL-32.

	Valore	df	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
<b>Chi-quadrato di Pearson</b>	49,123 <sup>a</sup>	1	<,001		
<b>Correzione di continuità<sup>b</sup></b>	47,397	1	<,001		
<b>Rapporto di verosimiglianza</b>	39,358	1	<,001		
<b>Test esatto di Fisher</b>				<,001	<,001
<b>Associazione lineare per lineare</b>	49,099	1	<,001		
<b>N di casi validi</b>	2031				
a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 20,78.					
b. Calcolato solo per una tabella 2x2					

Tabella VIII – Significatività statistica dei valori di MDQ e HCL-32, rilevata con il test del chi-quadrato.

Nella tabella IX sono descritti i valori dei cronotipi serotino, mattutino e neutro: negli individui con valori elevati di DERS vi è una frequenza significativamente maggiore di cronotipo serotino (Evening Type – ET). Perciò, probabilmente, un cronotipo serotino correla con un maggiore rischio di DBS.

			CRONOTIPO			Totale
			ET	MT	NT	
<b>DERS_High</b>	Non-High DERS	Conteggio	322	404	959	1685
		% in DERS_High	19,1%	24,0%	56,9%	100,0%
	High DERS	Conteggio	141	46	159	346
		% in DERS_High	40,8%	13,3%	46,0%	100,0%
<b>Totale</b>		Conteggio	463	450	1118	2031
		% in DERS_High	22,8%	22,2%	55,0%	100,0%

Tabella IX – Percentuali dei sottotipi del cronotipo.

	Valore	df	Significatività asintotica (bilaterale)
<b>Chi-quadrato di Pearson</b>	80,022 <sup>a</sup>	2	<,001
<b>Rapporto di verosimiglianza</b>	73,548	2	<,001
<b>N di casi validi</b>	2031		
a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 76,66.			

Tabella X – Significatività statistica dei valori del cronotipo, rilevata con il test del chi-quadrato.

È stata analizzata, inoltre, l'associazione tra la DERS elevata ed il consumo di alcolici, l'utilizzo di sigarette e l'uso di sostanze stupefacenti (tabelle da XI a XVI).

Non è stata rilevata alcuna associazione statisticamente significativa tra la DERS elevata ed il consumo di alcolici.

			Consumo di alcolici DIC		Totale
			0	1	
<b>DERS_High</b>	Non-High DERS	Conteggio	585	1079	1664
		% in DERS_High	35,2%	64,8%	100,0%

	High DERS	Conteggio	119	224	343
		% in DERS_High	34,7%	65,3%	100,0%
<b>Totale</b>		Conteggio	704	1303	2007
		% in DERS_High	35,1%	64,9%	100,0%

Tabella XI – Percentuali dei soggetti che fanno consumo di alcolici, in relazione alla DERS elevata.

	Valore	df	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale )
<b>Chi-quadrato di Pearson</b>	,027 <sup>a</sup>	1	,870		
<b>Correzione di continuità<sup>b</sup></b>	,010	1	,919		
<b>Rapporto di verosimiglianza</b>	,027	1	,870		
<b>Test esatto di Fisher</b>				,901	,461
<b>Associazione lineare per lineare</b>	,027	1	,870		
<b>N di casi validi</b>	2007				
a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 120,31.					
b. Calcolato solo per una tabella 2x2					

Tabella XII – Significatività statistica dei valori del consumo di alcolici, rilevata con il test del chi-quadrato.

Negli individui con valori elevati di DERS è risultata una frequenza significativamente maggiore di fumatori rispetto ai soggetti con DERS non elevata. L'associazione tra DERS elevata e fumo di sigaretta, tuttavia, è risultata modesta.

			Consumo di sigaretteDIC		Totale
			0	1	
<b>DERS_High</b>	Non-High DERS	Conteggio	1268	376	1644
		% in DERS_High	77,1%	22,9%	100,0%
		Conteggio	243	99	342

	High DERS	% in DERS_High	71,1%	28,9%	100,0%
<b>Totale</b>		Conteggio	1511	475	1986
		% in DERS_High	76,1%	23,9%	100,0%

Tabella XIII - Percentuali dei soggetti fumatori, in relazione alla DERS elevata.

	Valore	df	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
<b>Chi-quadrato di Pearson</b>	5,744 <sup>a</sup>	1	,017		
<b>Correzione di continuità<sup>b</sup></b>	5,415	1	,020		
<b>Rapporto di verosimiglianza</b>	5,550	1	,018		
<b>Test esatto di Fisher</b>				,018	,011
<b>Associazione lineare per lineare</b>	5,741	1	,017		
<b>N di casi validi</b>	1986				
a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 81,80.					
b. Calcolato solo per una tabella 2x2					

Tabella XIV – Significatività statistica dei valori dell'utilizzo di sigarette, rilevata con il test del chi-quadrato.

Per quanto riguarda, invece, l'abuso di sostanze stupefacenti è stata misurata una associazione statisticamente significativa con la DERS elevata più netta e rilevante – visibile nelle tabelle XV e XVI. Infatti, i soggetti con valori elevati di DERS presentano una frequenza significativamente maggiore di uso di sostanze stupefacenti rispetto ai soggetti con DERS non elevata.

			stupefacentiDIC		Totale
			0	1	
<b>DERS_High</b>	Non-High DERS	Conteggio	1578	106	1684
		% in DERS_High	93,7%	6,3%	100,0%
	High DERS	Conteggio	310	36	346
		% in DERS_High	89,6%	10,4%	100,0%
<b>Totale</b>		Conteggio	1888	142	2030
		% in DERS_High	93,0%	7,0%	100,0%

Tabella XV - Percentuali dei soggetti che fanno uso di sostanze stupefacenti, in relazione alla DERS elevata.

	Valore	df	Significatività asintotica (bilaterale)	Sign. esatta (bilaterale)	Sign. esatta (unilaterale)
<b>Chi-quadrato di Pearson</b>	7,453 <sup>a</sup>	1	,006		
<b>Correzione di continuità<sup>b</sup></b>	6,835	1	,009		
<b>Rapporto di verosimiglianza</b>	6,743	1	,009		
<b>Test esatto di Fisher</b>				,010	,006
<b>Associazione lineare per lineare</b>	7,449	1	,006		
<b>N di casi validi</b>	2030				
a. 0 celle (0,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 24,20.					
b. Calcolato solo per una tabella 2x2					

Tabella XVI – Significatività statistica dei valori dell'utilizzo di sostanze stupefacenti, rilevata con il test del chi-quadrato.

## DISCUSSIONE

### Risultati principali

I risultati di questo studio hanno permesso di rilevare una associazione tra la disregolazione emotiva ed un maggior rischio di determinati temperamenti affettivi, bipolarità sottosoglia e di un cronotipo prevalente.

*In primis* la selezione, all'interno della popolazione generale non clinica studiata, si è effettuata individuando una sottopopolazione di soggetti con disregolazione emotiva, per cui è stata utilizzata la scala DERS: gli individui con un punteggio più elevato rispetto al valore soglia stabilito sono stati classificati come "*High DERS*", gli altri come "*Non-High DERS*".

Dopodiché sono stati confrontati gli individui *High DERS* e quelli *Non-High DERS*, di modo da evidenziarne le differenze: ciò ha permesso di identificare gli aumentati rischi degli altri domini psicopatologici (cronotipo, bipolarità sottosoglia e temperamento affettivo) nelle persone con franca disregolazione emotiva (*High DERS*).

Il gruppo dei soggetti con disregolazione emotiva, infatti, rispetto a quello dei soggetti con DERS non elevata, ha mostrato punteggi significativamente maggiori sulle sottoscale TEMPS-M - ad eccezione del temperamento ipertimico - e sulle scale MDQ e HCL-32-R2; inoltre, tale gruppo ha mostrato una maggiore frequenza di cronotipo serotino. Sono stati quantificati anche i soggetti fumatori, consumatori di alcolici e di sostanze stupefacenti nei due gruppi: si è osservata una associazione modesta tra DERS elevata e fumo di sigaretta, una associazione più marcatamente significativa invece tra DERS elevata e uso di sostanze stupefacenti; nulla l'associazione con il consumo di alcolici.

Dalle analisi svolte, pertanto, è risultato che individui con disregolazione emotiva presentano un aumentato rischio di cronotipo serotino, di avere un temperamento di tipo non ipertimico e di sviluppare un DBS.



In letteratura, ad oggi, non vi sono studi precedenti in cui sia stata presa in esame una popolazione non clinica mediante tutti i questionari utilizzati nel presente studio (DERS, MDQ, HCL-32-R2, brief TEMPS-M, rMEQ) in modo congiunto. Tuttavia, vi sono numerosi studi in cui le suddette scale sono state utilizzate in modo disgiunto. Ad oggi non esiste in letteratura uno studio che abbia analizzato la frequenza negli individui con disregolazione emotiva di cronotipo, temperamento affettivo e bipolarità sottosoglia.

Precedenti studi hanno osservato come individui con diagnosi di DB abbiano punteggi significativamente più elevati di DERS rispetto ai controlli sani. In uno studio del 2022 (Kulacaoglu et al. 2022), ad esempio, si è osservato che i punteggi di DERS dei pazienti con DB che avessero già tentato il suicidio erano significativamente più alti non solo dei pazienti con DB senza tentativi né ideazione suicidaria, ma anche rispetto ai pazienti con DB con ideazione suicidaria. Questa associazione tra valori elevati di DERS e severità della patologia bipolare è coerente con il presente studio. Alcuni studi suggeriscono che la disregolazione emotiva potrebbe essere considerata come un fattore di rischio precoce durante lo sviluppo (Broome et al. 2015; Minò, 2022): lo studio in oggetto, pertanto, è coerente con la letteratura preesistente.

Dagli studi effettuati su popolazione generale non clinica in cui è stata utilizzata la scala TEMPS risulta una associazione tra il rischio di DB e un determinato temperamento: l'associazione risulta positiva con il temperamento ciclotimico e negativa con il temperamento ipertimico. Questi risultati sono perciò coerenti con quanto osservato nello studio in oggetto riguardo l'associazione negativa tra disregolazione emotiva e temperamento ipertimico. Nel 2023, ad esempio, è stato svolto uno studio coinvolgente 1723 soggetti di età adulta che si sono sottoposti per la prima volta ad un consulto psichiatrico (Karam et al. 2023): tramite la scala TEMPS-A si è osservato come un temperamento ipertimico non fosse associato a DB né di tipo I né di tipo II. Un altro studio eseguito nel 2013 (Walsh et al. 2013) ha confermato l'ipotesi che un temperamento ipertimico rappresenti un fattore protettivo per il DB, mentre altri temperamenti come

quello ciclotimico o irritabile siano invece associati a comportamenti a rischio.

Per quanto concerne gli studi riguardo il cronotipo, in svariati emerge una maggior frequenza di cronotipo serotino negli individui con DB rispetto agli individui sani del gruppo di controllo (Romo-Nava et al. 2020): anche in questo caso, concorde con la presente tesi.

### **Punti di forza e limiti dello studio**

I punti di forza dello studio sono rappresentati dalla numerosità del campione preso in esame e dalla rappresentatività del campione stesso: lo studio, infatti, ha reclutato soggetti facenti parte della popolazione generale, senza alcun criterio di esclusione, eccezion fatta per l'età dei partecipanti. La maggior parte dei precedenti studi che hanno indagato la disregolazione emotiva e l'associazione con gli altri domini psicopatologici (temperamento affettivo e cronotipo) hanno utilizzato un campione costituito da soggetti con una diagnosi di DB. Gli studi condotti sulla popolazione generale, inoltre, si sono soffermati solamente su alcune scale somministrate nel presente studio.

Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che i dati derivino da questionari di autovalutazione e che i questionari fossero accessibili unicamente per via telematica.

## CONCLUSIONI

I risultati dello studio, svolto su un ampio campione di popolazione generale, mostrano che la popolazione con aumentata disregolazione emotiva presenta un aumentato rischio di cronotipo serotino, di temperamenti affettivi depressivo, ciclotimico, irritabile e ansioso (non ipertimico) e di disturbo bipolare sottosoglia. Inoltre, nei soggetti con maggiore disregolazione emotiva è emersa una associazione con il consumo di sigarette e con l'utilizzo di sostanze stupefacenti.

Il riscontro dell'associazione tra questi fattori e domini psicopatologici consente di arricchire il *pool* di dati presenti nella letteratura attuale, in quanto ad oggi i pregressi studi condotti sulla popolazione generale si sono maggiormente focalizzati sull'analisi di queste scale in maniera disgiunta. Pertanto, non essendoci una letteratura preesistente abbastanza ampia a supporto della presente tesi, sono necessari ulteriori studi longitudinali che confermino i risultati ottenuti e che formulino delle inferenze causali.

## BIBLIOGRAFIA

A. Preti, M. Vellante, G. Zucca, L. Tondo, K. Akiskal, H. Akiskal The Italian version of the validated short TEMPS-A: the temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego J. Affect. Disord., 120 (2010), pp. 207-

A. Erfurth, A.L. Gerlach, I. Hellweg, I. Boenigk, N. Michael, H.S. Akiskal Studies on a German (Munster) version of the temperament auto-questionnaire TEMPS-A: construction and validation of the brief TEMPS-MJ. Affect. Disord., 85 (2005), pp. 53-

Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Lebherz-Eichinger D, Fasching P, Ebenbichler C, Kautzky A, Toplak H. Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023) [Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2023)]. Wien Klin Wochenschr. 2023 Jan;135(Suppl 1):225-236. German.

Adan A., Almirall H. (1991). Horne and Östberg morningness–eveningness questionnaire: a reduced scale. Person. Individ. Diff. 1991 241–253. 10.1016/0191-8869(91)90110-W

Adan, Ana, e Helena Almirall. 1991. «Horne & Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire: A Reduced Scale». *Personality and Individual Differences* 12(3):241-53. doi: 10.1016/0191-8869(91)90110-W.

Albert U, Maina G, Aguglia A, Vitalucci A, Bogetto F, Fronda C, Ducati A, Lanotte M. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. BMC Psychiatry. 2015 Mar 31;15:64. doi: 10.1186/s12888-015-0435-8. PMID: 25884606; PMCID: PMC4384299.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.

Ando' A, Giromini L, Ales F, Zennaro A. A multimethod assessment to study the relationship between rumination and gender differences. Scand J Psychol. 2020 Dec;61(6):740-750. doi: 10.1111/sjop.12666. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686855.

Anugwom GO, Oladunjoye AO, Basiru TO, Osa E, Otuada D, Olateju V, Babalola S, Oladunjoye O, Yee MR, Espiridion ED. Does Cocaine Use Increase Medication Noncompliance in Bipolar Disorders? A United States Nationwide Inpatient Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021 Jul 28;13(7):e16696.

Axelsson DA, Birmaher B, Strober MA, Goldstein BI, Ha W, Gill MK, Goldstein TR, Yen S, Hower H, Hunt JI, Liao F, Iyengar S, Dickstein D, Kim E, Ryan ND, Frankel E, Keller MB. Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Oct;50(10):1001-16.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2011.07.005. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21961775; PMCID: PMC3185249.

Bach SL, Cardoso TA, Moreira FP, Mondin TC, Simjanoski M, Kapczinski FP, Frey BN, Souza LDM, da Silva RA, Jansen K. Risk factors for new-onset bipolar disorder in a community cohort: A five-year follow up study. *Psychiatry Res*. 2021 Sep;303:114109.

Baehr E. K., Revelle W., Eastman C. I. (2000). Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J. Sleep Res*. 9 117–127. 10.1046/j.1365-2869.2000.00196.x

Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Feb;24(2):198-217. doi: 10.1038/s41380-018-0044-2. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29679069.

Barbuti, Margherita, Isabella Pacchiarotti, Eduard Vieta, Jean-Michel Azorin, Jules Angst, Charles L. Bowden, Sergey Mosolov, Allan H. Young, e Giulio Perugi. 2017. «Antidepressant-Induced Hypomania/Mania in Patients with Major Depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX Study». *Journal of Affective Disorders* 219:187-92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.035.

Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R; VA Cooperative Study #430 Team. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005 Apr;85(3):301-15. doi: 10.1016/j.jad.2004.11.009. PMID: 15780700.

Bauer, Mark S., James W. Kurtz, Lisa B. Rubin, e Judith G. Marcus. 1994. «Mood and Behavioral Effects of Four-Week Light Treatment in Winter Depressives and Controls». *Journal of Psychiatric Research* 28(2):135-45. doi: 10.1016/0022-3956(94)90025-6.

Bayes A, Parker G, Paris J. Differential Diagnosis of Bipolar II Disorder and Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Nov 20;21(12):125. doi: 10.1007/s11920-019-1120-2. PMID: 31749106.

Bayes, Adam, Gordon Parker, e Georgia McClure. 2016. «Emotional Dysregulation in Those with Bipolar Disorder, Borderline Personality Disorder and Their Comorbid Expression». *Journal of Affective Disorders* 204:103-11. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.027.

Bazzani, A., Bruno, S., Frumento, P., Cruz-Sanabria, F., Turchetti, G., Faraguna, U., 2021. Sleep quality mediates the effect of chronotype on resilience in the time of COVID-19. *Chronobiol Int* 38, 883–892. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1895199>

Bellomo A, Magnifico G, Corrivetti G, Barlati S, Fiorillo A, Maina G, Nicolò G, Sampogna G, Veltro F, Vita A. La gestione del trattamento a lungo termine del paziente con schizofrenia: risultati di una survey effettuata in Italia. *Riv Psichiatr* 2021;56(6):289-299. doi 10.1708/3713.37042.

Benazzi S, Gorini S, Feraco A, Caprio M. Ritmi circadiani e variabili metaboliche. *L'Endocrinologo.* 2021;22(6):533–43.

Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord.* 2012 Jan;136(1-2):e51-e60. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.030. Epub 2010 Jul 10. PMID: 20624657.

Beyer JL, Weisler RH. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr Clin North Am.* 2016 Mar;39(1):111-23.

Bigot M, Alonso M, Houenou J, Sarrazin S, Dargél AA, Lledo PM, Henry C. An emotional-response model of bipolar disorders integrating recent findings on amygdala circuits. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Nov;118:358-

366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.037. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32739421.

Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc.* 2017 Oct;92(10):1532-1551.

Boelen PA, Lenferink LIM. Associations of depressive rumination and positive affect regulation with emotional distress after the death of a loved one. *Clin Psychol Psychother.* 2020 Nov;27(6):955-964. doi: 10.1002/cpp.2482. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32474986; PMCID: PMC7754322.

Bolton JM, Pagura J, Enns MW, Grant B, Sareen J. A population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010 Oct;44(13):817-26. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.003. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20122697; PMCID: PMC2888712.

Bressi Cinzia, Invernizzi Giordano, *Psichiatria e Psicologia Clinica* 5 ed. - Data di Pubblicazione: 13 Febbraio 2017.

Broome MR, He Z, Iftikhar M, Eyden J, Marwaha S. Neurobiological and behavioural studies of affective instability in clinical populations: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Apr;51:243-54. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.021. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25662294.

C.D. Schneck, D.J. Miklowitz, S. Miyahara, M. Araga, S. Wisniewski, L. Gyulai, M.H. Allen, M.E. Thase, G.S. Sachs. The prospective course of rapid cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *American Journal of Psychiatry*, 165 (2008), pp. 370-377

Cañada Y, Sabater A, Sierra P, Balanzá-Martínez V, Berk M, Dodd S, Navalón P, Livianos L, García-Blanco A. The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021 Oct;55(10):1005-1016. doi: 10.1177/0004867420969819. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33153268.

Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med.* 2020;383(1):58-66.

Carvalho, Andre F., Joseph Firth, e Eduard Vieta. 2020. «Bipolar Disorder» a cura di A. H. Ropper. *New England Journal of Medicine* 383(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1906193.

Cervone A, D'Ostuni FP, D'Aiotti E, Esposito G, Masella M, Tavormina G. Mixed States: Diagnosis, Assessment and Diagnostic Stability. *Psychiatr Danub*. 2022 Sep;34(Suppl 8):38-41.

Chen PH, Tsai SY, Chen PY, Pan CH, Su SS, Chen CC, Kuo CJ. Mood stabilizers and risk of all-cause, natural, and suicide mortality in bipolar disorder: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Mar;147(3):234-247.

Chen, D. T., X. Jiang, N. Akula, Y. Y. Shugart, J. R. Wendland, C. J. M. Steele, L. Kassem, J. H. Park, N. Chatterjee, S. Jamain, A. Cheng, M. Leboyer, P. Muglia, T. G. Schulze, S. Cichon, M. M. Nothen, M. Rietschel, BiGS, e F. J. McMahon. 2013. «Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of European and Asian- Ancestry Samples Identifies Three Novel Loci Associated with Bipolar Disorder». *Molecular Psychiatry* 18(2):195-205. doi: 10.1038/mp.2011.157.

Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21851976.

Costa Lda S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, dos Santos Mdo S, da Silva CG, Pinheiro Sde F, Silveira RT, Bianco BA, Pinheiro RF Jr, de Lima MA, Reis AO, Rolim Neto ML. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2015 Jan 1;170:237-54. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.003. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25261630.

Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008 Dec;76(6):909-22. doi: 10.1037/a0013075. PMID: 19045960.



De Prisco M, Oliva V, Fico G, Radua J, Grande I, Roberto N, Anmella G, Hidalgo-Mazzei D, Fornaro M, de Bartolomeis A, Serretti A, Vieta E, Murru A. Emotion dysregulation in bipolar disorder compared to other mental illnesses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2023 Dec;53(16):7484-7503. doi: 10.1017/S003329172300243X. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37842774; PMCID: PMC10951413.

Dodd, Alyson, Elizabeth Lockwood, Warren Mansell, e Jasper Palmier-Claus. 2019. «Emotion Regulation Strategies in Bipolar Disorder: A Systematic and Critical Review». *Journal of Affective Disorders* 246:262-84. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.026.

Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron*. 2024 Jan 3;112(1):25-40. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.023. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37858331; PMCID: PMC10842077. Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron*. 2024 Jan 3;112(1):25-40. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.023. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37858331; PMCID: PMC10842077.

Dumont, C.M., Sheridan, L.M., Besancon, E.K., Blattner, M., Lopes, F., Kassem, L., McMahon, F.J., 2020. Validity of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) as a screening tool for bipolar spectrum disorders in anabaptist populations. *J Psychiatr Res* 123, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.011>

Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug;60(8):804-15. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.804. PMID: 12912764.

E. Woodruff, L.T. Genaro, J. LandeiraFernandez, E. Cheniaux, J. Laks, G. Jean-Louis, A.E. Nardi, M.C. Versiani, H.S. Akiskal, M.V. Mendlowicz  
Validation of the Brazilian brief version of the temperament auto-questionnaire TEMPS-A: the brief TEMPS-Rio de Janeiro *J. Affect. Disord.*, 134 (2011), pp. 65-

Ebner-Priemer, Ulrich W., Marlies Houben, Philip Santangelo, Nikolaus Kleindienst, Francis Tuerlinckx, Zita Oravec, Gregory Verleysen, Katrijn Van Deun, Martin Bohus, e Peter Kuppens. 2015. «Unraveling Affective

Dysregulation in Borderline Personality Disorder: A Theoretical Model and Empirical Evidence.» *Journal of Abnormal Psychology* 124(1):186–98. doi: 10.1037/abn0000021.

ElGizy N, Khoweiled A, Khalil MA, Magdy R, Khalifa D. Migraine in bipolar disorder and schizophrenia: The hidden pain. *Int J Psychiatry Med.* 2023 Nov;58(6):605-616. doi: 10.1177/00912174231178483. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37266918.

Fabbri, Chiara. 2020. «The Role of Genetics in Bipolar Disorder». Pp. 41-60 in *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment*. Vol. 48, *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, a cura di A. H. Young e M. F. Juruena. Cham: Springer International Publishing.

Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A, Young AH. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 2015 Sep;29(9):725-40. doi: 10.1007/s40263-015-0275-6. PMID: 26369921.

Feldman, Gary C., Jutta Joormann, e Sheri L. Johnson. 2008. «Responses to positive affect: a self-report measure of rumination and dampening». *Cognitive therapy and research* 32(4):507–25.

Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PM, Quevedo J, Oertel-Knöchel V, Vieta E, 67

Frodl T. Adaptive and maladaptive emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2023 Dec;148(6):469-471. doi: 10.1111/acps.13626. PMID: 37985005.

G.F. Placidi, S. Signoretta, A. Liguori, R. Gervasi, I. Maremmanni, H.S. Akiskal The semi-structured affective temperament interview (TEMPS-I). reliability and psychometric properties in 1010 14-26-year old students *J. Affect. Disord.*, 47 (1998), pp. 1-10

G.S. Sachs, A.A. Nierenberg, J.R. Calabrese, L.B. Marangell, S.R. Wisniewski, L. Gyulai, E.S. Friedman, C.L. Bowden, M.D. Fossey, M.J. Ostacher, T.A. Ketter, J. Patel, P. Hauser, D. Rapport, J.M. Martinez, M.H. Allen, D.J.

Miklowitz, M.W. Otto, E.B. Dennehy, M.E. Thase. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *The New England Journal of Medicine*, 356 (2007), pp. 1711-1722

García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2016 Aug;36(4):355-71. doi: 10.1097/JCP.0000000000000523. PMID: 27307187; PMCID: PMC4932152.

Geoffroy PA, Leboyer M, Scott J. Prédire le trouble bipolaire: que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes ? [Predicting bipolar disorder: what can we learn from prospective cohort studies?]. *Encephale.* 2015 Feb;41(1):10-6. French.

Gershon A., Kaufmann C. N., Depp C. A., Miller S., Do D., Zeitzer J. M., et al. (2018). Subjective versus objective evening chronotypes in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 225 342–349. 10.1016/j.jad.2017.08.055

Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Dec;49(12):1215-20. doi: 10.1177/0004867415614109. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26546499.

Godman, Brian, Christoffel Grobler, Marianne Van-De-Lisle, e others. 2019. «Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries». *Expert Opin Pharmacother* 20(18):2237- 55.

Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ.* 2023 Apr 12;381:e073591. doi: 10.1136/bmj-2022-073591. PMID: 37045450.

Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep.* 2016 Jun 29;8:207-14.

González-Pinto A, Berk M, Carvalho AF. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015 Nov 30;13:289.

Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2020 Mar;25(3):544-559. doi: 10.1038/s41380-019-0634-7. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907381.

Gratz, K.L., Roemer, L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* **26**, 41–54 (2004). <https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94>

Gross, James J. 2015. «Emotion regulation: current status and future prospects». *Psychol Inq* 26(1):1–26.

H.S. Akiskal, E.G. Hantouche, J.F. Allilaire. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J. Affect. Disord.*, 73 (2003), pp. 49-57

H.S. Akiskal, G.F. Placidi, I. Maremmani, S. Signoretta, A. Liguori, R. Gervasi, G. Mallya, V.R. Puzantian TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population *J. Affect. Disord.*, 51 (1998), pp. 7-19

H.S. Akiskal, K.K. Akiskal, R.F. Haykal, J.S. Manning, P.D. Connor TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire *J. Affect. Disord.*, 85 (2005), pp. 3-

H.S. Akiskal, M.L. Bourgeois, J. Angst, R.M. Post, H.J. Moller, R.M. Hirschfeld. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 59 (Suppl 1) (2000), pp. S5-S30

Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci.* 2018 Jan;41(1):18-30.

Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Comorbid anxiety disorders in Canadians with bipolar disorder: clinical characteristics and service use. *Can J Psychiatry*. 2013 Jul;58(7):393-401. doi: 10.1177/070674371305800704. PMID: 23870721.

Hensch T, Wozniak D, Spada J, Sander C, Ulke C, Wittekind DA, Thiery J, Löffler M, Jawinski P, Hegerl U. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 11;9(1):294.

Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, Cleare AJ, Florio AD, Dietch D, Geddes JR, Goodwin GM, Grunze H, Hayes JF, Jones I, Kasper S, Macritchie K, McAllister-Williams RH, Morriss R, Nayrouz S, Pappa S, Soares JC, Smith DJ, Suppes T, Talbot P, Vieta E, Watson S, Yatham LN, Young AH, Stokes PRA. Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):27-35. doi: 10.1192/bjp.2018.257. Epub 2018 Dec 6. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2019 May;214(5):309. PMID: 30520709; PMCID: PMC7613090.

Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1873-5. doi: 10.1176/appi.ajp.157.11.1873. PMID: 11058490.

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. *J Clin Psychiatry* 64, 53–59.

Horne J., Ostberg O. J. I. J. O. C. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 4 97–110.

Horne, James, e Olov J. I. Ostberg. 1976. «A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms». *International Journal of Chronobiology* 4(2):97-110.

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188531.

Hu FH, Jia YJ, Zhao DY, Fu XL, Zhang WQ, Tang W, Hu SQ, Wu H, Ge MW, Du W, Shen WQ, Chen HL. Gender differences in suicide among patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:601-614. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.060. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467799.

IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp

Isung J, Williams K, Isomura K, Gromark C, Hesselmark E, Lichtenstein P, Larsson H, Fernández de la Cruz L, Sidorchuk A, Mataix-Cols D. Association of Primary Humoral Immunodeficiencies With Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior and the Role of Autoimmune Diseases. *JAMA Psychiatry*. 2020 Nov 1;77(11):1147-1154.

J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi, V. Ajkacic, D. Eich, W. Rossler. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73 (2003), pp. 133-146

J. Angst, L. Cui, J. Swendsen, S. Rothen, A. Cravchik, R.C. Kessler, K.R. Merikangas. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 167 (2010), pp. 1194-1201

J. Angst, R. Adolfsson, F. Benazzi, E. Hantouche, T. Meyer, P. Skeppar, E. Vieta, J. Scott. The HCL-32: progress towards a self-assessment European tool for hypomanic symptoms in clinical populations in Italy and Sweden. *Affect. Disord.*, 88 (2005), pp. 217-233

Jansen K, Grellert M, Nexha A, Oses JP, Silva RAD, Souza LDM, Kapczinski F, Frey BN, de Azevedo Cardoso T. Biological rhythms disruption mediates the association between mother's diagnosis of bipolar disorder and offspring's emotional/behavioral problems. *J Affect Disord*. 2023 Apr 14;327:230-235.

Javadapour A, Malhi GS, Ivanovski B, Chen X, Wen W, Sachdev P. Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Winter;22(1):55-62. doi: 10.1176/jnp.2010.22.1.55. PMID: 20160210.

Jentsch VL, Merz CJ, Wolf OT. Restoring emotional stability: Cortisol effects on the neural network of cognitive emotion regulation. *Behav Brain Res*. 2019 Nov 18;374:111880. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.049. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30946860.

Jing P, Su J, Zheng C, Mei X, Zhang X. A retrospective study of psychotropic drug treatments in bipolar disorder at acute and maintenance episodes. *Front Psychiatry*. 2023 Feb 7;14:1057780. doi: 10.3389/fpsy.2023.1057780. PMID: 36824669; PMCID: PMC9942488.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, Endicott J, Keller M. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Jun;6(2):127-37. doi: 10.1017/S1461145703003341. PMID: 12890306.

Kaplan J.B., Sadock B.J. (2001). *Manuale di scienze del comportamento e psichiatria clinica*, 8<sup>a</sup> ed. Torino: Centro Scientifico Internazionale.

Karam, Elie G., Dahlia Saab, Salam Jabbour, Georges E. Karam, Elie Hantouche, e Jules Angst. 2023. «The Role of Affective Temperaments in Bipolar Disorder: The Solid Role of the Cyclothymic, the Contentious Role of the Hyperthymic, and the Neglected Role of the Irritable Temperaments». *European Psychiatry* 66(1):e37. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.16.

Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005 May 1;57(9):1068-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008. PMID: 15860348. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PM, Quevedo J, Oertel-Knöchel V, Vieta E, 67

Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Vieta E. Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2009 Nov;23(11):953-64. doi: 10.2165/11310850-000000000-00000. PMID: 19845416.

Kaufmann C. N., Gershon A., Depp C. A., Miller S., Zeitzer J. M., Ketter T. A. (2018). Daytime midpoint as a digital biomarker for chronotype in bipolar disorder. *J. Affect Disord*. 241 586–591. 10.1016/j.jad.2018.08.032

Kendler KS. The clinical features of mania and their representation in modern diagnostic criteria. *Psychol Med*. 2017 Apr;47(6):1013-1029. doi: 10.1017/S0033291716003238. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27989245.

Khoury E, Acquaviva E, Purper-Ouakil D, Delorme R, Ellul P. Meta-analysis of personal and familial co-occurrence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Mar;146:105050.

Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Ther*. 2008 Jan;117(1):30-51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.001. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17949819.

Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutherland AL, Storosum JG, Denys D, de Haan L, Sturkenboom MC. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord*. 2013 May;15(3):306-13.

Kulacaoglu F, Izci F. The Effect of Emotional Dysregulation and Impulsivity on Suicidality in Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub*. 2022 Winter;34(4):706-714. doi: 10.24869/psyd.2022.706. PMID: 36548885.

L. Shi, P. Thiebaud, J.S. McCombs. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program *Journal of Affective Disorders*, 82 (2004), pp. 373-383

Labuschagne I, Pedder DJ, Henry JD, Terrett G, Rendell PG. Age Differences in Emotion Regulation and Facial Muscle Reactivity to



Emotional Films. *Gerontology*. 2020;66(1):74-84. doi: 10.1159/000501584. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31390633.

Lack L., Bailey M., Lovato N., Wright H. (2009). Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat. Sci. Sleep* 1 1–8.

Lalli M, Brouillette K, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;144:285-295.

Lee, K., Oh, H., Lee, E.-H., Kim, J.H., Kim, J.-H., Hong, K.S., 2016. Investigation of the clinical utility of the hypomania checklist 32 (HCL-32) for the screening of bipolar disorders in the nonclinical adult population. *BMC Psychiatry* 16, 124.

Lewis KS, Gordon-Smith K, Forty L, Di Florio A, Craddock N, Jones L, Jones I. Sleep loss as a trigger of mood episodes in bipolar disorder: individual differences based on diagnostic subtype and gender. *Br J Psychiatry*. 2017 Sep;211(3):169-174.

Loots E, Goossens E, Vanwesemael T, Morrens M, Van Rompaey B, Dilles T. Interventions to Improve Medication Adherence in Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 28;18(19):10213. doi: 10.3390/ijerph181910213. PMID: 34639510; PMCID: PMC8508496.

Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):65-74. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x. PMID: 16411982.

Manoli A, Wright LC, Shakoor S, Fisher HL, Hosang GM. The association between childhood bullying victimisation and childhood maltreatment with the clinical expression of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2022 Dec 22;158:226-230.

Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, Sasan A, Nalbandyan MR, Ramanujam S, Soekadar S, Demosthenous M, Regenold WT. Increased

plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):512-7. doi: 10.4088/jcp.v68n0404. PMID: 17474805.

Martin, A., C. Young, JF Leckman, e et al. 2004. «Age effects on antidepressant-induced manic conversion». *Arch Pediatr Adolesc Med* 158(8):773-80.

Martinotti G, Fornaro M, De Berardis D. Editorial: Comorbidity in bipolar disorder and schizophrenia, volume III. *Front Psychiatry*. 2024 Jan 9;14:1356817. doi: 10.3389/fpsy.2023.1356817. PMID: 38264638; PMCID: PMC10803546.

McCarthy M. J., Wei H., Nievergelt C. M., Stautland A., Maihofer A. X., Welsh D. K., et al. (2019). Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 44 620–628. 10.1038/s41386-018-0273-8

McCarthy, M.J., Gottlieb, J.F., Gonzalez, R., McClung, C.A., Alloy, L.B., Cain, S., Dulcis, D., Etain, B., Frey, B.N., Garbaza, C., Ketchesin, K.D., Landgraf, D., Lee, H.-J., Marie-Claire, C., Nusslock, R., Porcu, A., Porter, R., Ritter, P., Scott, J., Smith, D., Swartz, H.A., Murray, G., 2022. Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology. *Bipolar Disord* 24, 232–263.

McElroy, SL, PE Jr Keck, HG Jr Pope, JI Hudson, GL Faedda, e AC Swann. 1992. «Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania». *Am J Psychiatry* 149(12):1633-44. doi: 10.1176/ajp.149.12.1633.

McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841-1856.

McRae K, Gross JJ. Emotion regulation. *Emotion*. 2020 Feb;20(1):1-9. doi: 10.1037/emo0000703. PMID: 31961170.

McVoy M, Levin JB. Updated strategies for the management of poor medication adherence in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2023 Apr;23(4):365-376. doi: 10.1080/14737175.2023.2198704. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036814.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):1039. PMID: 17485606; PMCID: PMC1931566.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.

Messer, T., G. Lammers, F. Muller-Siecheneder, R. F. Schmidt, e S. Latifi. 2017. «Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and metaanalysis». *Psychiatry Res* 253:338-50.

Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb 1;78(2):141-150. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2993. PMID: 33052390; PMCID: PMC7557716.

Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb 1;78(2):141-150.

Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2008 Nov;165(11):1408-19. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08040488. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18794208; PMCID: PMC2613162.

Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2020 Jan 18;22(2):6.

Mink AJ, Maddox MM, Pinero AJZ, Crockett EE. Gender differences in the physiological effects of emotional regulation. *J Soc Psychol.* 2023 Mar 4;163(2):256-268. doi: 10.1080/00224545.2022.2064732. Epub 2022 May 8. PMID: 35527649.

Minò MV. ADHD and Bipolar Disorder in Adults: The Role of Emotional Dysregulation. *Psychiatr Danub.* 2022 Sep;34(Suppl 8):144-147. PMID: 36170719.

Miola A, Cattarinussi G, Antiga G, Caiolo S, Solmi M, Sambataro F. Difficulties in emotion regulation in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Apr 1;302:352-360. doi: 10.1016/j.jad.2022.01.102. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35093412.

Miola A, Tondo L, Pinna M, Contu M, Baldessarini RJ. Comparison of bipolar disorder type II and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2023 Feb 15;323:204-212. doi: 10.1016/j.jad.2022.11.039. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36410453.

Mokkink, L.B., Terwee C. B., Patrick D. L., Alonso, J., Stratford, P. W., Knol, D. L., Bouter, L. M., & De Vet, H. C. W. (2010). The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Quality of Life Research*, 19(4), 539-549.

Möller HJ. Bipolar disorder and schizophrenia: distinct illnesses or a continuum? *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 6:23-7; discussion 28. PMID: 12720477.

Moor S, Crowe M, Luty S, Carter J, Joyce PR. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):1212-5. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.018. Epub 2011 Nov 15. Erratum in: *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:894. PMID: 22085804.

Mundy J, Hübel C, Adey BN, Davies HL, Davies MR, Coleman JRI, Hotopf M, Kalsi G, Lee SH, McIntosh AM, Rogers HC, Eley TC, Murray RM, Vassos E, Breen G. Genetic examination of the Mood Disorder Questionnaire and its relationship with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2023 Oct-Dec;192(7-8):147-160. doi: 10.1002/ajmg.b.32938. Epub 2023 May 13. PMID: 37178379; PMCID: PMC10952822.

Munkholm K, Jacoby AS, Vinberg M, Kessing LV. Ferritin as a potential disease marker in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2023 Jul 1;332:247-253. doi: 10.1016/j.jad.2023.04.006. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37037316.

Murck H. Ketamine, magnesium and major depression--from pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res.* 2013 Jul;47(7):955-65. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.02.015. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23541145.

Nguyen DK, Chan CL, Li AA, Phan DV, Lan CH. Decision support system for the differentiation of schizophrenia and mood disorders using multiple deep learning models on wearable devices data. *Health Informatics J.* 2022 Oct-Dec;28(4):14604582221137537. doi: 10.1177/14604582221137537. PMID: 36317536.

NICE (2009). Depression in adults: Recognition and management. Clinical guideline CG90. London: NICE.

NICE (2014). Bipolar disorder: Assessment and management. Clinical guideline CG185. London: NICE.

Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Feb;18(2):136-145.

Nowrouzi, Behdin, Roger S. McIntyre, Glenda MacQueen, Sidney H. Kennedy, James L. Kennedy, Arun Ravindran, Lakshmi Yatham, e Vincenzo De Luca. 2016. «Admixture Analysis of Age at Onset in First Episode Bipolar Disorder». *Journal of Affective Disorders* 201:88-94. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.006.

Nurnberger, J. I., e T. Foroud. 2000. «Genetics of bipolar affective disorder». *Curr Psychiatry Rep* 2(2):147-57. doi: 10.1007/s11920-000-0060-0.

O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord*. 2006 Feb;90(2-3):263-7. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.015. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16410025.

Oliva V, De Prisco M, Fico G, Possidente C, Fortea L, Montejo L, Anmella G, Hidalgo-Mazzei D, Grande I, Murru A, Fornaro M, de Bartolomeis A, Dodd A, Fanelli G, Fabbri C, Serretti A, Vieta E, Radua J. Correlation between emotion dysregulation and mood symptoms of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Dec;148(6):472-490. doi: 10.1111/acps.13618. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37740499.

Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Dec;209(6):454-459.

Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, Cochet B, Raust A, Kahn JP, Wajsbrot-Elgrabli O, Cohen R, Henry C, Leboyer M, Bellivier F. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur Psychiatry*. 2012 Nov;27(8):570-6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.05.005. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21978427.

Passos, I. C., B. Mwangi, E. Vieta, M. Berk, e F. Kapczinski. 2016. «Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder». *Acta Psychiatr Scand* 134(2):91-103. doi: 10.1111/acps.12591.

Pavan L., Clinica psichiatrica, Padova, Cleup, 2006.

Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, Nierenberg AA, Thase ME, Sachs GS. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):194-200. doi: 10.4088/JCP.09m05019yel. PMID: 20193647; PMCID: PMC9994436.

Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878):1663-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60989-7. PMID: 23663952; PMCID: PMC5858935.

R Kelsoe J. Polygenic Polarity in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2023 Mar 1;180(3):177-178. doi: 10.1176/appi.ajp.20230040. PMID: 36855878.

Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):821-826.

Ratheesh, A., SM Cotton, JK Betts, e et al. 2015. «Prospective progression from high prevalence disorders to bipolar disorder: Exploring characteristics of pre-illness stages». *J Affect Disord* 183:45-48.

Resendes T, Serravalle L, Iacono V, Ellenbogen MA. Reduced parenting stress following a prevention program decreases internalizing and externalizing symptoms in the offspring of parents with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2023 Feb 27;11(1):10. doi: 10.1186/s40345-022-00284-2. PMID: 36849568; PMCID: PMC9971411.

Roenneberg T., Wirz-Justice A., Merrow M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* 18 80–90. 10.1177/0748730402239679

Romo-Nava F., Blom T. J., Cuellar-Barboza A. B., Winham S. J., Colby C. L., Nunez N. A., et al. (2020a). Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. *J. Affect. Disord*. 266 556–562. 10.1016/j.jad.2020.01.151

Romo-Nava, Francisco, Thomas J. Blom, Alfredo B. Cuellar-Barboza, Stacey J. Winham, Colin L. Colby, Nicolas A. Nunez, Joanna M. Biernacka, Mark A. Frye, e Susan L. McElroy. 2020. «Evening Chronotype as a Discrete Clinical Subphenotype in Bipolar Disorder». *Journal of Affective Disorders* 266:556–62. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.151.

Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB, Maruschak NA, Lee Y, McIntyre RS (2015) Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord* 188:149–159.

Rosenblat JD, McIntyre RS (2016) Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr Clin N Am* 39:125–137.

Rosenblat JD. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Oct;236(10):2909-2921.

Rowe AL, Perich T, Meade T. Bipolar disorder and cumulative trauma: A systematic review of prevalence and illness outcomes. *J Clin Psychol*. 2024 Mar;80(3):692-713. doi: 10.1002/jclp.23650. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38277425.

Rowland, TA, e S. Marwaha. 2018. «Epidemiology and risk factors for bipolar disorder». *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 8(9):251-69.

Rucklidge, Julia J. 2006. «Psychosocial Functioning of Adolescents with and without Paediatric Bipolar Disorder». *Journal of Affective Disorders* 91(2–3):181–88. doi: 10.1016/j.jad.2006.01.001.

S.N. Ghaemi, D.J. Hsu, F. Soldani, F.K. Goodwin. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disorders*, 5 (2003), pp. 421-433

Salvi V, Ribuoli E, Servasi M, Orsolini L, Volpe U. ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications. *Medicina (Kaunas)*. 2021 May 10;57(5):466.

Sayyah, Mehdi, Ali Delirrooyfard, e Fakher Rahim. 2022. «Assessment of the diagnostic performance of two new tools versus routine screening instruments for bipolar disorder: a meta-analysis». *Brazilian Journal of Psychiatry* 44(3):349-61. doi: 10.1590/1516-4446-2021-2334.



Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, Grimm O, Haavik J, Kittel-Schneider S, Ramos-Quiroga JA, Faraone SV, Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 May;124:100-123.

Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, Grimm O, Haavik J, Kittel-Schneider S, Ramos-Quiroga JA, Faraone SV, Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 May;124:100-123. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.017. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515607.

Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H; WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry.* 2010 Feb;11(1):2-18. doi: 10.3109/15622970903170835. PMID: 20146648.

Scott, MR, e CA McClung. 2021. «Circadian Rhythms in Mood Disorders». *Adv Exp Med Biol* 1344:153-68.

Shahyad S, Kheirabadi GR, Jahromi GP, Massaly M. Brain-derived Neurotrophic Factor and High Sensitive C-reactive Protein in Bipolar Depression and Unipolar Depression: The Practical Usage as a Discriminatory Tool. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023 Feb 28;21(1):108-117.

Sheppes G, Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:379-405. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032814-112739. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25581242.

Sighinolfi, C., Norcini Pala, A., Chiri, L., Marchetti, I., Sica, C., 2010. Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS): Traduzione e adattamento italiano. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale* 16, 141–170

Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., & Vieta, E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS spectrums*, 22(2), 134-140.

Solmi M, Zaninotto L, Toffanin T, Veronese N, Lin K, Stubbs B, et al.: A comparative meta-analysis of TEMPS scores across mood disorder patients, their first-degree relatives, healthy controls, and other psychiatric disorders. *J Affect Disord* 2016; 196:32-46

Song J., Feng P., Zhao X., Xu W., Xiao L., Zhou J., et al. (2018). Chronotype regulates the neural basis of response inhibition during the daytime. *Chronobiol. Int.* 35 208–218. 10.1080/07420528.2017.1392550

Stahl, Eli A., Gerome Breen, Andreas J. Forstner, e et al. 2019. «Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder». *Nature Genetics* 51(5):793-803. doi: 10.1038/s41588-019-0397-8.

Stapp EK, Mendelson T, Merikangas KR, Wilcox HC. Parental bipolar disorder, family environment, and offspring psychiatric disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020 May 1;268:69-81. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.005. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32158009; PMCID: PMC7175999.

Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry.* 2005 Jan;10(1):105-16. doi: 10.1038/sj.mp.4001585. PMID: 15340357.

Strakowski, Stephen M., Susan L. McElroy, Paul W. Jr Keck, e Sherry A. West. 1994. «The co-occurrence of mania with medical and other psychiatric disorders». *International Journal of Psychiatry in Medicine* 24(4):305-28. doi: 10.2190/CM8E-46R5-9AJL-03FN.

Taillard J., Philip P., Claustrat B., Capelli A., Coste O., Chaumet G., et al. (2011). Time course of neurobehavioral alertness during extended wakefulness in morning- and evening-type healthy sleepers. *Chronobiol. Int.* 28 520–527. 10.3109/07420528.2011.590623

Tan MK, Chia EC, Tam WW, McIntyre RS, Zhang Z, Dam VA, Nguyen TT, Do HT, Ho RC, Ho CSH. A Meta-Analysis of Group Cognitive Behavioral Therapy and Group Psychoeducation for Treating Symptoms and Preventing Relapse in People Living with Bipolar Disorder. *Healthcare (Basel).* 2022 Nov 15;10(11):2288.

Taylor B. J., Hasler B. P. (2018). Chronotype and mental health: recent advances. *Curr. Psychiatry Rep.* 20:59. 10.1007/s11920-018-0925-8

Thase ME. Maintenance therapy for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008 Nov 15;69(11):e32. doi: 10.4088/jcp.1108e32. PMID: 19200424.

Thompson, RA. 2019. «Emotion dysregulation: a theme in search of definition». *Dev Psychopathol* 31:805–15.

Tomassini A, Struglia F, Stratta P, Riccardi I, Tempesta D, Pacifico R, Rossi A. Affective temperaments and residual symptoms in patients with mood and anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009;13(1):31-5. doi: 10.1080/13651500802369482. PMID: 24946120.

Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Dec;116(6):419-28. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x. PMID: 17997721.

Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, Probst M, De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry.* 2013 Mar;170(3):265-74.

Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Holubova M, Sova M, Kantor K, Slepecky M, Nesnidal V. Insomnia and emotion regulation. *Neuro Endocrinol Lett.* 2020 Dec;41(5):255-269. PMID: 33315339.

Vazquez GH, Gonda X, Zaratiegui R, Lorenzo LS, Akiskal K, Akiskal HS: Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. *J Affect Disord* 2010; 127:38-42

Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Oct;25(10):1501-12. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.013. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26238969.

Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 4:21-33. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00212.x. PMID: 15948764.

Vieta E, Sánchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, Pérez F, Oliveras MA, Valle J, Lahuerta J, Angst J; EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):43-55. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.040. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17189651.

Vieta, E., E. Salagre, I. Grande, AF Carvalho, BS Fernandes, M. Berk, B. Birmaher, M. Tohen, e T. Suppes. 2018. «Early Intervention in Bipolar Disorder». *Am J Psychiatry* 175(5):411-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972.

Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, Landén M. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014 Oct;171(10):1067-73. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111501. PMID: 24935197.

Vöhringer PA, Perlis RH. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Mar;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.psc.2015.10.001. PMID: 26876315.

Walsh MA, Brown LH, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. The expression of affective temperaments in daily life. *J Affect Disord*. 2013 Feb 20;145(2):179-86.

Walsh MA, Royal AM, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR: The association of affective temperaments with impairment and psychopathology in a young adult sample. *J Affect Disord* 2012; 141:373–381

Wang, J., Liu, S., Guo, J., Xiao, R., Yu, J., Luo, X., Xu, Y., Zhao, Y., Cui, Y., Gu, Y., Cai, L., Zhang, B., 2022. Chronotypes, Sleep and Mental Distress Among Chinese College Students: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* 13, 883484. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.883484>

Wilkowska A, Szałach Ł, Cubala WJ. Ketamine in Bipolar Disorder: A Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Nov 12;16:2707-2717. doi: 10.2147/NDT.S282208. PMID: 33209026; PMCID: PMC7670087.

Wu X, Chen Z, Liao Y, Yang Z, Liang X, Guan N, Gan Z. Are serum levels of inflammatory markers associated with the severity of symptoms of bipolar disorder? *Front Psychiatry*. 2023 Jan 20;13:1063479.

Xie F, Zhou L, Hu Q, Zeng L, Wei Y, Tang X, Gao Y, Hu Y, Xu L, Chen T, Liu H, Wang J, Lu Z, Chen Y, Zhang T. Cardiovascular variations in patients with major depressive disorder versus bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2023 Nov 15;341:219-227. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.128. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37657620.

Yan X, Xu P, Sun X. Circadian rhythm disruptions: A possible link of bipolar disorder and endocrine comorbidities. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1065754.

Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z, Ammerman D, Fyans P, Marler SV, Baker RA, Carlson BX. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):365-72. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.042. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290791.

Yatham, LN, SH Kennedy, SV Parikh, A. Schaffer, DJ Bond, BN Frey, V. Sharma, BI Goldstein, S. Rej, S. Beaulieu, M. Alda, G. MacQueen, RV Milev, A. Ravindran, C. O' Donovan, D. McIntosh, RW Lam, G. Vazquez, F. Kapczinski, RS McIntyre, J. Kozicky, S. Kanba, B. Lafer, T. Suppes, JR Calabrese, E. Vieta, G. Malhi, RM Post, e M. Berk. 2018. «Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder». *Bipolar Disord* 20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609.

Zavada A., Gordijn M. C., Beersma D. G., Daan S., Roenneberg T. (2005). Comparison of the munich chronotype questionnaire with the horne-ostberg's morningness-eveningness score. *Chronobiol. Int*. 22 267-278. 10.1081/cbi-200053536

Zhang CY, Cai X, Guo L, Wang L, Liu Z, Luo XJ, Li M; GeseDNA Research Team; Wang C, Li T, Xiao X. Genetic evidence for the "dopamine hypothesis of bipolar disorder". *Mol Psychiatry*. 2023 Feb;28(2):532-535.

Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Front Neurosci*. 2022 Aug 10;16:811771. doi: 10.3389/fnins.2022.811771. PMID: 36033630; PMCID: PMC9399511.