

# **Università degli Studi di Padova**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

Direttore: Prof. Raffaele De Caro

TESI DI LAUREA

**CRONOTIPO, TEMPERAMENTO E DISREGOLAZIONE  
EMOTIVA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE  
TRASVERSALE**

Relatore: **Prof. Fabio Sambataro**

Correlatore: **Dott. Alessandro Miola**

Laureando: **Federico Xompero**

Anno Accademico 2021-2022



# Indice

<b>RIASSUNTO</b>	1
<b>ABSTRACT</b>	3
<b>1.DISTURBO BIPOLARE</b>	5
1.1 Definizione.....	5
1.2 Classificazione .....	5
1.3 Epidemiologia .....	8
1.4 Eziologia.....	13
1.5 Clinica e Criteri diagnostici .....	21
1.6 Terapia.....	34
1.7 Disturbo Bipolare sotto soglia .....	48
<b>2. RELAZIONE PRESENTE TRA CRONOTIPO, TEMPERAMENTO E DISREGOLAZIONE EMOTIVA CON IL BD</b>	53
2.1 Relazione intercorrente tra Cronotipo e BD .....	53
2.2 Relazione intercorrente tra Temperamento e BD .....	59
2.3 Relazione intercorrente tra Disregolazione Emotiva e BD.....	66
<b>3. SCOPO DELLO STUDIO</b>	73
3.1 Endpoint primario .....	73
3.2 Endpoints secondari .....	73

<b>4. MATERIALI E METODI</b>	<b>75</b>
4.1 Disegno dello studio .....	75
4.2 Strumenti utilizzati .....	75
4.3 Numero di pazienti e durata dello studio.....	78
4.4 Popolazione, criteri di inclusione e di esclusione .....	79
4.5 Considerazioni sulla dimensione campionaria.....	79
4.6 Analisi statistica .....	79
<b>5. RISULTATI</b>	<b>81</b>
5.1 Caratteristiche socio-demografiche e inerenti lo stile di vita del campione .....	81
5.2 Prevalenza del BD sotto soglia nella popolazione generale .....	89
5.3 Prevalenza dei tre cronotipi nella popolazione generale .....	90
5.4 Prevalenza del BD sotto soglia nei cronotipi.....	90
5.5 Associazione della disregolazione emotiva e dei temperamenti nei cronotipi.....	91
5.6 Fattori protettivi e di rischio nella popolazione generale con BD sotto soglia.....	95
<b>6. DISCUSSIONE</b>	<b>97</b>
<b>7. CONCLUSIONE</b>	<b>107</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>109</b>

## Riassunto

**Presupposti dello studio:** Il disturbo bipolare (BD) è una patologia psichiatrica eterogenea, ad andamento cronico che costituisce una delle principali cause di disabilità a livello globale. La diagnosi tardiva di disturbo bipolare, contribuisce ad incrementare l'impatto di tale patologia sulla salute pubblica, ed è correlata ad una aumentata incidenza di tentativi di suicidio. Diversi studi hanno sottolineato che il ritardo nella diagnosi e nell'impostazione di un adeguato trattamento può essere limitato affinando le strategie diagnostiche ed avvalendosi di adeguati strumenti di screening al fine di migliorare la risposta al trattamento e il funzionamento psico-sociale dei pazienti affetti da tale disturbo.

**Scopo dello studio:** L'obiettivo primario di questo studio consiste nell'indagare la prevalenza del BD sotto soglia nella popolazione generale. Gli obiettivi secondari sono: indagare la prevalenza dei cronotipi nella popolazione generale, valutare per quali cronotipi esiste un'associazione con il BD sotto soglia e se esistano differenze significative in termini di disregolazione emotiva e temperamenti, infine identificare eventuali fattori protettivi o di rischio nei pazienti con DB sotto soglia.

**Materiali e metodi:** Si è eseguito uno studio trasversale di tipo osservazionale sulla popolazione generale reclutando 2031 partecipanti afferenti al punto vaccinale del DMML (Dipartimento Militare di Medicina Legale) di Padova o ad altre attività ambulatoriali o a supporto della popolazione generale svolte da personale sanitario del DMML. Considerata la forma online del questionario, agli utenti è stata data la possibilità di condividerlo con i propri contatti. Gli strumenti che sono stati impiegati comprendono: una brochure informativa con riportato il link per accedere al questionario, una scheda informativa presente nel link di accesso, il questionario rMEQ, la scala per il temperamento Brief-TEMPS-M, la scala DERS per la disregolazione emotiva, il questionario MDQ e l'HCL-32-R2 per valutare la prevalenza di bipolarità sotto soglia.

**Risultati:** Nel campione considerato utilizzando come criterio la doppia positività ai questionari MDQ e HCL 32-R2, si è evidenziata una prevalenza del 13.05% (265 individui sono risultati positivi). La prevalenza dei cronotipi nella popolazione generale è risultata essere del 4.68% (95 soggetti) per il cronotipo MT (Morning-Type), 73.41%

(1491 soggetti) per il cronotipo NT (Neither-Type) e 21.91% (445 soggetti) per il cronotipo ET (Evening-Type). I soggetti con cronotipo ET hanno presentato dei valori significativamente più elevati nelle scale MDQ e l'HCL-32-R2 rispetto ai partecipanti con cronotipo MT e NT. Coloro con cronotipo serotino hanno inoltre mostrato valori più alti nella scala DERS e in 4 dei 5 temperamenti della scala TEMPS (unica eccezione il temperamento ipertimico). Infine, la regressione logistica multivariata ha sottolineato come il cronotipo NT, l'aver un'età superiore ai 35 anni, l'aver una laurea come titolo di studio, il non avere una diagnosi di disturbo psichiatrico maggiore e avere una buona-ottima qualità del sonno, rappresentino fattori protettivi per questa condizione premorbosa.

**Conclusioni:** Questa ricerca oltre ad arricchire la precedente letteratura con nuovi dati di prevalenza del BD sotto soglia nella popolazione generale (13.05%), ha messo in evidenza come il cronotipo serotino si associ a valori significativamente più elevati di MDQ e HCL nella popolazione. Gli individui appartenenti a tale cronotipo presentano inoltre dei valori più alti nella scala TEMPS dei temperamenti (eccezion fatta per il temperamento ipertimico) e nella scala DERS, evidenziando quindi una compromissione della regolazione emotiva. Il presente studio ha infine messo in luce che fattori come un'adeguata istruzione, una buona qualità del sonno, l'appartenere al gruppo di individui con cronotipo NT e avere un'età al di sopra della fascia dei 35 anni rappresentano elementi di protezione per l'insorgenza del BD. Sono auspicabili in futuro ulteriori studi con un disegno longitudinale che consentano di indagare l'eventuale causalità delle associazioni tra cronotipo, temperamento, disregolazione emotiva e il rischio di bipolarità.

## Abstract

**Background:** Bipolar disorder (BD) is a heterogeneous psychiatric condition representing a leading cause of disability worldwide. A delay in the diagnosis of BD, contributes to the increased public health impact of this condition with an increased risk of suicide behavior. Previous research revealed that the delay in the diagnosis and appropriate treatment can be limited by refining diagnostic strategies and using appropriate screening tools in order to improve treatment response and psychosocial functioning of patients with BD.

**Purpose of the study:** The primary aim of the study is to investigate the prevalence of subthreshold BD in the general population. The secondary endpoints are: to investigate the prevalence of chronotypes in the general population, to evaluate MDQ and HCL 32-R2 scores in these chronotypes, to investigate eventual differences in emotional dysregulation and temperaments in such chronotypes, and finally to identify risk and protective factors for subthreshold BD in the general population.

**Materials and methods:** A cross-sectional observational study was performed including 2031 participants. They were recruited at the vaccination point of care from the DMML in Padua or to other outpatient or general population support activities carried out by DMML healthcare staff. Given the online form of the questionnaire, users are allowed to share it with their contacts. The tools used include: an information brochure with the link to access the questionnaire, an information sheet found in the access link, the rMEQ questionnaire for the chronotype evaluation, the Brief-TEMPS-M scale to assess affective temperaments, the DERS scale to evaluate the emotional regulation, and the MDQ questionnaire as well as the HCL-32-R2 scale to investigate subthreshold BD.

**Results:** 265 individuals (13.05%) were positive to both MDQ and HCL 32-R2 questionnaires. The prevalence of chronotypes in the general population was found to be 4.68% (95 individuals) for MT (Morning-Type) chronotype, 73.41% (1491 individuals) for NT (Neither-Type) chronotype, and 21.91% (445 individuals) for ET (Evening-Type) chronotype. Subjects with ET chronotype exhibited significantly higher MDQ and the HCL-32-R2 scores than participants with MT and NT chronotype. Those

with ET chronotype also showed higher DERS score and higher affective temperaments assessed by the TEMPS scale (the only exception being the hyperthymic temperament). Finally, multivariate logistic regression revealed that the following factors independently and significantly associated with subthreshold BD as protective factors: the NT chronotype, being older than 35 years of age, having higher educational level, not having a diagnosis of major psychiatric disorder, and having good to excellent sleep quality.

**Conclusion:** The current study revealed a relevant prevalence (13.05%) of subthreshold BD in the general population, reporting a statistically significant association of the evening chronotype with MDQ and HCL values in the population. When compared with participants with MT and NT chronotype, those with ET chronotype also displayed higher affective temperament scores (except for hyperthymic temperament) and DERS scale scores, suggesting an impaired emotional regulation in those with ET crhonotype. Finally, the present study highlighted that higher education, good sleep quality, belonging to the NTchronotype, and being above of 35 years represent protective factors for such premorbidcondition. Further studies with a longitudinal design to investigate the causal inferencesabout the associations between chronotype, temperament, and emotional dysregulation with the risk of subthreshold BD are warranted.



# **1. Disturbo Bipolare**

## **1.1 Definizione**

Il disturbo bipolare (BD) è un grave disturbo psichiatrico, caratterizzato da episodi depressivi, maniacali e misti. Sussiste una classificazione in diversi sottotipi, la quale viene effettuata in base alla gravità e alla frequenza degli episodi. Oltre al BD I e BD II, è presente il BD ciclotimico (sintomi ipomaniacali e sub depressivi in un periodo di due anni) e il BD non altrimenti specificato (il quale non soddisfa i criteri per nessun specifico BD) [Merikangas KR et al., 2011]. La diagnosi risulta spesso complicata e oltre a necessitare di un approfondito esame psichiatrico e neurologico, si dovrebbero eseguire ulteriori test clinici per dirimere la diagnosi differenziale (malattie psichiatriche, neurologiche e somatiche). A tale disturbo si associa spesso un'alta frequenza di comorbidità psichiatriche e somatiche che influenzano negativamente il decorso della malattia. In particolare le comorbidità e i sintomi psicotici sembrano avere un'influenza negativa sulla prognosi [Merikangas KR et al., 2011].

## **1.2 Classificazione**

### **Disturbo Bipolare di tipo 1**

Il disturbo bipolare di tipo I è definito dalla presenza di evidenti episodi maniacali con una serie di manifestazioni, tra cui l'eccessiva sicurezza, la grandiosità, la loquacità, l'estrema disinibizione, l'irritabilità, la diminuzione del bisogno di sonno e un umore molto elevato [DSM-5, Calabrese J.R., 2017]

La presenza di almeno un episodio maniacale è sufficiente ai fini della diagnosi del Disturbo Bipolare di tipo I. L'eventuale presenza di episodi depressivi (precedenti o successivi all'episodio maniacale) nonostante non sia un criterio necessario per la diagnosi è comunque fortemente probabile. Lo stesso DSM-5 chiarisce che la stragrande maggioranza di pazienti che sperimentano un episodio maniacale vivono nell'arco della loro vita, episodi depressivi maggiori. [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

## **Episodio maniaco nel DSM-5**

Un episodio maniaco è definito dal DSM-5 come un periodo di tempo di almeno 7 giorni nel quale si evidenzia un tono dell'umore eccessivamente elevato, espanso, eccitato o irritabile e un conseguente aumento anormale ed eccessivo delle normali attività quotidiane [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

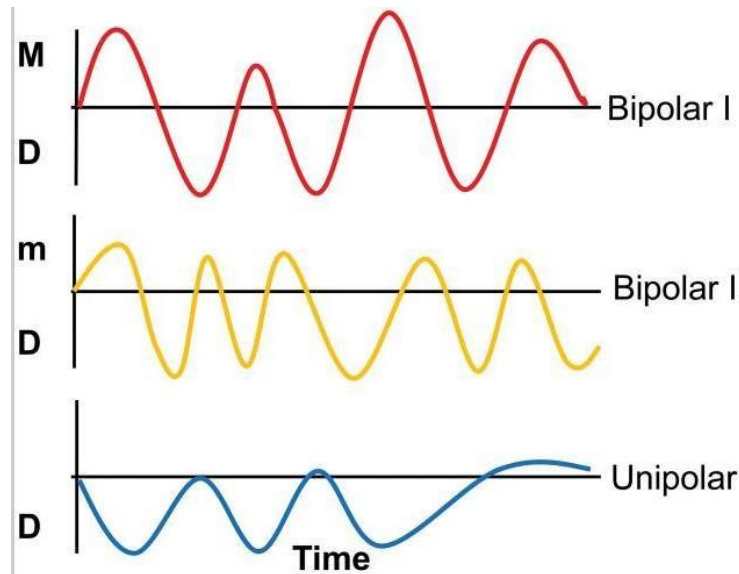
## **Disturbo Bipolare di tipo 2**

Il DSM-5 stabilisce che per poter fare diagnosi di disturbo bipolare di tipo 2 siano necessari 2 criteri: almeno un episodio di depressione maggiore (recente o passato) e almeno un episodio ipomaniacale (recente o passato) [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

Per quanto riguarda il disturbo depressivo maggiore, questo deve durare almeno due settimane, mentre l'episodio ipomaniacale deve avere una durata di almeno 4 giorni. La presenza di anche un solo episodio maniaco nell'arco della vita impedisce la diagnosi di disturbo bipolare II e porta invece a formulare la diagnosi di disturbo bipolare I [DSM-5, Calabrese J.R., 2017]

I criteri del DSM-5 per la diagnosi di fase depressiva nel disturbo bipolare si sovrappongono a quelli del disturbo depressivo maggiore. La diagnosi dei pazienti con disturbo bipolare avviene soprattutto durante le fasi depressive, poiché durante le fasi ipomaniacali, caratterizzate da scarsa o nulla consapevolezza della malattia, il paziente tende a non chiedere aiuto [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

La seguente immagine [Phillips et al., 2013] permette un immediato colpo d'occhio riguardante le variazioni dell'umore nel corso del tempo nel disturbo bipolare di tipo I, nel disturbo bipolare di tipo II e nel disturbo depressivo unipolare ricorrente.



M=mania. m=ipomania. D=depressione.

## **Disturbo bipolare ciclotimico**

Il disturbo ciclotimico, noto anche come ciclotimia, appartiene alla categoria dei disturbi bipolari ed è caratterizzato da frequenti alterazioni dell'umore (per almeno due anni) che, tuttavia, non raggiungono l'intensità dei sintomi del disturbo bipolare II [DSM-5, Calabrese J.R., 2017]. Il DSM-5 afferma che per fare diagnosi di disturbo ciclotimico è necessario che la persona, nel corso della sua vita, non abbia mai soddisfatto i criteri per l'episodio depressivo maggiore, per l'ipomania o la mania [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

## **Disturbo bipolare non altrimenti specificato**

La categoria definita come Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato raggruppa quei disturbi che presentano caratteristiche bipolari, ma che non soddisfano i criteri per nessuno specifico Disturbo Bipolare [Salzillo G. "Mood Disorders". American Psychiatric Association (2000)]. Gli esempi includono:

1. Alternanza molto rapida (nell'arco di pochi giorni) di sintomi maniacali e depressivi che non soddisfano i criteri di durata minima per un Episodio Maniacale o un Episodio Depressivo Maggiore.
2. Episodi ipomaniacali ricorrenti senza sintomi di depressione.
3. Episodio maniacale o misto sovrapposto a Disturbo Delirante, Schizofrenia Residua o Disturbo Psicotico Non Altrimenti Specificato.
4. Episodi ipomaniacali, insieme a sintomi depressivi cronici, che non risultano però così frequenti da giustificare una diagnosi di Disturbo Ciclotimico.
5. Situazioni in cui il medico ha riscontrato che è presente un Disturbo Bipolare, ma non è in grado di determinare se questo è primario, dovuto a una condizione medica generale o indotto da sostanze

[Salzillo G. "Mood Disorders". American Psychiatric Association (2000)].

## **1.3 Epidemiologia**

### **Prevalenza**

Il trattamento dei disturbi mentali sta divenendo ad oggi una priorità sempre più crescente in tutto il mondo, dal momento che tali disturbi rappresentano attualmente tra il 10% e il 13% delle patologie a livello globale e sono anche una delle principali cause di disabilità impattanti sulla qualità della vita [Godman B. et al., 2019].

Il disturbo bipolare di tipo I ha una stima globale di prevalenza una tantum di 0,6–1,0%. Il disturbo bipolare II invece, presenta una prevalenza globale stimata nel corso della vita di 0,4–1,1% [McIntyre et al., 2020-Merikangas KR et al., 2011]. La maggior parte degli studi ha concentrato le loro indagini in paesi ad alto reddito; in paesi a medio-basso reddito invece la prevalenza dei disturbi bipolari è stata riportata in modo più variabile. Per esempio, la prevalenza dei disturbi bipolari è circa 0,1–1,8% in Etiopia e Nigeria, e 3,0–4,0% in Sudafrica [McIntyre et al., 2020- Godman B. et al., 2019]. La prevalenza di tale disturbo inoltre diminuisce con l'aumentare dell'età e del livello di istruzione, mentre appare più alta nei disoccupati rispetto agli occupati; non sembra inoltre esserci alcuna correlazione per quanto riguarda la razza/etnia o il reddito [McIntyre et al., 2020].

La fascia di età media all'interno della quale si verifica la maggiore insorgenza del disturbo bipolare sembra essere tra i 20 e i 30 anni. È stata comunque suggerita una distribuzione bimodale dell'incidenza del BD, supportata da un ampio studio di coorte basato sulla popolazione, il quale ha messo in evidenza due picchi nell'età di insorgenza: uno si colloca intorno ai 15-24 anni e l'altro intorno ai 45-54 anni [Rowland TA et al., 2018]. Tuttavia, le stime relative all'età di insorgenza di tale disturbo sono molto complicate da definire con precisione, dati i lunghi periodi di malattia non trattata [Rowland TA et al., 2018]. Inoltre, sembrano esserci differenze nella presentazione e nel decorso clinico a seconda dell'età di insorgenza; nella mania ad esordio tardivo si riscontrano infatti tassi più elevati di comorbidità psichiatriche e mediche, come il maggior rischio di suicidio e di malattia vascolare [Rowland TA et al., 2018].

## **Incidenza**

Relativamente all'incidenza si evidenzia una scarsità di dati presenti in letteratura. La ragione di questa mancanza di indagini in psichiatria può essere grosso modo attribuita ai bassi tassi di incidenza che richiedono lo studio di campioni molto grandi [Ulas et al., 2008]. Tuttavia secondo quanto riportato dal NIMH (National Institute of Mental Health) che rappresenta la principale agenzia federale per la ricerca sui disturbi mentali, il disturbo bipolare presenta un'incidenza stimata tra l'1% e il 2% [Nivoli et al., 2011].

## **Mortalità**

I disturbi bipolari vanno sostanzialmente ad incidere sul comportamento psicosociale dei pazienti e alcuni studi hanno riportato un dato rilevante, ossia una perdita potenziale di circa 10-20 anni di vita. L'aumento del numero delle morti dovuto all'insorgenza di malattie cardiovascolari e di episodi di suicidio spiega questo divario di mortalità tra la popolazione con disturbo bipolare e la popolazione generale [McIntyre et al., 2020].

Da un recente studio svolto da Nielsen et al., emerge che le alterate condizioni fisiche rappresentano circa il 70% dei decessi nei pazienti con DB, in particolare le sole malattie cardiovascolari contribuiscono al 22,0% della riduzione dell'aspettativa di vita

complessiva negli uomini e nelle donne [Nielsen RE et al., 2021]. I numerosi fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, tra cui il fumo, una dieta scorretta e la mancanza di esercizio fisico, sono quasi sempre presenti in questi pazienti e gli interventi sullo stile di vita hanno dimostrato di avere sostanzialmente dei piccoli effetti. Un elemento fondamentale che si è dimostrato efficace al fine di ridurre i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari è costituito dall'utilizzo di terapie farmacologiche [Nielsen RE et al., 2021]. Tale trattamento farmacologico basato sull'utilizzo di farmaci antipsicotici e di stabilizzatori dell'umore, è associato a una ridotta mortalità ma anche ad un incremento del rischio di aumento di peso, dislipidemia e diabete mellito. Questi pazienti presentano rischi maggiori sia di infarto miocardico che di ictus ma hanno una probabilità inferiore di sottoporsi a procedure interventistiche rispetto alla popolazione generale [Nielsen RE et al., 2021].

## **Fattori Demografici**

### **Genere**

Il genere influenza sia la presentazione che il decorso dei disturbi bipolari. Il disturbo bipolare di tipo I colpisce uomini e donne con uguale frequenza. Contrariamente al DB di tipo 1, il tipo 2 è più presente nel sesso femminile [Nivoli et al., 2011]. Inoltre, è più probabile che le donne sperimentino mania mista e cambiamenti maniacali nel corso di un trattamento con farmaci antidepressivi [Bauer M. et al., 2005]. Le donne sono più soggette a comorbidità come disturbi somatici e disturbi psichiatrici rispetto agli uomini. Un ulteriore problema che si pone nel sesso femminile, è rappresentato dalla difficoltà nel trovare il corretto regime di trattamento nelle donne che desiderano avere figli, così come nei periodi della gravidanza e dell'allattamento [Bauer M. et al., 2005]. Risultano necessarie inoltre valutazioni rischio-beneficio personalizzate al fine di promuovere la salute della donna ed evitare o limitare l'esposizione del feto o del neonato ai potenziali effetti avversi dei farmaci [Bauer M. et al., 2005].

## **Età**

I disturbi bipolari, contrariamente alla depressione unipolare, si manifestano in gran parte negli anni dell'adolescenza e della giovinezza. L'insorgenza dei primi sintomi del disturbo bipolare è tra i 15 e i 19 anni [Bauer M. et al., 2005]. Considerando i 2.839 pazienti con disturbo bipolare registrati dallo Stanley Center Bipolar Disorder Registry, l'età mediana di insorgenza era di 17,5 anni (media, 19,8 anni). I disturbi bipolari possono comparire prima della pubertà, tuttavia oltre ad essere un evento più raro questa insorgenza precoce li rende difficili da distinguere da altri disturbi psichiatrici gravi come la schizofrenia, la depressione unipolare e il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) [Bauer M. et al., 2005]. Anche i pazienti anziani possono manifestare per la prima volta i sintomi del disturbo bipolare, tuttavia, in questa fascia d'età i sintomi maniacali e depressivi sono solitamente presenti da molti anni. Detto ciò l'insorgenza della mania dopo i 60 anni è più probabile che sia secondaria a cause mediche diverse dal disturbo bipolare, per esempio disturbi neurologici (traumi, neoplasie, sclerosi multipla, ictus, epilessia), endocrini (ipertiroidismo, malattia di Cushing), infettivi (AIDS) e infiammatori (lupus eritematoso sistemico), piuttosto che sia legata a una storia familiare di BD [Bauer M. et al., 2005].

## **Etnia**

Gli studi presenti in letteratura non hanno portato alla luce differenze sostanziali tra i differenti gruppi etnici in termini di prevalenza del disturbo bipolare, come dimostrato dalla National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) degli Stati Uniti [Damasio, 2011]. Tuttavia, la difficoltà di esaminare ampi campioni multietnici e la presenza di discrepanze nella diagnosi possono avere contaminato la veridicità di questi risultati. Il National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), che è un'autorevole indagine sulle malattie psichiatriche condotta su un ampio campione (sono stati reperiti infatti più di quarantamila partecipanti), ha fatto emergere un interessante dato, ovvero una maggiore prevalenza del disturbo bipolare tra i nativi americani e una minore prevalenza tra ispanici e asiatici, rispetto ai caucasici [Ulas et al., 2008].

Nei dati pubblicati da un'altra indagine (Racial disparities in bipolar disorder treatment and research) è emerso che le persone bipolari di origine africana, sono più spesso

diagnosticate in maniera errata con una malattia diversa dal disturbo bipolare (ad esempio, la schizofrenia) se confrontate alle persone bipolari di origine non africana [Akinhanmi MO et al., 2018]. Inoltre, gli studi dimostrano come esistano delle disparità nel reclutamento di pazienti di origine africana per partecipare a importanti studi genomici. Tale lacuna nella ricerca biologica su questa minoranza sottorappresentata può rappresentare il venir meno di un'importante opportunità finalizzata ad affrontare le potenziali differenze etniche per quanto concerne il rischio e il decorso del disturbo bipolare [Akinhanmi MO et al., 2018].

## **Stato socio-economico e Stato Civile**

Il Disturbo Bipolare oltre alla sofferenza dei pazienti e delle loro famiglie, determina un significativo aumento dei costi per la società. Attualmente per esempio, i costi totali annui stimati per la malattia in Germania ammontano a 5,9 miliardi di euro, principalmente derivanti dai costi indiretti. La compromissione dell'ambito lavorativo nei pazienti bipolari risulta persino maggiore di quella riscontrata nei pazienti depressi unipolari [Bauer M. et al., 2005].

Un recente studio pubblicato nel 2021, condotto da Sletved et al., ha indagato il funzionamento socio-economico di 19 955 pazienti con disturbo bipolare e dei loro 13 923 fratelli nella popolazione danese, confrontando i risultati con individui di controllo appartenenti alla popolazione generale. Il follow-up è stato effettuato dal 1995 al 2017 [Sletved et al., 2021]. Dai risultati si evince che i pazienti con diagnosi di disturbo bipolare presentavano sostanzialmente minori probabilità di raggiungere il livello di istruzione più alto, di essere occupati e di aver raggiunto il quartile di reddito più alto. Vi era inoltre una probabilità più bassa di convivenza e di matrimonio rispetto ai soggetti di controllo della popolazione generale [Sletved et al., 2021]. Allo stesso modo, i fratelli dei pazienti con disturbo bipolare inclusi nel campione presentavano rispetto agli individui di controllo, un funzionamento inferiore in tutte le aree socioeconomiche. Da questi dati si può dedurre come nei pazienti con disturbo bipolare e nei loro fratelli vi sia una riduzione del funzionamento socio-economico e come questo aspetto non migliori durante il follow-up a lungo termine [Sletved et al., 2021].



## 1.4 Eziologia

L'eziologia del DB appare complessa e multifattoriale; un ruolo preponderante è rivestito dalla componente genetica, ma risulta importante anche se in minor misura il contributo dell'ambiente, in quanto nessun singolo fattore riesce a spiegare in maniera adeguata tutta la sintomatologia dei disturbi bipolari [Bobo WV, 2017].

### Genetica

Alcuni studi sui gemelli hanno riscontrato che l'ereditarietà dei disturbi bipolari si attesta circa intorno al 60-80% [Johansson et al., 2019- Fabbri, 2020]; da un altro studio è emerso che la concordanza di tali disturbi per i gemelli monozigoti è circa del 40-45% mentre per quelli dizigoti è del 4-6% [Barnett et al., 2009].

Il disturbo bipolare I presenta una forte correlazione genetica con la schizofrenia; il disturbo bipolare II invece trova una forte correlazione genetica con il disturbo depressivo maggiore [Stahl et al., 2019]. Studi di associazione genomica hanno identificato circa 30 varianti genetiche comuni con significative associazioni ai disturbi bipolari, ciascuna di queste con effetti di piccola entità [Stahl et al., 2019- Chen et al., 2013]. I loci di suscettibilità per i disturbi bipolari forniscono una visione indiretta della patogenesi del disturbo bipolare. Due distinti studi di associazione genomica [Stahl et al., 2019- Chen et al., 2013], hanno identificato dei loci significativamente associati ai disturbi bipolari che contengono geni codificanti per canali ionici (es, CACNA1C e SCN2A), per proteine coinvolte nella trasduzione del segnale (es. DGKH), per trasportatori di neurotrasmettitori (es. GRIN2A) e per proteine di plasticità sinaptica (es. ANK3) [Stahl et al., 2019- Chen et al., 2013]. Alcuni di questi geni principalmente coinvolti saranno trattati successivamente in maniera più approfondita.

Altri geni, quali i gruppi di geni che regolano la secrezione insulinica e la segnalazione degli endocannabinoidi sono implicati nel contesto dei disturbi bipolari [Stahl et al., 2019]; ciò lo si evidenzia per esempio dal fatto che le persone affette da tale patologia hanno una più alta prevalenza di diabete di tipo 2 e un rischio più elevato di malattia di Alzheimer rispetto alla popolazione generale [McIntyre et al., 2019-Hajek et al., 2015].

Si è inoltre riscontrato che l'impalcatura genetica dei disturbi bipolari si sovrappone a quella di altri disturbi neurologici e psichiatrici (ad esempio, emicrania, autismo e ansia) [Smeland, 2020]. Nonostante la sempre maggiore comprensione della base genetica sottostante, la diagnosi tuttora rimane clinica, dal momento che i test genetici non sono attualmente convalidati o raccomandati [Stahl, 2019].

## **CACNA1C**

La pato-eziologia non appare ancora del tutto chiara; in diversi studi di associazione a livello genomico, si è riscontrata l'associazione tra il BD e alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP); i più comuni in tale patologia sono stati individuati nel gene CACNA1C [Smedler et al., 2021]. Questo gene (allocato nel cromosoma 12) codifica per la subunità alfa 1C dei canali del calcio ( $Ca^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti di tipo L, che determinano un afflusso di  $Ca^{2+}$  extracellulare in una cellula al momento della depolarizzazione [Smedler et al., 2021]. Esistono diverse varianti comuni nel gene CACNA1C, ma l'associazione più forte con il disturbo bipolare è stata riscontrata per il polimorfismo a singolo nucleotide rs1006737 nel terzo introne [Smedler et al., 2021]. Nei pazienti bipolari gli SNP del gene CACNA1C sono stati associati inoltre ad alcune alterazioni funzionali e strutturali, tra queste la più evidente risulta essere l'aumentata densità della materia grigia nell'ippocampo e nell'amigdala destra e una aumentata attività del sistema limbico durante l'esecuzione cognitiva o durante attività che vedono il coinvolgimento del sistema della ricompensa [Purves et al., 2004].

## **COMT**

La catecol-O-metiltransferasi (COMT) è un enzima fondamentale nel metabolismo delle catecolamine. Il suo ruolo nell'eziologia del bipolarismo sembra trovare un riscontro dal momento che l'alterazione del sistema delle monoamine contribuisce alla patogenesi della patologia [Taylor et al. 2017]. Un importante aumento del rischio di BD si correla con il polimorfismo Val158Met (rs4680), dal momento che questo determina una diminuzione dell'attività di COMT nella corteccia prefrontale. Inoltre, il gene che codifica per COMT pare subisca alcune modifiche epigenetiche in questi pazienti, in

particolare si è individuata una ipometilazione del suo promotore [Purves et al., 2004-Taylor et al. 2017].

## **BDNF**

Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è ritenuto uno dei geni maggiormente coinvolti nella psicopatologia del BD; ciò è dovuto all'importante ruolo che esso svolge nel contesto del neurosviluppo del SNC (BD) [Fan e tal., 2008]. Alcuni studi genetici hanno identificato una potenziale associazione tra un polimorfismo Val66Met nel gene BDNF e il disturbo bipolare. Sono ad oggi comunque necessari ulteriori indagini più approfondite per comprendere e conoscere le variazioni del gene BDNF che agiscono come fattori di rischio per la predisposizione al BD [Fan e tal., 2008].

## **ANK3**

Il gene ANK3, si localizza sul cromosoma 10 e codifica per una proteina, l'ankirina-G. Anche questo gene, come quelli citati in precedenza è tra quelli che risultano più frequentemente alterati nel contesto del bipolarismo; esso presenta anche un'associazione con la schizofrenia, il che porta a suggerire un meccanismo genetico comune in questi due disturbi clinicamente correlati [Wirgenes et al., 2014]. La proteina codificata da tale gene è espressa in tutto il cervello, con funzioni legate al raggruppamento dei canali del sodio e del potassio, alla polarità assodendritica e alla generazione del potenziale d'azione. Ulteriori studi sono in fase di svolgimento al fine di verificare, in quanto non è del tutto chiaro, se i livelli di mRNA di ANK3 siano alterati nel disturbo bipolare e nella schizofrenia [Wirgenes et al., 2014].

## **GSK3**

La ricerca ha confermato il coinvolgimento della glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK3)  $\beta$  nella patogenesi dei disturbi dell'umore in generale e in particolare il ruolo centrale ricoperto da questo enzima nell'ambito del disturbo bipolare. Le prime notizie sul

coinvolgimento della GSK3 nelle malattie affettive risalgono al 1996, quando due gruppi distinti di ricercatori (Klein e Melton; Stambolic et al.) descrissero l'effetto inibitorio diretto del litio sulla GSK3 attraverso un meccanismo competitivo con il magnesio [Muneer, 2017]. Ad oggi è stata evidenziata un aumento dell'attività di GSK-3 nel disturbo bipolare con il successivo palesarsi di effetti come: un aumento dello stress ossidativo, un aumento dell'infiammazione, una diminuzione del supporto neurotrofico, una incrementata apoptosi neuronale e modifiche nel ciclo circadiano [Muneer, 2017].

## **Ruolo della melatonina**

In uno studio un po' datato sono stati presi in considerazione 9 pazienti bipolari (2 uomini e 7 donne) e 12 soggetti sani di controllo. Questi sono stati sottoposti ad un campionamento notturno della melatonina sierica (MT) e della 6-solfatossimelatonina urinaria (aMT6s) [Kennedy et al., 1996]. I pazienti sono stati a quel punto esaminati durante gli stati maniacali, depressivi e/o eutimici, riscontrando in tutti i casi che i livelli sierici di MT risultavano significativamente più bassi se confrontati ai controlli [Kennedy et al., 1996]. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda i livelli urinari di aMT6s tra questi due gruppi, nonostante in tutti i casi i livelli notturni di aMT6s risultassero decisamente più alti di quelli diurni. Questo studio ha portato a considerare la Melatonina come un possibile marker biologico per questa patologia [Kennedy et al., 1996].

## **Ruolo dell'ambiente**

Oltre alla componente genetica, vi sono altre condizioni che sono implicate nella patogenesi dei BD [Goldstein et al., 2009-Rosenblat et al., 2014]. Per esempio, sono state evidenziate in persone affette da bipolarismo alcune alterazioni delle proteine coinvolte nell'immunità sia centrale che periferica, come: proteina C-reattiva, IL-1 e IL-6 [Rosenblat et al., 2014]. L'esposizione ambientale e l'alterato stile di vita (ad esempio, fumo, dieta scorretta, inattività fisica e traumi) sono i fattori alterati più comunemente nelle persone con disturbi bipolari, e sono almeno parzialmente i responsabili

dell'attivazione del sistema infiammatorio [Dargél et al., 2015-Rowland et al., 2018]. L'attivazione infettiva del sistema infiammatorio nei disturbi bipolari è suggerita dalla presenza di un'elevata sieropositività a determinati agenti infettivi e dall'esposizione ad agenti infettivi in utero (es, *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus e herpes simplex virus) [Hamdani et al., 2018- Frye et al., 2019].

Nonostante l'accumulo di prove che implicano l'alterazione dei sistemi infiammatori nella patogenesi di tali disturbi, il ruolo preciso di questi sistemi non è ancora del tutto chiaro [Rowland T et al., 2018].

### **Fattori prenatali**

Le infezioni virali prenatali possono essere un importante fattore eziologico per diversi disturbi psichiatrici, tra cui il disturbo bipolare. Una recente indagine ha esaminato le associazioni esistenti tra bipolarismo e 10 agenti infettivi; tra questi non è emersa alcuna associazione con il virus di Epstein-Barr, l'herpesvirus umano 6 o il virus della varicella zoster [Rowland T et al., 2018]. Alcuni di questi studi hanno poi analizzato il citomegalovirus, riportando in questo caso un'associazione tra i livelli di anticorpi e il disturbo bipolare, mentre due studi hanno evidenziato un'ulteriore associazione con l'infezione materna da influenza [Rowland T et al., 2018]. Nonostante ciò, l'evidenza dell'infezione virale materna come fattore di rischio rimane complessivamente debole e necessita di ulteriori approfondimenti [Rowland T et al., 2018]. Due recenti meta-analisi hanno dimostrato invece un'associazione molto forte tra questo disturbo e il *T. Gondii*, il quale sembrerebbe causare un rapido decadimento cognitivo aumentando così la suscettibilità ad episodi maniacali [Rowland T et al., 2018].

### **Fattori postnatali**

Una recente meta-analisi riguardante le avversità infantili nei pazienti bipolari rispetto ai controlli sani ha evidenziato alcune associazioni di una certa rilevanza tra lo sviluppo del bipolarismo e precedenti abusi fisici, sessuali ed emotivi, nonché trascuratezza fisica ed emotiva [Rowland T et al., 2018].

Inoltre, i tassi di traumi infantili riscontrati, risultano essere più elevati nei pazienti con depressione bipolare rispetto a quelli con depressione unipolare, anche se questi erano simili a quelli della schizofrenia. Si è inoltre messo in luce che il rischio di transizione al bipolarismo dopo un episodio depressivo appare aumentato in un soggetto con una storia di abuso infantile. Tutto ciò sta a suggellare come l'abuso e la trascuratezza durante l'infanzia determinino un rischio specifico di forme più gravi di malattia mentale [Rowland T et al., 2018]. Quindi sebbene sembri probabile che gli eventi traumatici infantili aumentino il rischio di bipolarismo, il motivo o il modo in cui lo fanno rimane poco chiaro, ma è al centro di ricerche in corso. Gli eventi traumatici sembrano determinare un aumento dell'instabilità affettiva o della disregolazione emotiva e questo rappresenta un possibile meccanismo d'azione [Rowland T et al., 2018]. È stato dimostrato che alcuni fattori come: le alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), l'aumento dei livelli di BDNF, l'aumento di citochine infiammatorie e la riduzione del volume della materia grigia limbica rappresentano le possibili basi neurobiologiche dell'effetto del trauma infantile e di come tale trauma possa essere responsabile della successiva psicopatologia e del bipolarismo in particolare [Rowland T et al., 2018].

## **Esercizio fisico e Dieta**

Un ruolo fondamentale per la salute fisica e mentale dei pazienti con BD è quello svolto dall'alimentazione e dall'attività fisica. L'inattività fisica e le cattive abitudini alimentari possono causare innumerevoli problematiche: obesità, diabete, ipertensione e dislipidemia che a loro volta aumentano il rischio di malattie cardiovascolari [Soreca et al., 2008]. Ad ogni modo, questi fattori di rischio devono essere considerati dal momento che è stato dimostrato che l'obesità può avere un impatto deleterio anche sulle funzioni cognitive [Mora et al., 2017] e, a sua volta, il deterioramento cognitivo potrebbe essere un fattore predittivo dell'aumento di peso [Bond et al., 2017]. Sembra quindi che l'aumento di peso e il deterioramento cognitivo possano subire l'influenza l'uno dell'altro. Inoltre, un altro studio ha rilevato che un indice di massa corporea (BMI) elevato si associa a una maggiore durata della malattia e a un minore funzionamento psicosociale [Calkin et al., 2009]. Coerentemente a ciò, in uno studio svolto da Bond e colleghi [Bond et al., 2010] si è riscontrato che i pazienti che sono andati incontro ad un aumento di peso

clinicamente significativo (quantificato come un aumento di peso  $\geq 7\%$  del peso basale nell'arco di 12 mesi) hanno avuto esiti funzionali significativamente peggiori a 12 mesi di follow-up [Bonnin et al., 2019]. Dai risultati ottenuti da questi studi sembra quindi emergere una relazione tra l'indice di massa corporea e il DB.

## **Eventi stressanti**

Alcune indagini effettuate su episodi avvenuti lungo il corso della vita, hanno dimostrato come precedentemente alla prima manifestazione e prima delle recidive di episodi di disturbo dell'umore, le persone affette da bipolarismo siano generalmente colpite da eventi traumatici o stressanti [Goodwin G.M. and Norbury R., 2017].

## **Contesto sociale**

Un ulteriore aspetto da non trascurare, in quanto la sua assenza potrebbe essere fonte di stress e di conseguenza portare ad un repentino peggioramento del decorso della patologia è il “supporto sociale” da parte di familiari ed amici [Goodwin G.M. and Norbury R., 2017]. Infatti la presenza di questo fattore può tamponare gli effetti negativi dello stress e portare ad un miglioramento della sintomatologia in questi soggetti. Al contrario le critiche o un coinvolgimento emotivo eccessivo da parte dei familiari e persone vicine al malato causerebbe l'effetto opposto [Goodwin G.M. and Norbury R., 2017].

## **Comorbidità**

Il riscontro di comorbidità psichiatriche avviene in circa il 50%-70% dei pazienti con disturbo bipolare. Tra queste le più comuni sono i disturbi d'ansia (~70% dei pazienti) e i disturbi da uso di alcol e altre sostanze (~40%-50% dei pazienti). La presenza di tali comorbidità in questa categoria di pazienti si associa generalmente a un decorso peggiore, al susseguirsi di episodi più frequenti e a tentativi di suicidio, nonché a una peggiore qualità della vita e a un decadimento nella funzionalità della persona [Bobo WV, 2017].

Altre condizioni che frequentemente si riscontrano nell'ambito di tali disturbi, sono i disturbi alimentari (ad esempio, bulimia nervosa e disturbo da alimentazione incontrollata) e i disturbi del controllo degli impulsi (ad esempio, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività). Più di un terzo dei pazienti con disturbi bipolari presenta come comorbidità un disturbo di personalità, in particolare il disturbo borderline di personalità [Bobo WV, 2017]. Tali pazienti tendono ad avere uno spettro sintomatologico ampio, con più frequenti cambiamenti dell'umore, intervalli eutimici più brevi, tassi più elevati di disturbi causati da uso di alcol e sostanze e infine presentano una maggiore tendenza suicidaria. Queste condizioni di comorbidità devono essere trattate in modo rapido ed efficace e spesso richiedono un trattamento integrato insieme alla gestione dei sintomi principali del disturbo bipolare [Bobo WV, 2017].

I disturbi bipolari sono anche associati a una serie di condizioni mediche generali, tra queste troviamo: obesità/sovrappeso, malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo II, malattie autoimmuni e tumori maligni, e alti tassi di fumo. Per i pazienti con questi disturbi l'obesità e il sovrappeso in comorbidità sono particolarmente preoccupanti, dal momento che entrambi sono associati a un decorso più grave e cronico della malattia bipolare, a una risposta più scarsa alla farmacoterapia e a un maggiore rischio di suicidio [Bobo WV, 2017]. Inoltre, molte farmacoterapie efficaci sono state associate a un aumento di peso clinicamente significativo e a effetti negativi sui profili glicemici e lipidici. Pertanto, l'obesità/sovrappeso e i disturbi metabolici devono essere identificati e affrontati nei pazienti con disturbo bipolare, sia inizialmente sia dopo l'avvio della farmacoterapia, per ottimizzare i risultati del trattamento [Bobo WV, 2017].

Ad aggravare la sfida clinica si aggiunge il fatto che i pazienti con depressione bipolare sembrano essere particolarmente sensibili alle variazioni della funzione tiroidea e all'ipotiroidismo [McIntyre et al., 2019]. L'accumulo di prove proveniente da diversi studi suggerisce che la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) può essere rilevante per la fisiopatologia e il decorso clinico del disturbo affettivo bipolare (l'ipotiroidismo manifesto o subclinico è un'anomalia frequente in questi pazienti). Inoltre, i pazienti con depressione bipolare presentano una risposta più lenta al trattamento, causata proprio dalla funzione tiroidea più bassa. [McIntyre et al., 2019].



## 1.5 Clinica

### Mania

A causa della sua gravità, la mania è considerata una vera e propria emergenza medica, la quale porta frequentemente alla necessità di un ricovero psichiatrico. Gli obiettivi del trattamento includono la rapida stabilizzazione dei sintomi maniacali e dei comportamenti pericolosi, il ripristino del sonno e, spesso, la gestione concomitante dell'astinenza da farmaci e alcol [Bobo WV, 2017]. Un episodio maniacale, come detto, è caratterizzato dalla presenza per una durata di almeno 7 giorni di: aumentata iperattività, aumentata autostima, ridotto bisogno di dormire, difficoltà a concentrarsi, umore espanso e talvolta anche sintomi psicotici [DSM-5, Calabrese J.R., 2017].

Altri sintomi riscontrabili (secondo il DSM-5 per considerare un episodio come maniacale sono necessari 3 dei seguenti sintomi) possono essere:

- Senso di grandiosità
- Logorrea
- Pensiero accelerato o fuga delle idee
- Alta distraibilità
- Notevole aumento delle attività svolte quotidianamente a casa, al lavoro e aumento dei comportamenti sessuali. L'iperattività risulta essere sempre presente e spesso non pare essere seguita da una sensazione di stanchezza. Soprattutto nelle fasi più avanzate si rivela essere fine a se stessa ed improduttiva.
- Aumento di attività potenzialmente rischiose (es. spese eccessive, investimenti ad alto rischio, pratiche sessuali rischiose)

[DSM-5-Calabrese J.R., 2017]

L'umore elevato e la grandiosità sono i due elementi cardine della sintomatologia dell'episodio maniacale [Bobo WV, 2017-Kendler, 2017].

La presenza di episodi maniacali o ipomaniacali rappresenta un segno distintivo nella diagnosi di disturbo bipolare perché distingue il disturbo bipolare da altre condizioni, come la depressione maggiore unipolare. Degli studi inoltre hanno riscontrato la presenza

di deliri in oltre il 50% dei casi, talvolta accompagnati dalla presenza di allucinazioni per lo più uditive [Bobo WV, 2017-Kendler, 2017].

Tali deliri spesso appaiono come giocosi e il paziente non sempre è convinto della loro realtà. La distraibilità è stata più comunemente intesa come risultato dello spostamento rapido del focus dell'attenzione che avviene tipicamente nella mania con la spiccata sensibilità agli stimoli interni ed esterni [Kendler, 2017].

Anche l'irritabilità è stata oggetto di studio in alcune indagini, dalle quali si evince che l'umore euforico è decisamente instabile, e può facilmente evolvere in un atteggiamento di ostilità e disforia soprattutto quando qualcuno di esterno prova ad interferire con i piani d'azione del paziente. Altri termini associabili a tali pazienti sono: sgarbato, maleducato, arrabbiato, litigioso e impaziente [Kendler, 2017].

Una menzione importante merita anche la disorganizzazione del linguaggio, che appare un riscontro molto frequente. In primo luogo, l'aumento della rapidità del discorso è stata quasi sempre riscontrata in parte come risultato della distraibilità di tali pazienti, i quali hanno un aumentata tendenza a cambiare rapidamente argomento, mentre i loro pensieri sono attratti uno dopo l'altro dalle idee che si affacciano continuamente nella loro coscienza [Kendler, 2017]. Con il graduale peggioramento dell'episodio viene meno l'architettura sintattica delle frasi e l'eloquio diventa maggiormente frammentato, riflettendo così la facile distraibilità e la fuga delle idee [Kendler, 2017].

L'ideazione grandiosa è stata descritta da numerosi autori di un importante studio con numerose caratteristiche tra cui: esagerata autovalutazione, eccessiva sicurezza, colossale presunzione, espansione di sé e radiosa fiducia in se stessi [Kendler, 2017]. In riferimento a ciò, come detto, in tali pazienti si evidenzia un aumento delle attività potenzialmente rischiose; ciò è dovuto ad un abbassamento della capacità di giudizio nei confronti delle nuove attività che si presentano [Kendler, 2017].

Comune risulta essere l'avvio di nuove attività sociali, interpersonali o attività commerciali che vanno a demarcare una scarsa capacità di giudizio sulle probabili conseguenze negative. I due campi dove questo aspetto si riflette più frequentemente e pesantemente appaiono essere quelli legati al denaro e al sesso (gli individui hanno una

spiccata tendenza a regalare denaro, comprare cose non necessarie o iniziare attività commerciali rischiose) [Kendler, 2017].

Nel contesto degli episodi maniacali, un'altra caratteristica clinica degna di nota appare essere l'ipergrafia (descritta come l'intenso desiderio di scrivere e/o disegnare). Uno studio ha evidenziato la sua stretta relazione con la fuga di idee; infatti alcuni autori di tale studio hanno notato che si trattava solo della versione scritta dello stesso sintomo. Caratteristiche quasi patognomiche della scrittura di questi pazienti sembrano essere le grandi lettere in grassetto e i fiocchi [Kendler, 2017].

In riferimento alle variazioni dell'appetito sono stati pochi gli studi effettuati a tal proposito. Alcune delle rare indagini hanno messo in luce il fatto che i pazienti maniacali erano troppo preoccupati per mangiare o che, quando lo facevano, non finivano i pasti perché si alzavano troppo presto [Kendler, 2017]. Contrariamente a ciò, altri autori sempre nell'ambito di questo studio hanno riportato un aumento dell'appetito (fino alla situazione più estrema, il "binge eating") o almeno che l'appetito era generalmente buono. Ciò va a contrastare, per esempio, con il sintomo molto frequentemente riportato di riduzione dell'appetito nel contesto della depressione [Kendler, 2016a].

Nel corso del tempo sono stati sviluppati strumenti di screening per aiutare i medici a formulare l'eventuale diagnosi di disturbo bipolare [Bobo WV, 2017]. In genere questi strumenti trovano il loro impiego nell'identificare i sintomi maniacali o ipomaniacali attuali o passati nei pazienti (il Mood Disorder Questionnaire, la Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, e la Bipolar Disorder Screening Scale ne sono alcuni esempi) [Bobo WV, 2017]. Indipendentemente dallo strumento utilizzato, i risultati positivi dello screening indicano che sono necessarie ulteriori approfondimenti per stabilire una diagnosi di disturbo bipolare [Bobo WV, 2017].

## **Ipomania**

L'ipomania si manifesta come un episodio della durata di pochi giorni. Gli episodi ipomaniacali non sono associati a psicosi o a disfunzioni significative e presentano una gestione principalmente ambulatoriale. Le opzioni farmacologiche per l'ipomania sono simili a quelle per la mania [Bobo WV, 2017].

Le persone si sentono molto bene, hanno in generale un buon funzionamento che non causa problematiche a livello sociale o lavorativo, anche se possono manifestare irritabilità (non si evidenzia la presenza di sintomi psicotici). I familiari o gli amici potrebbero notare cambiamenti d'umore o di attività, mentre la persona con l'ipomania potrebbe addirittura non accorgersene. L'ipomania è una forma più lieve di mania. Come detto le persone con il BD di tipo II hanno episodi ipomaniacali, se al contrario si presenta un episodio maniacale conclamato, la diagnosi di BD I è generalmente più appropriata [Medically reviewed by [Timothy J. Legg, PhD, PsyD](#) — Written by [Jennifer Berry](#) on March 1, 2019 -Fletcher et al., 2013- Fountoulakis, 2015].

I sintomi dell'episodio ipomaniacale possono includere:

- Avere un umore più elevato e felice del solito
- Elevata irritabilità e maleducazione
- Sentirsi troppo sicuri di sé
- Livelli di energia più elevati del solito senza una causa apparente
- Una forte sensazione di benessere fisico e mentale
- Essere molto più socievole e loquace del solito
- Avere un desiderio sessuale più accentuato del solito
- Avere meno bisogno di dormire del solito

Sia la mania che l'ipomania producono cambiamenti dell'umore e del comportamento che vanno al di là di normali e quotidiane oscillazioni; la grande differenza come detto si spiega nella gravità della manifestazione dei sintomi. Se una persona non riceve un trattamento effettivo per l'ipomania, potrebbe rischiare di sviluppare la mania, anche se questa consequenzialità non sempre si verifica [Medically reviewed by [Timothy J. Legg, PhD, PsyD](#) — Written by [Jennifer Berry](#) on March 1, 2019 -Fletcher et al., 2013- Fountoulakis, 2015].

## Depressione

Durante le fasi depressive i sintomi vissuti dal paziente sono sovrapponibili a quelli di una depressione maggiore. La depressione nel disturbo bipolare si manifesta attraverso numerosi sintomi:

- Sensazione di tristezza, il paziente si sente privo di speranza
- Diminuzione delle attività quotidiane
- Alterazione del sonno (il paziente dorme eccessivamente oppure non a sufficienza)
- Difficoltà di concentrazione nelle varie attività
- Perdita di piacere e dell'interesse verso stimoli esterni
- Sensazione di vuoto o di preoccupazione
- Sensazione di stanchezza e rallentamento
- Alterazione dell'appetito (l'individuo tende a mangiare troppo o troppo poco)

[McIntyre et al., 2019].

In genere la depressione, nel contesto del BD, è molto profonda e si manifesta con sintomi molto gravi. Il monitoraggio continuo da parte del medico volto a individuare precocemente l'inizio sia delle fasi depressive che di quelle maniacali, risulta un elemento imprescindibile che va ad impattare sulla qualità di vita del paziente. Nelle suddette fasi depressive il pericolo maggiore deriva da possibili comportamenti suicidari [McIntyre et al., 2019]. Tra i pazienti affetti da BD, il tasso annuale di suicidi tentati e completati è rispettivamente del 3,9% e dell'1,4%, notevolmente superiore ai tassi riscontrati nella popolazione generale (0,5% e 0,02%, rispettivamente) [McIntyre et al., 2019].

Come detto, il rischio di suicidio è più elevato nei pazienti bipolari che sperimentano un episodio depressivo o uno stato misto rispetto ai pazienti con mania pura. Per quanto concerne i fattori di rischio legati alla depressione per il tentativo di suicidio, questi includono: ricoveri multipli per depressione e pensieri suicidari durante la depressione [McIntyre et al., 2019]. Alcune indagini hanno rivelato che negli Stati Uniti, nel 2015, il costo totale stimato del disturbo bipolare I, diretto (con questo termine si intende ad esempio, costi legati al trattamento, ai servizi ospedalieri e ambulatoriali) e indiretto (si intende ad esempio, perdita di produttività per pazienti e caregiver, disoccupazione), è

stato di 202,1 miliardi di dollari, con costi indiretti notevolmente superiori a quelli diretti [McIntyre et al., 2019]. Una percentuale maggiore dei costi complessivi del disturbo bipolare è attribuita ai sintomi depressivi, questo a causa della perdurabilità di questi sintomi nel tempo e dei costi indiretti più elevati; i sintomi maniacali o misti invece presentano costi diretti più elevati a causa delle maggiori spese affrontate nell'ambito del trattamento ospedaliero [McIntyre et al., 2019].

Inoltre, da un ricerca svolta ad opera di Roger S. McIntyre e Joseph R. Calabrese [McIntyre et al., 2019] nel 2019 revisionando 687 articoli inerenti presenti nella letteratura, è emerso che i pazienti con disturbo bipolare e almeno un episodio depressivo presentano livelli maggiori di assenteismo e giornate lavorative perse rispetto ai pazienti con soli episodi maniacali/ipomaniacali (questo assunto si riferisce all'anno 2018). Inoltre, i soggetti disoccupati con disturbo bipolare rispetto a quelli occupati presentano una gravità dei sintomi depressivi, significativamente maggiore [McIntyre et al., 2019]. Al di là del luogo di lavoro però, ciò che risulta più grave come detto precedentemente è il fatto che i sintomi depressivi nel contesto di tale patologia presentano un devastante impatto sui domini del funzionamento individuale (ad esempio, relazioni sociali, domestiche e interpersonali) e della qualità della vita dei pazienti [McIntyre et al., 2019].

A livello temporale come riportato già nel corso di questa trattazione il primo episodio di disturbo bipolare si verifica solitamente prima dei 30 anni. In almeno la metà dei pazienti, il disturbo bipolare si manifesta inizialmente con un episodio depressivo, il che porta comunemente a errori nel processo diagnostico scambiandolo per una depressione unipolare e determinando potenzialmente l'applicazione di un trattamento errato con monoterapia antidepressiva [McIntyre et al., 2019].

## Diagnosi

Il raggiungimento di una corretta diagnosi in tempi celeri risulta complicato per gli specialisti, dato l'elevato numero di condizioni di comorbidità e di diagnosi differenziali che si mischiano al disturbo bipolare [McIntyre et al., 2019]. In un'indagine condotta su pazienti bipolari coinvolti nei gruppi della National Depressive and Manic-Depressive Association, il 69% ha riferito di aver ricevuto inizialmente un parere diagnostico errato dagli psichiatri, con una media di ulteriori 3,5 diagnosi ricevute e 4 psichiatri consultati prima di ricevere una diagnosi accurata [McIntyre et al., 2019]. Per il 60% dei pazienti, la diagnosi errata era MDD (disturbo depressivo maggiore), ed è emerso come le donne avevano più probabilità degli uomini di ricevere una diagnosi di MDD (68% contro 43%). Solo il 20% dei pazienti con BD e un episodio depressivo riceve una diagnosi effettivamente corretta entro il primo anno dalla richiesta di trattamento; dallo studio si è quantificato il ritardo medio tra l'inizio della malattia e la diagnosi in un lasso di tempo che va dai 5 ai 10 anni [McIntyre et al., 2019]. Data la natura progressiva del BD, una diagnosi tempestiva e accurata è estremamente importante e i medici dovrebbero prestare particolare attenzione ai sintomi suggestivi del disturbo [McIntyre et al., 2019].

I criteri diagnostici richiedono che i pazienti con depressione bipolare abbiano una storia di almeno un episodio maniacale e presentino un umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, o una perdita di interesse e di piacere in tutte le attività (anedonia); ulteriori sintomi possono includere perdita di peso, insonnia, agitazione o ritardo psicomotorio, sentimenti di inutilità o di colpa, diminuzione della capacità di concentrazione e pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicida [McIntyre et al., 2019]. I sintomi depressivi devono essere sufficientemente gravi da causare un disagio clinicamente significativo e una compromissione del funzionamento sociale o lavorativo [McIntyre et al., 2019].

La diagnosi può riscontrare ulteriori ostacoli per il fatto che i criteri per un episodio depressivo bipolare sono gli stessi di quelli per un episodio depressivo unipolare, facendo sì che il fattore dirimente sia il riscontro nell'anamnesi di un eventuale mania o ipomania [Phillips et al., 2013]. Inoltre, mentre i pazienti sono tipicamente turbati dai sintomi depressivi, possono non riconoscere la presenza di sintomi maniacali o ipomaniacali che fanno ugualmente parte della malattia, per cui è possibile che venga riferito al medico

uno spettro sintomatologico incompleto, il quale non fa altro che offuscare ulteriormente il quadro diagnostico [McIntyre et al., 2019]

Circa il 25-35% dei pazienti è stato identificato come affetto da caratteristiche miste nell'ambito di un episodio depressivo dell'umore sia nel BD che nella depressione unipolare. Una diagnosi accurata è importante poiché le caratteristiche miste in entrambe le malattie sono associate a una maggiore complessità della malattia, a una ridotta risposta al trattamento, alla mancanza di risposta agli antidepressivi, a esiti peggiori e a un maggiore rischio di suicidio. [McIntyre et al., 2019]. Nel disturbo bipolare, anche gli episodi dell'umore che sembrano essere puramente depressivi, presentano in circa i due terzi dei pazienti, leggeri sintomi maniacali, come distraibilità, pensieri in fuga, irritazione e agitazione. Le raccomandazioni specifiche per la gestione delle caratteristiche miste sono limitate e attualmente non esistono trattamenti approvati [McIntyre et al., 2019].

## **Secondo il DSM-V**

La **mania**, che è una caratteristica del BD I, è diagnosticabile quando si presenta [Jain et al., 2022]:

- A. Un periodo distinto di umore persistente e estremamente elevato, espansivo o irritabile con un'attività anormale, persistente e aumentata, che dura più di una settimana ed è presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
- B. La presenza, quando non è un comportamento abituale, di tre o più dei seguenti sintomi durante l'episodio:
  - Grandiosità o elevata autostima, ad esempio, convinzione irrealistica di essere potenti o influenti.
  - Diminuzione del bisogno di dormire
  - Discorso incalzante, loquace, veloce
  - Fuga di idee o lamentele per i pensieri che corrono
  - Distraibilità e incapacità di concentrarsi, salta facilmente da un argomento all'altro.



- Aumento dell'attività diretta agli obiettivi o agitazione psicomotoria, sembra irrequieto, si muove o batte continuamente i piedi
  - Impegno in attività che avranno conseguenze indesiderate, comportamenti ad alto rischio
- C. Il disturbo dell'umore causa una compromissione sociale, lavorativa e funzionale, con o senza psicosi. Può anche esserci una minaccia percepibile per sé o per gli altri.
- D. I sintomi dell'umore non sono correlati a farmaci, abuso di sostanze o altre condizioni mediche.

L'**ipomania**, che può essere una caratteristica del BD I, del BD II o della ciclotimia, è diagnosticabile quando vi è [Jain et al., 2022]:

- A. Un periodo distinto di umore persistente e anormalmente elevato, espansivo o irritabile, con un'attività anormale, persistente e aumentata, che dura almeno quattro giorni ed è presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
- B. Sono presenti tre o più sintomi di mania.
- C. I disturbi dell'umore sono percepibili dagli altri.
- D. Nessuna compromissione significativa del lavoro o del funzionamento sociale e nessuna psicosi.
- E. I sintomi ipomaniaci sono indipendenti dall'azione di farmaci, abuso di sostanze o altre condizioni mediche. L'ipomania può essere riscontrata dopo l'inizio di una terapia antidepressiva o dopo una terapia elettroconvulsivante, ma quando l'ipomania è correlata al disturbo bipolare, i sintomi sono presenti per un periodo più lungo e sono più pronunciati.

Gli episodi **depressivi maggiori** (non sono necessari per la diagnosi), sono presenti nella BD I e nella BD II, [Jain et al., 2022]:

- A. Cinque o più sintomi elencati di seguito presenti per più di due settimane che causano una compromissione del funzionamento sociale e lavorativo:

- Umore depresso soggettivo o oggettivo, ad esempio sensazione di vuoto, mancanza di speranza, tristezza o abbattimento
  - Aneidonia o perdita di interesse per le attività piacevoli
  - Variazione di peso, perdita o aumento del 5% del peso corporeo nell'arco di un mese
  - Cambiamento del sonno, insonnia o ipersonnia
  - Agitazione o ritardo psicomotorio (per lo più oggettivo)
  - Senso di colpa o di inutilità
  - Diminuzione della concentrazione, incapacità di concentrarsi
  - Ideazione suicida con o senza uno specifico piano o pensieri di morte
- B. I sintomi causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.
- C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica.

## Diagnosi dei vari sottotipi di DB

Una volta che si è raggiunta la diagnosi di disturbo bipolare, è necessario specificare di quale tipo di disturbo si tratta [Jain et al., 2022]:

**Ciclicità rapida:** almeno quattro episodi dell'umore distinti nello stesso periodo di 12 mesi.

**Con caratteristiche psicotiche:** presenza di deliri, fobie o pensieri paranoici, allucinazioni uditive, visive o di altro tipo.

**Con caratteristiche atipiche:** quando un episodio depressivo comporta un aumento dell'appetito, del sonno, della sensibilità al rifiuto personale.

**Con angoscia ansiosa:** quando il paziente è teso, irrequieto e prova sentimenti di perdita di controllo e ansia.

Se presenta **un'insorgenza peripartum**, che può verificarsi durante la gravidanza o entro quattro settimane dal parto. Una paziente con una storia di episodi maniacali post-partum ha un alto rischio di ricaduta con gravidanze future.

Se presenta un **modello stagionale**: si può osservare una relazione tra la mania e un particolare periodo dell'anno.

## **Diagnosi differenziale**

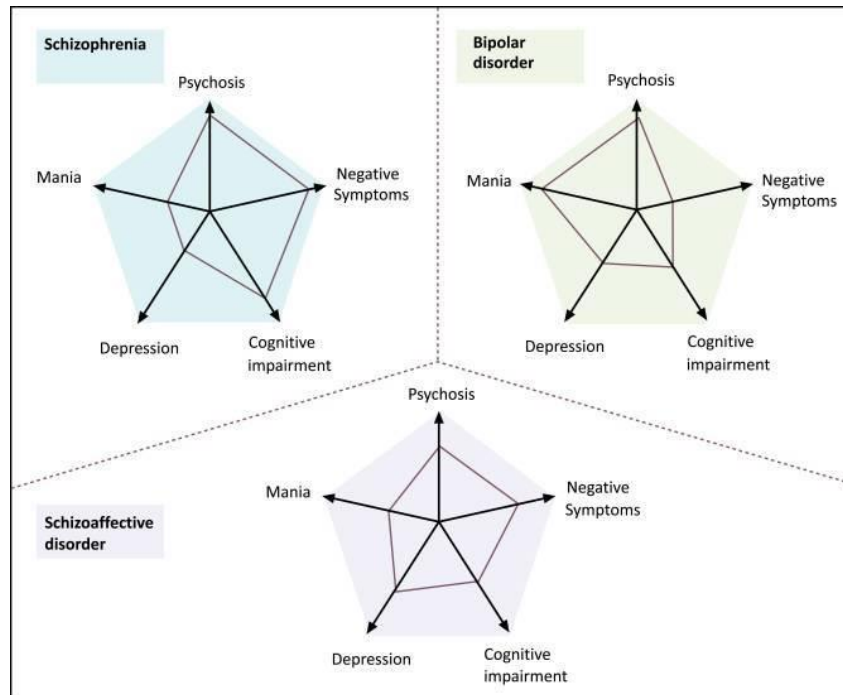
### **Disturbo depressivo maggiore (MDD) e BD**

Gli episodi depressivi osservati nel MDD (disturbo depressivo maggiore) e nel Disturbo Bipolare possono apparire come difficilmente distinguibili, perciò risulta fondamentale indagare in maniera accurata e ciò lo si fa attraverso una minuziosa anamnesi. Per dirimere la diagnosi appare fondamentale evidenziare la presenza nei soggetti affetti da BD di un episodio maniacale o ipomaniacale, il che porta ad escludere così una eventuale diagnosi di MDD [Jain et al., 2022].

### **Schizofrenia e BD**

La schizofrenia e il disturbo bipolare oltre a dalle caratteristiche cliniche simili, presentano una significativa sovrapposizione in termini di sintomi, modelli familiari, geni di rischio, esito e risposta al trattamento. Un famoso psichiatra Emil Kraepelin differenziò la schizofrenia e il disturbo bipolare come due forme di psicosi sulla base del decorso clinico e sottolineò che entrambi i disturbi condividono alcuni sintomi, come allucinazioni, deliri e sintomi dell'umore [Yamada et al., 2020]. Per interpretare la sovrapposizione tra schizofrenia e disturbo bipolare si rese necessario l'introduzione di un ulteriore concetto, quello di disturbo schizoaffettivo, che richiama le caratteristiche cliniche di entrambe le malattie. Tuttavia, a volte risultava difficile distinguere chiaramente tra schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare solo in base alle caratteristiche fenomenologiche [Yamada et al., 2020].

Ad oggi si è giunti a comprendere che seguendo nel tempo i pazienti affetti da schizofrenia, questi manifestano come presentazione clinica preponderante sintomi psicotici, in assenza di significative alterazioni dell'umore. Essi presentano inoltre un'importante disfunzione riguardante la sfera psicosociale [McIntrye et al. 2020].



[Yamada et al., 2020]

## Disturbo bipolare indotto da sostanze

L'uso di sostanze può determinare un rapido peggioramento sia nella mania che nella depressione. Un'accurata valutazione di laboratorio dovrebbe permettere di escludere la possibilità dell'uso di sostanze in modo da restringere le possibilità per una diagnosi differenziale [Jain et al., 2022].

## Disturbi di personalità (BPD) e BD

I disturbi di personalità presentano caratteristiche sovrapposte a mania, ipomania e depressione, che anche in questo caso rendono la diagnosi differenziale non poco difficoltosa [Bayes et al., 2019]. Le differenze fenomenologiche per quanto inerente la

depressione includono una eccessiva presenza di sintomi melanconici nel BD II, così come di sintomi misti e di agitazione, mentre il BPD è più caratterizzato da episodi depressivi non melanconici riferiti a eventi di vita interpersonali [Bayes et al., 2019]. Alcuni sintomi della depressione (ad esempio, ipersonnia e iperfagia) si possono ritrovare sia nel BP II che nel BPD e pertanto offrono un scarso valore discriminatorio. Gli stati depressivi che emergono nel contesto dei disturbi di personalità sono caratterizzati più dal vuoto e dalla "dolorosa incoerenza". Altre caratteristiche della depressione come ad esempio la diminuzione dell'autostima sono invece maggiormente associate al BD II [Bayes et al., 2019]. L'ipomania è una caratteristica necessaria del BD II, con individui che descrivono di sentirsi eccitati ("cablati"), euforici e con l'assenza di ansia. Al contrario, le persone con BPD raramente descrivono un umore elevato e mostrano invece instabilità affettiva sotto forma di rapidi cambiamenti d'umore descritti come "montagne russe emotive" e spesso con un'ansia marcata [Bayes et al., 2019].

Gli studi che confrontano direttamente soggetti con BPD e BD II sono carenti rendendo difficile il confronto tra le diverse condizioni. Nonostante ciò una vasta meta-analisi svolta mediante tecniche di neuroimaging, ha rilevato che i soggetti con BPD mostrano alterazioni prevalentemente nell'amigdala e nel giro paraippocampale, mentre il circuito cortico-talamico-striatale è più coinvolto nei soggetti con BD [Bayes et al., 2019].

Da uno studio (svolto con l'ausilio di risonanza magnetica strutturale) eseguito mettendo a confronto BPD e BD (87% di tipo I e 13% di tipo II) è emersa la presenza di una considerevole sovrapposizione nelle alterazioni della materia grigia, ma con i soggetti bipolari che presentano alterazioni più gravi e diffuse [Bayes et al., 2019]. Il gruppo dei soggetti bipolari presentava ulteriori alterazioni specifiche nelle strutture corticali e sottocorticali rispetto ai pazienti affetti da disturbo della personalità, nei quali le alterazioni si concentravano per lo più nella regione fronto-lobica [Bayes et al., 2019].

## **Disturbo da deficit dell'attenzione (ADHD) e BD**

L'ADHD può presentarsi con sintomi simili a quelli della mania nei bambini e negli adolescenti, tuttavia la presentazione risulta meno episodica e tollerante di quella riscontrata nel BD [Marangoni et al., 2015]. Per giungere a una differenziazione tra queste

patologie ci si affida all'osservazione clinica e alla valutazione diagnostica in quanto vi è una importante carenza di biomarcatori che possano dare un contributo significativo alla diagnosi. Importante a tal fine appare inoltre il ruolo delle segnalazioni dei genitori e della scuola [Marangoni et al., 2015]. La diagnosi differenziale tra ADHD e BD presenta diverse sfide, per lo più legate alla precoce età di insorgenza di entrambi i disturbi, alla loro non episodicità, alle anamnesi poco dettagliate riportate dai genitori, alla limitata capacità di auto-risportare i sintomi nei campioni pediatrici, alla ampia sovrapposizione sintomatica e alle comorbidità psichiatriche simili (ansia, disturbi dell'umore, uso di sostanze). Nella maggior parte dei casi, la diagnosi differenziale è complicata da disturbi presenti in concomitanza e da comorbidità [Marangoni et al., 2015].

Solitamente, la comparsa di comportamenti rilevanti di alterazione dell'umore e del sonno, e la comparsa dell'aggressività sono più facilmente imputabili ad una diagnosi di BD, soprattutto se il comportamento impulsivo è legato al denaro (spendere), al sesso (promiscuità) e all'uso sostanze (tabacco, alcol, sostanze) [Marangoni et al., 2015]. D'altro canto, l'agitazione e l'irrequietezza, nonché la mancanza di attenzione, la distraibilità e la perdita della memoria, fanno più generalmente pensare all'ADHD [Marangoni et al., 2015].

## **1.6 Terapia**

Generalmente il trattamento si articola in due fasi distinte. La terapia della prima fase, ossia la fase acuta risulta incentrata sulla gestione degli episodi acuti dell'umore, siano essi maniacali, ipomaniacali o depressivi [Bobo WV, 2017- McIntyre et al., 2019]. Il trattamento della fase di mantenimento invece presenta come cardine la prevenzione delle recidive degli episodi acuti. Ciascuna fase è associata a esigenze terapeutiche specifiche e le farmacoterapie disponibili presentano una differente efficacia a seconda della fase della malattia considerata [Bobo WV, 2017- McIntyre et al., 2019].

Nel contesto del trattamento acuto, i pazienti bipolari possono presentare grave agitazione, comportamenti violenti e psicosi. In questo frangente dunque, la priorità risulta essere quella di controllare i comportamenti pericolosi che possono essere causa di danni al paziente o a persone esterne [Bobo WV, 2017]. I pazienti agitati ma

collaborativi possono ricevere la farmacoterapia orale o inalatoria con benzodiazepine o antipsicotici [Bobo WV, 2017]. Tuttavia, gli antipsicotici parenterali, in combinazione o meno con le benzodiazepine, possono essere necessari per una rapida gestione dei comportamenti violenti e aggressivi. I pazienti con alto rischio suicidario richiedono una valutazione urgente della salute mentale e a ciò si affianca spesso la necessità di un ricovero psichiatrico [Bobo WV, 2017].

La seguente tabella riassume le possibili opzioni terapeutiche in pazienti agitati ma collaborativi [Bobo WV, 2017].

<b>Pharmacological options for patients who are agitated but cooperative<sup>a</sup></b>			
<b>Drug name</b>	<b>Route</b>	<b>Dose/Administration<sup>c</sup></b>	<b>Comment(s)</b>
Lorazepam	Oral	0.5-2 mg, every 1-2 hrs, up to 12 mg/24 hrs	May be preferred for patients with suspected alcohol or benzodiazepine withdrawal or catatonia, seizures, or NMS; but has no antipsychotic activity.
Diazepam	Oral	5-15 mg, every 75 min, up to 60 mg/24 hrs	May be preferred for patients with suspected alcohol or benzodiazepine withdrawal, catatonia, seizures, or NMS; but has no antipsychotic activity.
Olanzapine	Oral	5-10 mg, every 90 min, up to 20 mg/24 hrs	Low risk of EPS and weight gain during acute treatment and does not appear to prolong QTc interval; available as both a solid and orally-dissolving tablet.
Risperidone	Oral	0.5-2 mg, every 2 hours, up to 6 mg/24 hrs	Dose-dependent EPS and orthostatic hypotension risk; does not appear to prolong QTc interval; available as both a solid and orally-dissolving tablet, and as a liquid.
Quetiapine	Oral	50-100 mg, every 75 min, up to 600 mg/24 hrs	Low risk of EPS and weight gain during acute treatment; low risk of QTc prolongation.
Haloperidol	Oral	5 mg, every 15 min, up to 20 mg/24 hrs, with or without an oral benzodiazepine	Highest EPS and NMS risk of all recommended medication; low risk of QTc interval prolongation when used orally.
Loxapine	Oral	10 mg by oral inhalation (using an inhaler), administered once/24 hrs	Requires screening for pulmonary disease and examination for respiratory abnormalities prior to administration, and monitoring for bronchospasm for at least 60 min after administering.
<b>Pharmacological options when medication cannot be administered orally<sup>b</sup></b>			
<b>Drug name</b>	<b>Route</b>	<b>Dose/Administration<sup>c</sup></b>	<b>Comment(s)</b>
Lorazepam	IM	2 mg, every 20-30 min, up to 12 mg/24 hrs	As above for oral lorazepam.
Olanzapine	IM	10 mg, every 20-30 min, up to 30 mg/24 hrs	As above for oral olanzapine; coadministration of short-acting IM olanzapine with parenteral benzodiazepines can lead to severe hypotension.
Ziprasidone	IM	10-20 mg, every 2-4 hrs, up to 40 mg/24 hrs	Low risk of weight gain; low but possible dose-dependent risk of EPS; may cause QTc interval prolongation.
Anipiprazole	IM	9.75 mg, every 2 hrs, up to 30 mg/24 hrs	Low risk of EPS and weight gain; use 5.25 mg injection for patients with small body habitus or those who are highly sensitive to antipsychotic-induced EPS.
Haloperidol	IM	5 mg, every 15 min, up to 20 mg/24 hrs	As above for oral haloperidol.
Haloperidol	IV	2-5 mg, every 4 hrs, up to 10 mg/24 hrs	As above for oral haloperidol; increased risk of QTc interval prolongation with IV haloperidol; thus, avoid if possible in patients with history of prolonged QTc interval or in patients taking other QTc interval-prolonging drugs.
EPS = extrapyramidal neuromuscular side-effects; hrs = hours; NMS = neuroleptic malignant syndrome; QTc interval refers to the corrected QT interval on the electrocardiogram.			
<sup>a</sup> Management of acute agitation or violent behaviors requires a multi-faceted approach. Pharmacological intervention should be considered when behavioral interventions (e.g., reducing environmental stimuli, verbal de-escalation, etc.) are either ineffective or infeasible. When medication must be given, the oral route is preferred, which requires a voluntary patient. Parenteral medication is reserved for situations when dangerous behaviors must be rapidly controlled and medications cannot be safely administered via the oral route, or when a patient requests it.			
<sup>b</sup> Antipsychotic drugs are preferred for treating acute agitation with psychosis.			

## Terapia in fase acuta

### Terapia: Episodi maniacali acuti

Data la gravità della sintomatologia che essa comporta, la mania rappresenta un'emergenza medica, che spesso richiede un ricovero psichiatrico. Gli obiettivi del trattamento farmacologico includono: una rapida stabilizzazione dei sintomi maniacali e

dei comportamenti pericolosi, il ripristino del sonno e, spesso, la gestione concomitante dell'astinenza da farmaci e alcol [Bobo WV, 2017]. Nel contesto del trattamento degli episodi maniacali sia la maggioranza dei farmaci antipsicotici e che i farmaci stabilizzatori dell'umore risulta efficace. I trattamenti antimaniacali vedono una classificazione basata su una serie di fattori, tra cui la gravità dei sintomi maniacali, la presenza di psicosi, le risposte ai farmaci nel corso della vita, le comorbidità psichiatriche e mediche generali e la disponibilità ad accettare la terapia [Bobo WV, 2017].

La tabella sottostante illustra le possibili opzioni farmacoterapiche nel contesto degli episodi maniacali ed ipomaniacali.

**TABLE 3. Pharmacotherapy Options for Acute Manic or Hypomanic Episodes<sup>1,2,3</sup>**

Medication name	Starting dose	Effective dose (drug level)	Treatment priority and comments
<b>Monotherapy, mood stabilizers</b>			
Lithium	300 mg bid-tid	Usually 900-1800 mg (0.8-1.2 mEq/L)	First line; often combined with other mood stabilizers or antipsychotics for severe or psychotic mania <sup>1</sup>
Divalproex	250 mg bid-tid	Usually 1250-2500 mg Loading dose 20-30 mg/kg body weight <sup>1,2</sup> (50-125 µg/mL)	First line; often combined with other mood stabilizers or antipsychotics for severe or psychotic mania <sup>1</sup> High priority for rapid cycling patients Usually avoided in women of reproductive age
Carbamazepine	100-200 mg bid	800-1600 mg (4-12 µg/mL) <sup>3</sup>	Second line <sup>3</sup>
<b>Monotherapy, antipsychotic drugs—generally higher priority than mood stabilizer monotherapy for patients with psychotic symptoms, especially those with established maintenance-phase efficacy (Table 5)</b>			
Anripirazole	10-15 mg/d	15-30 mg/d	First line; may be higher priority for rapid cycling patients
Asenapine	5-10 mg bid	10 mg bid	First line
Cariprazine	1.5 mg/d on day 1 3 mg/d on day 2	3-12 mg/d	First line
Paliperidone extended release	3-6 mg/d	6-12 mg/d	First line
Quetiapine	50 mg bid (300 mg/d when using the extended release form)	400-800 mg/d	First line; may be higher priority for rapid cycling patients
Risperidone	0.5-1.5 mg bid	1-6 mg/d	First line <sup>1</sup>
Ziprasidone	40 mg bid	60-80 mg bid	First line; all doses must be taken with food
Olanzapine	10-15 mg/d	10-30 mg/d	Second line <sup>1</sup>
Typical antipsychotics	Haloperidol (0.5-2 mg bid-tid) Chlorpromazine (10-50 mg bid-tid)	Haloperidol (6-20 mg/d) Chlorpromazine (300-800 mg/d)	Third line <sup>1</sup> ; usually combined with mood stabilizers for severe or psychotic mania; typically not used beyond the acute phase of treatment.
<b>Combination therapy—generally high priority for patients with severe mania,<sup>1</sup> with or without psychosis, or if monotherapy is ineffective; combinations that include ≥1 agent with established maintenance-phase efficacy (Table 5) are preferred, whenever possible</b>			
Lithium + divalproex	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line for nonpsychotic mania
Lithium + carbamazepine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line for nonpsychotic mania

*Continued on next page*



**TABLE 3. Continued**

Medication name	Starting dose	Effective dose (drug level)	Treatment priority and comments
Combination therapy—generally high priority for patients with severe mania, <sup>1</sup> with or without psychosis, or if monotherapy is ineffective; combinations that include ≥ 1 agent with established maintenance-phase efficacy (Table 5) are preferred, whenever possible, continued			
Lithium or divalproex + an antipsychotic	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line for severe or psychotic mania In general, a first-line atypical antipsychotic drug is preferred for combination therapy with lithium or divalproex over other antipsychotics

<sup>1</sup>bid = twice daily; tid = 3 times daily.  
<sup>2</sup>Doses specified in the table are guidelines. Refer to the prescription label for specific dosing instructions for each medication. Treatment priorities (first, second, and third line) are based on the opinion of the author.  
<sup>3</sup>Recommendation based, in part, on controlled evidence of faster onset of antimanic effects with combination therapy vs monotherapy with a mood stabilizer or antipsychotic drug alone.  
<sup>4</sup>Can use an oral loading strategy in hospitalized patients, starting at 20 mg/kg per day in divided doses, for the first 4 to 7 days of treatment. Valproate blood levels are measured on day 4, and the medication dose can be adjusted accordingly. An alternative strategy is to administer 30 mg/kg per day in divided doses for the first 2 days of treatment, followed by 20 mg/kg per day in divided doses on treatment days 3 to 10.  
<sup>5</sup>Therapeutic blood levels of carbamazepine for treating patients with manic or hypomanic episodes have not been established, but a range of 4 to 12 µg/mL may be a useful guide. Carbamazepine extended release is approved in the United States for the treatment of acute manic episodes in adults but is considered lower priority by the author based on the potential for clinically significant drug-drug interactions and limited maintenance-phase data. The use of carbamazepine may be considered earlier for rapid cycling patients. Although carbamazepine can be combined with divalproex, this combination can lead to an increased risk of neurotoxicity (due to raised levels of carbamazepine-epoxide metabolite and increases in free carbamazepine levels) and relapse (due to carbamazepine inducing the metabolism of both itself and divalproex).  
<sup>6</sup>May be preferred in cases where there is a foreseeable need to switch from oral antipsychotic medication to a long-acting injectable antipsychotic drug during maintenance treatment. Long-acting injectable forms of aripiprazole and paliperidone have not yet been established as efficacious for bipolar maintenance treatment.  
<sup>7</sup>Considered lower priority by the author based on risk of olanzapine-associated weight gain and dysmetabolic adverse effects.  
<sup>8</sup>Considered lower priority by the author based on the risk of haloperidol-associated extrapyramidal adverse effects and the potentially limited role of all typical antipsychotic drugs during long-term treatment owing to the risk of tardive dyskinesia.  
<sup>9</sup>Adding antipsychotic drugs to carbamazepine has not been shown to be more effective than carbamazepine monotherapy.

Si è dimostrato possedere una migliore efficacia la combinazione di uno stabilizzatore dell'umore (come il litio o il valproato) con un farmaco antipsicotico rispetto alla monoterapia con uno dei due. Alla luce di questo risultato, nei pazienti che presentano una mania grave o psicotica tale associazione è da preferire [Bobo WV, 2017]. Si preferisce adottare invece la monoterapia con stabilizzatori dell'umore o antipsicotici nel contesto degli episodi maniacali meno gravi, riservando la farmacoterapia combinata ai pazienti che rispondono male alla terapia singola. Le benzodiazepine sono spesso utilizzate in combinazione con gli stabilizzatori dell'umore e gli antipsicotici per ridurre lo stato di agitazione e di ansia, ripristinare rapidamente il sonno e gestire la catatonia durante il trattamento acuto [Bobo WV, 2017].

Si espone ora un breve approfondimento su alcuni dei farmaci citati nel contesto del trattamento degli episodi maniacali:

Il **litio** è efficace per le forme classiche di mania e presenta un insorgenza d'azione più lenta rispetto a quella dei farmaci antipsicotici. Con questo farmaco gli effetti antimaniacali efficaci appaiono solitamente al raggiungimento di livelli ematici compresi tra 0,8 e 1,2 mEq/L [Bobo WV, 2017]. Risulta importante per i pazienti trattati con litio, al fine di ridurre il rischio di tossicità, consumare da 8 a 12 bicchieri d'acqua al giorno. Un altro comportamento che tali pazienti devono adottare in questi contesti sono il categorico divieto nell'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e più in generale di

altri farmaci che possono aumentare le concentrazioni di litio nel sangue [Bobo WV, 2017]. Inoltre anche in presenza di malattie diarroiche, in caso di vomito o se esposti ad altre cause di grave disidratazione bisogna interrompere temporaneamente il trattamento con il litio [Bobo WV, 2017]. Alcuni dati suggeriscono inoltre che il litio, potrebbe essere in grado di apportare benefici alla disregolazione del ritmo circadiano nel disturbo bipolare [Gold et al., 2019]. Una recente revisione sistematica ha raccolto i dati di 95 studi e ha trovato prove che suggeriscono che il litio oltre ad altri benefici può anche ritardare i ritmi della fase sonno-veglia e aumentare la regolarità delle attività quotidiane (con benefici per la stabilizzazione del ritmo sociale) [Gold et al., 2019].

Il **divalproex** (sodio valproato) è un agente antimaniacale la cui efficacia si espleta al raggiungimento di livelli sierici compresi tra 50 e 125 µg/mL. Gli effetti antimaniacali di tale farmaco sembrano essere più forti all'aumentare della dose all'interno dell'intervallo terapeutico [Bobo WV, 2017]. Il carico orale (20-30 mg/kg al giorno) può determinare effetti terapeutici più rapidi rispetto al dosaggio convenzionale; inoltre questo farmaco presenta una disponibilità sia nella forma a rilascio ritardato che in quella a rilascio prolungato [Bobo WV, 2017]. Presenta poi una maggiore rapidità nell'insorgenza della sua azione rispetto al litio per quanto concerne il trattamento acuto della mania; tuttavia non è ancora stata dimostrata un'evidenza solida della sua efficacia nel trattamento di mantenimento della fase maniacale [McCormick et al., 2015].

La **carbamazepina** è un farmaco che trova ampio utilizzo sia nel trattamento della mania acuta che non presenta una risposta al litio sia come monoterapia per gli episodi ipomaniacali. La carbamazepina è approvata negli Stati Uniti per il trattamento della mania acuta, tuttavia presenta interazioni clinicamente significative con altri farmaci ed è meno consolidata per il trattamento della fase di mantenimento [Bobo WV, 2017]. Inoltre, la carbamazepina è associata a effetti avversi ematologici potenzialmente gravi (ad esempio, agranulocitosi e anemia aplastica) e a reazioni dermatologiche (come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e l'eritema multiforme). Da uno studio è emerso che i pazienti di origine asiatica presentanti l'allele HLA-B\*1502 sono a maggior rischio di reazioni cutanee potenzialmente gravi con questo farmaco e dovrebbero essere sottoposti a test prima di iniziare la terapia [Bobo WV, 2017].

La **lamotrigina** è uno stabilizzatore dell'umore che non è efficace per la mania acuta; tuttavia, viene ancora spesso aggiunta alla farmacoterapia antimaniacale per la sua efficacia durante il trattamento di mantenimento [Bobo WV, 2017]. Diversi altri anticonvulsivanti, come l'oxcarbazepina, il topiramato, la tiagabina e il gabapentin, sono talvolta prescritti per gli episodi maniacali. Tuttavia, questi farmaci sono da evitare in assenza di un'indicazione chiaramente supportata per il loro uso, dato che non presentano un beneficio comprovato per il trattamento dei disturbi bipolari [Bobo WV, 2017].

L'**aloperidolo** e più in generale gli antipsicotici tipici, sono efficaci per la mania acuta ma spesso trovano un utilizzo limitato oltre la fase acuta del trattamento poiché presentano un'elevata incidenza di effetti avversi neuromuscolari acuti, iperprolattinemia e rischio a lungo termine di discinesia tardiva [Bobo WV, 2017- McIntyre et al., 2019].

Gli effetti antimaniacali acuti della farmacoterapia per la maggior parte dei pazienti si manifestano nell'arco di alcuni giorni e quasi sempre entro 3 settimane [Bobo WV, 2017- McIntyre et al., 2019]. Per quanto riguarda gli episodi maniacali che non rispondono alla farmacoterapia convenzionale (comprese le combinazioni di farmaci), questi possono trarre beneficio dalla **clozapina** (di solito associata a stabilizzatori dell'umore) o dalla **terapia elettroconvulsivante**. Alcuni pazienti con mania refrattaria possono rispondere al **tamoxifene** sperimentale o all'**allopurinolo** se aggiunti alla farmacoterapia a base di litio [Bobo WV, 2017- McIntyre et al., 2019].

### **Terapia: Episodi ipomaniacali acuti**

Gli episodi ipomaniacali non sono associati a psicosi o a disfunzioni significative e vengono gestiti in un contesto ambulatoriale. Le opzioni farmacologiche per l'ipomania sono simili a quelle per la mania. La monoterapia con stabilizzatori dell'umore con o senza l'aggiunta di benzodiazepine può essere utilizzata per il trattamento iniziale degli episodi ipomaniacali [Bobo WV, 2017]. La farmacoterapia con un farmaco antipsicotico, o la terapia combinata con 2 stabilizzatori dell'umore o stabilizzatori dell'umore combinati con farmaci antipsicotici, è invece generalmente riservata ai casi di scarsa risposta alla monoterapia [Bobo WV, 2017].

## **Terapia: Episodi depressivi bipolari acuti**

Gli episodi depressivi bipolari acuti sono generalmente gestiti in ambito ambulatoriale. L'ospedalizzazione psichiatrica si rende di solito necessaria: per i pazienti depressi bipolari a rischio imminente di suicidio, per quelli con grave agitazione o caratteristiche psicotiche, o per quelli con grave perdita di funzionalità al punto da non essere più in grado di prendersi cura di se stessi. L'obiettivo del trattamento acuto degli episodi depressivi bipolari è la remissione [Bobo WV, 2017].

Dal momento che la remissione richiede diverse settimane per verificarsi, un obiettivo intermedio ragionevole è la risposta, ossia una riduzione clinicamente significativa del numero e della gravità dei sintomi dell'umore, con risoluzione dell'ideazione suicidaria e delle caratteristiche psicotiche [Bobo WV, 2017].

Per quanto riguarda i soggetti con disturbi da uso di sostanze in comorbidità, si raccomanda il trattamento duale della depressione bipolare e del disturbo da uso di sostanze. Verrà esposto più avanti il trattamento psicosociale in aggiunta alla farmacoterapia [Bobo WV, 2017].

La tabella sottostante illustra le possibili opzioni farmacoterapiche nel contesto degli episodi depressivi.

TABLE 4. Pharmacotherapy Options for Acute Bipolar I or II Depression <sup>1,2</sup>			
Medication name	Starting dose	Effective dose (drug level)	Treatment priority and comments
<b>Monotherapy, mood stabilizers</b>			
Lamotrigine	Variable <sup>a</sup>	Variable <sup>a</sup>	Second line; but takes several weeks <sup>3</sup> to achieve target doses
Lithium	150-300 mg bid	900-1800 mg/d (0.6-1.2 mEq/L)	Second line; may be higher priority in patients at high risk for suicidal behavior <sup>4</sup>
Divalproex	250 mg bid	750-2500 mg	Second line; usually avoided in women of reproductive age
Carbamazepine	100 mg bid	800-1600 mg (4-12 µg/mL) <sup>5</sup>	Third line <sup>6</sup>
<b>Monotherapy, antipsychotic drugs—generally higher priority than mood stabilizer monotherapy for patients with psychotic symptoms; medications with established maintenance-phase efficacy (Table 5) are preferred, whenever possible</b>			
Quetiapine	50 mg at bedtime	300 mg at bedtime	First line
Lurasidone	20 mg/d	20-120 mg/d	First line; all doses must be taken with food
Olanzapine	5 mg at bedtime	5-12.5 mg at bedtime	Second line <sup>7</sup>
Cariprazine	1.5 mg/d on day 1 3 mg/d on day 2	1.5-3 mg/d	Third line monotherapy
<b>Combination therapy—generally preferred if monotherapy is ineffective or “breakthrough” depressive episodes occur despite ongoing treatment; combinations that include ≥1 agent with established maintenance-phase efficacy (Table 5) are preferred, if possible</b>			
Lithium + lamotrigine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line
Lithium or divalproex + an atypical antipsychotic	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line; lithium or divalproex plus either quetiapine or lurasidone
Olanzapine + fluoxetine	3 mg/25 mg-6 mg/25 mg at bedtime	6 mg/25 mg-12 mg/50 mg at bedtime	Second line; lithium or divalproex + olanzapine <sup>8</sup>
Lithium + divalproex	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line
Lithium or divalproex + an antidepressant	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line; higher priority in patients with a history of good response to antidepressants taken with mood-stabilizing medications
Atypical antipsychotic + an antidepressant	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line; antipsychotics include quetiapine, lurasidone, and olanzapine
Lithium + carbamazepine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Higher priority in patients with a history of good response to antidepressants taken with mood-stabilizing medications
Lamotrigine + quetiapine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Third line

<sup>a</sup>bid = twice daily.

<sup>1</sup>Doses specified in the table are guidelines. Refer to the prescription label for specific dosing instructions for each medication. Treatment priorities (first, second, and third line) are based on the opinion of the author.

<sup>2</sup>If there are no interacting drugs, start at 25 mg/d for 2 weeks, then increase to 50 mg/d for 2 weeks, then increase the total daily dose by 50 mg/d every 1 to 2 weeks to an initial target dose of 200 mg/d. If taking valproic acid (and derivatives, including divalproex), a slower titration is required—start at 25 mg every other day for 2 weeks, then increase to 25 mg/d for 2 weeks, then increase the total daily dose by 25 to 50 mg/d every 1 to 2 weeks to an initial target dose of 100 mg/d. If taking carbamazepine or other enzyme-inducing drugs, a faster titration is possible—start at 50 mg/d for 2 weeks, then increase to 100 mg/d (in divided doses) for 2 weeks, then increase total daily dose by 100 mg/d every 1 to 2 weeks to an initial target dose of 400 mg (in divided doses).

<sup>3</sup>Rapid dose escalation should be avoided owing to the risk of precipitating potentially serious rashes with lamotrigine. Severe rashes, including Stevens-Johnson syndrome, are, fortunately, rare (0.08%-0.3% of epileptic adults who received lamotrigine treatment along with valproic acid) and nearly always occur within the first 8 to 12 weeks of treatment. However, the emergence of any skin rash during lamotrigine therapy should usually lead to discontinuation of the drug, unless the rash is clearly not drug related, because it is often not possible to predict which benign-appearing rashes will progress to life-threatening dermatologic eruptions.

<sup>4</sup>Recommendation is based on mainly epidemiologic evidence of lithium-associated reductions in suicide attempts and deaths in patients with diagnosed bipolar disorders. These potential benefits must be weighed against the risk of potential lethality of lithium in overdose.

<sup>5</sup>Therapeutic blood levels of carbamazepine for treating patients with bipolar I or II depressive episodes has not been established, but a range of 4 to 12 µg/mL may be a useful guide. Carbamazepine is considered third line for acute bipolar depressive episodes by the author based, in part, on having less consistent or lower-quality evidence of efficacy for acute bipolar I or II depressive episodes, the potential for clinically significant drug-drug interactions, and limited maintenance-phase data. The use of carbamazepine may be considered earlier for rapid cycling patients.

<sup>6</sup>Olanzapine monotherapy is considered a second-line treatment by the author based, in part, on olanzapine monotherapy being less effective than olanzapine + fluoxetine combination therapy in randomized trials and the risk of olanzapine-associated weight gain and dysmetabolic adverse effects. Olanzapine combined with mood stabilizers (lithium or divalproex) is considered a second-line treatment by the author based on olanzapine-associated weight gain and dysmetabolic adverse effects.

<sup>7</sup>The olanzapine + fluoxetine combination is approved in the United States for the treatment of acute bipolar I depressive episodes in adults but is considered second line by the author based on the risk of olanzapine-associated weight gain and dysmetabolic adverse effects.

<sup>8</sup>In most cases, refers to selective serotonin reuptake inhibitors (except for paroxetine) or bupropion.

## Farmacoterapia di mantenimento

Il fine ultimo della terapia di mantenimento è quello di prevenire eventuali ricorrenze degli episodi acuti, garantendo così un corretto svolgimento delle attività sociali e lavorative. Al fine di prevenire le prime ricadute, i trattamenti che hanno dimostrato una buona efficacia durante la fase acuta del trattamento devono essere mantenuti; quindi idealmente, il trattamento applicato durante la fase di mantenimento includerà già uno o più farmaci con efficacia comprovata [Bobo WV, 2017].

La maggior parte degli stabilizzatori dell'umore e degli antipsicotici atipici è efficace nella prevenzione degli episodi maniacali. Anche il litio, la lamotrigina, la quetiapina e l'olanzapina sono efficaci nella prevenzione degli episodi depressivi (nonostante il litio

sia generalmente più efficace nella prevenzione degli episodi maniacali che di quelli depressivi) [Bobo WV, 2017]. La farmacoterapia combinata può essere superiore alla monoterapia per prevenire le ricadute. Inoltre utile soprattutto per i pazienti che presentano frequenti ricadute dovute alla scarsa aderenza al trattamento appare l'utilizzo di antipsicotici atipici iniettabili a lunga durata d'azione, come il risperidone; tuttavia, questi farmaci sono generalmente più efficaci per prevenire gli episodi maniacali che quelli depressivi [Bobo WV, 2017]. Gli stessi principi generali per la selezione dei pazienti quando si utilizzano gli antidepressivi per la depressione bipolare acuta si applicano anche all'uso degli antidepressivi durante il trattamento bipolare di mantenimento [Bobo WV, 2017].

La tabella sottostante illustra le possibili opzioni farmacoterapiche nel contesto della fase di mantenimento.

TABLE 5. Pharmacotherapy Options for Bipolar Maintenance Treatment <sup>a,b</sup>			
Medication name	Effective dose (drug level)	Effective dose (drug level)	Comments
Monotherapy, mood stabilizers			
Lamotrigine	Continue acute -phase dose, or start the medication using dose guidelines in Table 4	Variable (Table 4)	First line; may be more effective for preventing depressive than manic relapse; often combined with other mood stabilizers or antipsychotic drugs
Lithium	Continue acute-phase dose, <sup>c</sup> or start at 300 mg bid-tid	Usually 900-1200 mg (0.6-1.2 mEq/L)	Second line; may be more effective for preventing manic than depressive relapse; often combined with other mood stabilizers or antipsychotic drugs
Divalproex	Continue acute-phase dose, <sup>c</sup> or start at 250 mg bid-tid	Usually 750-2500 mg (50-125 µg/mL) <sup>d</sup>	Third line; may be more effective for preventing manic than depressive relapse; often combined with other mood stabilizers or antipsychotics with more established maintenance-phase efficacy
Carbamazepine	Continue acute-phase dose, or start at 100-200 mg bid	800-1600 mg (4-12 µg/mL) <sup>e</sup>	Third line <sup>f</sup> Usually avoided in women of reproductive age
Monotherapy, antipsychotic drugs—generally higher priority than mood stabilizer monotherapy for patients with a history of psychotic symptoms			
Anripirazole	Continue acute-phase dose, or start at 2-5 mg	5-30 mg	First line
Quetiapine	Continue acute-phase dose, or start at 50 mg	300-600 mg	First line
Risperidone long-acting injectable	25 mg IM every 2 wk (must continue oral risperidone for first 3 wk)	25-50 mg IM every 2 wk	First line for patients with frequent relapses owing to poor adherence to pharmacotherapy; more effective for preventing manic than depressive relapse
Olanzapine	10-15 mg/d	10-30 mg/d	Second line <sup>g</sup>
Risperidone	Continue acute-phase dose, or start at 0.5-1 mg bid	3-6 mg	Third line
Paliperidone extended release	Continue acute-phase dose, or start at 3-6 mg	6-12 mg	Third line
Combination therapy—generally high priority for patients for whom monotherapy is ineffective for preventing relapses			
Lithium or divalproex + an antipsychotic	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line Antipsychotics include quetiapine, <sup>h</sup> anripirazole, risperidone, risperidone long-acting injection, <sup>h</sup> olanzapine <sup>h</sup>
Lithium + lamotrigine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	First line
Lamotrigine + an antipsychotic	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line

TABLE 5. Continued

Medication name	Effective dose (drug level)	Effective dose (drug level)	Comments
Combination therapy—generally high priority for patients for whom monotherapy is ineffective for preventing relapses, continued			
Lithium + divalproex	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line
Lithium + carbamazepine	See above guidelines regarding dosing	See above guidelines regarding dosing	Second line
Mood-stabilizing medication + antidepressants <sup>1</sup>			Use with caution <sup>2</sup>

<sup>1</sup>bid = twice daily; IM = intramuscular; tid = 3 times daily.  
<sup>2</sup>Doses specified in the table are guidelines. Refer to the prescription label for specific dosing instructions for each medication. Treatment priorities (first, second, and third line) are based on the opinion of the author.  
<sup>3</sup>Continue the dose of medication needed to achieve acute-phase stability or, if being started as monotherapy or being added to an existing medication regimen, follow the dosing guidelines provided in the table. In many cases, drug doses (and blood levels) for maintenance treatment may be lower than for treating acute-phase illness, especially acute mania.  
<sup>4</sup>The target doses and blood drug levels for maintenance treatment with divalproex are not as evidence based as for treating acute mania; however, the drug doses and drug levels provided in the table may be reasonable targets.  
<sup>5</sup>The maintenance-phase efficacy of carbamazepine is less well established than for other mood stabilizers. Dosing of carbamazepine during maintenance-phase treatment may be complicated by its cytochrome P450 enzyme induction effects, which may result in the acceleration of its own metabolism and the metabolism of other medications that patients may be taking. Dosing targets based on blood drug levels of carbamazepine have not been established for bipolar maintenance-phase treatment. However, a target of 4 to 12 µg/mL may be reasonable and may be useful for monitoring changes in drug concentration owing to accelerated metabolism via cytochrome P450 autoinduction.  
<sup>6</sup>Olanzapine monotherapy is considered a second-line treatment by the author based, in part, on the long-term risk of olanzapine-associated weight gain and dysmetabolic adverse effects.  
<sup>7</sup>May be higher priority for patients with predominantly depressive symptoms or relapses.  
<sup>8</sup>May be higher priority for patients with frequent relapses owing to poor adherence to pharmacotherapy but efficacious primarily for preventing manic relapses.  
<sup>9</sup>There is some evidence that bipolar depressed patients who respond well to and continue treatment with antidepressants combined with mood-stabilizing medications have a lower risk of depressive relapses than those who stop adjunctive antidepressants. However, the overall effectiveness of this strategy for long-term maintenance is still unclear.  
<sup>10</sup>Possible risks of using antidepressants in bipolar depressed patients include increased mood cycle frequency and the development of rapid cycling.

**Effetti avversi dei farmaci nella fase di mantenimento**

Diverse opzioni farmacoterapiche di mantenimento sono associate a effetti avversi potenzialmente importanti a lungo termine.

Il trattamento a lungo termine con litio è stato associato a effetti avversi sulla funzionalità tiroidea, renale e paratiroidea. Il litio può determinare un aumento del rischio di diabete insipido nefrogenico e proprio per questo i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio per individuare eventuali cambiamenti riguardanti la frequenza urinaria o l'eccessiva assunzione di liquidi [Bobo WV, 2017]. La capacità del paziente di espellere il litio per via renale è un fattore critico nel dosaggio del litio (pertanto, i pazienti anziani necessitano quasi sempre di dosi inferiori) [Bobo WV, 2017].

Il divalproex è stato associato a pancreatite, leucopenia, trombocitopenia, iperammonemia e parkinsonismo. Per i pazienti in terapia con tale farmaco, i test di funzionalità epatica e la conta completa delle cellule ematiche devono essere svolti di routine; altri test invece (ammoniaca, livelli di enzimi pancreatici, ecc.) possono essere eseguiti a seconda delle indicazioni cliniche [Bobo WV, 2017].

I rischi più significativi a lungo termine della carbamazepina e della lamotrigina includono gravi eruzioni cutanee. La carbamazepina è stata anche associata a tossicità

epatica e a effetti avversi ematologici, tra cui rare agranulocitosi e anemia aplastica [McCormick et al., 2015]. I livelli di carbamazepina devono essere monitorati periodicamente all'inizio del trattamento e nei casi di apparente perdita di efficacia. La lamotrigina inoltre è stata studiata specificamente in relazione alla formazione della palatoschisi fetale; tuttavia, ad oggi le prove rimangono poco convincenti [McCormick et al., 2015].

Per i pazienti che assumono antipsicotici atipici, fondamentale è il costante monitoraggio del peso corporeo, dei livelli di glucosio e di lipidi a digiuno. I pazienti trattati a lungo termine con qualsiasi farmaco antipsicotico devono essere monitorati anche per gli effetti avversi neuromuscolari, compresa la discinesia tardiva [Bobo WV, 2017].

### **Potenziale terapeutico della genetica nel disturbo bipolare**

Il disturbo bipolare come spiegato nel corso di questa trattazione ha un'elevata ereditabilità (oltre l'80%), con una complessa base genetica non mendeliana. La maggior parte delle alterazioni genetiche è associata a polimorfismi multipli, con un contributo esiguo proveniente da varianti del numero di copie e altre varianti rare [Harrison et al., 2016].

Come accade anche per le altre malattie, le informazioni genetiche hanno il potenziale per permettere di comprendere e migliorare il trattamento del disturbo bipolare, evidenziando i bersagli che consentiranno nel prossimo futuro l'applicazione di una medicina personalizzata [Harrison et al., 2016]. Tuttavia, la complessità dell'architettura genetica e dei numerosi passaggi per giungere alla corretta identificazione di un locus genetico e alla successiva convalida di un target farmacologico determinano un rallentamento del potenziale terapeutico che questa via potrebbe offrire [Harrison et al., 2016].

I principali loci e geni maggiormente implicati nel disturbo bipolare sono riassunti nella tabella sottostante.



Table 1

Genome-wide significant bipolar disorder risk loci, implicated genes, and their therapeutic potential

Locus	Gene symbol(s)	Gene name(s)	Therapeutic potential <sup>a</sup>
10q21.2	<i>ANK3</i>	Ankyrin 3 (encodes ankyrin-G)	++
12p13.3	<i>CACNA1C</i>	Voltage-dependent calcium channel, L-type, $\alpha$ 1C (encodes Ca <sub>v</sub> 1.2)	+++
11q14.1	<i>TENM4</i> <sup>b</sup>	Teneurin transmembrane protein 4	+
19p12	<i>NCAN</i>	Neurocan	++
5p15.31	<i>ADCY2</i>	Adenylate cyclase 2	+++
3p22.2	<i>TRANK1</i>	Tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1	+
10q24.33	<i>AS3MT</i>	Arsenite methyltransferase	++
6q25.2	<i>SYNE1</i>	Spectrin repeat containing, nuclear envelope 1	+
6q16.1	<i>MIR2113/POU3F2</i> <sup>c</sup> , <sup>d</sup>	MicroRNA 2113/POU class 3 homeobox 2	+
16p11.2	<i>MAPK3</i> <sup>e</sup>	Mitogen-activated protein kinase 3	++
2q32.1	<i>ZNF804A</i> <sup>e</sup>	Zinc finger protein 804A	+
3p21.1	<i>ITIH3/ITIH4</i> <sup>e, f</sup>	Inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor heavy chains 3 and 4	+
3p21	<i>PBRM1</i> <sup>f</sup>	Polybromo 1	+

[Open in a separate window](#)<sup>a</sup>Rated from + (gene function unknown or unlikely to be druggable based on known biology) to ++++ (relevant biology and already targeted by licensed drugs for other indications).<sup>b</sup>Also known as *ODZ4*.<sup>c</sup>Locus of association lies between these genes.<sup>d</sup>*POU3F2* is also known as *OTF7*.<sup>e</sup>Genome-wide significant in combined bipolar disorder and schizophrenia sample.<sup>f</sup>Genome-wide significant in combined bipolar disorder and major depression sample.

[Harrison et al.,2016].

## Trattamenti psicosociali

I tassi di ricidiva possono essere ridotti del 50% o più (se confrontati con le cure abituali) grazie all'aggiunta della psicoterapia ai farmaci. Le psicoterapie per i disturbi bipolari portano ad un miglioramento nell'ambito della stabilità della malattia e del funzionamento psicosociale, andando ad agire su aree terapeutiche importanti che i farmaci da soli non sono in grado di affrontare [Bobo WV, 2017]; all'interno di queste aree gli aspetti più interessati sono i seguenti: la mancanza di supporto, l'accettazione della diagnosi e del trattamento, il miglioramento della comprensione della malattia bipolare e della sua gestione, l'ottimizzazione dell'aderenza ai farmaci, la gestione dello stress interpersonale e di altri tipi di stress e l'identificazione e la risposta ai primi segnali di ricaduta dell'episodio umorale [Bobo WV, 2017]. L'apertura alla discussione di questioni rilevanti che possono fungere da fattori di rischio e di protezione per la ricaduta

della malattia, l'esplorazione degli aspetti culturali e degli effetti della malattia e il tentativo di risolvere problemi cruciali di natura personale, lavorativa, sociale e di altro tipo che il paziente può trovarsi ad affrontare rappresentano gli obiettivi fondamentali dei trattamenti psicosociali [Bobo WV, 2017].

Sono state sviluppate - o adattate - diverse psicoterapie intensive per i pazienti con disturbi bipolari, in particolare con la depressione bipolare. Le psicoterapie con le maggiori evidenze di supporto includono:

- La **terapia cognitivo-comportamentale**,
- La **psicoeducazione di gruppo**,
- La **terapia incentrata sulla famiglia**
- La **terapia del ritmo interpersonale-sociale**.

Queste psicoterapie intensive sono limitate nel tempo e vengono tipicamente istituite dopo la risoluzione degli episodi acuti dell'umore [Bobo WV, 2017].

## **Scale cliniche di valutazione**

### **YMRS (Young Mania Rating Scale)**

La YMRS (Young Mania Rating Scale) è un'intervista di 15-30 minuti progettata per essere condotta da un clinico esperto, ed è costituita da una scala composta da 11 items (voci). Originariamente fu concepita per l'utilizzo nel contesto di adulti ricoverati, dove mostrò una buona affidabilità e validità, e andava a misurare la gravità dei sintomi dopo la determinazione di un episodio maniacale [Miller et al., 2009- Yee AM et al., 2015]. Oggi, l'YMRS combina il resoconto del paziente sui sintomi maniacali delle 48 ore precedenti e i riscontri del medico specialista durante l'intervista. Questi 11 items di cui si compone, coprono i "sintomi fondamentali della fase maniacale": umore, attività motoria, interesse per il sesso, sonno, irritabilità, linguaggio, fuga di idee, grandiosità, comportamento aggressivo, aspetto e un item relativo all'insight del paziente [Miller et al., 2009- Yee AM et al., 2015]. Anche eventuali sintomi psicotici tra cui iper-religiosità, paranoia, idee di riferimento, deliri e allucinazioni sono oggetto di valutazione. L'YMRS

non tiene conto di altri elementi, tra cui la distraibilità, l'aumento dell'attività diretta all'obiettivo o l'eccessivo coinvolgimento in attività piacevoli con un alto potenziale di conseguenze dolorose. Sette voci sono valutate su una scala di gravità che va da 0 a 4, mentre quattro voci sono valutate su una scala da 0 a 8 [Miller et al., 2009- Yee AM et al., 2015]. Più alto è il punteggio totale (l'intervallo dei punteggi va da 0 a 60), più elevata è la gravità del sintomo maniacale [Young et al., 1978]. Non è stato ancora individuato un cut-off evidente, nonostante ciò, si tende a considerare la presenza di mania a 8-12 punti e la presenza di mania severa al di sopra dei 30 punti.

In uno studio [Frazier et al., 2007] è emerso come l'YMRS avesse un'elevata efficienza nel discriminare il BD da altri disturbi in bambini di età compresa tra 4 e 17 anni, suddivisi in quattro gruppi di età: 4-7 anni, 8-10 anni, 11-13 anni e 14-17 anni. Un altro studio ha rilevato che l'YMRS era in grado di discriminare i bambini di 8-17 anni con ADHD e mania da quelli con ADHD senza mania. [Yee AM et al., 2015].

## **HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression)**

La Hamilton Rating Scale for Depression è composta dai 21 items riguardanti sintomi riscontrati nella depressione. La durata complessiva per la somministrazione di tale questionario si attesta all'incirca sui 20-30 minuti [Rohan et al., 2016]. Gli aspetti indagati da questa scala valutativa sono i seguenti: umore depresso, sentimenti di colpa, ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, insonnia, lavoro e attività, ansietà, sintomi somatici, ipocondria, perdita di peso, depersonalizzazione, sintomi ossessivi, sintomi paranoici, insight e variazione sintomatologica nell'arco della giornata [Rohan et al., 2016]. Anche per questa scala come per la YMRS, non esiste un cut-off designato, tuttavia da 8 punti si tende a considerare una depressione come lieve, da 16 a 17 punti si è in presenza di una depressione moderata e da 24 a 26 punti si considera la depressione come severa (la scala va da 0 a 52 punti) [Rohan et al., 2016]. L'HAM-D è ad oggi considerata la misura standard internazionale per identificare l'efficacia antidepressiva di nuovi farmaci, ma è stata ripetutamente criticata [Lecrubier et al., 2007]. Ne esiste anche una versione più semplice, contenente 17 items (HAM-D17) ottenuta attraverso la non inclusione nei

parametri di indagine dei seguenti 4 aspetti: sintomi ossessivi, sintomi paranoici, variazioni sintomatologiche giornaliere e depersonalizzazione [Lecrubier et al., 2007].

## **GAF (Global Assessment of Functioning)**

La gravità della malattia in psichiatria viene valutata utilizzando la scala Global Assessment of Functioning (GAF), spesso usata sia in ambito di ricerca che nella clinica. La scala GAF rappresenta una misura globale del funzionamento psicosociale nei pazienti con disabilità mentale [Aas IHM et al., 2018]. La scala comprende tre dimensioni - funzionamento psicologico, sociale e lavorativo – indagate in un intervallo da 0 a 100 (dove 1 è il punteggio più basso ed è indice di problemi più gravi; 100 invece è il punteggio più alto e indica i problemi meno gravi). Generalmente al di sotto della soglia di 70 punti si inizia ad evidenziare la sintomatologia [Aas IHM et al., 2018].

## **1.7 Disturbo Bipolare Sotto soglia**

I disturbi bipolari sono tuttora troppo spesso non riconosciuti o diagnosticati in maniera errata, e ciò comporta l'applicazione di trattamenti tardivi e inappropriati [Weber Rouget et al., 2005]. Alcuni dei principali strumenti di indagine, volti alla diagnosi precoce dei disturbi dello spettro bipolare sono:

**MDQ:** il Mood Disorder Questionnaire (MDQ) [Dumont et al., 2020] è uno strumento di screening consolidato per quanto riguarda l'insieme dei disturbi dello spettro bipolare (BSD), tuttavia non è stato validato in popolazioni diverse e il metodo di punteggio migliore rimane ancora al centro di un dibattito [Hirschfeld et al., 2000].

**HCL32:** l'HCL-32 è uno strumento di autovalutazione che comprende 32 items per rilevare i sintomi ipomaniacali [Plutchik et al., 1987].

Numerosi studi hanno provato ad indagare il rischio di disturbo bipolare nella popolazione generale [Carta et al., 2020; Hirschfeld et al., 2003; Weber Rouget et al., 2005] andando ad identificare anche delle condizioni sotto-soglia [Carta et al., 2011]. Seguirà una trattazione dei principali.

Degno di attenzione appare essere lo studio condotto da Hirschfeld et al., il cui obiettivo era quello di stimare il tasso di screening positivi per i BD I e II nella popolazione generale degli Stati Uniti [Hirschfeld et al., 2003]. Tale studio è stato condotto mediante l'ausilio del Mood Disorder Questionnaire (MDQ), che come ampiamente spiegato precedentemente rappresenta uno strumento di screening validato per i disturbi bipolari I e II. Tale questionario è stato inviato a un campione di 127.800 persone selezionate al fine di dare una rappresentazione della popolazione adulta degli Stati Uniti in base alle variabili demografiche. Di questi, 85.358 soggetti hanno svolto l'indagine (tasso di risposta del 66.8%) permettendo così l'utilizzo dei dati raccolti, [Hirschfeld et al., 2003]. Dai risultati ottenuti, emerge che il tasso complessivo di screening positivo per i disturbi bipolari I e II, dopo aver eseguito l'aggiustamento per il bias di mancata risposta, è del 3,7% [Hirschfeld et al., 2003]. In questo studio si evidenzia come solo il 19,8% dei soggetti con screening positivo per i disturbi bipolari I o II ha riferito di aver ricevuto una precedente diagnosi di disturbo bipolare da un medico, mentre il 31,2% ha riferito di aver ricevuto una diagnosi di depressione unipolare. Infine il 49,0% degli individui ha riferito di non aver ricevuto alcuna diagnosi di disturbo bipolare o di depressione unipolare [Hirschfeld et al., 2003]. Si è visto come gli screening positivi erano più frequenti nei giovani adulti e nelle famiglie a basso reddito. I tassi di emicrania, allergie, asma e abuso di alcol e droghe erano sostanzialmente più alti tra i soggetti con screening positivo. Dai risultati emersi appare chiaro quindi come, dato il tasso di screening positivo del 3,7% ottenuto mediante il questionario MDQ, quasi il 4% degli adulti americani potrebbe soffrire di disturbi bipolari I e II [Hirschfeld et al., 2003].

Uno studio condotto da Weber Rouget et al., presenta la traduzione in francese e la validazione di MDQ, in un campione psichiatrico adulto. In questo studio vengono inoltre analizzate le modifiche dei criteri per uno screening positivo e l'affidabilità del test-retest. [Weber Rouget et al., 2005]. Viene preso in considerazione un campione di 96 pazienti, che soffrivano di disturbi dell'umore. Questi pazienti hanno completato il questionario MDQ prima di essere intervistati secondo il modulo dell'umore dell'intervista clinica strutturata per il DSM-IV (SCID). Hanno poi completato il MDQ una seconda volta a distanza di un mese, al fine di indagare la stabilità nel tempo [Weber Rouget et al., 2005]. Secondo l'intervista SCID, 54 pazienti erano affetti da disturbo bipolare e 42 da disturbo unipolare. Tra il campione bipolare, il MDQ ne ha identificato il 74,1%, con una

sensibilità maggiore nel bipolare I (90,3%) rispetto al bipolare II (52,4%) e una specificità del 90,5% (analogamente alla versione americana, il MDQ francese presenta una minore sensibilità per i disturbi bipolari II) [Weber Rouget et al., 2005]. Un miglioramento della sensibilità per i pazienti bipolari II è stato ottenuto tramite l'abbassamento del livello di compromissione richiesto per uno screening positivo. Inoltre si è dimostrata soddisfacente l'affidabilità del test-retest [Weber Rouget et al., 2005]. Dai dati emersi da questo studio, è stato possibile valutare come la performance del MDQ francese sia paragonabile a quella riportata nello studio originale americano condotto su una popolazione di pazienti simile. Quindi in un campione di pazienti ambulatoriali psichiatrici, l'MDQ francese si dimostra uno strumento di screening utilizzabile e affidabile [Weber Rouget et al., 2005].

Uno studio svolto ad opera di Carta et al., si è posto come obiettivo quello di indagare l'uso di antidepressivi (AD) nelle persone con depressione sottosoglia (SD), la prevalenza nel corso della vita di mania e ipomania nella SD e il legame tra uso di AD, bipolarità e disturbi d'ansia nella SD [Carta et al., 2011]. La popolazione presa in considerazione nello studio è composta da campioni estratti casualmente, dopo stratificazione, dalla popolazione adulta dei registri comunali [Carta et al., 2011]. La numerosità campionaria è di 4999 persone, provenienti da sei regioni italiane. In questo studio sono stati usati vari strumenti di indagine: Questionario sul consumo di psicofarmaci, prescrizione; Intervista Clinica Strutturata NP per DSM-IV modificata (ANTAS); Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D); Mood Disorder Questionnaire (MDQ); Short Form Health Survey (SF-12). (Definizione di SD: HAM-D > 10 senza diagnosi di Episodio Depressivo (DE) nella vita). La prevalenza puntuale di SD è del 5,0%, mentre la prevalenza nel corso della vita di episodi di mania e ipomania in SD è del 7,3%. Il consumo di benzodiazepine (BDZ) nella SD è del 24,1%, mentre quello degli AD è del 19,7% [Carta et al., 2011]. Nella SD, la positività al MDQ e la comorbidità con il Disturbo di Panico (PD) o il Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD) sono associati all'uso di ADs, mentre l'associazione tra un MDQ positivo e l'uso di ADs, senza una diagnosi di PD o GAD, non è significativa [Carta et al., 2011]. Tale studio presenta tuttavia alcune limitazioni significative: in primo luogo, alcuni dei fenomeni osservati hanno una prevalenza molto bassa, pertanto i risultati ottenuti devono essere considerati con cautela e confermati da ulteriori future indagini. In secondo luogo, il disegno osservazionale appare inefficace per tenere conto del benessere

delle persone in relazione a un trattamento (questi risultati specifici devono essere considerati solo come un contributo alla ricerca). In terzo luogo, il campione non è rappresentativo della nazione nel suo complesso ma solo di alcune aree dell'Italia [Carta et al., 2011]. I risultati emersi in questo studio suggeriscono cautela nella prescrizione di antidepressivi a persone con SD. Prima di prescrivere gli AD nelle persone con disturbi d'ansia e SD concomitanti dovrebbe essere obbligatorio eseguire una valutazione scrupolosa e indagare la presenza di eventuali sintomi maniacali o ipomaniacali precedenti [Carta et al., 2011].

Un recente studio del 2015 condotto in Italia, ha sottolineato come nella popolazione generale, condizioni subcliniche di BD, identificate con MDQ (Mood Disorder Questionnaire) sopra soglia, siano correlate con una peggiore qualità della vita, e costituiscano una importante questione per la salute pubblica [Carta et al., 2015].

In questo studio Carta et al., indagano se il questionario per i disturbi dell'umore (MDQ) possa identificare altri disturbi come bipolari (generando così falsi positivi), o se sia in grado di identificare un bipolarismo sottosoglia [Carta et al., 2015]. Lo studio mira a determinare se la positività al MDQ "di per sé" è associata a una compromissione della qualità di vita o se tale compromissione è dovuta solo alla malattia psichiatrica che ci si aspetta sia più frequente nella positività al MDQ. Per questa indagine viene utilizzato un campione randomizzato dopo stratificazione della popolazione adulta nei registri di sette regioni italiane [Carta et al., 2015]. La raccolta delle informazioni si basa sull'utilizzo di strumenti come: MDQ, Short Form Health Survey (SF-12), intervista clinica semi-strutturata condotta da clinici. I risultati hanno supportato l'ipotesi che la positività al MDQ identifichi uno spettro di disturbi rilevanti anche se sottosoglia rispetto alla diagnosi psichiatrica. Tuttavia si tratta di uno studio preliminare, pertanto i suoi risultati hanno solo un valore relativo alla ricerca [Carta et al., 2015]. Si può quindi concludere alla luce di quanto emerso che il peggioramento della qualità della vita dovuto alla positività a MDQ è largamente indipendente dalle condizioni di comorbidità, a sostegno dell'ipotesi che la positività al MDQ identifichi una specifica area di sofferenza "sottosoglia" rispetto alla diagnosi psichiatrica e sia rilevante per la salute pubblica [Carta et al., 2015].

In un'altra indagine Carta et al., hanno voluto indagare quale fosse l'impatto della comorbidità tra Disturbo Ossessivo-Compulsivo (OCD) e Disturbo dello Spettro Bipolare (BDS) nella compromissione della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e valutare

la forza dell'associazione tra disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo bipolare in comorbidità [Carta et al., 2020]. Il campione utilizzato è stato selezionato in modo casuale in sei regioni italiane ed è costituito da una numerosità campionaria di 2.267 individui (di cui il 55.3% sono donne). L'ipomania e l'ipomania sottosoglia sono state valutate mediante l'ausilio del Mood Disorder Questionnaire (MDQ). Dai risultati è emerso che le persone con BDS erano fortemente associate al disturbo ossessivo compulsivo [Carta et al., 2020]. Le persone con OCD e BDS hanno mostrato una qualità di vita significativamente più scarsa rispetto alle persone con OCD ma senza BDS [Carta et al., 2020]. Tuttavia questo studio presenta alcune limitazioni: la più importante è che, pur trattandosi di un'indagine comunitaria con un campione ampio, il focus di questa ricerca non era l'obiettivo principale del progetto, pertanto le ipotesi che possono scaturire dalla lettura di questi dati hanno un valore limitato alla ricerca piuttosto che conclusivo; i risultati devono quindi essere approfonditi da studi futuri riguardanti campioni più ampi. Un'altra importante limitazione è rappresentata dal fatto che l'identificazione del gruppo diagnostico "disturbi bipolari sottosoglia" appare difficile da definire e particolarmente controversa [Carta et al., 2020]. Detto ciò, quello che questo studio ha messo in luce è una forte associazione tra BDS e OCD. I Disturbi dello Spettro Bipolare in comorbidità con il disturbo Ossessivo Compulsivo sono stati associati a una compromissione più grave della HR-QoL rispetto al disturbo ossessivo compulsivo senza BDS in comorbidità [Carta et al., 2020]. L'identificazione dei sintomi dell'ipomania, compresi quelli sottosoglia, può quindi assumere un ruolo importante nelle persone affette da disturbo ossessivo compulsivo, in quanto potrebbero predire il decorso con una peggiore HR-QoL. I risultati devono essere comunque confermati da studi futuri [Carta et al., 2020].

In questa seconda parte, andremo ora ad analizzare gli aspetti che riguardano più da vicino il presente studio, ovvero la relazione che il Disturbo Bipolare presenta con:

- 1) Cronotipo
- 2) Temperamento
- 3) Disregolazione emotiva



## **2. Relazione presente tra Cronotipo, Temperamento e Disregolazione emotiva con il BD**

### **2.1 Relazione intercorrente tra Cronotipo e BD**

Nonostante intercorra una complessa relazione tra umore, sonno e ritmo circadiano, l'impatto che i disturbi circadiani presentano sul disturbo bipolare (BD) non è stato ancora chiarito [Melo et al., 2017]. A tale scopo è stata eseguita una imponente revisione che si è posta come obiettivo quello di definire le attuali evidenze relative al cronotipo e agli schemi del ritmo circadiano nei pazienti con BD. In essa sono confluiti 42 studi che hanno coinvolto complessivamente 3.432 pazienti affetti da disturbo bipolare [Melo et al., 2017]. Nonostante questa mole di studi analizzata, la letteratura pare ancora essere deficitaria e necessitare di numerose ricerche prospettiche che vadano a studiare maggiormente alcuni aspetti, come: l'impatto dell'alterazione circadiana sui sintomi dell'umore, il metabolismo, la stagionalità, l'influenza dell'età e gli effetti degli stabilizzatori dell'umore [Melo et al., 2017].

I disturbi dell'umore sono spesso associati ad alterazioni del sonno e del ritmo circadiano tramite una relazione complessa e bidirezionale, oltre ad essere condizioni multifattoriali ed eterogenee che come ampiamente esposto sono sottoposte all'influenza di fattori genetici e di fattori ambientali, [Schnell et al., 2014]. Nel disturbo bipolare (BD), è stata riscontrata una associazione tra disturbi del sonno, ritmicità circadiana, preferenza per il cronotipo, sintomi dell'umore residui e ricorrenza degli episodi dell'umore [Cretu et al., 2016]. La ritmicità circadiana e la preferenza per il cronotipo presentano una stretta correlazione tra loro. Il cronotipo è definito come la soggettiva preferenza del periodo della giornata nel quale svolgere delle attività, e riflette la propensione dell'individuo nelle 24 ore ad essere vigile o a dormire [Vitale et al., 2015]. I tre diversi cronotipi che sono stati identificati sono: i tipi mattutini, i tipi serali e tipi a cui questo pare essere indifferente (non vi è predilezione per nessun cronotipo) [Diaz-Morales et al., 2015]. La ritmicità circadiana descrive la variabilità, la stabilità e il periodo delle prestazioni funzionali. L'utilizzo di strumenti come le misure actigrafiche (l'actigrafia è uno dei principali esami diagnostici per lo studio del sonno) permette di ricavare informazioni importanti sulla

ritmicità circadiana (espressi come ampiezza relativa, stabilità intergiornaliera e variabilità intragiornaliera) [Goncalves et al., 2015].

Alcune alterazioni nelle abitudini comportamentali come ad esempio, il lavoro a turni e il jet lag possono provocare disturbi del ritmo circadiano e del ritmo sonno-veglia, determinando così pesanti ripercussioni sull'allineamento dell'orologio circadiano interno con l'ambiente esterno [McClung, 2013], che appare essere un elemento fondamentale per l'esacerbazione o la precipitazione di episodi dell'umore [Hirata et al., 2007]. Insonnia e ipersonnia si verificano frequentemente nelle fasi depressive, al contrario gli episodi maniacali sono spesso caratterizzati da una riduzione del bisogno di dormire [Kanady et al., 2015]. Un riscontro da evidenziare, appare essere il fatto che la perdita di sonno conferisca una prognosi sfavorevole, determinando nei pazienti con una precedente anamnesi di tentativi di suicidio, un sensibile aumento del rischio suicidario [Stange et al., 2016]. Alcuni autori hanno ipotizzato, di fronte a queste evidenze, che le manifestazioni cliniche e la patogenesi della BD possano essere interpretate come alterazioni del ritmo circadiano [Soreca, 2014-Gonzalez, 2014].

Una forte relazione tra i geni coinvolti nei ritmi circadiani e la predisposizione al BD appare emergere da alcuni studi [Etain et al., 2014-Rybakowski et al., 2014]; in particolare i polimorfismi maggiormente coinvolti sono quelli del gene CLOCK (rs1801260 e rs11932595) nel contesto del BD-II, e quelli del gene TIM (rs2291739, rs11171856) nell'ambito della depressione unipolare [Dmitrzak-Weglarz et al., 2015]. Inoltre, si è riscontrato che alcuni geni coinvolti nella regolazione dell'orologio circadiano possono influenzare la risposta agli stabilizzatori dell'umore, ad esempio Per2, Cry1 e Rev-erba, determinano la maggiore o minore sensibilità dei vari pazienti agli effetti terapeutici del litio [McCarthy et al., 2016-Schnell et al., 2015].

Nel BD l'applicazione di interventi cronoterapici ha riscontrato successo. La privazione del sonno combinata con una terapia intensiva della luce pare essere un buon complemento ai trattamenti standard per gli episodi depressivi [Poon et al., 2012]. Il regime di blocco della luce blu nella mania (una terapia di oscurità virtuale), è stato seguito da un rapido e prolungato declino dei sintomi dell'umore [Henriksen et al., 2014]. Una recente metanalisi che ha coinvolto 489 pazienti con BD, ha dimostrato che la terapia della luce riduce la gravità della malattia [Tseng et al., 2016].

Proprio riguardo a questa terapia, in un ampio studio trasversale, Romo-Nava et al. hanno dimostrato che il cronotipo serale nei soggetti affetti da disturbo bipolare (BD), è associato ad alcuni comportamenti caratteristici, come un'alimentazione disordinata (rispecchiato dal comportamento di abbuffata e della bulimia nervosa) e modelli dietetici squilibrati (il salto della colazione, il minor consumo di frutta e verdura e il maggior consumo di cibi non salutari) [Romo-Nava et al., 2020]. Una revisione sistematica ha concluso che questi comportamenti alimentari disordinati potrebbero trarre beneficio dalla terapia della luce [Schutle et al., 2021]. In generale, il trattamento con luce intensa è ben tollerato e non è emerso alcun riscontro di effetti avversi gravi. In uno studio effettuato su pazienti con disturbo bipolare (tutti i pazienti considerati erano in trattamento con farmaci di mantenimento), si è evidenziato come vi fosse un basso tasso di switch in questi pazienti una volta sottoposti alla terapia [Schutle et al., 2021]. Tuttavia, dovrebbero essere condotti studi più ampi e di durata più lunga dato il numero ridotto di pazienti considerati in questo studio [Schutle et al., 2021].

La tabella indica le controindicazioni relative esistenti nel contesto della Light therapy

Pre-existing medical conditions of the eyes and skin
Retinitis pigmentosa
Porphyria
Chronic actinic dermatitis
Solar urticaria
Pre-existing systemic medical conditions with effect on the retina
Diabetes mellitus
Rheumatoid arthritis
Systemic lupus erythematosus
Photosensitizing medications
Phenothiazines, for example, promethazine, chlorpromazine, zuclopenthixol, and flupentixol
Melatonin
St. John's Wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )
Chloroquine
8-methoxypsoralen
Amiodarone

[Schutle et al., 2021].

Per reperire i dati e giungere a delle conclusioni, gli strumenti di misurazione adottati in questi studi sono numerosi e comprendono: questionari sul comportamento, actigrafia,

valutazione genetica e valutazione ormonale. In questa imponente revisione sono stati inclusi tutti gli articoli pubblicati negli ultimi 20 anni (dal 1995 al 2015) che andavano ad indagare il cronotipo e le variazioni circadiane nei pazienti affetti da bipolarismo.

I questionari sul comportamento e/o l'actigrafia hanno eseguito una valutazione sul sonno e sul ritmo circadiano, fornendo informazioni sulle differenze esistenti tra i vari individui e sulle funzioni biologiche. Il “morningness eveningness questionnaire (MEQ)” utilizzato per descrivere il cronotipo o la preferenza di fase, è uno strumento dotato di una buona affidabilità e stabilità, [Shawa et al., 2016]; il “Circadian type Questionnaire” indaga l'ampiezza e la stabilità del ritmo circadiano [Boudebesse et al., 2014-Boudebesse et al., 2013]. La “composite scale of morningness (CSM)” invece è composta da 13 items derivanti da due differenti scale, ovvero la scala MEQ e la scala del tipo diurno. Questa ha la funzione di valutare le differenze individuali presenti nel momento del giorno in cui una persona preferisce svolgere varie attività e stabilisce una suddivisione delle persone in base al tipo mattutino o al tipo serale [Adan et al., 2012].

Della precedentemente citata revisione, nella quale sono stati presi in considerazione 42 studi, ben 15 hanno concentrato le loro indagini sul cronotipo, nei pazienti con BD. In 6 studi (che hanno coinvolto complessivamente 850 pazienti) è emerso che il tipo serale presentava un maggior riscontro nei pazienti bipolari rispetto ai controlli [Boudebesse et al., 2013-Ahn et al., 2008-Kim et al., 2014]. Uno studio (comprendente 119 pazienti) invece, in antitesi con questi risultati non ha evidenziato differenze degne di nota tra BD eutimico e controlli [Saunders et al., 2013]. A supporto di quest'ultimo studio, alcuni autori, hanno confrontato i cronotipi di pazienti con BD e MDD e non hanno riscontrato alcuna differenza nelle preferenze circadiane [Chung et al., 2012].

La relazione intercorrente tra cronotipo e metabolismo, sebbene appaia una relazione molto importante, è stata oggetto di poche indagini. Oltre al già citato lavoro di Romo-Nava et al., uno altro studio a riguardo [Soreca et al., 2009] ha riportato che gli individui serali presentavano generalmente una maggiore percentuale di grasso corporeo in eutimia (misurazione effettuata tramite l'utilizzo di doppia assorbimetria a raggi X) [Soreca et al., 2009].

Da alcuni studi svolti al fine di indagare l'influenza del cronotipo sui sintomi depressivi sono emersi risultati contrastanti. Alcune di queste indagini, come quella svolta da Wood

et al., nel 2009, in un campione di 190 pazienti, ha riferito che negli individui serotini si riscontrano più frequentemente alti punteggi di depressione [Wood et al., 2009]. Al contrario altri studi, su tutti quello ad opera di Gonzalez et al., nel 2014, eseguito su un campione di 42 pazienti, non ha trovato alcuna relazione con il grado di depressione [Jones et al., 2005]. Anche la ricerca svolta da Giglio et al., condotta su un campione di 81 pazienti non ha portato alla luce alcuna associazione tra i sintomi depressivi sottosoglia e il cronotipo nel BD. Questo stesso studio ha inoltre riscontrato che i sintomi maniacali sottosoglia non presentano alcuna correlazione con il cronotipo [Giglio et al., 2010].

Solo uno studio si è prestato a descrivere e approfondire la relazione sussistente tra il cronotipo ed il disturbo bipolare nei bambini. Da esso è emerso come non vi siano differenze tra bambini con BD e bambini sani. Si è evidenziata tuttavia, negli adolescenti con BD (di età pari o superiore a 13 anni) una maggiore attività serotina (eveningness) rispetto ai controlli [Kim et al., 2014].

Pochi studi hanno indagato sul possibile legame intercorrente tra cronotipo, sintomi depressivi e stagionalità. In generale, i BD sia di tipo 1 che di tipo 2 presentano un punteggio globale di stagionalità [GSS (global seasonality score)] più elevato e un numero di disturbi affettivi stagionali maggiore [SAD (seasonal affective disorders)] [Baek et al., 2016]. È stata riscontrata anche una preferenza per la sera [Faurholt-Jepsen et al., 2012-Chung et al., 2012]. Nell'ambito di questi studi inoltre non deve essere sottovalutata una anamnesi familiare positiva per disturbi dell'umore, in quanto questo fattore può determinare maggiori fluttuazioni nel corso delle stagioni [Brambilla et al., 2012].

Oltre alla stagionalità, un aspetto su cui soffermarsi appare quello relativo all'identificazione in un individuo di tratti temperamentali ansiosi o depressivi. Parte dell'effetto che esercita il cronotipo sulla bipolarità appare infatti mediato dalla presenza di questi tratti depressivi e ansiosi; ovvero, la sera ha un effetto diretto sull'aumento della bipolarità che può essere ulteriormente aumentata dalla presenza di tassi più elevati di ansia e depressione [Chrobak et al., 2018]. I risultati hanno anche mostrato che questi tratti temperamentali erano mediatori parziali dell'associazione tra mattutinità e bipolarità. Si può tuttavia ipotizzare che nei casi di temperamento dominante depressivo

e ansioso, i sintomi della bipolarità possano essere associati più direttamente al cronotipo serotino [Chrobak et al., 2018].

Gli effetti della psicoeducazione nei pazienti affetti da BD sono stati approfonditi da uno studio, il quale non ha suggerito un'influenza significativa sui cambiamenti circadiani [Nurnberger et al., 2000].

Un solo importante e (per il momento) isolato studio ha indagato gli effetti della terapia con litio sui pattern circadiani nei pazienti affetti da BD caratterizzati da una maggiore attività serale e da un risveglio mattutino più tardivo [Benedetti et al., 2007]. Studi in vitro su fibroblasti di pazienti con BD hanno evidenziato una più debole amplificazione del ritmo circadiano da parte del litio e questo potrebbe essere correlato al signalling del calcio. Questo aspetto potrebbe influenzare l'efficacia terapeutica del litio [Benedetti et al., 2007].

Uno studio unico nel suo genere ha dimostrato che esiste un legame tra le alterazioni circadiane nella sindrome bipolare e il riscontro di anomalie strutturali nel cervello; queste alterazioni cerebrali si concentrano prevalentemente nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e nel giro sopramarginale [Dell'osso et al., 2015-Mason et al., 2014]. Le alterazioni a livello prefrontale sono associate ad un pattern maggiormente impulsivo e alla compromissione della memoria di lavoro. Questi risultati preliminari necessitano tuttavia di una ulteriore conferma [Dell'osso et al., 2015-Mason et al., 2014].

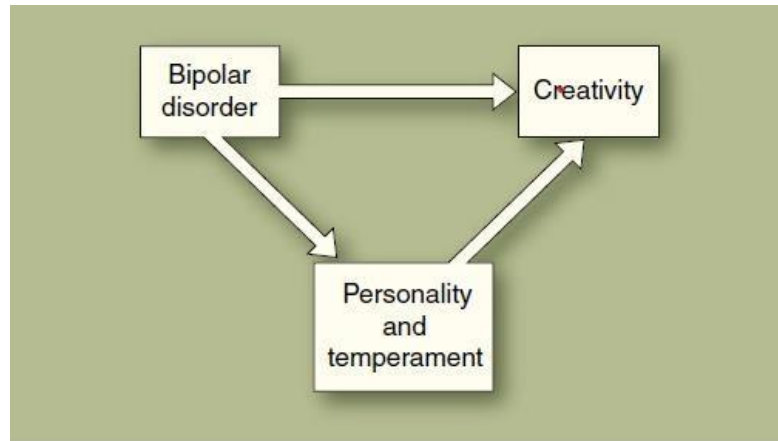
Le analisi presenti in letteratura sulla preferenza per il cronotipo e i tipi di BD appaiono scarse. Uno studio ha mostrato che il BD-II era maggiormente associato al cronotipo serotino. In una ricerca condotta nel 2015 da Abé et al., è emerso che alcune anomalie corticali, come una riduzione della superficie, del volume e dello spessore nelle regioni cerebrali frontali erano state evidenziate in entrambi i sottotipi di disturbo bipolare [Abé et al., 2015]. Tuttavia, il BD-I presentava anche nelle regioni temporali e prefrontali mediali un volume e uno spessore corticali eccessivamente ridotti. Le differenze riguardanti le manifestazioni cliniche e i pattern del ritmo circadiano tra BD-I e BD-II, potrebbero essere spiegate e comprese maggiormente mediante l'impiego di ulteriori studi neuroanatomici e fisiopatologici [Abé et al., 2015].

In conclusione, l'alterazione del ritmo circadiano e il cronotipo serotino sono comuni nel disturbo bipolare. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche prospettiche. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi su alcuni aspetti, come: terapia, esiti, alterazioni metaboliche, variabilità dei biomarcatori, valutazione dei bambini e anomalie strutturali del cervello [Melo et al., 2017]. Inoltre studi longitudinali che valutino quando e come cambiano le preferenze per i ritmi circadiani, e come questi cambiamenti siano correlati all'età della diagnosi e alla gravità dei sintomi potrebbero ampliare le conoscenze su questo argomento [Melo et al., 2017].

## **2.2 Relazione intercorrente tra Temperamento e BD**

### **Ruolo della creatività**

Già nell'antichità vi erano esempi di descrizioni di possibili relazioni tra creatività e malattia mentale [Jamison et al., 1993]. Più di recente alcune indagini hanno rivelato l'esistenza di associazioni particolarmente importanti tra disturbi dell'umore, in particolare il disturbo bipolare (BD), e la creatività [Jamison et al., 1993-Andreassen et al., 1987]. La creatività, appare varia e sfaccettata, e porta al coinvolgimento sia dell'affettività che dell'emotività, oltre al talento e ai fattori biologici, motivazionali, sociali e ambientali [Jamison et al., 1993-Runco, 2007- Mackinnon, 1962-Andreassen, 2005]. Tuttavia, il ruolo che queste componenti svolgono nel contesto della creatività sono ancora sconosciute. In particolare, recenti scoperte dimostrano l'esistenza di alcune caratteristiche di personalità e temperamento comuni tra pazienti con BD e individui altamente creativi [Nowakowska et al., 2005-Strong et al., 2007-Srivastava et al., 2010].



[Srivastava et Ketter, 2010]

In uno studio condotto da Vellante et al., sono stati somministrati tre differenti questionari ad un campione di 152 studenti frequentanti corsi inerenti alle professioni artistiche creative e ad un altro campione sempre di 152 studenti che però frequentavano corsi per professioni che richiedono l'applicazione di regole. I questionari in esame sono: il TEMPS-A (Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego - Autoquestionnaire), il General Health Questionnaire (GHQ) e il Creative Achievement Questionnaire (CAQ). Dai risultati emersi si conferma che esiste un forte legame tra la dimensione ciclotimica dello spettro bipolare e la creatività; questo legame è probabilmente il risultato di un maggiore coinvolgimento in attività piacevoli, anche di tipo creativo [Vellante et al., 2011-Akiskal et al., 2005a,b]. Tuttavia, se questo maggiore coinvolgimento in attività creative in persone che presentano un temperamento che rientra nello spettro bipolare, rappresenti un requisito per ottenere successo rimane ancora una questione sconosciuta e dibattuta. Una possibile variabile di mediazione che potrebbe essere alla base del successo tra gli artisti ciclotimici è rappresentata dai tratti ossessivo-compulsivi [Vellante et al., 2011-Akiskal et al., 2005a,b].

## **BMI, Temperamento e Disturbi dello spettro bipolare**

L'esistenza di un'associazione tra temperamento e BMI è stata riscontrata in diversi studi. Dal confronto eseguito tra pazienti con obesità ( $IMC < 40$ ) e con obesità severa ( $IMC > 40$ ), è emerso che i soggetti con obesità più grave presentano punteggi più elevati nelle



scale ipertimica e ciclotimica e punteggi più bassi nelle scale per la valutazione dell'ansia e della depressione (misurazioni ottenute mediante l'utilizzo della scala TEMPS-A) [Borkowska et al., 2015]. Un altro studio, ad opera di Hintsanen et al., svolto con lo scopo di valutare le relazioni sussistenti tra BMI e i tratti di personalità, eseguito con l'ausilio del Temperament and Character Inventory (test ideato per la valutazione della personalità nel contesto dell'obesità), ha dimostrato che un BMI più elevato era associato a una maggiore autotrascendenza tanto negli uomini che nelle donne [Hintsanen et al, 2012]. Recentemente si è evidenziato come i punteggi del temperamento ipertimico siano significativamente e positivamente associati con i punteggi di autotrascendenza in soggetti sani [Kobayashi et al., 2019]. A questo proposito, i soggetti dello studio di Hintsanen et al., che presentavano un elevato BMI e alti punteggi di autotrascendenza, presentavano una maggiore probabilità di avere un temperamento ipertimico. Inoltre la presenza di obesità nei pazienti con episodi depressivi maggiori può essere correlata alla bipolarità [Vannucchi et al., 2014]. Emerge perciò come la presenza di temperamenti ciclotimici e ipertimici presentino un'associazione rilevante a livelli elevati di BMI. D'altro canto, non è stata ancora raccolta una mole sufficiente di dati sulla relazione tra BMI e temperamento nel contesto del BD, facendo apparire necessari ulteriori studi per comprendere questo argomento in modo più approfondito [Hirakawa et al., 2021].

## **Temperamento e ideazione suicidaria**

Oltre al BMI, nell'ambito dei disturbi dell'umore, le dimensioni del temperamento e del carattere vanno ad influenzare anche quello che è il rischio di tentativi di suicidio in questi pazienti [Jylha et al., 2016]. Per approfondire questo ambito, dal momento che l'influenza delle caratteristiche temperamentali come fattore di rischio suicidario indipendente è stata solo parzialmente indagata è stato prodotto recentemente uno studio. Come riscontrato nei pochi studi precedenti [Janiri et al., 2018-Skala et al., 2012-Baldessarini et al., 2016] alcuni temperamenti affettivi, sono stati associati a ideazione suicidaria nel corso della vita in giovani pazienti con disturbi dell'umore; i temperamenti considerati sono: ciclotimico, irritabile e ipertimico. Tuttavia, dai risultati di questo recente studio [Janiri et al., 2021] si è rilevato che solo il temperamento ciclotimico permetteva una

discriminazione significativa tra pazienti sani e quelli che hanno avuto nella vita idee suicidarie. L'instabilità affettiva, che comprende l'aumento della reattività e della labilità dell'umore, si è dimostrata svolgere un ruolo importante nell'ideazione suicidaria [Marwaha et al., 2014-Law et al., 2015]. Di conseguenza, il temperamento ciclotimico, caratterizzato da improvvise mutazioni dell'umore, del comportamento e del pensiero, può rappresentare nei soggetti con disturbi dell'umore, un marker di vulnerabilità specifico per l'ideazione suicidaria [Akiskal et al., 2005b].

## **Temperamento e Stagionalità nel disturbo bipolare**

In uno studio sono stati arruolati 66 pazienti con BD-I, seguiti presso l'ambulatorio di Rasit Tahsin Mood Disorders Outpatient Unit di Bakırköy. I criteri di esclusione utilizzati erano: età superiore a 18 o inferiore a 65 anni, analfabetismo, diagnosi di disturbo da uso di alcol e sostanze, ritardo mentale, demenza e declino delle funzioni cognitive tali da compromettere la comprensione delle scale di autovalutazione [Altinbas et al., 2019]. Questo studio esplorativo è nato al fine di indagare l'eventuale esistenza di un'associazione tra i punteggi del temperamento affettivo e la stagionalità in pazienti bipolari. I risultati dimostrano come non sia emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti con e senza stagionalità in termini di sesso, età, livello di istruzione, età di insorgenza, episodio indice e durata della malattia [Altinbas et al., 2019]. Tuttavia, nei pazienti con caratteristiche di stagionalità i punteggi del temperamento depressivo e ansioso erano più elevati. I modelli di regressione hanno messo in luce che i punteggi totali dello SPAQ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire) vedevano un'associazione al temperamento ciclotimico, depressivo e ansioso [Altinbas et al., 2019]. Questa indagine pilota dimostra quindi che le caratteristiche temperamentali possono avere un certo valore nel discernere il legame tra stagionalità e BD. I risultati giustificano ulteriori indagini per comprendere la complessa interazione tra questi due parametri analizzati, che moderano collettivamente il decorso della malattia nel BD [Altinbas et al., 2019]. Diversi studi, che evidenziano l'importanza della stagionalità nel BD, mostrano un ritmo cronobiologico disturbato sia durante gli episodi acuti che nei periodi tra un episodio e un altro [Geoffroy et al., 2014]. Melrose nel 2015 e Pjrek et al., nel 2016 hanno

riscontrato che in circa un quinto dei pazienti affetti da BD sono stati evidenziati sintomi stagionali (sindromici e subsindromici) [Melrose 2015, Pjrek et al. 2016].

Numerosi studi che hanno analizzato l'andamento dei sintomi stagionali dimostrano che le ricadute maniacali sono molto più comuni in primavera e in estate, mentre i sintomi depressivi raggiungono un picco all'inizio dell'inverno. Anche in altre caratteristiche, come le funzioni cognitive, la psicosi, l'aggressività e la suicidalità nei pazienti bipolari sono state evidenziate significative variazioni stagionali [Geoffroy et al. 2014]. Nel complesso, le numerose evidenze emerse implicano che l'andamento stagionale può essere collegato a un decorso più grave della malattia, a una più precoce età d'esordio e a più episodi di alterazioni dell'umore tra i pazienti con BD [Geoffroy et al. 2014].

In un recente studio, è emerso che il temperamento affettivo e il cronotipo potrebbero presentare delle alterazioni genetiche comuni, in particolare l'attenzione a riguardo è stata incentrata su alcuni specifici polimorfismi di un gene coinvolto nel ritmo circadiano [Jankowski & Dmitrzak-Weglarz 2017]. Proprio a questo proposito, analizzando i risultati, si è ipotizzato che la stagionalità e il temperamento affettivo, che agiscono entrambi come fattori determinanti del decorso della malattia, fossero associati [Altinbas et al., 2019].

## **Relazione temperamento-alterazioni cerebrali**

Ad oggi, le alterazioni neurali correlate a specifici temperamenti nei soggetti giovani sono state oggetto di approfondimento di pochi studi. Ricerche precedenti hanno suggerito che il temperamento inibito può essere associato a un maggiore rischio di sviluppare disturbi d'ansia o dell'umore, compreso il disturbo bipolare, tuttavia è ancora sconosciuta la base neurobiologica che comporta questo aumento del rischio [Kim et al., 2017].

Kim et al., in uno studio, condotto con lo scopo di esaminare il temperamento in bambini sintomatici e asintomatici figli di genitori con disturbo bipolare e di verificare se il temperamento inibito fosse associato a volumi ippocampali aberranti rispetto ai giovani di controllo, trovarono evidenze tali da suggerire che il volume dell'ippocampo destro potesse essere associato a un temperamento inibito nei figli di genitori con BD [Kim et al., 2017].

In linea con questi risultati, anche uno studio precedente era giunto a dimostrare come ridotti volumi dell'ippocampo destro fossero un fattore di rischio premorbo per disturbi dell'umore [Chen et al. 2010; Serafini et al. 2014; Inal-Emiroglu et al. 2015]. Tra temperamento inibito e volume dell'ippocampo sussiste quindi una relazione inversa, che tuttavia non è specifica per giovani a rischio di disturbo bipolare. Infatti, volumi ippocampali più piccoli possono rappresentare un fattore di rischio premorbo anche per la depressione unipolare [Chen et al. 2010; Serafini et al. 2014; InalEmiroglu et al. 2015], per il disturbo da stress post-traumatico [Bremner 2001; Mueser et al. 2002] e per il disturbo di panico [Schwartz et al. 2015].

Nonostante delle limitazioni, lo studio condotto da Kim et al., suggerisce che i giovani a rischio di bipolarismo sono caratterizzati da particolari tratti temperamentali che sono presenti anche prima della comparsa dei veri e propri sintomi psichiatrici e che possono essere associati a variazioni precoci della morfologia e struttura dell'ippocampo [Kim et al., 2017]. Questa evidenza appare di estrema importanza nel contesto dell'identificazione precoce e dell'intervento preventivo nei giovani ad alto rischio. Nonostante ciò per indagare i meccanismi con cui i fattori di rischio legati al temperamento contribuiscano alla genesi del disturbo bipolare, sono necessari ulteriori studi più ampi e longitudinali [Kim et al., 2017]. Anche se l'associazione tra volume dell'ippocampo e temperamento inibito potrebbe, come detto, non essere esclusiva della BD, questo studio ha rivelato che il riscontro di caratteristiche chiave del temperamento (come il temperamento inibito), può aumentare la possibilità che un bambino possa sviluppare il BD. Questi risultati possono quindi essere utilizzati al fine di una precoce identificazione dei bambini ad alto rischio, garantendo loro l'esecuzione di interventi preventivi [Kim et al., 2017].

## **Temperamento nel contesto della diagnosi differenziale**

In uno studio sono stati inclusi 146 pazienti ricoverati con MDD e 128 pazienti con BD (tra cui 71 pazienti con BD-II e 57 pazienti con BD-I). I pazienti sono stati ricoverati presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Hokkaido University Hospital tra gennaio 2010 e dicembre 2017. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti alla compilazione della versione

breve del TEMPS-A (un questionario autosomministrato composto da 39 items), che misura cinque dimensioni del temperamento affettivo [Morishita et al., 2021].

Dalla valutazione di queste cinque dimensioni del temperamento, è emerso come nei pazienti con disturbo bipolare i punteggi del temperamento ipertimico, irritabile e ciclotimico siano risultati sostanzialmente più elevati rispetto a quelli riscontrati negli individui affetti da depressione maggiore (MDD) [Morishita et al., 2021]. Utilizzando un modello di regressione logistica multivariata, si sono identificati due fattori associati statisticamente alla diagnosi di BD: temperamento ansioso e temperamento ciclotimico [Morishita et al., 2021]. Questo studio tuttavia presenta diverse limitazioni: in primis, si tratta di uno studio trasversale e quindi alcuni soggetti inclusi nel gruppo MDD potrebbero presentare successivamente sintomi maniacali/ipomaniacali, ossia vi è la possibilità di una loro successiva conversione diagnostica in BD. In secondo luogo, a causa delle dimensioni relativamente ridotte del campione, non si è svolto un confronto tra i temperamenti affettivi dei pazienti con disturbo bipolare 1 e 2 [Morishita et al., 2021]. In conclusione, questo studio ha dimostrato che i temperamenti ciclotimico e ansioso nella versione breve del TEMPS-A possono essere utili per differenziare il BD dalla MDD, indipendentemente dalla gravità dei sintomi dei pazienti. I risultati indicano inoltre che la versione breve del TEMPS-A può svolgere un ruolo di supporto per una diagnosi differenziale precoce tra MDD e BD in contesti clinici reali. [Morishita et al., 2021].

Un ulteriore studio ad opera dagli stessi autori, condotto questa volta utilizzando la versione completa del TEMPS-A su un campione di 346 pazienti, ha permesso di considerare il temperamento ipertimico come elemento utile al fine di differenziare i pazienti con BD-I da quelli con BD-II [Morishita et al., 2020].

Per concludere, nella comprensione del disturbo bipolare, sarebbe utile aggiungere quello che è il concetto di temperamento, il quale può portare ad un risvolto positivo sia nell'ambito del trattamento che dell'esito dei pazienti [Koufaki et al., 2017].

## **2.3 Relazione intercorrente tra Disregolazione Emotiva e BD**

Nella psichiatria contemporanea si è passati a considerare il concetto della “disregolazione emotiva” da una visione dicotomica (in cui un individuo ha successo o non ha successo nell'inibire o controllare gli affetti, in particolare le emozioni negative) a un modello multidimensionale. Le dimensioni che costituiscono questo modello sono: la consapevolezza, la comprensione e l'accettazione delle emozioni, la capacità di impegnarsi in comportamenti orientati verso determinati obiettivi e di astenersi dall'azione impulsiva, nonché la percezione della propria capacità di adottare efficacemente strategie di regolazione delle emozioni quando si è messi alla prova da una situazione [Gratz et al., 2004]. Quando accade che uno di questi domini di autoregolazione è compromesso si verifica la disregolazione delle emozioni [Moccia et al., 2021].

Sempre più studi evidenziano l'importanza del ruolo che la disregolazione emotiva svolge sia nell'insorgenza che nel mantenimento dei disturbi dell'umore [Joormann et al., 2014-Fitzgerald et al., 2019-Moccia et al., 2021-Janiri et al., 2021]. Nonostante le alterazioni della regolazione emotiva (ER) rappresentino una caratteristica fondamentale, non vi sono numerosi studi approfonditi sulle anomalie della regolazione emotiva nel contesto del disturbo bipolare [Miola et al., 2022]. Proprio per colmare questa lacuna nella letteratura, Miola et al., in una recente meta-analisi hanno confrontato diversi studi che utilizzavano la Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) in pazienti affetti da BD, nei controlli sani (HC) ed in pazienti con disturbo borderline di personalità (BPD) [Miola et al., 2022]. I risultati hanno evidenziato che rispetto ai controlli sani (HC), gli individui affetti da bipolarismo (BD) hanno mostrato un punteggio totale DERS significativamente più alto così come punteggi più elevati nelle varie sottoscale (tra cui il comportamento orientato all'obiettivo, il controllo degli impulsi e la chiarezza emotiva) [Miola et al., 2022]. Rispetto al BPD, il BD ha presentato punteggi significativamente più bassi in tutte le sottoscale del DERS. Tale ricerca presenta tuttavia alcune limitazioni, la principale delle quali è rappresentata dal fatto che il numero ridotto di studi e il disegno trasversale limitano la generalizzabilità dei risultati [Miola et al., 2022]. I risultati emersi da questo studio suggeriscono che nel BD sono presenti alcune alterazioni di specifiche capacità

nell'ambito della regolazione emotiva (ER), tuttavia la loro entità è minore rispetto a quelle evidenziate nel contesto del disturbo borderline di personalità (BPD). In futuro, gli interventi terapeutici dovrebbero avvalersi di strategie volte ad indagare quest'ambito, che come detto appare ancora non sufficientemente studiato [Miola et al., 2022].

Uno studio condotto nel 2020 da Besenek, aveva come obiettivo quello di confrontare i profili psicologici (considerando il livello di gestione della rabbia, la capacità di far fronte allo stress e la difficoltà nella regolazione emotiva) dei bambini ad alto rischio (HR) di BD, con quelli dei controlli sani [Besenek, 2020]. Complessivamente sono stati valutati 60 bambini HR e 55 bambini appartenenti al gruppo di controllo, utilizzando la Trait Anger Scale (TAS), la Anger Expression Scale (AES), l'Inventory of Parent/Peer Attachment (IPPA), la Coping Style Scale (CSS) e la Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) [Besenek, 2020]. Gli individui HR hanno ottenuto punteggi più alti solo nella sfaccettatura "mancanza di consapevolezza emotiva" del DERS. Nelle sottoscale AXE/In e AXE/Con dell'AES, i punteggi più bassi degli individui HR, sono simili al modello comportamentale (di tipo A), comprendente aggressività e impulsività. Punteggi più alti di "impotente" e più bassi di "sottomesso" e "ottimista"(nella scala CSS) possono riflettere alterazioni dei meccanismi emotivi che possono determinare un aumentato rischio di sviluppare futuri episodi depressivi [Besenek, 2020]. Un punteggio più basso nella "comunicazione" (scala IPPA) può indicare un disturbo della funzione esecutiva del linguaggio. Anche in questo studio tuttavia sono presenti alcune limitazioni, che riguardano il fatto che le scale utilizzate possono essere suscettibili di caratteristiche personali soggettive. Inoltre, il disegno trasversale dello studio potrebbe aver considerato solo una parte dei processi di sviluppo in rapida evoluzione. Nonostante i risultati ottenuti, per spiegare questi aspetti appare evidente la necessità di ulteriori studi [Besenek, 2020].

La ricerca attuale riguardante la regolazione dell'aspetto emozionale nel BD, si concentra principalmente sulla misura in cui i pazienti controllano le loro emozioni, mediante l'utilizzo di diverse strategie cognitive. Un numero minore di studi ha indagato se i pazienti con BD possano presentare delle difficoltà nella regolazione di altre dimensioni dell'emozione, aventi uno scopo funzionale (questi pazienti sono quindi più suscettibili al cambiamento) [Van Rhee et al., 2015]. Per colmare questa lacuna nella ricerca, Van Rhee et al, nel 2015 hanno condotto uno studio utilizzando una misura multidimensionale della regolazione delle emozioni, al fine di caratterizzare il profilo

della regolazione emotiva nel BD ed esaminarne l'utilità nel predire la propensione alla mania e alla depressione. Sono stati reclutati 50 pazienti con BD e 52 controlli sani, che hanno svolto la Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) e il General Behaviour Inventory (GBI) [Van Rheenen et al., 2015]. I risultati hanno indicato che i pazienti presentavano delle difficoltà nella regolazione delle emozioni in una serie di dimensioni. Le difficoltà di controllo degli impulsi predicevano in modo più moderato la propensione all'ipomania nei pazienti con BD; al contrario lo scarso accesso alle strategie di regolazione dell'umore prediceva la propensione alla depressione [Van Rheenen et al., 2015]. Questi risultati pur rappresentando un passo importante nella direzione volta allo sviluppo di nuove strategie di trattamento riguardanti la regolazione delle emozioni e il miglioramento della sintomatologia del BD, appaiono ancora insufficienti e sono necessarie maggiori ricerche per esplorare ulteriormente queste possibilità [Van Rheenen et al., 2015]. Inoltre è stato anche dimostrato che la scala DERS è sensibile ai cambiamenti nel tempo, quindi può rappresentare una misura di outcome di valore clinico con cui andare a valutare i progressi del trattamento nel BD [Gratz e Gunderson, 2006-Gratz e Tull, 2010].

La regolazione delle emozioni (ER) interviene nel modificare l'aspetto e l'intensità delle emozioni stesse grazie all'utilizzo di strategie comportamentali e cognitive. La capacità della memoria di lavoro (WMC) svolge un ruolo importante nel processo della regolazione emotiva, in particolare attraverso la sua influenza sull'efficienza delle strategie di ER [Oh DH et al., 2019]. Date tali premesse uno studio del 2019 condotto da Oh DH et al., ha indagato le interazioni tra la WMC e tre strategie di ER, ovvero: rivalutazione cognitiva, soppressione espressiva e ruminazione. Questa indagine è stata condotta su un campione di 43 pazienti eutimici con disturbo bipolare I e 48 soggetti sani di controllo [Oh DH et al., 2019]. Tale studio ha visto l'applicazione delle versioni coreane dell'Operation Span Task, dell'Emotion Regulation Questionnaire, del Ruminative Response Scale e del Difficulties in Emotion Regulation Scale. Dai risultati è emerso che la WMC ha modulato l'efficacia della rivalutazione cognitiva nei controlli sani con WMC elevata, ma non nei pazienti con disturbo bipolare [Oh DH et al., 2019]. In entrambi i gruppi non vi è stata nessuna evidenza di interazione significativa tra WMC e soppressione espressiva o ruminazione. Dai risultati conseguiti in questo studio, si può suggerire che la memoria di lavoro non funziona efficacemente nel processo di



rivalutazione (appraisal: ossia il modo in cui un individuo valuta una situazione o un evento in virtù del grado di rilevanza e pertinenza per gli interessi dello stesso individuo) nell'ambito della regolazione delle emozioni (ER) nei pazienti con disturbo bipolare [Oh DH et al., 2019]. Questo può indicare che la regolazione top-down delle emozioni è compromessa in tale disturbo. In questi pazienti gli interventi cognitivi volti a migliorare l'ER potrebbero risultare inefficaci. Nonostante le conclusioni a cui si è giunti, alcuni fattori come le dimensioni ridotte del campione, l'uso di parole neutre per valutare l'emozione negativa, l'uso di questionari autosomministrati e il cut-off relativamente alto per la definizione degli stati eutimici rappresentano delle limitazioni importanti che richiedono lo svolgimento di ulteriori studi da eseguire su un campione di dimensioni maggiori [Oh DH et al., 2019].

Linke JO et al., in un recente studio pubblicato nel 2020 hanno eseguito delle indagini per chiarire se la presenza di microstrutture aberranti della materia bianca (WM) nel corpo calloso e nelle vie fronto-limbiche, presenti in individui bipolari (BD) e in individui presentanti un rischio familiare di BD, potessero costituire dei marcatori di tratto o di stato; inoltre si è ipotizzato che tali anomalie siano correlate a difficoltà nel contesto della regolazione delle emozioni [Linke JO et al., 2020]. Al fine di determinare se le alterazioni della WM potessero rappresentare un marker di tratto o di malattia, è stato prelevato un campione composto da giovani a rischio di BD (36 parenti di primo grado, REL), giovani con BD (36) e volontari sani (36, HV). I confronti tra questi individui appartenenti al campione sono stati eseguiti utilizzando l'imaging del tensore di diffusione (strumento di risonanza magnetica che permette di ottenere anche immagini tridimensionali) [Linke JO et al., 2020]. Dai risultati ottenuti si è evidenziato che gli individui con BD e REL non differivano tra loro nella microstruttura della WM e, rispetto agli HV, mostravano aberrazioni simili nella corona radiata superiore (SCR)/tratto corticospinale (CST) e nel corpo del corpo calloso. La microstruttura WM del corpo calloso anteriore ha mostrato una riduzione dell'incremento legato all'età nei soggetti con BD rispetto a REL e HV [Linke JO et al., 2020]. Inoltre, i soggetti con BD e REL hanno evidenziato una maggiore difficoltà nella regolazione delle emozioni, associata alla microstruttura della radiazione talamica anteriore. I risultati dimostrano che le aberrazioni nella microstruttura del CST e del corpo calloso (strutture entrambe correlate alle funzioni cognitive e all'elaborazione delle emozioni) sono presenti non solo nei giovani con BD, ma anche nei parenti di

individui con BD, suggerendo in questo modo che potrebbero rappresentare un marcatore di tratto della BD; invece le alterazioni in altri tratti della WM sembrano essere un marcatore dello stato di malattia. Si capisce dunque l'importanza che riveste la microstruttura della WM nell'ambito della difficoltà nella regolazione delle emozioni, una caratteristica fondamentale del BD [Linke JO et al., 2020].

Oltre agli studi citati, la disregolazione emotiva, intesa come l'incapacità di regolare le emozioni e le risposte comportamentali, rappresenta come accennato precedentemente nel contesto del temperamento, un importante fattore di rischio per il suicidio. Janiri et al., hanno direzionato il loro studio proprio in questo ambito, indagando come la disregolazione delle emozioni possa essere un fattore indipendente per una maggiore vulnerabilità all'ideazione suicidaria nel corso della vita in adolescenti e giovani adulti con disturbi dell'umore in fase eutimica o "asintomatica" [Janiri et al., 2021]. Il campione in questo studio è composto da 50 giovani pazienti (tra i 14 e i 25 anni) con disturbi bipolari o depressivi del DSM-5 e da 82 controlli sani appaiati per età, sesso, livello di istruzione e abitudine al fumo. La disregolazione emotiva e il temperamento sono stati valutati rispettivamente mediante l'ausilio del Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) e del Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A-39) [Janiri et al., 2021]. Dai risultati è emerso che nel gruppo dei pazienti, ben 24 (ovvero il 48%) hanno riportato un'ideazione suicidaria nel corso della vita (LSI). I pazienti con LSI hanno ottenuto punteggi più alti nella disregolazione emotiva e nei temperamenti ciclotimico, irritabile e ipertimico rispetto ai controlli sani [Janiri et al., 2021]. Analizzando dunque i risultati ottenuti, si evidenzia come le caratteristiche temperamentali, in particolare il temperamento ciclotimico, e la disregolazione emotiva possano rappresentare fattori indipendenti che conferiscono una maggiore vulnerabilità all'ideazione suicidaria nel corso della vita nei giovani adulti che presentano disturbi dell'umore. [Janiri et al., 2021]. Per confermare questa associazione, sono tuttavia necessari studi longitudinali per stabilire relazioni di causa-effetto [Janiri et al., 2021].

Confrontando inoltre i pazienti con e senza un'anamnesi positiva all'ideazione suicidaria nel corso della vita, i giovani con una diagnosi di disturbo dell'umore e anamnesi suicidaria positiva hanno riferito un maggior uso di litio e di farmaci antipsicotici, tassi più elevati di anamnesi familiare di disturbi psichiatrici e di psicoterapia, nonché una

maggior disregolazione delle emozioni e un temperamento ciclotimico [Janiri et al., 2021].

Altri lavori svolti allo scopo di esaminare il ruolo che la disregolazione delle emozioni presenta nel suicidio, hanno osservato che gli individui che si percepiscono come incapaci di esercitare strategie efficaci di regolazione delle emozioni quando si trovano sottoposti ad un forte stato di angoscia, sono a maggior rischio di ideazione suicidaria [Rajappa et al., 2012-, Miranda et al., 2013].

Secondo le teorie della fuga dal suicidio elaborate da R.F. Baumeister (famoso socio-psicologo americano), gli individui se sopraffatti da emozioni forti e insopportabili che impediscono loro l'attuazione di qualsiasi strategia di regolazione adattiva, desiderano morire. La presenza dunque di questo stato emotivo che appare insopportabile ed incontrollabile, porta i pazienti a pensare al suicidio come a un modo efficace per sottrarsi a questi sentimenti [Baumeister, 1990].

Al di fuori dall'importanza del ruolo che la disregolazione emotiva riveste nel contesto suicidario, un recentissimo studio condotto da Moccia et al., presentava lo scopo di valutare la relazione che i sintomi depressivi presentavano con l'anedonia e la disregolazione emotiva nella fase iniziale dell'epidemia di COVID-19 nella popolazione generale italiana. Il risultato dello studio ha evidenziato come la disregolazione emotiva rappresentasse assieme all'anedonia un potenziale predittore della gravità della depressione [Moccia et al., 2021].



### **3. Scopo dello studio**

Lo scopo del presente studio è quello di effettuare una stima della prevalenza del rischio di bipolarismo nella popolazione generale e di misurarne il grado di associazione con la presenza di uno specifico cronotipo, di particolari patterns temperamentali e di eventuali alterazioni della regolazione emotiva, indagati mediante le scale validate rMEQ, TEMPS-M e DERS rispettivamente.

#### **3.1 Endpoint Primario**

L'obiettivo primario che questo studio si propone è quello di rilevare la prevalenza di diatesi bipolare sotto soglia nella popolazione generale. Il criterio utilizzato per questo scopo è la contemporanea positività sia a MDQ che ad HCL-32-R2 (R2: seconda revisione).

#### **3.2 Endpoints Secondari**

Secondariamente, si sono considerati i seguenti obiettivi:

- Analizzare la prevalenza dei cronotipi nella popolazione generale.
- Indagare per quali cronotipi è presente un valore di MDQ positivo, ovvero andare a valutare per quali cronotipi vi è un'associazione con il BD sotto soglia.
- Indagare se nei 3 cronotipi considerati esiste una differenza statisticamente significativa nelle scale valutanti la disregolazione emotiva e il temperamento.
- Valutare mediante l'ausilio della Regressione logistica multivariata se esistono delle associazioni in termini di fattori protettivi e fattori di rischio nella popolazione generale con BD sotto soglia.



## **4. Materiali e metodi**

### **4.1 Disegno dello Studio**

Si tratta di uno studio trasversale di tipo osservazionale, multicentrico con somministrazione di un questionario anonimo. A supporto di questo studio, un'importante meta-analisi condotta nel 2019 da Wang et al., nella quale sono stati inclusi gli studi che utilizzavano l'HCL-32 e l'MDQ contemporaneamente, ha evidenziato come sia l'HCL-32 che l'MDQ abbiano proprietà psicometriche accettabili per identificare il BD e sembrano essere utili strumenti di screening per il BD [Wang et al.,2019].

Il presente studio coinvolgerà il personale dell'Esercito Italiano impegnato nella campagna vaccinale presso il DMML (Dipartimento Militare di Medicina Legale) di Padova e nelle altre attività ambulatoriali proprie del DMML. Il personale dell'Esercito individuato provvederà a fornire agli utenti il link per accedere al questionario anonimo. L'utente prima di accedere al questionario dovrà leggere una brochure informativa ed eventualmente accettare di partecipare allo studio. Il questionario sarà inoltre divulgato mediante l'utilizzo di alcune piattaforme social (Telegram, Instagram, Facebook).

### **4.2 Strumenti Utilizzati**

Gli strumenti che verranno utilizzati nel contesto del presente studio sono di seguito elencati:

- Una brochure informativa con riportato il link per accedere al questionario.
- Una scheda informativa presente nel link di accesso. Solo accettando di partecipare si potrà accedere alla scheda dei dati socio-demografici ed anamnestici ed ai questionari r-MEQ, TEMPS-M e DERS.
- rMEQ (reduced Morningness-Eveningness Questionnaire): si tratta della versione ridotta della MEQ (Morningness-Eveningness Questionnaire) [Adan and Almirall, 1991- Horne and Ostberg, 1976]. E' composta da 5 items con risposta semplice "si" / "no", volti a misurare il cronotipo dell'individuo. Il questionario presenta uno score compreso in un range tra 5 e 25; un punteggio superiore a 18 identifica il cronotipo "mattiniero", mentre un punteggio inferiore a 11 va ad

identificare un cronotipo “serotino” [Tonetti and Natale, 2019]. E’ stata validata in lingua italiana con un Cronbach’s alpha (questo è un indicatore statistico utilizzato nei test psicometrici per verificarne l’attendibilità) di 0.71 [Natale et al., 2006], ed è stata recentemente utilizzata in alcuni studi sugli effetti psicologici della pandemia [Bazzani et al., 2022, 2021].

- Brief-TEMPS-M: è una scala utilizzata per la valutazione del temperamento affettivo. E’ composta da 35 items ai quali l’utente deve rispondere con una scala Likert selezionando un valore tra 1, corrispondente a “per nulla” e 5, corrispondente a “moltissimo”. I valori di 5 sottoscale permettono di determinare 5 sottotipi temperamentali: ansioso, ciclotimico, irritabile, depressivo, ipertimico. Questa scala è stata recentemente validata in Italiano [Fico et al., 2020].
- DERS (Difficulties in Emotion Regulation Scale): Il Difficulties in Emotion Regulation Strategies [Gratz and Roemer, 2004] è un questionario self-report che misura le difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni di natura negativa e permette di ottenere delle misurazioni riguardo la presenza di potenziali difficoltà nelle seguenti dimensioni: (a) la consapevolezza e la comprensione delle emozioni, (b) l’accettazione delle emozioni, (c) l’abilità di controllare le condotte impulsive e di comportarsi in accordo con i propri obiettivi e (d) la capacità di utilizzare strategie flessibili di regolazione emotiva appropriate al contesto ed alle richieste situazionali [Sighinolfi et al., 2010]. E’ composta da 36 items a risposta multipla, che misurano caratteristici pattern individuali di regolazione delle emozioni e a cui l’utente deve attribuire un punteggio da 1 a 5: 1 = Quasi mai (0-10%), 2 = a volte (11-35 %), 3 = circa la metà delle volte (36-65 %), 4 = molte volte (66-90 %), 5 = quasi sempre. I 36 items possono essere suddivisi in 6 sotto-scale che indagano ognuna un differente aspetto della disregolazione emotiva e nello specifico “Nonacceptance of emotional responses” (non accettazione delle risposte emotive), “Difficulty engaging in goal-directed behaviour” (difficoltà nell’adottare comportamenti orientati verso un obiettivo), “Impulse control difficulties” (difficoltà nel controllo degli impulsi), “Lack of emotional awareness” (mancanza di consapevolezza emotiva), Limited access to emotion regulation strategies” (accesso limitato alle strategie di regolazione emotiva), “Lack of emotional clarity” (mancanza di



chiarezza emotiva). Il questionario ha evidenziato una buona consistenza interna ( $\alpha = 0,93$ ), una variabilità delle correlazioni item-totale compresa tra  $r = 0,16$  a  $r = 0,69$  e un'adeguata affidabilità delle sottoscale con una  $\alpha > 0,80$  per ciascuna di esse. E' stata tradotta e validata in Italiano [Sighinolfi et al., 2010].

- MDQ (Mood Disorder Questionnaire): è un questionario autosomministrato derivato dai criteri del DSM- IV e dall'esperienza clinica che valuta la macro-area dell'umore, con particolare attenzione alla presenza nel corso della vita di episodi maniacali o ipomaniacali, ed alle dimensioni dell'irritabilità, dei livelli di energia, socievolezza, sonno, libido, attenzione. E' composto da 15 domande che esaminano la presenza di un episodio ipomaniacale attuale o pregresso. Il primo gruppo di 13 domande indaga i sintomi di ipomania, la 14° domanda chiede se almeno due sintomi sono comparsi nello stesso periodo e la 15° domanda chiede se tali sintomi hanno causato conseguenze funzionali. Affinché il test risulti positivo almeno 7 delle domande del primo gruppo devono avere risposta positiva ed essere positive la 14° e la 15° domanda. E' stato validato in lingua italiana [Hardoy et al., 2005] e largamente utilizzato in studi di screening per il disturbo bipolare, sia in popolazioni cliniche che nella popolazione generale [Carta et al., 2015; Carta and Angst, 2016; Carvalho et al., 2015].

In origine, l'MDQ segnalava l'identificazione di un potenziale caso quando un individuo manifestava contemporaneamente almeno 7 dei 13 sintomi e una compromissione moderata o grave [Hirschfeld al., 2003,b]. Successivamente, grazie al contributo di alcuni studi si è evidenziato che il MDQ può presentare una maggiore efficacia adottando differenti criteri di classificazione. Un metodo alternativo, denominato algoritmo di Ginevra [Weber et al., 2005], sostiene che l'inclusione tra i criteri di una compromissione lieve migliori l'individuazione del disturbo bipolare II. Diversi studi hanno poi riscontrato una maggiore sensibilità quando la lista di controllo dei 13 sintomi viene considerata da sola, senza che sia richiesta la simultaneità dei sintomi [Poon et al., 2012; Twiss et al., 2008; Yang et al., 2014]. L'affidabilità interna è pari a 79% [Yang et al., 2011a].

- HCL-32-R2 (Hypomania Check List-32 second revision): si tratta della seconda revisione della HCL-32 originale e consta di 34 items con risposta "sì" / "no"; è stata largamente utilizzata a livello internazionale per lo screening del disturbo

bipolare [Wang et al., 2019] e validata in lingua italiana [Fornaro et al., 2015]. Gli individui a cui viene sottoposto devono rispondere a domande a scelta forzata (come detto sono domande a risposta: sì o no), riguardanti emozioni, pensieri e comportamenti, andando a definire la loro durata e l'impatto che essi presentano sulla vita familiare, sociale e lavorativa [Yang et al., 2011b]. In letteratura sono stati adottati diversi cut-off per determinare la positività, nella validazione italiana il limite per la positività è stato determinato con uno score complessivo di 14 [Fornaro et al., 2015].

Studi recenti hanno evidenziato che sia MDQ che HCL-32 sono strumenti psicometrici affidabili ed efficaci nello screening del BD [Wang et al., 2019], mentre una recente metanalisi ha evidenziato una leggera superiorità dell'HCL-32 nell'identificare BD di tipo II [Carvalho et al., 2015].

- Alcune piattaforme social come Telegram, Instagram e Facebook.
- La brochure informativa permetterà l'accesso ai questionari sopra elencati tramite il seguente QR code:



Oppure in alternativa mediante il seguente link:

<https://forms.gle/BS7amJvRRrOW2zV16>

In alternativa alla forma online, prioritaria in considerazione dell'attuale situazione pandemica, è stata prevista una forma cartacea del questionario per l'utenza con difficoltà ad usufruire della tecnologia.

### **4.3 Numero di Pazienti e Durata dello studio**

Il numero di pazienti atteso all'inizio dello studio era di 1000 soggetti. Lo studio si è concluso con un campione composto da 2031 soggetti. La durata dello studio interessa

un arco temporale di circa 4 mesi suddiviso in circa 14 settimane per la raccolta dati ed altre due settimane per l'analisi e l'elaborazione dei risultati.

#### **4.4 Popolazione, criteri di inclusione e di esclusione**

La popolazione è composta da utenti afferenti al punto vaccinale del DMML di Padova o ad altre attività ambulatoriali o a supporto della popolazione generale svolte da personale sanitario del DMML. Considerata la forma online del questionario, agli utenti è consentita la possibilità di condividerlo con i propri contatti.

**Criteri di inclusione:** Pazienti > 18 anni; Buona conoscenza della lingua italiana.

**Criteri di esclusione dallo studio:** Pazienti < 18 anni; Scarsa conoscenza della lingua italiana; Disturbi psichiatrici maggiori o disabilità intellettiva grave che compromettano la capacità decisionale e di fornire un valido consenso allo studio.

#### **4.5 Considerazioni sulla dimensione campionaria**

La stima della dimensione campionaria è stata effettuata usando Raosoft (<http://www.raosoft.com/samplesize.html>). Il numero minimo di soggetti necessario per questo studio è di 664 considerando il 5% di margine di errore, un livello di confidenza del 99%, una distribuzione delle risposte del 50% e la popolazione di 4.879.133 abitanti residenti in Veneto al 1 gennaio 2020 secondo ISTAT. Considerando un tasso di risposte non valide di circa il 25%, Stimiamo di dover reclutare 830 persone.

#### **4.6 Analisi Statistica**

L'analisi statistica verrà effettuata mediante il software dedicato STATA Ver. 14.2. Per quanto concerne la statistica descrittiva, i dati verranno riassunti mediante i seguenti strumenti:

1) Per le variabili quantitative binarie (ad esempio il sesso): frequenze; frequenze per cut-off; proporzioni; percentuali; calcolo di deviazione standard e probabilità P di una

variabile binaria; calcolo della stima della probabilità e intervallo di confidenza secondo la distribuzione binomiale; tabelle di contingenza;

2) Per le variabili quantitative continue (ad esempio età, scoring MDQ): media, mediana, range, varianza, deviazione standard, percentili e quartili;

3) Per le variabili quantitative ordinabili: mediana e moda;

4) Per le variabili quantitative non ordinabili: moda.

Al fine di permettere una maggiore fruibilità dei dati, e per proseguire nell'analisi inferenziale, le variabili continue saranno dicotomizzate rispetto al valore della loro mediana. Lo score del test rMEQ verrà dicotomizzato al valore soglia di 11 per il cronotipo serotino; per ciascuna sottoscala del test Brief-TEMPS-M verrà creata una nuova variabile, dicotomizzata al valore soglia specifico per la presenza del temperamento esplorato; lo score DERS sarà dicotomizzato al valore cut-off di disregolazione emotiva clinicamente rilevante di 80. Il test MDQ sarà dicotomizzato per score positivo/negativo in base alla presenza/assenza dei criteri riportati nella sezione dedicata. Lo score del test HCL-32 sarà dicotomizzato per il valore soglia per presenza di sintomatologia ipomaniacale di 14. Attraverso un modello di regressione logistica semplice verrà esplorata l'associazione tra la presenza di rischio di bipolarismo (variabile dipendente individuata dal test MDQ) e cronotipo serotino, presenza di uno specifico temperamento, presenza di disregolazione emotiva (variabili indipendenti individuate dai test rMEQ, Brief-TEMPS-M e DERS, rispettivamente). Si tenterà di costruire un modello di regressione logistica multivariata a partire dalle covariate che dalle analisi univariabili avranno ottenuto un valore di significatività statistica sufficiente costituito da un p value  $\leq 0,25$  [Hosmer and Lemshow, 2000]. Verranno presi in esame i possibili confondenti, e studiati gli effetti di interazione tra le variabili. Nel modello di regressione logistica multivariata finale verrà considerato un livello di significatività statistica rappresentato da  $p < 0,05$ . Il suddetto procedimento verrà ripetuto anche per studiare l'associazione tra rischio di bipolarismo (variabile dipendente) e principali fattori clinici e socio-demografici esplorati.

## **5. Risultati**

### **5.1 Caratteristiche socio-demografiche e inerenti lo stile di vita del campione**

Lo studio si è concluso con un campione composto da 2031 soggetti. La popolazione come detto è composta da utenti afferenti al punto vaccinale del DMML di Padova o ad altre attività ambulatoriali o a supporto della popolazione generale svolte da personale sanitario del DMML. Agli utenti è permessa la possibilità di condivisione nella cerchia dei propri contatti, data la forma online del questionario.

Analizzando i risultati emerge che gli individui di sesso femminile che hanno completato il questionario sono 1347 (66.32%), mentre gli individui di sesso maschile sono 666 (32.79%). Sono 18 (0.89%) gli individui di sesso non specificato.

Le persone di nazionalità italiana sono 1976 (97.29%), i cittadini stranieri appartenenti all'UE sono 21 (1.03%), i cittadini stranieri non appartenenti all'UE sono 25 (1.23%) mentre coloro che non hanno risposto sono 9 (0.44%).

Coloro che sono residenti in Veneto sono 588 (28.95%) mentre coloro che risiedono al di fuori di tale regione sono 1437 (70.75%); 6 (0.30%) non hanno risposto.

Il numero di coloro che vive in città è di 1126 (55.47%), coloro che vivono in un piccolo paese sono 740 (36.45%), coloro che vivono in montagna sono 46 (2.27%) mentre coloro che vivono in campagna sono 110 (5.42%). In 8 (0.39%) persone non hanno risposto alla domanda.

Ben 1314 (64.70%) persone hanno risposto al questionario mediante piattaforme come Telegram, Whatsapp, Reddit, Facebook, Instagram e Survey circle, 152 (7.48%) persone hanno risposto recandosi al punto vaccinale DMML Padova, ad un altro punto vaccinale in Veneto o al Punto tamponi, infine 565 (27.82%) persone hanno risposto mediante modalità differenti dalle precedenti.

I soggetti con meno di 35 anni sono 1460 (71.89%), al contrario quelli con più di 35 anni sono 571 (28.11%).

Gli individui sottopeso sono risultati essere 444 (21.94%), quelli normopeso-sovrappeso 1430 (70.65%) mentre gli individui obesi 150 (7.41%).

Per quanto inerente lo stato civile, i soggetti celibi o nubili sono 1564 (77.01%), quelli sposati sono 390 (19.20%), quelli divorziati sono 44 (2.17%), quelli separati sono 22 (1.08%), infine i vedovi sono 11 (0.54%).

Il numero di persone che risulta vivere con il proprio partner/coniuge è 329 (16.25%), mentre il numero di coloro che vive con il proprio partner/ coniuge e i figli è 277 (13.68%). Coloro che vivono con la propria famiglia di origine sono 937 (46.27%), quelli che vivono da soli sono 288 (14.22%), infine la voce “altro” identifica un pool di 194 (9.58%) persone.

Dai risultati si mette in luce che 1621 (79.81%) persone non hanno figli, 177 (8.71%) persone hanno un figlio e 233 (11.47%) persone hanno più di un figlio.

Dai risultati emerge che 207 (10.19%) persone possiedono una formazione post-laurea, 390 (19.20%) sono in possesso di una laurea magistrale, 409 (20.14%) di una laurea triennale, 73 (3.59%) hanno un titolo di scuola media inferiore e 952 (46.87%) persone hanno un titolo di scuola media superiore.

Il numero di individui senza occupazione è 112 (5.51%), coloro che hanno un impiego sono 966 (47.56%), i pensionati sono risultati essere 53 (2.61%) mentre gli studenti sono 900 (44.31%).

Per quanto inerente le categorie lavorative, 20 (0.98%) sono risultati NA, 364 (17.92%) sono impegnati nell'ambito sanitario (medico, infermiere, ecc), 119 (5.86%) sono gli individui appartenenti alla categoria dei “docenti”, 70 (3.45%) appartengono alle forze armate/ forze dell'ordine, 861 (42.39%) sono studenti mentre sono 597 (29.39%) coloro che non appartengono a nessuna di queste categorie lavorative.

Nell'ambito religioso sono 1060 (52.19%) le persone di fede cristiana, 9 (0.44%) le persone di fede musulmana, 49 (2.41%) sono gli appartenenti ad un'altra confessione religiosa, 905 (44.56%) sono gli individui non aventi una confessione religiosa e 8 (0.39%) appartengono alla categoria NA.

In coloro che si sentono appartenere ad una confessione religiosa, 846 (41.65%) non sono praticanti, 344 (16.94%) sono praticanti e 841 (41.41%) sono coloro che non hanno risposto.

Gli individui che negli ultimi 12 mesi hanno dichiarato di assumere regolarmente farmaci per l'insonnia o un'altra terapia psicofarmacologica sono 163 (8.03 %), coloro che hanno ammesso di aver assunto tali farmaci per brevi periodi sono 246 (12.11%) mentre in 1617 (79.62%) hanno dichiarato di non farne uso. Infine sono 5 (0.25%) coloro che non hanno risposto.

Negli ultimi 12 mesi 434 (21.37%) persone hanno dichiarato di essersi sottoposte a psicoterapia, 196 (9.65%) persone hanno invece cercato una qualche altra forma di supporto psicologico, 1399 (68.88%) persone non si sono sottoposte a nessuna psicoterapia e 2 (0.10%) persone non hanno risposto.

Sono 193 (9.50%) le persone che hanno dichiarato di essere a conoscenza che qualcuno dei propri familiari soffre di disturbo bipolare, 1833 (90.25%) persone hanno dichiarato che nessuno dei propri familiari soffre di disturbo bipolare, 5 (0.25%) non rispondono al quesito.

Gli individui che dormono dalle 5 alle 7 ore al giorno sono 1142 (56.23%), coloro che dormono meno di 5 ore sono 99 (4.87%) mentre quelli che dormono più di 7 ore al giorno sono risultati essere 787 (38.75%); 3 (0.15%) persone non hanno dato alcuna risposta.

Il numero di coloro che giudica ottima la qualità del proprio sonno è 199 (9.80%), 742 (36.53%) persone giudicano la qualità del proprio sonno buona, 674 (33.19%) la ritiene soddisfacente mentre in 376 (18.51%) non sono soddisfatti di come dormono; 40 (1.97%) si sono astenuti dal rispondere.

Sono 638 (31.41%) coloro che hanno ammesso di non svolgere attività fisica settimanale, 555 (27.33%) sono le persone che eseguono fino a 2 ore di attività fisica a settimana, 557 (27.42%) svolgono un'attività fisica settimanale che va dalle 2 alle 5 ore, 222 (10.93%) fanno tra le 5 e le 10 ore di attività fisica mentre 57 (2.81%) persone praticano attività fisica per più di 10 ore in una settimana. Sono 2 (0.10%) i soggetti che non hanno risposto.

In 1177 (57.95%) hanno dichiarato di consumare al massimo una lattina di birra/un bicchiere di vino o un bicchierino di superalcolico al giorno, in 99 (4.87%) hanno

dichiarato di consumare in media due bicchieri di birra/vino o due bicchierini di superalcolici al giorno mentre sono 27 (1.33%) coloro che consumano in media più di 2 bicchieri di birra/vino o due bicchierini di superalcolici al giorno. Gli astemi sono 704 (34.66%) e gli astenuti sono 24 (1.18%).

Le persone non fumatrici sono 1511 (74.40%), quelle che fumano meno di 5 sigarette al giorno sono 192 (9.45%), quelle che fumano tra le 5 e le 10 sigarette al giorno sono 141 (6.94%), quelle che ne fumano tra le 10 e le 20 sono 117 (5.76%) mentre le persone che fumano più di 20 sigarette al giorno sono 25 (1.23%). In 45 (2.22%) non hanno risposto.

Gli individui che hanno dichiarato di far uso di sostanze stupefacenti circa una volta a settimana sono 28 (1.38%), quelli che ne fanno uso mediamente per più di una volta a settimana sono 45 (2.22%) mentre coloro che ne fanno uso in media una volta al mese sono 69 (3.40%). Sono 1888 (92.96%) le persone che non fanno uso di tali sostanze e 1 (0.05%) persona non ha risposto alla domanda.

Sono 1924 (94.73%) le persone che si sono sottoposte alla vaccinazione per il Covid-19, 5 (0.25%) le persone non vaccinate ma che hanno in programma di farlo, 18 (0.89%) quelle che non intendono vaccinarsi per paura degli effetti collaterali, 9 (0.44%) quelle che non intendono farlo perché non credono nell'efficacia di questo vaccino, 53 (2.61%) quelle che non intendono farlo perché non credono nell'efficacia dei vaccini in generale, 7 (0.34%) quelle che per problemi di salute non possono sottoporsi alla vaccinazione e infine sono 15 (0.74%) le persone che non possono sottoporsi al ciclo vaccinale perché hanno contratto recentemente il Covid.

*1. Tabella riguardante le caratteristiche socio-demografiche del campione*

<b>Caratteristiche socio-demografiche</b>	<b>Frequenza (N)</b>	<b>Percentuale (%)</b>
<b>Sesso</b>		
Femmine	1347	66.32
Maschi	666	32.79
Non specificato	18	0.89
<b>Cittadinanza</b>		
Cittadino italiano	1976	97.29
Cittadino straniero (UE)	21	1.03
Cittadino straniero (non UE)	25	1.23



No risposte	9	0.44
<b>Residenza</b>		
Veneto	588	28.95
Altro	1437	70.75
Senza risposta	6	0.30
<b>Luogo di Abitazione</b>		
Città	1126	55.47
Piccolo paese	740	36.45
Montagna	46	2.27
Campagna	110	5.42
Senza risposta	8	0.39
<b>Modalità di risposta</b>		
Punti vaccinali e punti tampone	152	7.48
Telegram, Instagram, Whatsapp, Facebook	1314	64.70
Altro	565	27.82
<b>Fascia di età</b>		
<35 anni	1460	71.89
>35 anni	571	28.11
<b>BMI score</b>		
Sottopeso	444	21.94
Normopeso-sovrappeso	1430	70.65
Obesi	150	7.41
<b>Stato Civile</b>		
Celibe/Nubile	1564	77.01
Coniugato/a	390	19.20
Divorziato/a	44	2.17
Separato/a	22	1.08
Vedovo/a	11	0.54
<b>Persona con cui si vive</b>		
Con il proprio partner/coniuge	329	16.25
Con il proprio partner/coniuge e figli	277	13.68
Con la famiglia di origine	937	46.27
Da solo	288	14.22
Altro	194	9.58
<b>Figli score</b>		

No	1621	79.81
Un figlio	177	8.71
Più di un figlio	233	11.47
<b>Titolo di studio</b>		
Formazione post-laurea	207	10.19
Laurea magistrale	390	19.20
Laurea triennale	409	20.14
Medie inferiori	73	3.59
Medie superiori	952	46.87
<b>Status lavorativo</b>		
Inoccupato	112	5.51
Occupato	966	47.56
Pensionato	53	2.61
Studente	900	44.31
<b>Categoria lavorativa</b>		
NA	20	0.98
Ambito sanitario	364	17.92
Docente	119	5.86
Forze armate/ dell'ordine/sicurezza	70	3.45
Studente	861	42.39
Nessuna delle precedenti	597	29.39
<b>Credenza religiosa</b>		
NA	8	0.39
Cristiano	1060	52.19
Musulmano	9	0.44
Senza confessione religiosa	905	44.56
Altra confessione religiosa	49	2.41
<b>Se appartenente ad una confessione religiosa, ti definiresti</b>		
Non praticante	846	41.65
Praticante	344	16.94
Senza risposta	841	41.41
<b>Disturbo bipolare in famiglia</b>		
No	1833	90.25
Sì	193	9.50
Senza risposta	5	0.25

2.

2. Tabella riguardante le abitudini di vita del campione

<b>Caratteristiche delle abitudini di vita</b>	<b>Frequenza (N)</b>	<b>Percentuale (%)</b>
<b>Assunzione di farmaci per l'insonnia/altra terapia psicofarmacologica negli ultimi 12 mesi</b>		
No	1617	79.62
Senza risposta	5	0.25
Si, assunzione regolare	163	8.03
Si assunzione per un breve periodo	246	12.11
<b>Utilizzo di psicoterapia negli ultimi 12 mesi</b>		
No	1399	68.88
No, ma ricerca di altre forme di supporto psicologico	196	9.65
Senza risposta	2	0.10
Sì	434	21.37
<b>Ore di sonno giornaliera</b>		
Meno di 5	99	4.87
Da 5 a 7	1142	56.23
Più di 7	787	38.75
Senza risposta	3	0.15
<b>Qualità del sonno</b>		
Insoddisfacente	376	18.51
Soddisfacente	674	33.19
Buona	742	36.53
Ottima	199	9.80
Senza risposta	40	1.97
<b>Ore di attività fisica settimanali</b>		
No attività fisica	638	31.41
Fino a 2	555	27.33

Tra 2 e 5	557	27.42
Tra 5 e 10	222	10.93
>10	57	2.81
Senza risposta	2	0.10
<b>Consumo di alcolici</b>		
Astemio	704	34.66
Max una lattina di birra/bicchieri di vino o bicchierino di superalcolico	1177	57.95
In media 2 bicchieri di birra/vino o 2 bicchierini di superalcolico	99	4.87
In media più di 2 bicchieri di birra/vino o 2 bicchierini di superalcolico	27	1.33
Senza risposta	24	1.18
<b>Consumo di sigarette</b>		
Non fumatori	1511	74.40
Meno di 5 sigarette al giorno	192	9.45
Tra le 5 e le 10 sigarette al giorno	141	6.94
Tra le 10 e le 20 sigarette al giorno	117	5.76
Più di 20 sigarette al giorno	25	1.23
Senza risposta	45	2.22
<b>Consumo di sostanze stupefacenti</b>		
No	1888	92.96
Una volta a settimana	28	1.38
In media più di una volta a settimana	45	2.22
Una volta al mese	69	3.40
Senza risposta	1	0.05
<b>Vaccinazione Covid-19</b>		
Sì	1924	94.73

Non ancora ma in futuro sì	5	0.25
No, per paura degli effetti collaterali	18	0.89
No, perché il vaccino non è efficace	9	0.44
No, perché tutti i vaccini non sono efficaci	53	2.61
No, per problemi di salute	7	0.34
No, perché appena contratto il Covid-19	15	0.74

## 5.2 Prevalenza del BD sotto soglia nella popolazione generale

Le persone positive ad entrambe le scale HCL+MDQ sono 265 (13.05%) quelle negative sono 1766 (86.95%), gli individui che risultano avere una positività all'MDQ sono 298 (14.67%), infine coloro che risultano positivi ad HCL sono 1301 (64.06%).

3. Tabella riguardante la prevalenza del BD sotto soglia

Scale di valutazione	Frequenza (N)	Percentuale (%)
<b>Positività a MDQ+HCL</b>		
Sì	265	13.05
No	1766	86.95
<b>Positività a MDQ</b>		
Sì	298	14.67
No	1733	85.33
<b>Positività a HCL</b>		
Sì	1301	64.06
No	730	35.94

### 5.3 Prevalenza dei tre cronotipi nella popolazione generale

Per quanto riguarda il cronotipo, 95 (4.68%) persone presentano un cronotipo MT (Morning-type), 1491 (73.41%) persone presentano un cronotipo NT (Neither-type) e 445 (21.91%) persone presentano un cronotipo ET (Evening-type).

4. Tabella riguardante la prevalenza dei cronotipi nella popolazione generale

<b>Cronotipo</b>	<b>Frequenza (N)</b>	<b>Percentuale (%)</b>
Morning-Type (MT)	95	4.68
Neither-Type (NT)	1491	73.41
Evening-Type (ET)	445	21.91

*Legenda: MT= Morning-type; NT= Neither-type; ET= Evening-type;*

### 5.4 Prevalenza del BD sotto soglia nei cronotipi

Dai risultati ottenuti con ANOVA emerge una differenza statisticamente significativa nelle medie dei valori della scala HCL. Il gruppo ET presenta valori di HCL più alti rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) sia al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Il gruppo NT presenta un valore di HCL significativamente più elevato rispetto al gruppo MT ( $p = 0.045$ ).

Utilizzando ANOVA, si nota che vi è una differenza statisticamente significativa nelle medie dei valori di MDQ. In particolare il gruppo ET presenta valori di MDQ significativamente più elevati rispetto al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) e al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Al contrario tra il gruppo MT e il gruppo NT non è stata riscontrata alcuna differenza significativa ( $p = 0.252$ ).

5. Tabella HCL, MDQ

	<b>MT</b>	<b>NT</b>	<b>ET</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>HCL mean, SD</b>	13.11 (6.54)	14.65 (6.03)	16.94 (5.71)	30.69	0.00001
<b>MDQ mean, SD</b>	5.64 (3.74)	6.30 (3.62)	7.65 (3.48)	27.62	0.00001

*Legenda: MT= Morning-type; NT= Neither-type; ET= Evening-type; F=Anova; P=Significatività statistica <0.050.*

## **5.5 Associazione della disregolazione emotiva e dei temperamenti nei cronotipi**

Dai risultati ottenuti con ANOVA emerge che vi è una differenza tra i tre cronotipi nelle medie della scala DERS, e tale differenza appare statisticamente significativa. In particolare da alcune analisi più approfondite emerge che il gruppo ET presenta valori significativamente più alti rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT contrariamente non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa ( $p = 1.00$ ).

Mediante l'utilizzo di ANOVA emerge che è presente una differenza statisticamente significativa confrontando la sotto-scala DERS della "non accettazione delle risposte emotive" nelle medie dei tre cronotipi considerati. Il gruppo ET evidenzia valori più elevati rispetto ai gruppi MT ( $p < 0.0001$ ) e NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT invece non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa ( $p = 0.196$ ).

Utilizzando ANOVA e indagando la sotto-scala DERS della "difficoltà nell'adottare comportamenti diretti verso un obiettivo", si evidenzia come vi siano delle differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi. Il gruppo ET presenta valori significativamente più alti rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT, non è emersa alcuna differenza degna di rilevanza statistica ( $p = 0.925$ ).

Dai risultati ottenuti utilizzando ANOVA emerge che nelle medie dei tre cronotipi considerati vi è una differenza statisticamente significativa indagando la sotto-scala DERS della "difficoltà nel controllo degli impulsi". In particolare da alcune analisi più approfondite emerge che il gruppo ET presenta valori più alti rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). D'altro canto tra il gruppo NT e il gruppo MT non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa ( $p = 1.000$ ).

Utilizzando ANOVA e indagando la sotto-scala DERS della "mancanza di consapevolezza emotiva", si evidenzia come vi siano nelle medie dei tre cronotipi delle differenze statisticamente significative. Il gruppo ET presenta valori significativamente più alti rispetto al gruppo NT ( $p = 0.043$ ), tuttavia non vi è alcuna significatività nella

differenza dei valori se confrontati con il gruppo MT ( $p=1.000$ ). Nemmeno tra i gruppi MT e NT sono emerse differenze significative dei valori ( $p=0.433$ ).

Indagando la sotto-scala DERS del “limitato accesso alle strategie di regolazione emotiva” mediante ANOVA, si riscontrano differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi. Il gruppo ET presenta valori più elevati rispetto sia al gruppo MT ( $p<0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p<0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT, non è emersa alcuna differenza degna di rilevanza statistica ( $p=0.483$ ).

Mediante l'utilizzo di ANOVA e indagando la sotto-scala DERS della “mancanza di chiarezza emotiva” si riscontrano differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi. Il gruppo ET presenta valori più alti rispetto sia al gruppo MT ( $p<0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p<0.0001$ ). Il gruppo NT inoltre presenta valori significativamente più alti rispetto al gruppo MT ( $p=0.028$ ).

#### 6. Tabella DERS

	MT	NT	ET	F	P
<b>DERSTOT mean, SD</b>	82.62 (24.67)	85.12 (24.24)	101.75(25.99)	80.96	0.00001
<b>Non accettazione mean , SD</b>	12.48 (6.11)	13.71 (6.14)	16.44 (6.94)	35.74	0.00001
<b>Difficoltà nei comportamenti diretti verso un obiettivo mean, SD</b>	13.71 (5.09)	14.23 (4.83)	17.05 (4.91)	60.35	0.00001
<b>Difficoltà nel controllo degli impulsi mean, SD</b>	11.86 (5.10)	11.74 (4.75)	14.53 (5.94)	52.81	0.0001



<b>Mancanza di consapevolezza emotiva mean, SD</b>	16.39 (5.45)	15.58 (5.14)	16.27 (5.46)	3.70	0.0249
<b>Strategie di regolazione mean, SD</b>	16.88 (6.85)	17.98 (7.25)	22.89 (7.99)	79.60	0.0001
<b>Mancanza di chiarezza emotiva mean, SD</b>	11.29 (4.43)	11.87 (4.45)	14.55 (4.91)	62.44	0.0001

*Legenda: MT= Morning-type; NT= Neither-type; ET= Evening-type;*

Analizzando, con l'ausilio di ANOVA il sottotipo temperamentale "depressivo", si possono riscontrare delle differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi presi in considerazione. Il gruppo ET presenta valori più elevati rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). A sua volta il gruppo NT presenta dei valori significativamente maggiori rispetto al gruppo MT ( $p = 0.028$ ).

Utilizzando ANOVA per indagare il sottotipo temperamentale "ciclotimico", si evidenziano delle differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi presi in esame. Il gruppo ET presenta valori più elevati rispetto al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) e al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Inoltre anche il gruppo NT presenta dei valori significativamente maggiori rispetto al gruppo MT ( $p = 0.030$ ).

Indagando il sottotipo "ipertimico" del temperamento mediante ANOVA, sono emerse differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi. Il gruppo ET presenta valori più bassi rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.027$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT, non è emersa alcuna differenza degna di rilevanza statistica ( $p = 1.000$ ).

Andando ad indagare il sottotipo temperamentale “irritabile” mediante ANOVA, sono emerse nelle medie dei tre cronotipi, differenze statisticamente significative. Il gruppo ET presenta valori significativamente più elevati rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT, non è emersa alcuna differenza statistica degna di importanza ( $p = 0.206$ ).

Considerando il sottotipo “ansioso” del temperamento e andando ad analizzarlo utilizzando ANOVA, si evidenziano delle differenze statisticamente significative nelle medie dei tre cronotipi indagati. Il gruppo ET presenta valori decisamente più elevati rispetto sia al gruppo MT ( $p < 0.0001$ ) che al gruppo NT ( $p < 0.0001$ ). Tra il gruppo NT e il gruppo MT, non si evidenzia nessuna differenza statistica degna di rilevanza ( $p = 0.054$ ).

7. *Tabella TEMPS*

	<b>MT</b>	<b>NT</b>	<b>ET</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Depressivo mean, SD</b>	17.94 (6.41)	19.72 (6.54)	22.90 (6.30)	47.87	0.0001
<b>Ciclotimico mean, SD</b>	15.23 (6.98)	17.12 (6.92)	21.91 (7.05)	89.81	0.0001
<b>Ipertimico mean, SD</b>	21.54 (5.26)	21.33 (5.30)	19.97 (5.37)	11.69	0.0001
<b>Irritabile mean, SD</b>	13.38 (4.83)	14.46 (5.40)	17.23 (6.48)	45.70	0.0001
<b>Ansioso mean, SD</b>	15.47 (7.19)	17.13 (6.45)	20.38 (7.12)	47.05	0.0001

*Legenda: MT= Morning-type; NT= Neither-type; ET= Evening-type;*

## 5.6 Fattori protettivi e di rischio nella popolazione generale con BD sotto soglia

Utilizzando un altro strumento per l'analisi statistica chiamato Regressione logistica multivariata, è emerso come esistano alcuni fattori definiti protettivi, ovvero in presenza dei quali l'individuo presenta una minore probabilità di risultare positivo al BD. Questi fattori protettivi sono risultati essere: il cronotipo NT (OR: 0.70), avere un'età superiore ai 35 anni (OR: 0.58), avere una laurea come titolo di studio (OR: 0.51), non avere una diagnosi di disturbo psichiatrico maggiore (OR: 0.57) e avere una buona-ottima qualità del sonno (OR: 0.55). L'unico fattore di rischio emerso da quest'analisi è l'essere fumatori (OR: 1.59).

8. Tabella -Regressione Logistica Multivariata

HCL+MDQ	Odds ratio	Std. Err.	z	P>  z	[95%Conf. Interval.]	
<b>Cronotipo NT</b>	0.70	0.10	-2.41	0.016	0.53	0.94
<b>Fascia di età &gt; 35 anni</b>	0.58	0.11	-2.27	0.023	0.49	0.95
<b>Titolo di studio Laurea</b>	0.51	0.07	-4.66	0.0001	0.38	0.68
<b>No diagnosi di D. P. Maggiore</b>	0.57	0.15	-2.19	0.029	0.35	0.94
<b>Qualità del sonno Buono-Ottimo</b>	0.55	0.08	-4.11	0.0001	0.41	0.73
<b>Consumo di sigarette</b>	1.59	0.24	3.13	0.002	1.19	2.12

*NT= Neither-type; P=Significatività statistica <0.050.*



## 6. Discussione

Per rispondere all'endpoint primario che questo studio si era prefissato, sono state svolte alcune analisi che hanno permesso di determinare e quantificare la prevalenza del BD sotto soglia; dai risultati emerge infatti che gli individui risultati positivi sia all'HCL che all'MDQ sono 265, ovvero il 13.05% del campione. Oltre allo scopo primario, sono state ottenute delle risposte per i vari endpoints secondari. Indagando la prevalenza dei cronotipi all'interno della popolazione, abbiamo ottenuto una ripartizione del nostro campione in 3 cronotipi, presentanti sostanziali differenze in termini di frequenza: il cronotipo Morning-type (MT) si presenta con una frequenza di 95 (corrispondente al 4.68% del campione), il cronotipo Neither-type (NT) si presenta con una frequenza di 1491 (rappresenta il 73.41% del campione), infine il cronotipo Evening-type (ET) si presenta con una frequenza di 445 (corrispondente al 21.91% del campione). Andando poi a valutare all'interno dei tre cronotipi indagati se vi fosse o meno una correlazione con l'MDQ, è emerso che il cronotipo serotino (ET) presenta valori significativamente più alti, determinando così un sostanziale aumento del rischio di bipolarismo. Si è successivamente indagato se esistessero, all'interno dei cronotipi presi in esame, delle differenze statisticamente significative per quanto concerne la Disregolazione Emotiva e il Temperamento, ottenendo valori totali della DERS più alti nei cronotipi serotini. In particolare in 5 delle 6 sottoscale (non accettazione delle risposte emotive, difficoltà nell'adottare comportamenti diretti verso un obiettivo, difficoltà nel controllo degli impulsi, limitato accesso alle strategie di regolazione emotiva, mancanza di chiarezza emotiva) gli individui appartenenti al gruppo ET presentano valori significativamente più elevati rispetto agli altri cronotipi, al contrario nella sottoscala "mancanza di consapevolezza emotiva" i valori del gruppo ET risultano maggiori solo rispetto al gruppo Neither-type (NT). Tornando poi al Temperamento, in questo contesto gli individui aventi cronotipo serotino hanno ottenuto punteggi più alti in 4 dei 5 parametri temperamentali, ossia nei temperamenti: depressivo, ciclotimico, irritabile e ansioso. L'unico risultato inferiore nel gruppo di individui aventi cronotipo serotino è quello ipertimico. Infine per rispondere all'ultimo endpoint prefissato, utilizzando la Regressione logistica multivariata, si è visto che il cronotipo NT, l'aver un'età superiore ai 35 anni, l'aver una laurea come titolo di studio, il non avere una diagnosi di disturbo

psichiatrico maggiore e avere una buona-ottima qualità del sonno, rappresentano fattori protettivi in termini di insorgenza del BD. L'unico fattore di rischio emerso da quest'analisi è l'essere soggetti fumatori.

Analizzando l'endpoint primario che questo studio si era prefissato, non emergono in letteratura per quanto di nostra conoscenza, ulteriori studi che abbiano utilizzato la doppia positività a MDQ e HCL-32-R2 come criterio per determinare il valore della prevalenza del BD. Sono numerosi invece i lavori che hanno determinato questo parametro mediante l'utilizzo di tali scale prese singolarmente. Nello studio condotto nel 2003 da Hirschfeld e collaboratori, è emerso che il tasso complessivo di screening positivo per i disturbi bipolari I e II, in un campione molto grande (composto da 85.358 soggetti) rappresentante la popolazione generale, era del 3,4% e una volta aggiustato per il bias di non risposta, il tasso è salito al 3,7%. Tale studio è stato condotto mediante l'ausilio del Mood Disorder Questionnaire (MDQ) [Hirschfeld et al., 2003]. Contrariamente al valore riscontrato in questa indagine, nel nostro studio è emerso un valore più alto di individui positivi all'MDQ, corrispondente come inserito nei risultati a 298 persone sulle 2031 che compongono il nostro campione, ossia ad una percentuale del 14,67%. La discrepanza tra i valori potrebbe essere attribuita alla numerosità campionaria molto più ampia nello studio di Hirschfeld. Anche nello studio di Kim et al., è stata indagata la prevalenza del BD sotto soglia nella popolazione. In questo studio è stato utilizzato un campione di 3013 adulti appartenenti alla popolazione sudcoreana, che ha completato interviste frontali utilizzando le versioni coreane della Composite International Diagnostic Interview 2.1 e del Mood Disorder Questionnaire (K-CIDI e K-MDQ). Dai risultati si è riscontrato che la prevalenza di BD nell'arco della vita negli adulti sudcoreani si attesta al 4,3% [Kim et al., 2016], valore che anche in questo caso è decisamente inferiore a quello emerso nel nostro lavoro. Un altro studio trasversale, svolto su un campione di 3015 adulti, con lo scopo di indagare la prevalenza nel corso della vita dei disturbi bipolari nelle zone Sud dell'Australia, ha rilevato una prevalenza del 2,5%. Anche per questa indagine è stato utilizzato l'MDQ [Fisher et al., 2007]. Carta et al., nel 2011, hanno condotto un'indagine che presentava come uno degli obiettivi quello di indagare alcune condizioni sotto soglia; questo studio è stato svolto su un campione comprendente 4999 persone provenienti da 6 regioni italiane, e ha portato ad individuare la prevalenza della depressione sotto soglia, la quale è emersa essere del 5,0%; la prevalenza invece nell'arco della vita di episodi di

mania e ipomania nella depressione sotto soglia è del 7,3%. Per valutare i disturbi dello spettro bipolare è stato utilizzato l'MDQ. In un altro recente studio condotto nel 2015 da Carta et al., si è evidenziato come nella popolazione generale, la presenza di condizioni subcliniche di BD, identificate con l'utilizzo di MDQ sopra soglia, siano correlate con una peggiore qualità della vita, e costituiscano una importante questione per la salute della comunità [Carta et al., 2015]. Questo risultato coerentemente con quanto emerso nel nostro studio, avvalorava l'ipotesi che il riscontro di una positività al test MDQ identifichi una condizione di interesse clinico e di salute pubblica. Uno studio condotto da Meyer et al., nel 2017, con l'obiettivo di verificare se la HCL-32 potesse essere utilizzata per lo screening nella popolazione generale, ha incluso i residenti di età compresa tra i 35 e i 66 anni selezionati a caso in un'area urbana. Il numero di coloro che hanno completato l'HCL-32 è risultato essere di 1712 soggetti. Il risultato è stato che a 40 individui (corrispondente al 2,3% del campione) è stato diagnosticato il BD [Meyer et al., 2017]. Come detto, nel presente studio per identificare gli individui con disturbo bipolare sotto soglia nella popolazione generale è stata utilizzata la positività sia all'HCL che a MDQ. L'utilizzo di questi strumenti trova riscontro in letteratura in numerosi studi. In particolare una meta-analisi condotta da Wang e collaboratori nel 2019, ha confrontato le proprietà psicometriche dell'HCL-32 e dell'MDQ nell'identificazione del BD. In questa ricerca sono stati inclusi solo gli studi che utilizzavano l'HCL-32 e l'MDQ. Utilizzando i cutoff definiti dagli studi, le sensibilità sono risultate essere dell'82% e dell'80% mentre le specificità del 57% e del 70% rispettivamente per l'HCL-32 e l'MDQ. Questo ha permesso di concludere che sia l'HCL-32 che l'MDQ hanno proprietà psicometriche accettabili per identificare il BD e sembrano essere utili strumenti di screening [Wang et al., 2019].

Un recentissimo studio condotto da Konuk e collaboratori nel 2022, svolto sulla popolazione generale turca e avente l'obiettivo di valutare la prevalenza del BD utilizzando MDQ, ha ottenuto un valore significativamente più elevato rispetto agli studi precedentemente citati. In questo studio trasversale, il campione (432 individui) è stato selezionato in modo casuale e come detto sottoposto al questionario. La prevalenza di positività a MDQ è risultata essere del 7,6% [Konuk et al., 2022]. Questo valore appare quanto mai interessante, in quanto oltre a discostarsi significativamente dai valori di prevalenza emersi negli altri studi presenti in letteratura e citati precedentemente, si

avvicina ai risultati da noi ottenuti. Una possibile spiegazione di questo dato potrebbe essere imputata alla pandemia di Covid-19, la quale ha segnato l'avvento di questo particolare momento storico, che potrebbe aver inciso come fattore stressante nelle abitudini e più in generale nella quotidianità della popolazione generale. L'insieme di questi fattori potrebbe quindi essere stato un elemento che ha inciso nella compilazione del questionario.

Rivolgendo ora l'attenzione a quelli che sono gli endpoints secondari di questo studio, si sono viste in precedenza secondo quanto emerso dai risultati, le singole prevalenze dei tre cronotipi all'interno della popolazione. In uno studio condotto nel 2012 da Adan et al., si riscontra che circa il 40% degli adulti rientra in uno dei due cronotipi estremi (ovvero MT e ET), mentre la maggior parte delle persone, ossia il rimanente 60% si colloca nel gruppo costituito dal cronotipo indifferente (NT) [Adan et al.,2012]. Questa affermazione è in linea con quanto evidenziato dalle nostre analisi. Infatti nel nostro studio la porzione di campione che costituisce il cronotipo NT presenta una frequenza di 1491 individui, corrispondente al 73.41% del campione. I gruppi più estremi MT e ET, rappresentano complessivamente il 26.59%. Un'altra indagine svolta da Raof et al., tra il 1° Gennaio e il 31 Marzo 2013, è stata condotta con lo scopo di valutare la distribuzione dei cronotipi in un campione di studenti di medicina iracheni (appartenenti all'Hawler Medical University College of Medicine di Erbil City). Si tratta di uno studio descrittivo trasversale. A un totale di 580 studenti è stata somministrata la versione ridotta del questionario Morningness-Eveningness Questionnaire (rMEQ). Dai risultati è emerso che il 24,3% dei soggetti era MT, il 52,6% era NT e il 23,1% apparteneva al cronotipo ET [Raof et al., 2014]. Questi dati si prestano ad essere parzialmente in contrasto con quanto da noi evidenziato; infatti se i valori risultano simili per quanto concerne il gruppo di individui aventi cronotipo serotino, si notano invece sostanziali differenze nei valori rappresentanti gli altri due cronotipi. La differenza riscontrata potrebbe essere dovuta sia alla ristretta fascia di età considerata (individui universitari), sia al campione abbondantemente più ristretto del nostro. In un altro studio (condotto su un campione di 759 soggetti), svolto in Arabia Saudita con lo scopo di valutare la distribuzione dei cronotipi nella popolazione saudita di età universitaria, si sono riscontrati risultati simili allo studio di Raof et al., sopra descritto. Il valore percentuale riscontrato negli individui appartenenti al cronotipo mattutino è 18,2%, quello riscontrato negli individui



appartenenti al cronotipo intermedio è 54,9%, mentre quello riscontrato negli individui appartenenti al cronotipo serotino risulta del 26.9% [BaHammam et al., 2011]. Anche in questo studio è stato utilizzato una versione abbreviata convalidata del questionario morningness-eveningness (rMEQ). Questi valori differenti rispetto ai nostri potrebbero essere dovuti, più che a un campione marcatamente ridotto, a un reclutamento di soggetti di età universitaria. Un altro studio del 2007, indagante anch'esso la distribuzione dei cronotipi all'interno di una popolazione (giudicata in base all'MSF [MSF; il punto a metà strada tra l'inizio e la fine del sonno], principalmente valutato in Germania, Svizzera, Paesi Bassi e Austria), ha evidenziato una suddivisione quasi normale dei cronotipi, con una leggera sovrarappresentazione di quelli più tardivi [Roenneberg et al., 2007]. In questa ricerca è stato utilizzato il Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ), e questo spiegherebbe la discordanza dei risultati ottenuti.

In generale, come per la prevalenza del BD sopra riportata, anche i risultati di questo secondo endpoint potrebbero aver subito l'influenza dell'attuale pandemia. Come riportato da Genta e collaboratori in uno studio del 2021, gli studenti delle scuole superiori, durante la pandemia Covid-19, hanno mediamente ritardato l'ora di andare a letto e di svegliarsi e hanno spostato il cronotipo verso la sera [Genta et al., 2021]. Un altro studio ha definito l'insieme dei disturbi del sonno emersi durante la pandemia con il termine COVID-somnia [İnönü Köseoğlu ET AL., 2021]. Questi studi stanno a confermare quindi come non si possa escludere la possibilità che la pandemia abbia influito nella distribuzione dei cronotipi.

Nello studio del 2018 condotto da Chrobak et al., è emerso come il cronotipo mattutino (MT) sia correlato a una minore bipolarità misurata con MDQ e con HCL-32 e a punteggi più bassi dei temperamenti depressivo, ciclotimico, irritabile e ansioso del TEMPS-A. Da questo studio si evidenzia come non sia presente alcuna associazione significativa tra morningness (MT) e tratti ipertimici [Chrobak et al., 2018]. I nostri risultati, ottenuti utilizzando ANOVA nei tre differenti cronotipi confermano, sia per MDQ che per HCL, quanto riscontrato nello studio di Chrobak, ovvero che gli individui con MT presentano un minor rischio di bipolarismo. Inoltre, all'interno del cronotipo mattutino, trova riscontro anche la presenza di punteggi più bassi nel contesto dei temperamenti depressivo, ciclotimico, irritabile e ansioso; nonostante ciò dai nostri risultati emerge che gli individui MT presentano valori più elevati rispetto agli individui ET nel temperamento

ipertimico. Così come il nostro studio anche quello di Chrobak et al., ha aggiunto un'ulteriore evidenza di come la sera sia associata ad un maggior rischio di bipolarismo.

In una meta-analisi condotta da Au and Reece nel 2017, si è dimostrato che il cronotipo di un individuo è correlato alla sintomatologia depressiva, con un orientamento serale significativamente associato a sintomi più gravi e a una maggiore probabilità di un disturbo dell'umore [Au and Reece, 2017]. Questo conferma quanto emerso nel nostro studio, nel quale considerando il cronotipo serotino (ET), questo presenta valori di temperamento depressivo significativamente più elevati rispetto agli altri cronotipi; inoltre la media dei valori di MDQ negli individui aventi cronotipo serotino, presenta un valore superiore al 7, considerato dalla maggior parte degli studi presenti in letteratura come valore soglia per il test (in particolare il valore riscontrato è di 7.64), confermando quindi l'ipotesi di un aumentato rischio di bipolarismo in tali soggetti. Lo studio svolto ad opera di Jeong Jeong et al., nel 2015, si proponeva di indagare la relazione tra cronotipi e fluttuazione dell'umore nella popolazione generale. Sono stati inclusi 302 partecipanti, che non hanno avuto esperienze di episodi di disturbi maggiori dell'umore. Le fluttuazioni dell'umore sono state misurate utilizzando il Mood Disorder Questionnaire (MDQ) e la Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS). Sono stati confrontati i punteggi medi ottenuti dai tre gruppi di cronotipi su MDQ e sulla BSDS. [Jeong Jeong et al.,2015]. Diversamente da quanto da noi riscontrato non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle risposte positive al MDQ per i tre gruppi di cronotipi. Tuttavia, è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi nei punteggi totali della BSDS. Il gruppo ET ha ottenuto punteggi BSDS significativamente più alti rispetto al gruppo MT e al NT. [Jeong Jeong et al.,2015]. I presenti risultati rappresentano un'ulteriore evidenza di come la sera possa essere maggiormente correlata alla fluttuazione dell'umore rispetto alla mattina. La sera rappresenta quindi un importante fattore legato alla bipolarità. Numerosi altri studi presenti in letteratura confermano ulteriormente che i pazienti bipolari presentano maggiori probabilità di appartenere al gruppo di individui con cronotipo serotino (ET) [Melo et al., 2017-Fares et al., 2015-Wood et al., 2009-Giglio et al., 2010].

Indagando ora il ruolo della Disregolazione emotiva, vi sono numerosi lavori precedenti che suggeriscono come la sera sia associata a una compromissione dell'elaborazione e della regolazione delle emozioni [Berdynaj et al, 2016; Horne et al., 2017]. In particolare

in uno studio condotto da Watts and Norbury nel 2017 è stato messo in luce come gli individui aventi cronotipo mattutino tendevano ad essere più anziani e a riportare una minore sintomatologia depressiva oltre a tratti nevrotici più bassi. Il cronotipo è stato determinato utilizzando, il Reduced Morningness-Eveningness Questionnaire (rMEQ). I risultati ottenuti da Watts and Norbury dimostrano che nei cronotipi serotini è presente una compromissione della regolazione delle emozioni che può conferire un rischio di depressione futura. In particolare, è emerso che l'appartenenza al cronotipo mattutino è associata alla rivalutazione cognitiva, ampiamente teorizzata come protettiva contro la psicopatologia, mentre l'appartenenza al gruppo di soggetti aventi cronotipo serotino è associata alla soppressione espressiva, sostenuta come fattore di rischio per la depressione [Watts and Norbury, 2017]. Quanto evidenziato da questo studio trova conferma nei nostri risultati, nei quali mediante l'utilizzo di ANOVA, è emerso come negli individui ET siano presenti valori totali della DERS significativamente più elevati. I risultati riguardanti la presenza di eventuali differenze significative nella regolazione delle emozioni all'interno dei cronotipi considerati messi in luce dalla nostra ricerca, trovano un ulteriore appoggio nello studio di Antùnez et al., del 2020, comprendente 2283 partecipanti (833 donne), di età compresa tra i 18 e i 60 anni, sottoposti al questionario rMEQ e all'Emotion Regulation Questionnaire. In questo studio è emerso che gli individui aventi cronotipo mattutino, hanno ottenuto punteggi inferiori a quelli aventi cronotipo serotino nelle credenze metacognitive generali, nelle credenze negative di incontrollabilità e pericolo, nella fiducia cognitiva e nell'autocoscienza cognitiva, e superiori agli individui ET nella rivalutazione cognitiva e nella capacità di esprimere con chiarezza le emozioni [Antùnez et al., 2020]. Questi risultati sottolineano nuovamente quindi come il cronotipo serotino rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi psicologici e il cronotipo mattutino un fattore protettivo contro tali disturbi.

Indagando ora quali sono i fattori protettivi e di rischio per l'insorgenza del BD, che corrisponde ad un ulteriore endpoint secondario del presente studio, si ricavano dalla letteratura alcuni lavori precedenti, ed in particolare quello condotto da Watts and Norbury. I risultati emersi da questo studio testimoniano come i cronotipi mattutini tendano ad avere una migliore qualità del sonno [Watts and Norbury, 2017]. Dalla letteratura è emerso come abbiamo visto che il cronotipo mattutino rappresenta un fattore protettivo per l'insorgenza del BD. Queste affermazioni rappresentano quindi un indice

di come un'adeguata qualità del sonno possa rappresentare un fattore protettivo nello sviluppo della bipolarità. Come messo in luce usando la Regressione logistica multivariata, il nostro studio conferma l'ipotesi che una Buona-Ottima qualità del sonno sia un fattore di protezione per l'insorgenza del BD. Anche dallo studio di Hirschfeld precedentemente citato, emerge come gli screening positivi per il disturbo bipolare fossero più frequenti nei giovani adulti [Hirschfeld et al., 2003]. Infatti mediante l'ausilio di strumenti per l'analisi statistica abbiamo evidenziato come la fascia di età superiore ai 35 anni rappresenti un fattore protettivo per l'insorgenza del bipolarismo. Infine un recentissimo studio condotto da Konuk et al., nel 2022 sulla popolazione generale turca, ha messo in luce quanto da noi evidenziato, ovvero che l'aumento dell'età porta ad una diminuzione statisticamente significativa della probabilità di risultare positivi a MDQ, mentre la dipendenza da alcol e il fumo determinano un aumento significativo di tale probabilità [Konuk et al., 2022]. Lo stato di istruzione contrariamente da quanto emerso nei nostri risultati, non è apparso essere correlato in modo significativo alla positività a MDQ.

Il presente studio presenta alcuni punti forza, su tutti il fatto che è stato eseguito all'interno di un campione ampio e costituito da una buona eterogeneità di base sia dal punto di vista del sesso sia dal punto di vista dell'età. Soffermandoci su quest'ultimo punto infatti, si evidenzia come non vi sia un particolare limite dettato da una specifica fascia di età, ma l'unica limitazione è rappresentata dall'età superiore ai 18 anni che risulta essere uno dei criteri di inclusione. Da qui, si può notare la differenza con la maggior parte degli studi precedenti, i quali come già descritto precedentemente, sono stati perlopiù svolti all'interno di gruppi di giovani studenti. Questo lavoro inoltre rappresenta il primo studio riguardante l'associazione tra rischio di bipolarismo, disregolazione emotiva, temperamento e cronotipo svolto all'interno della popolazione generale italiana. Un ulteriore punto di forza è costituito dal fatto che gli studi presenti in letteratura sono perlopiù "web based", al contrario il presente lavoro è uno studio ibrido (il questionario è stato somministrato negli ambulatori di Medicina Generale, nei punti vaccinali e mediante l'utilizzo di piattaforme social), che ha portato al coinvolgimento di una fetta di popolazione che normalmente non viene coinvolta. Sono tuttavia presenti anche dei limiti di cui bisogna tener conto nell'analisi dei risultati del corrente studio. Innanzitutto il fatto che sia uno studio trasversale, che quindi rappresenti una fotografia

istantanea di un determinato campione in un particolare momento, non permettendo una valutazione della relazione causa-effetto. Un ulteriore limite da mettere in evidenza è costituito dal fatto che nonostante la buona numerosità campionaria ottenuta, questa è rappresentativa solo delle persone che vivono in Veneto. Infine si tratta di una ricerca condotta durante la pandemia e come detto non possiamo escludere che quest'ultima abbia influenzato i risultati ottenuti. Tuttavia i temperamenti e i cronotipi sono caratteristiche intrinseche della persona e vengono descritti in letteratura come dei tratti stabili e duraturi nel tempo.

Sono necessari ulteriori studi con un disegno longitudinale che consentano di inferire l'eventuale causalità delle associazioni tra cronotipo, disregolazione emotiva, temperamenti e rischio di bipolarità. E' stata inoltre indagata la disponibilità da parte dei pazienti per essere ricontattati al fine di conferire un aspetto longitudinale a questo studio.



## 7. Conclusioni

Il BD rappresenta una delle maggiori cause di disabilità a livello globale e determina un'importante riduzione dell'aspettativa di vita nei pazienti. Sono pochi gli studi che hanno indagato la prevalenza del disturbo bipolare sotto-soglia nella popolazione generale ed i fattori ad esso associati. In questo contesto, tale studio oltre a fornire un'ulteriore evidenza inerente la non trascurabile prevalenza di tale condizione pre-morbosa nella popolazione generale, rappresenta il primo studio volto specificamente ad indagare l'associazione intercorrente tra rischio di bipolarismo, disregolazione emotiva, temperamento e cronotipo nella popolazione generale italiana. Questa ricerca ha messo in evidenza come il cronotipo serotino presenti valori significativamente più elevati di MDQ e HCL nella popolazione. Gli individui appartenenti a tale cronotipo presentano inoltre dei valori più alti nella scala TEMPS dei temperamenti (eccezion fatta per il temperamento ipertimico) e nella scala DERS, evidenziando quindi una compromissione della regolazione emotiva. L'analisi logistica multivariata ha infine evidenziato come un'adeguata istruzione, una buona qualità del sonno, l'appartenere al gruppo di individui con cronotipo NT e avere un'età al di sopra della fascia dei 35 anni rappresentino fattori protettivi per l'insorgenza di tale condizione pre-morbosa.

I risultati del presente studio sottolineano l'importanza di cronotipo, temperamento e disregolazione emotiva come possibili aree su cui intervenire precocemente alla luce delle relazioni significative emerse in questa popolazione a rischio di BD.

Risultano comunque necessari ulteriori studi con un disegno longitudinale che permettano di indagare l'eventuale causalità delle associazioni tra le suddette dimensioni e il rischio di bipolarità.





## 8. Bibliografia

Aas IHM, Sonesson O, Torp S. A Qualitative Study of Clinicians Experience with Rating of the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. *Community Ment Health J.* 2018 Jan;54(1):107-116. doi: 10.1007/s10597-016-0067-6. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27904986.

Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landen M. Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II. *J Psychiatry Neurosci* 2015; **41**:150093

Adan, A., Almirall, H., 1991. Horne and Ostberg MorningneEveningnessQuestionnaire: a reduced scale. *Personal. Individ. Differ.* 12, 241–253. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90110-W](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90110-W)

Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int* 2012; **29**(9):1153-75.

Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008; **10**:271-5.

Akinhanmi MO, Biernacka JM, Strakowski SM, McElroy SL, Balls Berry JE, Merikangas KR, Assari S, McInnis MG, Schulze TG, LeBoyer M, Tamminga C, Patten C, Frye MA. Racial disparities in bipolar disorder treatment and research: a call to action. *Bipolar Disord.* 2018 Sep;20(6):506-514. doi: 10.1111/bdi.12638. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29527766; PMCID: PMC6175457.

Akiskal, H.S., Akiskal, K.K., 2005a. Special issue: TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J. Affect. Disord.* 85, 1–242.

Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2005b. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J. Affect. Disord.* 85, 231–239.

Altınbaş K, İnce B, Gülöksüz S. Affective Temperament and Seasonality in Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub.* 2019 Mar;31(1):106-110. doi: 10.24869/psyd.2019.106. PMID: 30948697

Andreasen NC: Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 1987, 144:1288–1292.

Andreasen NC: *The Creating Brain: The Neuroscience of Genius*. Washington, DC: Dana Press; 2005

Antúnez JM. Circadian typology is related to emotion regulation, metacognitive beliefs and assertiveness in healthy adults. *PLoS One*. 2020 Mar 13;15(3):e0230169. doi: 10.1371/journal.pone.0230169. PMID: 32168366; PMCID: PMC7069650.

Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Aug 15;218:93-104. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.021. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28463712.

Baek JH, Kim JS, Kim MJ, Ryu S, Lee K, Ha K, et al. Lifetime characteristics of evening-preference and irregular bed-rise time are associated with lifetime seasonal variation of mood and behavior: comparison between individuals with bipolar disorder and healthy controls. *Behav Sleep Med* 2016; **14**:155-68

BaHammam AS, Almistehi W, Albatli A, AlShaya S. Distribution of chronotypes in a large sample of young adult Saudis. *Ann Saudi Med*. 2011;31:183–6. doi: 10.4103/0256-4947.78207.

Baldessarini R.J., Vázquez G.H., Tondo L. Affective temperaments and suicidal ideation and behavior in mood and anxiety disorder patients. *J. Affect. Disord*. 2016;198:78–82. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.002.

Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; 164: 331–43

Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:8-13. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x. PMID: 15968806

Baumeister R.F. Suicide as escape from self. *Psychol. Rev*. 1990;97:90–113. doi: 10.1037/0033-295X.97.1.90.

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.

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.

Bazzani, A., Marantonio, S., Andreozzi, G., Lorenzoni, V., Bruno, S., Cruz-Sanabria, F., d'Ascanio, P., Turchetti, G., Faraguna, U., 2022. Late chronotypes, late mealtimes. Chrononutrition and sleep habits during the COVID-19 lockdown in Italy. *Appetite* 172, 105951

Benedetti F, Dallspezia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet* 2007; **144**:631-5.

Berdynaj D, Boudissa SN, Grieg MS, Hope C, Mahamed SH, and Norbury R (2016) Effect of chronotype on emotional processing and risk taking. *Chronobiol Int* 33(4):406-418

Besnek M. Psychiatric and psychological features of children at high-risk for bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:104-108. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.143. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32799104.

Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc.* 2017 Oct;92(10):1532-1551. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.06.022. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888714.

Bond DJ, Torres IJ, Lee SS, Kozicky JM, Silveira LE, Dhanoa T, Lam RW, Yatham LN (2017) Lower cognitive functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psychiatr Scand* 135:239–249.

Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 Aug 1;22(8):467-477. doi: 10.1093/ijnp/pyz018. PMID: 31093646; PMCID: PMC6672628.

Borkowska, A., Bieliński, M., Szczęsny, W., Szwed, K., Tomaszewska, M., Kałwa, A., Lesiewska, N., Junik, R., Gołębiowski, M., Sikora, M., Tretyn, A., Akiskal, K., Akiskal, H., 2015. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *J. Affect. Disord.* 184, 193–197.

Boudebese C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2014; 31:698-704.

Boudebese C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int* 2013; 30:1042-9.

Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat* 2012.

Bremner JD. Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: An argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. *Hippocampus* 11:75–81, 2001; discussion 82–74.

Calabrese J.R., Diagnosing Mania in the Age of DSM-5, 2017.

Calkin C, van de Velde C, Růzicková M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, O'Donovan C, Alda M (2009) Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord* 11:650–656

Carta MG, Tondo L, Balestrieri M, Caraci F, Dell'osso L, Di Sciascio G, Faravelli C, Hardoy MC, Lecca ME, Moro MF, Bhat KM, Casacchia M, Drago F. Sub-threshold depression and antidepressants use in a community sample: searching anxiety and finding bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2011 Oct 10;11:164. doi: 10.1186/1471-244X-11-164. PMID: 21985128; PMCID: PMC3206417.

Carta MG, Norcini-Pala A, Moro MF, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Sciascio GD, Faravelli C, Hardoy MC, Aguglia E, Roncone R, Nardi AE, Drago F. Does Mood Disorder Questionnaire identify sub-threshold bipolarity? Evidence studying worsening of quality of life. *J Affect Disord*. 2015 Sep 1;183:173-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.058. Epub 2015 May 11. PMID: 26021966.

Carta, M.G., Angst, J., 2016. Screening for bipolar disorders: A public health issue. *J. Affect. Disord.* 205, 139–143

Carta MG, Fineberg N, Moro MF, Preti A, Romano F, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Disciascio G, Drago F, Hardoy MC, Roncone R, Minerba L, Faravelli C, Angst J. The Burden of Comorbidity Between Bipolar Spectrum and Obsessive-Compulsive Disorder in an Italian Community Survey. *Front Psychiatry.* 2020 Mar 31;11:188. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00188. PMID: 32296351; PMCID: PMC7136520.

Carvalho, A.F., Takwoingi, Y., Sales, P.M.G., Soczynska, J.K., Köhler, C.A., Freitas, T.H., Quevedo, J., Hyphantis, T.N., McIntyre, R.S., Vieta, E., 2015. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *J. Affect. Disord*

Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH: Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 67:270–276, 2010.

Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 195–205

Chrobak AA, Tereszko A, Dembinska-Krajewska D, Arciszewska A, Dopierała E, Siwek M, Dudek D, Rybakowski JK. The role of affective temperaments assessed by the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) in the relationship between morningness-eveningness and bipolarity. *J Affect Disord.* 2018 May;232:83-88. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.017. Epub 2018 Feb 16. Erratum in: *J Affect Disord.* 2018 Dec 1;241:637. PMID: 29477589.

Chung JK, Lee KY, Kim SH, Kim EJ, Jeong SH, Jung HY, et al. Circadian rhythm characteristics in mood disorders: comparison among bipolar disorder I, bipolar disorder II and recurrent major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; **10**:110-6.

Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016; **190**

Damasio A., “Neural basis of emotions,” *Scholarpedia.* 2011

Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 142–50.

Dell'Osso B, Cinnante C, Di Giorgio A, Cremaschi L, Palazzo MC, Cristoffanini M, et al. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *J Affect Disord* 2015; **184**:116-22.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5) (Raffaello Cortina Editore su Licenza di American Psychiatric Association)

Diaz-Morales JF, Escribano C, Jankowski KS. Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. *Chronobiol Int.* 2015; **32**(1):37-42.

Dmitrzak-Weglarz MP, Pawlak JM, Maciukiewicz M, Moczko J, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Clock gene variants differentiate mood disorders. *Mol Biol Rep* 2015; **42**: 277-88.

Dumont CM, Sheridan LM, Besancon EK, Blattner M, Lopes F, Kassem L, McMahon FJ. Validity of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) as a screening tool for bipolar spectrum disorders in anabaptist populations. *J Psychiatr Res.* 2020 Apr;123:159-163. doi: 10.1016/j.jpsychemes.2020.01.011. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32065952.

Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int* 2014; 31: 807-14.

Fabbri C. The role of genetics in bipolar disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2020; published online August 7. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2020\\_153](https://doi.org/10.1007/7854_2020_153).

Fan J, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. *Novartis Found Symp.* 2008;289:60-72; discussion 72-3, 87-93. doi: 10.1002/9780470751251.ch5. PMID: 18497095.

Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int.* 2015;32(9):1183–1191

Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M, Christensen EM, Knorr U, Jensen HM, et al. Differences in psychomotor activity in patients suffering from unipolar and bipolar affective disorder in the remitted or mild/moderate depressive state. *J Affect Disord* 2012; **141**:457-63.

Fico, G., Luciano, M., Sampogna, G., Zinno, F., Steardo, L., Perugi, G., Pompili, M., Tortorella, A., Volpe, U., Fiorillo, A., Maj, M., 2020. Validation of the brief TEMPS-M temperament questionnaire in a clinical Italian sample of bipolar and cyclothymic patients. *J. Affect. Disord.* 260, 458–462.

Fisher LJ, Goldney RD, Dal Grande E, Taylor AW, Hawthorne G. Bipolar disorders in Australia. A population-based study of excess costs. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Feb;42(2):105-9. doi: 10.1007/s00127-006-0133-4. Epub 2006 Nov 1. PMID: 17080320.

Fitzgerald J.M., Klumpp H., Langenecker S., Phan K.L. Transdiagnostic neural correlates of volitional emotion regulation in anxiety and depression. *Depress. Anxiety.* 2019;36:453–464. doi: 10.1002/da.22859.

Fletcher A., Parker G., Paterson A., Synnott H., High-risk behaviour in hypomanic states, *Journal of Affective Disorders*, 2013.

Fornaro, M., De Berardis, D., Mazza, M., Pino, M., Favaretto, E., Bedani, F., Wieser, C., Indelicato, L., Paternò, V.F., Lo Monaco, F., Dugo, F., Ventriglio, A., Mungo, S., Selle, V., Valchera, A., Elassy, M., Martinotti, G., De Bartolomeis, A., Iasevoli, F., Tomasetti, C., Avvisati, L., Tartaglione, S., Perna, G., Cattaneo, C.I., Consoli, G., Romano, A., Del Debbio, A., Martino, M., D' Angelo, E., De Pasquale, C., Koshy, A.S., Angst, J., 2015. Factor structure and reliability of the Italian adaptation of the Hypomania Check List-32, second revision (HCL-32-R2). *J. Affect. Disord.* 178, 112–120

Fountoulakis, K. N. (2015). *Bipolar disorder: An evidence-based guide to manic depression*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Frazier TW, Demeter CA, Youngstrom EA, Calabrese JR, Stansbrey RJ, McNamara NK, Findling RL. Evaluation and comparison of psychometric instruments for pediatric bipolar spectrum disorders in four age groups. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2007;17(6):853–866. doi: 10.1089/cap.2007.0057

Frye MA, Coombes BJ, McElroy SL, et al. Association of Cytomegalovirus and Toxoplasma gondii antibody titers with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1285–93.

Genta FD, Rodrigues Neto GB, Sunfeld JPV, Porto JF, Xavier AD, Moreno CRC, Lorenzi-Filho G, Genta PR. COVID-19 pandemic impact on sleep habits, chronotype, and health-related quality of life among high school students: a longitudinal study. *J Clin Sleep Med*. 2021 Jul 1;17(7):1371-1377. doi: 10.5664/jcsm.9196. PMID: 33666168; PMCID: PMC8314620.

Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B: Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* 2014; 168:210-223

Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* 2010 ;14:153-5.

Godman B, Grobler C, Van-De-Lisle M, et al. 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* 2019; 20: 2237–55.

Gold AK, Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Mar 2;21(3):14. doi: 10.1007/s11920-019-1001-8. PMID: 30826893; PMCID: PMC6812517.

Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1078–90.

Goncalves BS, Cavalcanti PR, Tavares GR, Campos TF, Araujo JF. Nonparametric methods in actigraphy: an update. *Sleep Sci*. 2014;7(3):158-64.

Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:e323-31.

Goodwin G.M. and Norbury R., “Chapter 37: Amygdala and Fear,” in *Handbook of Stress Series Volume 1*, 2016, pp. 305–310



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. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 2004;26:41–54. doi: 10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94

Gratz, K.L., Gunderson, J.G., 2006. Preliminary data on an acceptance-based emotion regulation group intervention for deliberate self-harm among women with borderline personality disorder. *Behavior Therapy* 37, 25–35.

Gratz, K.L., Tull, M.T., 2010. Emotion regulation as a mechanism of change in acceptance-and mindfulness-based treatments. In: Ruth, B. (Ed.), *Assessing Mindfulness and Acceptance Processes in Clients: Illuminating the Theory and Practice of Change*. New Harbinger Publications, Oakland, CA, pp. 107–133.

Hajek T, Calkin C, Blagdon R, Slaney C, Alda M. Type 2 diabetes mellitus: a potentially modifiable risk factor for neurochemical brain changes in bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 295–303

Hamdani N, Bengoufa D, Godin O, et al. Immunoglobulin sub-class distribution in bipolar disorder and schizophrenia: potential relationship with latent *Toxoplasma gondii* infection. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 239.

Harrison PJ, Cipriani A, Harmer CJ, Nobre AC, Saunders K, Goodwin GM, Geddes JR. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Feb;1366(1):76-89. doi: 10.1111/nyas.13048. PMID: 27111134; PMCID: PMC4850752.

Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, Hamre B, Gronli J, Lund A. Blocking blue light during mania - markedly increased regularity of sleep and rapid improvement of symptoms: a case report. *Bipolar Disord* 2014; 16:894-8.

Hintsanen, M., Jokela, M., Cloninger, C.R., Pulkki-Råback, L., Hintsala, T., Elovainio, M., Josefsson, K., Rosenström, T., Mullola, S., Raitakari, O.T., Keltikangas-Järvinen, L., 2012. Temperament and character predict body-mass index: a population-based prospective cohort study. *J. Psychosom. Res.* 73, 391–397

Hirakawa H, Kugimiya T, Ishii N, Terao T. Body mass index, affective temperament and bipolar spectrum disorder. *J Affect Disord.* 2021 Dec 1;295:3-4. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.003. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34385010.

Hirata FC, Lima MC, de Bruin VM, Nobrega PR, Wenceslau GP, de Bruin PF. Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiol Int* 2007; **24**:939-46.

Hirschfeld, R.M., Williams, J.B., Spitzer, R.L., Calabrese, J.R., Flynn, L., Keck, P.E., ... Zajecka, J., 2000. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the mood disorder questionnaire. *Am. J. Psychiatr.* 157, 1873–1875.

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jan;64(1):53-9. doi: 10.4088/jcp.v64n0111. PMID: 12590624.

Hirschfeld, R., Lewis, L., Vornik, L., 2003b. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatr.* 64 (2), 161–174 2003.

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

Horne C, Marr-Phillips SDM, Jawaid R, Gibson EL, and Norbury R (2017) Negative emotional biases in late chronotypes. *Biol Rhythm Res* 48(1):151-155.

Inal-Emiroglu FN, Resmi H, Karabay N, Guleryuz H, Baykara B, Cevher N, Akay A: Decreased right hippocampal volumes and neuroprogression markers in adolescents with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 71:140–148, 2015

İnönü Köseoğlu H. COVID-19 pandemisi ve uyku bozuklukları:COVID-somnia [COVID-19 pandemic and sleep disorders: COVID-somnia]. *Tuberk Toraks.* 2021 Sep;69(3):387-391. Turkish. doi: 10.5578/tt.20219711. PMID: 34581160.

Jain A, Mitra P. Bipolar Affective Disorder. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644424.

Jamison KR: Touched With Fire: Manic-Depressive Illness and the Creative Temperament. New York: The Free Press; 1993.

Janiri D., De Rossi P., Kotzalidis G.D., Girardi P., Koukopoulos A.E., Reginaldi D., Dotto F., Manfredi G., Jollant F., Gorwood P., et al. Psychopathological characteristics and adverse childhood events are differentially associated with suicidal ideation and suicidal acts in mood disorders. *Eur. Psychiatry*. 2018;53:31–36. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.05.009.

Janiri D., Moccia L., Dattoli L., Pepe M., Molinaro M., De Martin V., Chieffo D., Di Nicola M., Fiorillo A., Janiri L., et al. Emotional dysregulation mediates the impact of childhood trauma on psychological distress: First Italian data during the early phase of COVID-19 outbreak. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2021 doi: 10.1177/0004867421998802

Janiri D, Moccia L, Conte E, Palumbo L, Chieffo DPR, Fredda G, Menichincheri RM, Balbi A, Kotzalidis GD, Sani G, Janiri L. Emotional Dysregulation, Temperament and Lifetime Suicidal Ideation among Youths with Mood Disorders. *J Pers Med*. 2021 Aug 30;11(9):865. doi: 10.3390/jpm11090865. PMID: 34575642; PMCID: PMC8471959.

Jankowski KS, Dmitrzak-Weglarz M: ARNTL, CLOCK and PER3 polymorphisms-links with chronotype and affective dimensions. *Chronobiol Int* 2017; 34:1105-1113

Jeong Jeong H, Moon E, Min Park J, Dae Lee B, Min Lee Y, Choi Y, In Chung Y. The relationship between chronotype and mood fluctuation in the general population. *Psychiatry Res*. 2015 Oct 30;229(3):867-71. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.067. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26260565.

Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, Hultman CM, Hedman AM. A population-based heritability estimate of bipolar disorder—in a Swedish twin sample. *Psychiatry Res* 2019; 278: 180–87.

Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:176-86.

Joormann J., Quinn M.E. Cognitive processes and emotion regulation in depression. *Depress. Anxiety*. 2014;31:308–315. doi: 10.1002/da.22264

Jylhä PJ, Rosenström T, Mantere O, Suominen K, Melartin TK, Vuorilehto MS, Holma MK, Riihimäki KA, Oquendo MA, Keltikangas-Järvinen L, Isometsä ET. Temperament, character, and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016 Feb;77(2):252-60. doi: 10.4088/JCP.14m09472. PMID: 26797163.

Kanady JC, Soehnera AM, Harvey AG. A retrospective examination of sleep disturbance across the course of bipolar disorder. *J Sleep Disord Ther* 2015; 4:1000193.

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.

Kendler KS (2016a). The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria. *American Journal of Psychiatry* 173, 771–780

Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res*. 1996 Jul 31;63(2-3):219-22. doi: 10.1016/0165-1781(96)02910-1. PMID: 8878318.

Kim JH, Chang SM, Hong JP, Bae JN, Cho SJ, Hahm BJ, Lee DW, Park JI, Lee JY, Jeon HJ, Kim BS, Cho MJ. Lifetime prevalence, sociodemographic correlates, and diagnostic overlaps of bipolar spectrum disorder in the general population of South Korea. *J Affect Disord*. 2016 Oct;203:248-255. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.017. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27314811.

Kim E, Garrett A, Boucher S, Park MH, Howe M, Sanders E, Kelley RG, Reiss AL, Chang KD, Singh MK. Inhibited Temperament and Hippocampal Volume in Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Apr;27(3):258-265. doi: 10.1089/cap.2016.0086. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27768380

Kim KL, Weissman AB, Puzia ME, Cushman GK, Seymour KE, Wegbreit E, et al. Circadian phase preference in pediatric bipolar disorder. *J Clin Med Res* 2014; 3:255-66

Kobayashi, S., Terao, T., Shirahama, M., Hatano, K., Hirakawa, H., Kohno, K., Shiotsuki, I., Ishii, N., 2019. Relationship between hyperthymic temperament, self-directedness, and

self-transcendence in medical students and staff members. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 73, 277–283.

Konuk N, Karaahmet E, Angın Ü, Kılıç A, Kökrek Z. Evaluation of mood disorder questionnaire positivity and associated factors in a population-based screening study. *Psicol Reflex Crit.* 2022 Aug 11;35(1):26. doi: 10.1186/s41155-022-00229-9. PMID: 35951270; PMCID: PMC9372238.

Koufaki I, Polizoidou V, Fountoulakis KN. [The concept of temperament and its contribution to the understanding of the bipolar spectrum]. *Psychiatriki.* 2017 Apr-Jun;28(2):142-155. Greek, Modern. doi: 10.22365/jpsych.2017.282.142. PMID: 28686561.

Law K.C., Khazem L.R., Anestis M.D. The role of emotion dysregulation in suicide as considered through the ideation to action framework. *Curr. Opin. Psychol.* 2015;3:30–35. doi: 10.1016/j.copsyc.2015.01.014.

Lecrubier Y, Bech P. The Ham D(6) is more homogenous and as sensitive as the Ham D(17). *Eur Psychiatry.* 2007 May;22(4):252-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.01.1218. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17344030.

Linke JO, Stavish C, Adleman NE, Sarlls J, Towbin KE, Leibenluft E, Brotman MA. White matter microstructure in youth with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2020 Mar;22(2):163-173. doi: 10.1111/bdi.12885. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31883419; PMCID: PMC7155105.

Mackinnon DW: The nature and nurture of creative talent. *Am Psychol* 1962, 17:484–495.

Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar disorder and ADHD: comorbidity and diagnostic distinctions. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Aug;17(8):604. doi: 10.1007/s11920-015-0604-y. PMID: 26084666.

Marwaha S., He Z., Broome M., Singh S.P., Scott J., Eyden J., Wolke D. How is affective instability defined and measured? A systematic review. *Psychol. Med.* 2014;44:1793–1808. doi: 10.1017/S0033291713002407

Mason L, O'Sullivan N, Montaldi D, Bentall RP, El-Deredy W. Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of

striatal reward valuation. *Brain* 2014; **137**:2346-55.

McCarthy MJ, Le Roux MJ, Wei H, Beesley S, Kelsoe JR, Welsh DK. Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2016; **101**:439-48

McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry* 2013; **74**:242-9.

McCormick U, Murray B, McNew B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Sep;27(9):530-42. doi: 10.1002/2327-6924.12275. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26172568; PMCID: PMC5034840

McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblat JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1841-1856. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0. PMID: 33278937.

McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin*. 2019 Nov;35(11):1993-2005. doi: 10.1080/03007995.2019.1636017. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31311335.

McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord* 2010; **126**: 366–87

Melrose S: Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. *Depress Res Treat* 2015; **2015**:178564

Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:46-58. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.007. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27524206.

Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 241–51

Meyer TD, Castelao E, Gholamrezaee M, Angst J, Preisig M. Hypomania Checklist-32 - cross-validation of shorter versions screening for bipolar disorders in an epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 Jun;135(6):539-547. doi: 10.1111/acps.12715. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28281293.

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.

Miranda R., Tsypes A., Gallagher M., Rajappa K. Rumination and Hopelessness as Mediators of the Relation Between Perceived Emotion Dysregulation and Suicidal Ideation. *Cognit. Ther. Res.* 2013;37:786–795. doi: 10.1007/s10608-013-9524-5

Moccia L., Janiri D., Giuseppin G., Agrifoglio B., Monti L., Mazza M., Caroppo E., Fiorillo A., Sani G., Di Nicola M., et al. Reduced hedonic tone and emotion dysregulation predict depressive symptoms severity during the covid-19 outbreak: An observational study on the Italian general population. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18:255. doi: 10.3390/ijerph18010255

Moccia L., Conte E., Ambrosecchia M., Janiri D., Di Pietro S., De Martin V., Di Nicola M., Rinaldi L., Sani G., Gallese V., et al. Anomalous self-experience, body image disturbance, and eating disorder symptomatology in first-onset anorexia nervosa. *Eat. Weight Disord.* 2021 doi: 10.1007/s40519-021-01145-0

Mora E, Portella MJ, Martinez-Alonso M, Teres M, Forcada I, Vieta E, Mur M (2017) The impact of obesity on cognitive functioning in euthymic bipolar patients: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 78:e924–e932.

Morishita C, Kameyama R, Toda H, Masuya J, Ichiki M, Kusumi I, Inoue T. Utility of TEMPS-A in differentiation between major depressive disorder, bipolar I disorder, and bipolar II disorder. *PLoS One.* 2020 May 22;15(5):e0232459. doi: 10.1371/journal.pone.0232459. PMID: 32442169; PMCID: PMC7244116

Morishita C, Kameyama R, Toda H, Masuya J, Fujimura Y, Higashi S, Kusumi I, Inoue T. TEMPS-A (short version) plays a supplementary role in the differential diagnosis between major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 May;75(5):166-171. doi: 10.1111/pcn.13198. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33452845.

Muneer A. Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017 May 31;15(2):100-114. doi: 10.9758/cpn.2017.15.2.100. PMID: 28449557; PMCID: PMC5426498.

Mueser KT, Rosenberg SD, Goodman LA, Trumbetta SL: Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: An interactive model. *Schizophr Res* 53:123–143, 2002

Natale, V., Esposito, M.J., Martoni, M., Fabbri, M., 2006. Validity of the reduced version of the Morningness–Eveningness Questionnaire. *Sleep Biol. Rhythms* 4, 72–74.

Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Feb;18(2):136-145. doi: 10.1038/s41569-020-00463-7. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128044.

Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):443-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.055. Epub 2011 May 26. PMID: 21620480.

Nowakowska C, Strong CM, Santosa CM, et al.: Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *J Affect Disord* 2005, 85:207–215.

Nurnberger JI, Jr., Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(6):572-9.

Oh DH, Lee S, Kim SH, Ryu V, Cho HS. Low working memory capacity in euthymic bipolar I disorder: No relation to reappraisal on emotion regulation. *J Affect Disord*. 2019 Jun 1;252:174-181. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.042. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30986732.

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.



Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D: Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria Eur Psychiatry 2016; 32:28-33

Plutchik R, van Praag HM. Interconvert ability of five self-report measures of depression. *Psychiatry Res.* 1987;**22**:243–256. doi: 10.1016/0165-1781(87)90039-4.

Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2012; **14**:573-84.

Poon, Y., Chung, K., Tso, K., Chang, C., Tang, D., 2012, Feb 28. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognized bipolar disorder in a general psychiatric setting. *Psychiatr. Res.* 195 (3), 111–117.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, O Mc-Namara JO, “Emotions,” in *Neuroscience*, Sinauer Associates, Inc., 2004, pp. 687–710.

Rajappa K., Gallagher M., Miranda R. Emotion Dysregulation and Vulnerability to Suicidal Ideation and Attempts. *Cognit. Ther. Res.* 2012;**36**:833–839. doi: 10.1007/s10608-011-9419-2.

Raouf AM, Asaad YA, Al-Hadithi TS. Distribution of Chronotypes among a Sample of Iraqi Kurdish Medical Students. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014 Aug;**14**(3):e356-60. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25097771; PMCID: PMC4117661.

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;**11**(6):429-38. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.005. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17936039.

Rohan, K. J., Rough, J. N., Evans, M., Ho, S.-Y., Meyerhoff, J., Roberts, L. M., & Vacek, P. M. (2016). A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 200, 111–118

Romo-Nava F, Blom TJ, Guerdjikova A, Winham SJ, Cuellar-Barboza AB, Nunez NA, Singh B, Biernacka JM, Frye MA, McElroy SL. Evening chronotype, disordered eating

behavior, and poor dietary habits in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Jul;142(1):58-65. doi: 10.1111/acps.13179. Epub 2020 May 30. PMID: 32335894.

Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53: 23–34

Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2018; 213: 514–25.

Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Apr 26;8(9):251-269. doi: 10.1177/2045125318769235. PMID: 30181867; PMCID: PMC6116765.

Runco MA. *Creativity: Theories and Themes: Research, Development, and Practice*. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2007.

Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK, Akiskal HH. Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014; **159**: 80-4.  
22.

Salzillo G., “Disturbi dell’umore”. American Psychiatric Association (2000)

Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA, et al. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *Int J Bipolar Disord* 2013;**1**:16.

Schnell A, Sandrelli F, Ranc V, Ripperger JA, Brai E, Alberi L, et al. Mice lacking circadian clock components display different mood-related behaviors and do not respond uniformly to chronic lithium treatment. *Chronobiol Int* 2015; **32**:1075-89.

Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behav Neurosci* 2014; **128**:326-43.

Schulte PFJ, Riemersma-van der Lek RF. Evening chronotype, disordered eating behavior, bipolar disorder, and light therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 Feb;143(2):181-182. doi: 10.1111/acps.13257. PMID: 33220064.

Schwartz CE, Kunwar PS, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Vangel MG, Rauch SL, Biederman J, Rosenbaum JF: Behavioral inhibition in childhood predicts smaller hippocampal volume in adolescent offspring of parents with panic disorder. *Transl Psychiatry* 5:e605, 2015.

Serafini G, Pompili M, Borgwardt S, Houenou J, Geoffroy PA, Jardri R, Girardi P, Amore M: Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: A systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23:1023–1041, 2014.  
Shawa N, Roden LC. Chronotype of South African adults is affected by solar entrainment. *Chronobiol Int* 2016; **33**(3):315-23.

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

Skala K., Kapusta N.D., Schlaff G., Unseld M., Erfurth A., Lesch O.M., Walter H., Akiskal K.K., Akiskal H.S. Suicidal ideation and temperament: An investigation among college students. *J. Affect. Disord*. 2012;141:399–405. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.010.

Sletved KSO, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M, Kessing LV. Socio-economic functioning in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings - results from a nation-wide population-based longitudinal study. *Psychol Med*. 2021 May 26:1-8. doi: 10.1017/S0033291721002026. Epub ahead of print. PMID: 34034840.

Smedler E, Pålsson E, Hashimoto K, Landén M. Association of CACNA1C polymorphisms with serum BDNF levels in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2021 Feb;218(2):77-79. doi: 10.1192/bjp.2019.173. PMID: 31317860.

Smeland OB, et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 844–53

Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ (2008) Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* 42:956–961

Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Goodpaster BH, Kupfer DJ. Chronotype and body

composition in bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2009; **26**:780-8

Soreca I. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2014; **27**:467-71.

Srivastava S, Childers ME, Baek JH, et al.: Toward interaction of affective and cognitive contributors to creativity in bipolar disorders: a controlled study. *J Affect Disord* 2010, **125**:27–34.

Srivastava S, Ketter TA. The link between bipolar disorders and creativity: evidence from personality and temperament studies. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Dec;**12**(6):522-30. doi: 10.1007/s11920-010-0159-x. PMID: 20936438.

Stange JP, Kleiman EM, Sylvia LG, Magalhaes PV, Berk M, Nierenberg AA, et al. Specific mood symptoms confer risk for subsequent suicidal ideation in bipolar disorder with and without suicide attempt history: multi-wave data from step-BD. *Depress Anxiety* 2016. In press.

Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019; **51**: 793–803.

Strong CM, Nowakowska C, Santosa CM, et al.: Temperamentcreativity relationships in mood disorder patients, healthy controls and highly creative individuals. *J Affect Disord* 2007, **100**:41–48.

Taylor, S. (2017). Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **177**(2), 199–210.

Tonetti, L., Natale, V., 2019. Discrimination between extreme chronotypes using the full and reduced version of the Morningness-Eveningness Questionnaire. *Chronobiol. Int.* **36**, 181–187.

Tseng PT, Chen YW, Tu KY, Chung W, Wang HY, Wu CK, et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; In press

Twiss, J., Jones, S., Anderson, I., 2008. Validation of the Mood Disorder Questionnaire for screening for bipolar disorder in a UK sample. *J. Affect. Disord.* 110, 180–184.

Ulas H., B. B. Akdede, D. Ozbay, and K. Alptekin, “Effect of thought disorders on quality of life in patients with schizophrenia,” vol. 32, pp. 332–335, 2008, doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.033.

Van Rheenen TE, Murray G, Rossell SL. Emotion regulation in bipolar disorder: profile and utility in predicting trait mania and depression propensity. *Psychiatry Res.* 2015 Feb 28;225(3):425-32. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.001. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25537486.

Vannucchi, G., Toni, C., Maremmani, I., Perugi, G., 2014. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? *J. Affect. Disord.* 155, 118–122

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

Vellante M, Zucca G, Preti A, Sisti D, Rocchi MB, Akiskal KK, Akiskal HS. Creativity and affective temperaments in non-clinical professional artists: an empirical psychometric investigation. *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1-3):28-36. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.062. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21820743.

Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int.* 2015; **32**(3):405-15.

Wang, H.R., Woo, Y.S., Ahn, H.S., Ahn, I.M., Kim, H.J., Bahk, W.-M., 2015a. The validity of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder: a meta-analysis. *Depress. Anxiety* 32, 527–538.

Wang, Y.Y., Xu, D.D., Liu, R., Yang, Y., Grover, S., Ungvari, G.S., Hall, B.J., Wang, G., Xiang, Y.T., 2019. Comparison of the screening ability between the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) and the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for bipolar disorder: A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Res.* 273, 461–466.

Watts AL, Norbury R. Reduced Effective Emotion Regulation in Night Owls. *J Biol Rhythms.* 2017 Aug;32(4):369-375. doi: 10.1177/0748730417709111. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627300.

Weber Rouget B, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry JM. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *J Affect Disord.* 2005 Sep;88(1):103-8. doi: 10.1016/j.jad.2005.06.005. PMID: 16054228.

Wirgenes KV, Tesli M, Inderhaug E, Athanasiu L, Agartz I, Melle I, Hughes T, Andreassen OA, Djurovic S. ANK3 gene expression in bipolar disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2014 Sep;205(3):244-5. doi: 10.1192/bjp.bp.114.145433. Epub 2014 May 8. PMID: 24809399.

Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res* 2009; **166**:201-9

Yamada Y, Matsumoto M, Iijima K, Sumiyoshi T. Specificity and Continuity of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relation to Biomarkers. *Curr Pharm Des.* 2020;26(2):191-200. doi: 10.2174/1381612825666191216153508. PMID: 31840595; PMCID: PMC7403693.

Yang HC, Yuan CM, Liu TB, Li LJ, Peng HJ, Rong H, et al. Validity of the Chinese version mood disorder questionnaire (MDQ) and the optimal cut off screening bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2011;**189**:446–450. doi: 10.1016/j.psychres.2011.02.007.(a)

Yang HC, Yuan CM, Liu TB, Li LJ, Peng HJ, Liao CP, et al. Validity of the 32-item hypomania checklist (HCL-32) in a clinical sample with mood disorders in China. *BMC Psychiatry.* 2011;**11**:84. doi: 10.1186/1471-244X-11-84. (b)

Yang, H., Liu, T., Rong, H., Bi, J., Ji, E., Peng, H., ... Li, L., 2014, April 4. Evaluation of Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in patients with mood disorders: a multice. *PLoS One* 9 (4), 91895

Yee AM, Algorta GP, Youngstrom EA, Findling RL, Birmaher B, Fristad MA; LAMS Group. Unfiltered Administration of the YMRS and CDRS-R in a Clinical Sample of Children. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2015;44(6):992-1007. doi: 10.1080/15374416.2014.915548. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24885078; PMCID: PMC4254390.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35