



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**“Trauma infantile e comportamento suicidario
nei pazienti con disturbo bipolare:
una potenziale relazione con la letalità del tentativo di suicidio”**

Relatore:
Prof. Andrea Aguglia

Candidato:
Tommaso Maria Cerruti

Anno accademico 2025/2026

CAPITOLO PRIMO – DISTURBO BIPOLARE

- 1.1 Definizione, epidemiologia e decorso
- 1.2 Eziopatogenesi
- 1.3 Neurobiologia
 - 1.3.1 Neuroanatomia e neuroimaging*
 - 1.3.2 Neuroinfiammazione, stress ossidativo e neuroplasticità*
 - 1.3.3 Neurochimica*
- 1.4 Clinica
 - 1.4.1 Depressione*
 - 1.4.2 Mania*
 - 1.4.3 Ipomania*
 - 1.4.4 Caratteristiche miste e rapid cycling*
- 1.5 Diagnosi
- 1.6 Diagnosi differenziale
- 1.7 Terapia
 - 1.7.1 Terapia farmacologica*
 - 1.7.1.2 Mania acuta*
 - 1.7.1.3 Depressione bipolare*
 - 1.7.1.4 Terapia di mantenimento*
 - 1.7.2 Interventi psicoterapeutici e psicosociali*
 - 1.7.3 Terapia elettroconvulsivante e altre strategie somatiche*
- 1.8 Prognosi e qualità di vita

CAPITOLO SECONDO – FATTORI DI RISCHIO DI SUICIDIO NEL DISTURBO BIPOLARE

- 2.1 Fattori di rischio demografici
- 2.2 Fattori di rischio clinici
- 2.3 Altri fattori di rischio

CAPITOLO TERZO – STUDIO SPERIMENTALE

- 3.1 Obiettivi dello studio
- 3.2 Metodi
 - 3.2.1 Disegno dello studio e partecipanti*
 - 3.2.2 Valutazione*

3.3.3 Analisi statistica

CAPITOLO QUARTO – RISULTATI

- 4.1 Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione totale
- 4.2 Caratteristiche sociodemografiche e cliniche in base alla presenza di tentativi di suicidio nel corso della vita
- 4.3 CTQ, BSA, MW-S, MW-D, MWQ e DDFS: risultati relativi al campione totale
- 4.4 Differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW-S, MW-D, MWQ e DDFS in base alla presenza di tentativi di suicidio nel corso della vita
- 4.5 Confronto delle caratteristiche cliniche in base alla letalità del tentativo di suicidio
- 4.6 Differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW e DDFS in base alla letalità del tentativo di suicidio
- 4.7 Correlazione di Spearman tra i punteggi dei test CTQ, BSA, MW e DDFS

CAPITOLO QUINTO – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

- 5.1 Caratteristiche cliniche del disturbo bipolare, NSSI e rischio di tentativo di suicidio
- 5.2 Uso di alcol, sostanze illecite e tabacco e rischio di tentativo di suicidio nel disturbo bipolare
- 5.3 Potenziale effetto del trauma infantile, del bullismo e del mind wandering sui tentativi di suicidio nel disturbo bipolare
- 5.4 Conclusioni e limiti

BIBLIOGRAFIA

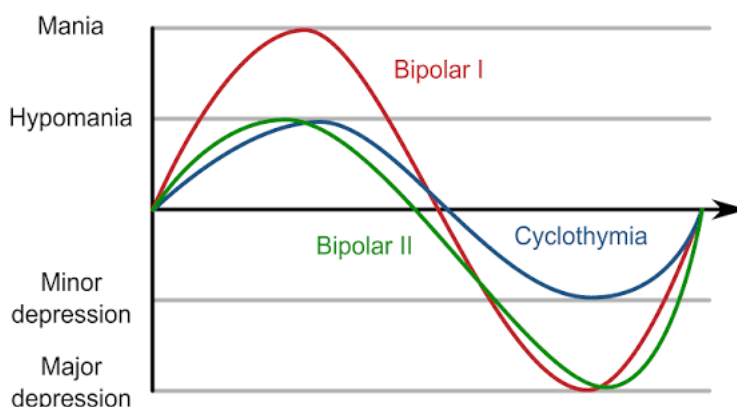
CAPITOLO PRIMO – DISTURBO BIPOLARE

1.1 Definizione, epidemiologia e decorso

Il disturbo bipolare (DB) è una patologia psichiatrica cronica e ricorrente caratterizzata dall'alternanza di episodi maniacali o ipomaniacali ed episodi depressivi, separati da periodi di remissione di durata variabile. Il quadro clinico presenta una notevole eterogeneità interindividuale, sia per quanto riguarda la polarità, la frequenza e la gravità degli episodi, sia in relazione alla presenza di sintomi residui e al grado di compromissione funzionale associato alla malattia (1,4).

Dal punto di vista nosografico, il disturbo bipolare comprende condizioni cliniche differenti: il disturbo bipolare di tipo I è definito dalla presenza di almeno un episodio maniacale, mentre il disturbo bipolare di tipo II è caratterizzato dalla presenza di almeno un episodio ipomaniacale e di almeno un episodio depressivo maggiore, in assenza di una storia di episodi maniacali. Il disturbo ciclotimico è invece caratterizzato da una persistente instabilità dell'umore con periodi di sintomatologia ipomaniacale e depressiva che non soddisfano pienamente i criteri per i corrispondenti episodi maggiori (2).

Figura 1. Rappresentazione schematica delle oscillazioni dell'umore nel DB di tipo I, di tipo II e nella ciclotimia.



Il DB rappresenta una rilevante problematica di salute pubblica per la sua diffusione, il frequente esordio in età giovanile e l'impatto a lungo termine sul funzionamento individuale; le stime epidemiologiche possono variare in funzione dei criteri diagnostici adottati, della popolazione

esaminata e dell'inclusione o meno delle forme appartenenti allo spettro bipolare; in ogni caso, il disturbo interessa una quota significativa della popolazione mondiale e contribuisce in maniera rilevante agli anni vissuti con disabilità associati alle patologie psichiatriche (1,3).

I dati più recenti derivati dal Global Burden of Disease Study 2021 confermano la rilevanza globale del disturbo; le analisi delle variazioni temporali tra il 1990 e il 2021 mostrano un aumento del numero assoluto di persone affette e del carico complessivo attribuibile alla patologia, sebbene l'andamento dei tassi standardizzati risulti differente in funzione dell'area geografica, dell'età e degli indicatori considerati. Tali differenze evidenziano quindi una distribuzione non uniforme dell'impatto del disturbo bipolare tra Paesi e regioni (5,6).

L'esordio del DB si verifica frequentemente durante l'adolescenza o la prima età adulta, nota per essere una fase della vita particolarmente delicata per lo sviluppo personale, relazionale, scolastico e lavorativo. Una revisione sistematica e meta-analisi comprendente oltre 40.000 soggetti ha indicato una maggiore concentrazione dell'esordio tra i 15 e i 25 anni, lo stesso studio ha documentato un importante intervallo temporale tra l'esordio della sintomatologia e il riconoscimento diagnostico: la mediana del ritardo diagnostico è risultata pari a 6,7 anni, mentre la durata mediana del disturbo bipolare non trattato è stata stimata in 5,9 anni (7).

Il ritardo diagnostico è in parte riconducibile all'eterogeneità della presentazione clinica. In particolare, quando la prima manifestazione è costituita da un episodio depressivo, la precedente o successiva presenza di sintomi ipomaniacali può non essere immediatamente riconosciuta, determinando inizialmente una diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Al contrario, l'esordio maniacale o psicotico e la necessità di ricovero possono facilitare un riconoscimento più precoce della natura bipolare del disturbo (7).

L'età di esordio sembra inoltre avere rilevanza clinica e prognostica; infatti, un esordio più precoce è stato associato a un fenotipo mediamente più complesso, caratterizzato da una maggiore probabilità di comorbidità psichiatrica, rapid cycling, comportamenti suicidari e abuso di alcol o altre sostanze. Queste associazioni non consentono di predire il decorso nel singolo individuo, ma

suggeriscono che l'età di comparsa della malattia rappresenti una variabile clinica importante nella caratterizzazione del paziente (8).

Il decorso del disturbo bipolare è generalmente episodico e ricorrente, ma presenta anche in questo caso una importante variabilità tra individui. Alcuni pazienti possono sperimentare episodi relativamente distanziati e lunghi periodi di remissione, mentre altri presentano ricadute frequenti, sintomatologia residua persistente, episodi con caratteristiche miste o rapida alternanza delle polarità affettive. Anche durante l'eutimia la remissione sintomatologica non implica necessariamente il completo recupero del funzionamento cognitivo, sociale e lavorativo (1,3).

1.2 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi del disturbo bipolare è complessa e multifattoriale e non può essere ricondotta all'alterazione di un singolo gene, neurotrasmettitore o circuito cerebrale. Il modello attualmente più condiviso considera la malattia come il risultato dell'interazione tra vulnerabilità genetica e modificazioni neurobiologiche, sulle quali intervengono fattori ambientali e psicosociali capaci di influenzare il fenotipo, l'età di esordio e il decorso della patologia (1,4).

La componente genetica riveste un ruolo centrale. Gli studi familiari e sui gemelli hanno storicamente evidenziato una forte aggregazione familiare della patologia, mentre gli studi genomici hanno progressivamente chiarito che tale vulnerabilità non dipende da una singola mutazione causale ma possiede un'architettura poligenica. Numerose varianti genetiche comuni contribuiscono quindi al rischio individuale, ciascuna generalmente con un effetto di piccola entità, alle quali possono aggiungersi varianti più rare e ulteriori meccanismi biologici (1,9).

Uno dei principali studi di associazione genome-wide sul DB ha analizzato 41.917 casi e 371.549 controlli, identificando 64 loci associati alla malattia, 33 dei quali non precedentemente riportati. L'analisi ha evidenziato il coinvolgimento di geni espressi nel sistema nervoso centrale e di pathways implicati nella segnalazione sinaptica, fornendo ulteriore supporto alla natura altamente poligenica della vulnerabilità al disturbo bipolare (9).

Un ulteriore elemento interessante è rappresentato dalla sovrapposizione genetica tra differenti disturbi psichiatrici. Parte della vulnerabilità genetica del DB è infatti condivisa con la schizofrenia e con il disturbo depressivo maggiore, indicando che le categorie diagnostiche cliniche non corrispondono necessariamente a sistemi biologici completamente indipendenti. Proprio questa pleiotropia genetica può contribuire a spiegare alcune sovrapposizioni fenotipiche, pur non eliminando l'esistenza di componenti genetiche e cliniche specifiche dei diversi disturbi (9).

La predisposizione genetica, tuttavia, non determina inevitabilmente lo sviluppo della malattia, poiché l'espressione clinica deriva dall'interazione tra la vulnerabilità genetica e molteplici fattori ambientali. Tra i fattori maggiormente studiati figurano le esperienze avverse precoci, gli eventi stressanti, l'uso di sostanze e alcune esposizioni perinatali e ambientali; per molti di questi elementi, tuttavia, l'associazione non è specifica del DB e può essere condivisa con altri disturbi psichiatrici (10).

Particolare rilevanza è stata attribuita alle esperienze traumatiche durante l'infanzia. Una revisione sistematica e meta-analisi ha documentato una maggiore frequenza di avversità infantili nei soggetti affetti da DB rispetto ai controlli, con associazioni riscontrate per differenti forme di abuso e trascuratezza (11). Le avversità precoci sembrano inoltre influenzare non soltanto la vulnerabilità alla malattia, ma anche la sua espressione clinica. Nei soggetti con DB, una storia di maltrattamento infantile è stata associata a un esordio più precoce, maggiore gravità sintomatologica, maggiore frequenza di rapid cycling, disturbi d'ansia e uso di sostanze in comorbidità, sintomi psicotici e maggiore probabilità di tentativi di suicidio (12).

L'associazione tra uso di sostanze e disturbo bipolare è particolarmente complessa. Cannabis, alcol e altre sostanze possono associarsi a un decorso più instabile e a una maggiore complessità clinica; allo stesso tempo, impulsività, ricerca della ricompensa e sintomatologia affettiva possono aumentare la probabilità di consumo di sostanze. È quindi più corretto interpretare questa relazione in termini bidirezionali e multifattoriali. (10,3).

Nel complesso, l'interazione gene-ambiente costituisce una cornice interpretativa particolarmente efficiente: differenti combinazioni di predisposizione genetica e esposizioni ambientali possono spiegare la grande eterogeneità osservata nella pratica clinica; inoltre, questo modello permette di comprendere perché individui con una vulnerabilità familiare/genetica comparabile possano trarre traiettorie di malattia molto differenti tra loro. (4).

1.3 Neurobiologia

Le conoscenze sulla neurobiologia del disturbo bipolare si sono notevolmente ampliate negli ultimi decenni. Le evidenze attuali indicano il coinvolgimento di molteplici livelli di organizzazione biologica, comprendenti struttura e funzione dei circuiti cerebrali, sistemi di neurotrasmissione, plasticità sinaptica, metabolismo energetico, risposta immunitaria, stress ossidativo e regolazione dei ritmi circadiani. Nessuna di queste alterazioni, considerata isolatamente, è tuttavia sufficientemente specifica da spiegare l'intera fisiopatologia del disturbo o da costituire attualmente un biomarcatore diagnostico utilizzabile nella pratica clinica (1,4).

Una delle ipotesi interpretative più plausibili considera quindi il DB come una patologia dei sistemi cerebrali deputati alla regolazione dell'umore, della motivazione, della ricompensa e del controllo cognitivo. In questa prospettiva, l'instabilità affettiva deriverebbe dall'interazione tra alterazioni dei circuiti neurali e modificazioni molecolari e cellulari, sulle quali possono agire la predisposizione genetica, lo stress e altri fattori ambientali (4).

1.3.1 Neuroanatomia e neuroimaging

Gli studi di neuroimaging strutturale hanno documentato differenze cerebrali statisticamente significative tra gruppi di pazienti con disturbo bipolare e controlli sani. I primi studi erano tuttavia spesso limitati da campioni relativamente piccoli, differenze metodologiche e caratteristiche cliniche eterogenee. La creazione di grandi consorzi internazionali, tra cui l'ENIGMA Bipolar Disorder Working Group, ha consentito di analizzare migliaia di soggetti utilizzando procedure standardizzate,

aumentando la riproducibilità dei risultati. Uno dei maggiori studi ENIGMA ha analizzato dati di risonanza magnetica cerebrale relativi a 6.503 individui. Rispetto ai controlli sani, i pazienti con DB mostravano una riduzione dello spessore corticale distribuita prevalentemente nelle regioni frontali, temporali e parietali, con effetti particolarmente evidenti nella pars opercularis sinistra, nel giro fusiforme sinistro e nella corteccia frontale media rostrale sinistra (13). Questi risultati non devono tuttavia essere interpretati come la presenza di una specifica “lesione bipolare”. Le differenze osservate sono mediamente di entità contenuta, mostrano una considerevole sovrapposizione tra pazienti e controlli e possono essere influenzate da età, durata della malattia, presenza di psicosi e trattamenti farmacologici. Di conseguenza è importante sottolineare che la risonanza magnetica strutturale non possiede attualmente accuratezza sufficiente per essere impiegata come strumento diagnostico individuale del disturbo bipolare (13,4). Anche le strutture sottocorticali sono state oggetto di estese indagini. Le anomalie riportate coinvolgono regioni implicate nella regolazione emotiva e nella memoria, comprese strutture appartenenti ai circuiti fronto-limbici. Nel complesso possiamo affermare che tali risultati sostengono maggiormente l’esistenza di alterazioni distribuite delle reti cerebrali rispetto all’ipotesi di una singola regione anatomica responsabile della patologia (1). Le evidenze funzionali convergono in particolare sul coinvolgimento della rete fronto-limbica, fondamentale nell’integrazione tra elaborazione emotiva e controllo cognitivo. Una revisione sistematica e meta-analisi di 49 studi di risonanza magnetica funzionale, comprendente 999 soggetti con DB e 1.027 controlli, ha riscontrato alterazioni dell’attività cerebrale durante compiti di elaborazione emotiva, ricompensa e memoria di lavoro, con un coinvolgimento predominante di regioni appartenenti alla rete fronto-limbica. Tali circuiti comprendono regioni prefrontali deputate al controllo cognitivo top-down e strutture limbiche e paralimbiche coinvolte nell’attribuzione della salienza e nell’elaborazione delle emozioni. Una loro alterata interazione potrebbe contribuire, almeno in parte, alla difficoltà di modulare la risposta emotiva e motivazionale osservata durante gli episodi affettivi. Anche in questo caso, tuttavia, si tratta di differenze rilevate a livello di gruppo e non di caratteristiche sufficientemente specifiche per stabilire la diagnosi nel singolo paziente (14).

Particolarmente interessante è la possibilità che alcune caratteristiche cerebrali cambino nel corso della malattia. Il più ampio studio longitudinale ENIGMA disponibile ha confrontato 307 pazienti con DB e 925 controlli sottoposti a risonanza magnetica in due differenti momenti temporali. I pazienti presentavano una maggiore espansione ventricolare nel tempo; inoltre, un maggior numero di episodi maniacali o ipomaniacali intercorsi tra le valutazioni era associato a un più rapido assottigliamento corticale, soprattutto nelle regioni prefrontali. Questo risultato ha contribuito al dibattito sul concetto di “neuroprogressione”, secondo il quale episodi affettivi ripetuti potrebbero associarsi, almeno in alcuni pazienti, a modificazioni progressive del funzionamento e della struttura cerebrale. È tuttavia necessario evitare una lettura deterministica: lo stesso studio longitudinale non ha dimostrato un’accelerazione generalizzata dell’assottigliamento corticale in tutti i pazienti con DB. Il rapporto tra numero di episodi, trattamento, invecchiamento e modificazioni cerebrali rimane pertanto complesso e ancora oggetto di ricerca (15).

1.3.2 Neuroinfiammazione, stress ossidativo e neuroplasticità

Negli ultimi anni è aumentato l’interesse verso il possibile coinvolgimento del sistema immunitario nella fisiopatologia del disturbo bipolare. Diversi studi hanno rilevato alterazioni di mediatori infiammatori periferici, comprese alcune citochine pro-infiammatorie, suggerendo che in sottogruppi di pazienti possa essere presente una condizione di attivazione immunitaria di basso grado. Tuttavia, i risultati mostrano una considerevole eterogeneità e possono essere influenzati da fase di malattia e altre comorbidità mediche e fattori definibili confondenti quali ad esempio obesità, fumo, farmaci. I mediatori immunitari possono interagire con la neurotrasmissione, la plasticità sinaptica, l’asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il metabolismo energetico. È stato pertanto proposto che l’infiammazione possa costituire uno dei meccanismi attraverso i quali fattori genetici, stress e comorbidità metaboliche contribuiscono alla fisiopatologia e al decorso della malattia. Le evidenze attuali, tuttavia, non permettono di stabilire se le alterazioni immunitarie osservate siano causa, conseguenza o correlato della malattia e dei suoi differenti stati clinici (16).

Un secondo ambito di ricerca riguarda lo stress ossidativo, definito come uno squilibrio tra produzione di specie reattive dell'ossigeno e capacità dei sistemi antiossidanti di neutralizzarle. Un eccesso persistente di specie reattive può determinare modificazioni ossidative di lipidi, proteine e acidi nucleici e interferire con la funzione cellulare e mitocondriale. I mitocondri partecipano non soltanto alla produzione di ATP, ma anche alla regolazione del calcio intracellulare, dello stress ossidativo e dei processi apoptotici, pertanto, alterazioni di questi meccanismi sono state descritte nel DB e potrebbero contribuire a modificazioni della plasticità neuronale e della risposta cellulare allo stress. Allo stato attuale, tuttavia, non è possibile stabilire un singolo difetto mitocondriale caratteristico della patologia e queste osservazioni rimangono prevalentemente di interesse fisiopatologico.

Anche per questo anche i sistemi coinvolti nella neuroplasticità sono stati studiati come possibili mediatori della malattia e della risposta terapeutica. La plasticità sinaptica consente ai circuiti neuronali di modificare la propria organizzazione e funzione in risposta all'esperienza e agli stimoli ambientali; alterazioni dei sistemi intracellulari che regolano sopravvivenza cellulare, crescita dendritica e connettività potrebbero pertanto contribuire alla vulnerabilità alle oscillazioni patologiche dell'umore (1).

Questi diversi processi [infiammazione, stress ossidativo, funzione mitocondriale e neuroplasticità] non devono essere considerati come ipotesi eziologiche indipendenti. È più plausibile che costituiscano sistemi biologici interconnessi e capaci di influenzarsi reciprocamente tra loro. Tale interpretazione è assolutamente coerente con la natura multifattoriale del disturbo bipolare, ma richiede ancora studi longitudinali e metodologicamente omogenei prima di poter essere tradotta in biomarcatori utilizzabili nella pratica clinica (16,4).

1.3.3 Neurochimica

Le prime interpretazioni biologiche dei disturbi dell'umore attribuivano un ruolo predominante alle monoamine; le evidenze attuali suggeriscono invece che la neurochimica del disturbo bipolare

sia il risultato dell'interazione dinamica tra molteplici sistemi di neurotrasmissione. Tra quelli maggiormente studiati figurano dopamina, serotonina, noradrenalina, glutammato e GABA, oltre ai sistemi intracellulari che modulano la risposta recettoriale e la plasticità sinaptica (1,4).

Il sistema dopaminergico riveste particolare interesse per il suo coinvolgimento nella motivazione, nella salienza degli stimoli, nel comportamento finalizzato e nei meccanismi di ricompensa. Le evidenze farmacologiche, cliniche e di neuroimaging hanno portato a ipotizzare che una maggiore trasmissione dopaminergica possa contribuire alla sintomatologia maniacale, mentre una riduzione della funzione dopaminergica potrebbe partecipare ad alcune manifestazioni della fase depressiva. Una revisione sistematica delle evidenze disponibili ha proposto un modello dinamico secondo il quale la mania sarebbe associata a un incremento della trasmissione dopaminergica, cui potrebbero seguire meccanismi omeostatici di compensazione, compresa una modificazione della funzione recettoriale e del trasportatore della dopamina. Una successiva riduzione dell'attività dopaminergica potrebbe contribuire alla transizione verso la polarità depressiva. Tale modello rappresenta tuttavia un'ipotesi fisiopatologica e non implica che le oscillazioni dell'umore possano essere spiegate esclusivamente attraverso variazioni della dopamina. Allo stesso tempo il coinvolgimento del sistema dopaminergico è in effetti coerente anche con alcuni effetti dei trattamenti farmacologici: farmaci che aumentano fortemente la trasmissione dopaminergica possono, in soggetti vulnerabili, favorire sintomi maniacali o psicotici, mentre molti antipsicotici efficaci nella mania esercitano una parte della propria azione attraverso la modulazione dei recettori dopaminergici D2. Questa corrispondenza farmacologica rafforza il ruolo della dopamina, ma non costituisce di per sé una dimostrazione di un'unica alterazione neurochimica causale (18).

Anche serotonina e noradrenalina partecipano ai sistemi deputati alla regolazione dell'umore, del sonno, dell'arousal, dell'impulsività e delle funzioni cognitive. Le vecchie interpretazioni basate su un semplice "deficit" o "eccesso" di monoamine sono state progressivamente sostituite da modelli più complessi, nei quali assume maggiore rilevanza l'interazione tra sistemi neurotrasmettitoriali e circuiti cerebrali rispetto alla concentrazione assoluta di un singolo neurotrasmettitore (4).

Un crescente interesse riguarda inoltre l'equilibrio tra trasmissione glutammatergica eccitatoria e GABAergica inibitoria. Glutammato e GABA regolano l'eccitabilità delle reti neurali e partecipano ai processi di plasticità sinaptica, apprendimento e memoria. Studi di spettroscopia di risonanza magnetica e ricerche farmacologiche hanno riportato alterazioni di questi sistemi nel DB, ma i risultati differiscono in relazione alla regione cerebrale studiata, alla fase affettiva e al trattamento farmacologico. Non esiste pertanto, allo stato attuale, un profilo glutammatergico o GABAergico univoco e diagnostico della malattia (1).

Nel complesso, la neurochimica del disturbo bipolare viene oggi interpretata secondo un modello di disregolazione delle reti piuttosto che secondo una singola "ipotesi monoaminergica". Dopamina, serotonina, noradrenalina, glutammato e GABA interagiscono con sistemi intracellulari, ritmi biologici, metabolismo energetico e circuiti fronto-limbici; le oscillazioni cliniche potrebbero quindi emergere da alterazioni dinamiche dell'equilibrio tra questi sistemi in soggetti biologicamente più vulnerabili (4).

1.4 Clinica

Il disturbo bipolare presenta un quadro clinico eterogeneo, caratterizzato dall'alternanza di episodi affettivi di diversa polarità e da una variabile compromissione del funzionamento personale, relazionale e lavorativo. La manifestazione clinica dipende non soltanto dalla presenza di mania, ipomania o depressione, ma anche dalla frequenza degli episodi, dalla presenza di sintomi psicotici o caratteristiche miste, dalle comorbidità e dall'eventuale persistenza di sintomi residui durante i periodi di eutimia (3,4). La valutazione clinica deve quindi essere necessariamente longitudinale. La sola osservazione dello stato psicopatologico presente al momento della visita può essere insufficiente, soprattutto quando il paziente giunge all'attenzione del medico durante una fase depressiva e non riferisce spontaneamente precedenti episodi di elevazione dell'umore. La ricostruzione della storia clinica, eventualmente integrata dalle informazioni fornite dai familiari, rappresenta pertanto uno degli elementi centrali per il corretto inquadramento diagnostico (4). Dal punto di vista nosografico,

il DSM-5-TR distingue l'episodio maniacale, l'episodio ipomaniacale e l'episodio depressivo maggiore sulla base della natura dei sintomi, della loro durata, dell'intensità e dell'impatto sul funzionamento. La presenza di un episodio maniacale è sufficiente per la diagnosi di disturbo bipolare di tipo I, mentre il tipo II richiede la presenza di almeno un episodio ipomaniacale e di almeno un episodio depressivo maggiore, in assenza di precedenti episodi maniacali (2).

1.4.1 Depressione

La fase depressiva rappresenta una delle componenti clinicamente più rilevanti del disturbo bipolare e costituisce frequentemente la manifestazione che conduce il paziente alla prima valutazione psichiatrica. La distinzione dalla depressione unipolare può risultare complessa poiché l'episodio depressivo maggiore presenta gli stessi criteri diagnostici indipendentemente dal fatto che si inserisca nel contesto di un disturbo bipolare o di un disturbo depressivo maggiore (4).

Durante l'episodio depressivo possono comparire umore depresso, perdita di interesse o piacere, riduzione dell'energia, alterazioni del sonno e dell'appetito, difficoltà di concentrazione, rallentamento o agitazione psicomotoria, sentimenti di inutilità o colpa e ideazione suicidaria. Tuttavia, è importante sottolineare come nessuno di questi sintomi, considerato singolarmente, consente tuttavia di distinguere con certezza una depressione bipolare da una depressione unipolare (2,4). Alcune caratteristiche possono però aumentare il sospetto di bipolarità: una maggiore familiarità per disturbi bipolari, un'età di esordio più precoce, una maggiore ricorrenza degli episodi, la presenza di sintomi psicotici, sintomi misti e una precedente storia di elevazione patologica dell'umore. Tutti questi elementi devono essere interpretati nel contesto della storia longitudinale ma non come criteri diagnostici autonomi (19,4).

La depressione assume un peso particolarmente importante nel disturbo bipolare di tipo II, nel quale gli episodi depressivi possono essere prolungati e ricorrenti e rappresentare la principale fonte di disabilità. Anche nel disturbo bipolare di tipo I, tuttavia, la sintomatologia depressiva contribuisce

in modo sostanziale alla compromissione del funzionamento, alla riduzione della qualità di vita e al rischio suicidario (3).

Una particolare attenzione deve essere rivolta alle presentazioni depressive con caratteristiche miste, nelle quali coesistono sintomi appartenenti alla polarità maniacale o ipomaniacale. Queste condizioni possono associarsi a maggiore agitazione, impulsività, irritabilità e complessità clinica e rappresentano un importante elemento da considerare nella scelta terapeutica, soprattutto per quanto riguarda l'impiego degli antidepressivi (4,2).

1.4.2 Mania

L'episodio maniacale è caratterizzato da un periodo di umore persistentemente elevato, espansivo e/o irritabile, accompagnato da un aumento anomalo e persistente dell'attività o dell'energia. Secondo i criteri diagnostici, questa condizione deve essere presente per almeno una settimana, per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno; tuttavia, se la gravità dei sintomi rende necessario il ricovero ospedaliero, non è richiesto che l'episodio raggiunga la durata minima di una settimana (2). Tra le manifestazioni cliniche più tipiche rientrano aumento dell'autostima o grandiosità, ridotto bisogno di sonno, maggiore loquacità, sensazione soggettiva che i pensieri si susseguano rapidamente, fuga delle idee, distraibilità e aumento dell'attività finalizzata. Può inoltre comparire un coinvolgimento eccessivo in attività caratterizzate da un'elevata probabilità di conseguenze negative, come spese impulsive, guida pericolosa, investimenti imprudenti, gambling, consumo di sostanze o comportamenti sessuali a rischio (2,4). L'umore non è necessariamente euforico, al contrario, in molti pazienti prevalgono irritabilità, disforia o marcata reattività emotiva, soprattutto quando l'ambiente interferisce con i progetti o i comportamenti del soggetto. L'attività può apparire inizialmente produttiva, ma con l'aumentare della gravità dell'episodio tende spesso a diventare disorganizzata e scarsamente finalizzata (4). Il pensiero può risultare accelerato e caratterizzato da associazioni rapide, fuga delle idee e distraibilità. L'eloquio può diventare pressante, difficile da interrompere e progressivamente meno organizzato nei quadri più gravi. Il giudizio critico

tende inoltre a ridursi, contribuendo alla comparsa di comportamenti impulsivi e potenzialmente pericolosi (2).

Nei quadri di maggiore gravità possono comparire sintomi psicotici, inclusi deliri e allucinazioni. I contenuti deliranti possono essere congrui con il tono dell'umore, come accade nelle idee di grandiosità, ma possono anche essere incongrui, ad esempio di tipo persecutorio. La presenza di psicosi costituisce un importante indicatore di gravità ma non solo, infatti, dal punto di vista diagnostico, esclude che l'episodio possa essere classificato come ipomaniacale (2). La consapevolezza di malattia può essere significativamente compromessa. Il soggetto può non riconoscere come patologici l'aumento dell'attività, la riduzione del sonno e le condotte rischiose e può di conseguenza rifiutare il trattamento e, nei casi più gravi, rendere necessario il ricovero ospedaliero (4).

1.4.3 Ipomania

L'episodio ipomaniacale presenta caratteristiche qualitative analoghe alla mania, ma una minore gravità e un impatto funzionale più contenuto. Anche in questo caso sono presenti umore persistentemente elevato, espansivo o irritabile e incremento dell'attività o dell'energia, associati a sintomi quali ridotto bisogno di sonno, aumento della loquacità, distraibilità, maggiore autostima e incremento delle attività finalizzate. A differenza della mania la durata minima richiesta è di quattro giorni consecutivi. Il cambiamento rispetto al funzionamento abituale deve essere chiaramente osservabile anche da altre persone, ma non deve determinare una compromissione marcata del funzionamento sociale o lavorativo né richiedere ospedalizzazione (2).

L'ipomania può talvolta essere vissuta dal paziente come una condizione positiva, soprattutto quando comporta maggiore energia, produttività o socievolezza. Questo può contribuire alla mancata identificazione retrospettiva dell'episodio e rappresenta una delle ragioni per cui il disturbo bipolare di tipo II può essere diagnosticato tardivamente (4). È importante sottolineare che l'assenza di una compromissione grave non rende l'ipomania clinicamente irrilevante. In alcuni casi l'aumento

dell'impulsività e la riduzione del giudizio possono comunque determinare conseguenze su vari piani come quello interpersonale, economico o comportamentale. Inoltre, qualora siano presenti sintomi psicotici, l'episodio deve essere classificato come maniacale indipendentemente dalla durata (2).

1.4.4 Caratteristiche miste e rapid cycling

Gli episodi affettivi non si presentano necessariamente secondo polarità rigidamente separate. Il DSM-5-TR utilizza lo specificatore “con caratteristiche miste” quando, durante un episodio di una determinata polarità, sono contemporaneamente presenti sintomi clinicamente significativi appartenenti alla polarità opposta (2).

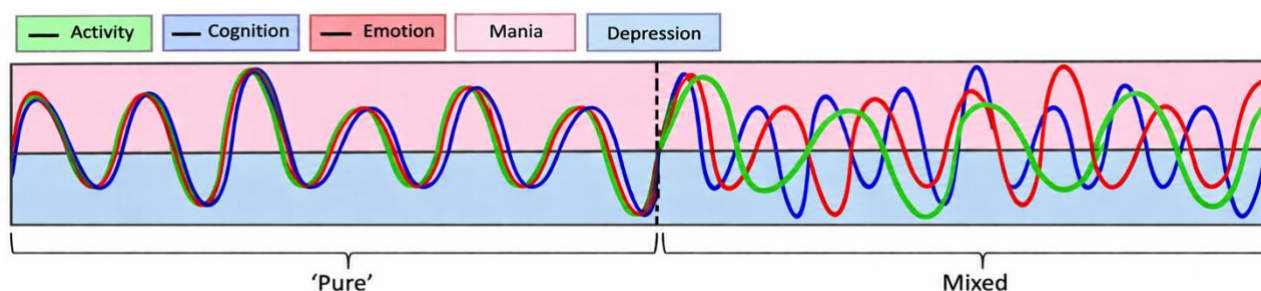


Figura 2. Rappresentazione schematica delle manifestazioni affettive pure e miste secondo le dimensioni di attività, cognitivà ed emotività. Nelle manifestazioni “pure” le tre dimensioni mostrano un andamento concordante verso la polarità maniacale o depressiva; nelle manifestazioni miste, invece, la loro desincronizzazione rappresenta schematicamente la contemporanea presenza di caratteristiche appartenenti a polarità opposte.

La presenza di caratteristiche miste è clinicamente rilevante perché può associarsi a maggiore agitazione, impulsività, complessità terapeutica nonché a un maggior rischio suicidario. Tali manifestazioni richiedono particolare cautela nella valutazione diagnostica e nella scelta del trattamento farmacologico, soprattutto quando si considera l'impiego di farmaci della classe degli antidepressivi (4). Un'altra configurazione clinica possibile e importante da menzionare è il rapid cycling, definito dalla presenza di almeno quattro episodi affettivi nell'arco di dodici mesi. Gli episodi possono essere maniacali, ipomaniacali o depressivi e devono essere separati secondo i criteri

diagnostici previsti. Il rapid cycling non costituisce una diagnosi distinta, ma uno specificatore del decorso e viene generalmente associato a una maggiore complessità clinica e terapeutica (2).

1.5 Diagnosi

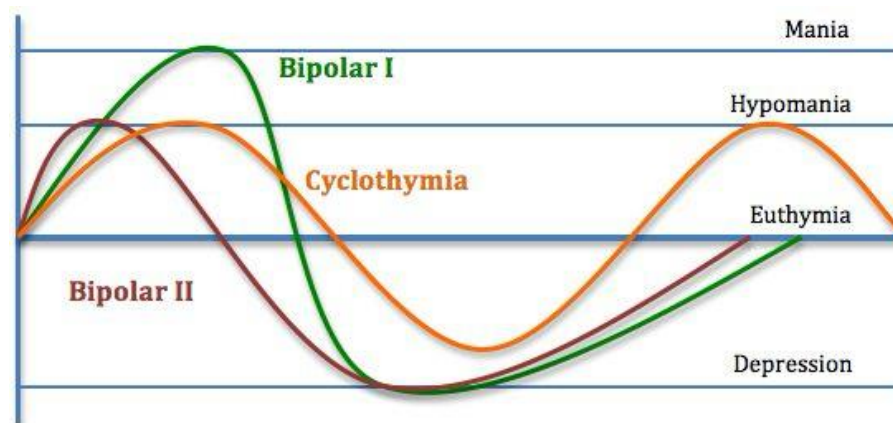
La diagnosi del disturbo bipolare è essenzialmente clinica e si basa sulla valutazione psicopatologica e sulla ricostruzione longitudinale della storia del paziente. Attualmente non esiste un biomarcatore genetico, ematochimico, radiologico o neurofisiologico dotato di sensibilità e specificità sufficienti per essere utilizzato autonomamente nella diagnosi di routine. La valutazione deve comprendere la presenza e la durata degli episodi depressivi, maniacali e ipomaniacali, l'età di esordio, l'eventuale presenza di sintomi psicotici o a caratteristiche miste, la storia familiare, le comorbidità psichiatriche, l'uso di sostanze e la risposta ai precedenti trattamenti. Particolare attenzione deve essere dedicata agli episodi di elevazione dell'umore eventualmente non riconosciuti dal paziente come patologici (4). Le informazioni ottenute da familiari o conviventi possono risultare particolarmente utili, soprattutto quando la consapevolezza di malattia è ridotta o quando il paziente non attribuisce significato patologico a precedenti periodi di ipomania. Anche diari dell'umore e strumenti strutturati possono contribuire alla ricostruzione longitudinale, pur non sostituendo il giudizio clinico che, come già detto, ha un'importanza primaria nell'identificazione del disturbo.

Gli esami di laboratorio non sono utilizzati per “confermare” la diagnosi di disturbo bipolare, ma possono essere indicati per escludere condizioni che producono sintomi simili e/o per valutare la sicurezza della terapia. In relazione al quadro clinico possono essere considerati la funzione tiroidea, lo screening tossicologico e altri accertamenti che vanno indagati sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo (4).

Il disturbo bipolare di tipo I è definito dalla presenza di almeno un episodio maniacale. Episodi depressivi maggiori o ipomaniacali possono essere presenti nel corso della malattia, ma non sono indispensabili per formulare la diagnosi. Il disturbo bipolare di tipo II richiede invece almeno un episodio ipomaniacale e almeno un episodio depressivo maggiore e l'assenza di precedenti episodi

maniacali. Il disturbo ciclotimico è caratterizzato da una persistente instabilità dell'umore, con numerosi periodi di sintomi ipomaniacali e depressivi che non raggiungono pienamente i criteri per episodi completi. Nell'adulto tale andamento deve persistere per almeno due anni, con sintomi presenti per una quota significativa del periodo e senza lunghi intervalli completamente asintomatici (2).

Figura 3. Rappresentazione schematica delle oscillazioni dell'umore nel DB di tipo I e II e nella ciclotimia.



1.6 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale del DB può essere complessa poiché molte delle sue manifestazioni sono condivise con altri disturbi psichiatrici. I principali quadri da considerare comprendono disturbo depressivo maggiore, disturbo borderline di personalità, ADHD, disturbi correlati all'uso di sostanze, schizofrenia e disturbo schizoaffettivo (4).

La distinzione dal disturbo depressivo maggiore è una delle problematiche più frequenti. In presenza di un episodio depressivo, la diagnosi dipende essenzialmente dall'identificazione di una precedente storia di mania o ipomania. La familiarità per disturbo bipolare, l'esordio più precoce, la presenza di caratteristiche miste o atipiche e una maggiore ricorrenza possono aumentare il sospetto clinico, ma non sono sufficienti da soli a formulare una diagnosi (19). La diagnosi differenziale con il disturbo borderline di personalità è resa complessa dalla condivisione di instabilità affettiva, impulsività e comportamenti autolesivi. Nel disturbo bipolare, tuttavia, le modificazioni dell'umore tendono generalmente a organizzarsi in episodi relativamente distinti, mentre nel disturbo borderline

le oscillazioni affettive sono frequentemente più rapide e strettamente associate a eventi interpersonali e alla percezione di rifiuto o abbandono (20). Anche l'ADHD può condividere con la mania o l'ipomania distraibilità, impulsività, aumento dell'attività e loquacità. La distinzione si basa soprattutto sull'andamento temporale: nell'ADHD i sintomi sono tipicamente persistenti e presenti fin dall'età evolutiva, mentre nel disturbo bipolare emergono come cambiamenti episodici rispetto al funzionamento abituale. La relazione con le sostanze deve essere sempre valutata attentamente. Stimolanti, cannabis e altre sostanze possono produrre sintomi di eccitamento, insonnia, irritabilità, paranoia o psicosi, mentre l'astinenza o l'uso cronico di alcune sostanze può associarsi a sintomatologia depressiva. La relazione temporale tra esposizione e comparsa dei sintomi rappresenta quindi un elemento diagnostico fondamentale (4). La presenza di sintomi psicotici richiede infine la diagnosi differenziale con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo. Nel disturbo bipolare i sintomi psicotici sono generalmente collegati agli episodi affettivi; la presenza di psicosi persistente indipendentemente da importanti alterazioni dell'umore può invece orientare verso un diverso inquadramento diagnostico (2).

1.7 Terapia

Il trattamento del disturbo bipolare deve essere modulato in funzione della fase clinica. È possibile distinguere una fase di trattamento acuto, orientata alla remissione dell'episodio maniacale, depressivo o misto in corso, e una fase di mantenimento, finalizzata invece alla prevenzione delle recidive e alla conservazione della stabilità dell'umore nel lungo periodo (4). Gli obiettivi terapeutici non si limitano tuttavia alla remissione dei sintomi. Un trattamento completo dovrebbe mirare anche al recupero del funzionamento sociale e lavorativo, alla riduzione del rischio suicidario, al trattamento delle comorbidità, alla promozione dell'aderenza terapeutica e al miglioramento della qualità di vita (4,3). La scelta terapeutica deve essere individualizzata considerando polarità dell'episodio, gravità, storia di risposta ai farmaci, presenza di sintomi psicotici o misti, comorbidità mediche e psichiatriche,

rischio suicidario, tollerabilità e preferenze del paziente. Anche la possibilità di gravidanza e i rischi riproduttivi associati ad alcuni farmaci devono essere considerati nella scelta terapeutica.

Il trattamento è generalmente multimodale e associa farmacoterapia, interventi psicoterapeutici e psicoeducativi e strategie rivolte agli stili di vita. Nei casi più gravi o resistenti possono essere utilizzate terapie somatiche, in particolare la terapia elettroconvulsivante (ECT) (4). Particolare attenzione deve essere rivolta alla salute fisica. Il DB è associato a un'importante comorbidità metabolica e cardiovascolare e alcuni trattamenti possono contribuire a incremento ponderale, dislipidemia e alterazioni del metabolismo glucidico. La gestione a lungo termine deve quindi includere monitoraggio del peso, pressione arteriosa e parametri metabolici, insieme alla promozione di attività fisica, alimentazione equilibrata e riduzione di fumo e sostanze.

1.7.1 Terapia farmacologica

La farmacoterapia rappresenta il principale intervento biologico per il trattamento degli episodi acuti e per la prevenzione delle recidive. Le principali classi utilizzate comprendono litio, alcuni anticonvulsivanti con proprietà stabilizzanti dell'umore e antipsicotici di seconda generazione, con indicazioni differenti in relazione alla polarità e alla fase della malattia (4).

1.7.1.2 Mania acuta

Nella mania acuta trovano impiego litio, valproato e diversi antipsicotici. Una network meta-analysis di studi randomizzati ha confermato l'efficacia di numerosi antipsicotici, del litio e del valproato nella riduzione dei sintomi maniacali, con differenze tra i farmaci in termini di accettabilità e tollerabilità (21). Nei quadri di maggiore gravità può essere indicata una terapia combinata, ad esempio associando uno stabilizzatore dell'umore a un antipsicotico. Le strategie di combinazione possono produrre una risposta più rapida o più marcata in alcuni pazienti, al prezzo però di un maggiore rischio di effetti avversi e di una maggiore complessità terapeutica (4). Una network meta-analysis più recente sugli adulti con mania acuta ha confermato la presenza di differenze rilevanti tra

i diversi trattamenti in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità, sottolineando la necessità di scegliere la terapia sulla base del profilo individuale del paziente e non esclusivamente attraverso una gerarchia rigida dei farmaci (22).

1.7.1.3 Depressione bipolare

Il trattamento della depressione bipolare è particolarmente complesso poiché alcuni farmaci efficaci nella depressione unipolare non possiedono lo stesso rapporto beneficio-rischio nel DB. Una grande systematic review e network meta-analysis ha confrontato numerose opzioni farmacologiche nella depressione bipolare acuta e ha evidenziato efficacia superiore al placebo per diversi trattamenti, tra cui quetiapina, lurasidone, cariprazina, lamotrigina e altre strategie, con profili di tollerabilità differenti (23). L'impiego degli antidepressivi costituisce uno degli aspetti più discussi della terapia. Gli antidepressivi non vengono generalmente considerati un trattamento autonomo di prima scelta nella depressione bipolare di tipo I; quando utilizzati, vengono spesso associati a una terapia stabilizzante e richiedono particolare cautela nei pazienti con caratteristiche miste o elevata instabilità dell'umore (4). La scelta deve quindi considerare sia l'efficacia antidepressiva sia il rischio di destabilizzazione dell'umore. La presenza di una precedente risposta favorevole e l'assenza di caratteristiche miste devono essere integrate nel processo decisionale.

1.7.1.4 Terapia di mantenimento

Dopo la remissione dell'episodio acuto, la terapia di mantenimento ha l'obiettivo di prevenire nuove recidive depressive e maniacali. Il litio rappresenta uno dei trattamenti con la più lunga esperienza clinica e rimane un punto di riferimento nella gestione a lungo termine del disturbo bipolare (4).

Il litio richiede un monitoraggio specifico a causa della sua finestra terapeutica relativamente stretta. Durante il trattamento devono essere valutati regolarmente i livelli plasmatici e, secondo il contesto clinico, funzione renale, tiroidea ed equilibrio elettrolitico. Particolare attenzione è

necessaria in caso di disidratazione o utilizzo concomitante di farmaci capaci di modificare la clearance renale del litio. L'effetto del litio sul rischio suicidario merita una considerazione specifica. Numerosi studi osservazionali e meta-analisi storiche hanno suggerito un possibile effetto protettivo; una meta-analisi aveva rilevato una riduzione dei suicidi nei disturbi dell'umore (25). Tuttavia, una revisione sistematica e meta-analisi del 2022 limitata agli studi randomizzati ha giudicato le evidenze inconcludenti, evidenziando il basso numero di eventi e la difficoltà di dimostrare statisticamente un effetto antisuicidario negli RCT (26). È quindi più corretto parlare di un possibile beneficio antisuicidario sostenuto da parte della letteratura, evitando formulazioni assolute.

Anche valproato, lamotrigina, quetiapina e altri antipsicotici possono essere utilizzati nella fase di mantenimento. Il profilo di efficacia differisce rispetto alla polarità predominante, mentre la scelta terapeutica deve tenere conto anche della tollerabilità a lungo termine e del rischio metabolico.

Gli effetti metabolici costituiscono infatti un aspetto importante della farmacoterapia. Una network meta-analysis del 2024 ha mostrato differenze significative tra antipsicotici e stabilizzatori dell'umore rispetto a peso corporeo, parametri lipidici e metabolismo glucidico, evidenziando l'importanza di individualizzare la terapia e monitorare sistematicamente il rischio metabolico (27).

1.7.2 Interventi psicoterapeutici e psicosociali

Gli interventi psicoterapeutici non sostituiscono generalmente la farmacoterapia nel trattamento del disturbo bipolare, ma rappresentano un'importante componente aggiuntiva della gestione a lungo termine. Gli obiettivi comprendono miglioramento dell'aderenza, riconoscimento precoce dei sintomi, gestione dello stress, regolarizzazione delle routine e prevenzione delle ricadute (28).

La psicoeducazione occupa un ruolo centrale e mira a fornire al paziente una maggiore comprensione della malattia, dei possibili fattori precipitanti e della necessità di continuità terapeutica. Può inoltre favorire il riconoscimento precoce di modificazioni del sonno, dell'attività o dell'umore che precedono una ricaduta. Una revisione recente ha confermato che gli interventi psicoeducativi sono associati a miglioramenti nella prevenzione degli episodi e in altri outcome

clinici, pur evidenziando una significativa eterogeneità nei programmi utilizzati (29). Tra gli approcci maggiormente studiati figurano terapia cognitivo-comportamentale, terapia focalizzata sulla famiglia e interventi psicoeducativi individuali o di gruppo. Una network meta-analysis degli interventi psicologici ha rilevato che la psicoeducazione accompagnata da strategie strutturate di gestione della malattia, soprattutto in formato familiare o di gruppo, può ridurre il rischio di ricorrenza quando utilizzata come complemento al trattamento farmacologico (28). Il coinvolgimento della famiglia può essere particolarmente utile nei pazienti con ricadute frequenti, difficoltà di aderenza o elevata conflittualità familiare. L'obiettivo non è attribuire alla famiglia un ruolo causale, ma migliorare comunicazione, riconoscimento precoce dei sintomi e strategie condivise di gestione della malattia.

La regolarizzazione dei ritmi interpersonali e delle routine quotidiane assume inoltre particolare interesse alla luce delle alterazioni circadiane descritte nel DB. Interventi volti a stabilizzare orari del sonno, attività e relazioni sociali possono essere integrati all'interno di strategie psicoterapeutiche più ampie.

1.7.3 Terapia elettroconvulsivante e altre strategie somatiche

La terapia elettroconvulsivante rappresenta una delle strategie più efficaci disponibili per alcuni episodi affettivi gravi. Può essere considerata soprattutto in presenza di depressione severa resistente, elevato rischio suicidario, catatonia, sintomi psicotici importanti o necessità clinica di una risposta rapida (4). L'ECT può essere utilizzata anche nella mania grave, soprattutto nei casi resistenti ai trattamenti farmacologici o quando questi non possono essere utilizzati. La decisione deve essere individualizzata considerando gravità, risposta ai precedenti trattamenti, comorbilità e rapporto tra benefici e rischi. Nel trattamento della depressione resistente è aumentato anche l'interesse per la ketamina. Una systematic review e meta-analysis che ha confrontato ketamina ed ECT nella depressione ha rilevato una maggiore riduzione della gravità depressiva con ECT nella fase acuta, pur sottolineando che la scelta deve essere individualizzata e che le popolazioni studiate non erano limitate esclusivamente alla depressione bipolare (30).

Altre strategie di neuromodulazione, tra cui stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, sono oggetto di studio, ma il livello di evidenza e le indicazioni nel disturbo bipolare variano e risultano generalmente meno consolidate rispetto all'ECT.

1.8 Prognosi e qualità di vita

La prognosi del disturbo bipolare è estremamente eterogenea e non può essere ricondotta a una singola traiettoria clinica. Alcuni pazienti raggiungono periodi prolungati di stabilità e mantengono un buon funzionamento mentre altri sperimentano episodi ricorrenti, sintomi residui, comorbidità e progressiva compromissione del funzionamento sociale e lavorativo (3).

Una revisione sistematica ha analizzato i fattori clinici, sociodemografici e ambientali associati alle ricadute. Tra gli elementi più frequentemente correlati a un decorso meno favorevole figuravano maggiore gravità degli episodi precedenti, storia di rapid cycling, ridotto funzionamento globale, deficit cognitivi e alcune condizioni sociali sfavorevoli. Nessun singolo fattore, tuttavia, è sufficientemente accurato per predire individualmente la ricaduta (31).

L'aderenza terapeutica costituisce un elemento particolarmente importante. La sospensione o l'assunzione irregolare della terapia può aumentare il rischio di destabilizzazione dell'umore, mentre psicoeducazione, alleanza terapeutica e monitoraggio degli effetti avversi possono contribuire a migliorare la continuità del trattamento. La remissione sintomatologica non coincide necessariamente con il completo recupero funzionale. Anche durante l'eutimia possono persistere difficoltà cognitive, sintomi depressivi residui, alterazioni del sonno e limitazioni nelle relazioni sociali e nell'attività lavorativa. Per questo motivo, il concetto di recovery nel DB comprende non soltanto l'assenza di episodi affettivi conclamati, ma anche il recupero del funzionamento e della qualità di vita. Una systematic review e meta-analysis dedicata ai pazienti eutimici ha evidenziato una qualità di vita significativamente inferiore rispetto ai controlli sani, confermando che la stabilità dell'umore non garantisce automaticamente un pieno benessere soggettivo e funzionale (32). La qualità di vita è influenzata da numerose dimensioni, tra cui gravità della sintomatologia residua, funzionamento

cognitivo, comorbidità mediche e psichiatriche, relazioni interpersonali, occupazione, qualità del sonno e percezione dello stigma. Di conseguenza, la sua valutazione costituisce un outcome complementare e non sostituibile dalla sola misurazione della remissione clinica.

Un ulteriore elemento prognostico fondamentale è il rischio suicidario. Il disturbo bipolare è associato a un rischio di comportamento suicidario sostanzialmente maggiore rispetto alla popolazione generale, e tale rischio deve essere valutato lungo tutto il decorso, con particolare attenzione alle fasi depressive e alle presentazioni con caratteristiche miste. La mortalità complessiva risulta inoltre significativamente aumentata. Una systematic review e meta-analysis ha incluso 57 studi e 678.353 persone con DB, evidenziando un rischio di mortalità per tutte le cause circa doppio rispetto alla popolazione generale (RR 2,02). Il rischio relativo risultava particolarmente elevato per la mortalità da suicidio (RR 11,69), ma era aumentata anche la mortalità per cause naturali. Questo dato evidenzia che l'eccesso di mortalità non può essere affrontato esclusivamente attraverso la prevenzione del suicidio. Patologie cardiovascolari, respiratorie e altre condizioni mediche contribuiscono significativamente alla mortalità prematura e rendono necessario un approccio integrato alla salute fisica e mentale (33).

Una meta-analisi specificamente dedicata all'aspettativa di vita ha inoltre confermato una significativa riduzione della durata della vita nelle persone con disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale, sottolineando l'importanza di interventi preventivi rivolti sia ai fattori psichiatrici sia alle comorbidità somatiche (34).

La prognosi deve pertanto essere valutata secondo una prospettiva multidimensionale. La prevenzione delle ricadute costituisce un obiettivo essenziale, ma deve essere affiancata dal recupero cognitivo e funzionale, dal miglioramento della qualità di vita, dalla prevenzione del suicidio, dalla gestione delle comorbidità mediche e dalla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare e metabolico. Nel complesso, un esito favorevole è maggiormente probabile quando la malattia viene riconosciuta precocemente, il trattamento è continuativo e individualizzato e farmacoterapia, interventi psicosociali e monitoraggio della salute fisica vengono integrati all'interno di un percorso

di cura a lungo termine. La prospettiva terapeutica contemporanea tende quindi a superare il semplice obiettivo della remissione sintomatologica, ponendo al centro il recupero globale e il mantenimento della qualità di vita del paziente (4).

CAPITOLO SECONDO - FATTORI DI RISCHIO DI SUICIDIO NEL DISTURBO BIPOLARE

Il comportamento suicidario rappresenta una delle complicanze più gravi del disturbo bipolare e contribuisce in maniera rilevante all'aumento di mortalità associato alla malattia. Come precedentemente descritto, il rischio di morte per suicidio risulta significativamente superiore rispetto alla popolazione generale; tuttavia, l'identificazione del rischio nel singolo paziente rimane complessa. Il comportamento suicidario non può infatti essere ricondotto a una singola causa, ma deriva dall'interazione tra caratteristiche individuali, fattori clinici, condizioni ambientali e sociali, il cui peso può modificarsi nel corso della malattia. Per questo motivo il rischio suicidario deve essere considerato come un fenomeno dinamico e multidimensionale, che richiede una valutazione ripetuta nel tempo (35).

2.1 Fattori di rischio demografici

Diversi fattori demografici e sociali sono stati studiati in relazione al rischio suicidario nel disturbo bipolare. Tra questi, il sesso rappresenta una delle variabili maggiormente considerate. Come osservato anche nella popolazione generale, uomini e donne possono presentare caratteristiche differenti del comportamento suicidario: le donne tendono a presentare più frequentemente tentativi di suicidio, mentre la mortalità per suicidio risulta generalmente maggiore negli uomini. Questa differenza può essere influenzata da molteplici elementi, tra cui la scelta del metodo, l'impulsività, il ricorso ai servizi sanitari e altri fattori sociali e clinici (35). Un dato interessante deriva da uno studio prospettico condotto su 12.850 persone con disturbo bipolare incluse nel registro nazionale svedese Bipolär. Durante il periodo di osservazione, 90 pazienti morirono per suicidio e il sesso maschile risultò associato a un rischio significativamente maggiore di morte per suicidio. Gli autori hanno inoltre evidenziato che alcuni fattori di rischio presentavano un peso differente negli uomini e nelle donne, suggerendo quindi che il sesso possa interagire con altre caratteristiche cliniche e sociali piuttosto che agire come fattore completamente indipendente (36).

Anche la condizione abitativa e relazionale può assumere rilevanza. Nello stesso studio, vivere da soli risultava associato a un aumento del rischio di suicidio. Tale associazione non deve essere interpretata necessariamente come un rapporto causale diretto, poiché la condizione di vivere soli può riflettere situazioni molto differenti, come isolamento sociale, difficoltà relazionali o minore disponibilità di una rete di supporto (36).

L'età costituisce un altro elemento da considerare, anche se il suo rapporto con il comportamento suicidario nel DB non appare uniforme e deve essere interpretato insieme alle caratteristiche cliniche e alla fase della malattia.

Nel complesso, quindi, le variabili demografiche possono contribuire alla definizione del profilo di rischio, ma nessuna di esse possiede da sola una capacità predittiva sufficiente per identificare il paziente che metterà in atto un comportamento suicidario (35).

2.2 Fattori di rischio clinici

I fattori clinici assumono un ruolo centrale nella valutazione del rischio suicidario nel disturbo bipolare. Tra questi, una precedente storia di tentativi di suicidio rappresenta uno degli elementi di maggiore rilevanza. Un precedente comportamento suicidario identifica infatti una popolazione che necessita di particolare attenzione durante il follow-up. Nello studio di Hansson e collaboratori, la presenza di precedenti tentativi era associata a un rischio di morte per suicidio più di quattro volte superiore rispetto ai pazienti senza tale anamnesi (36).

La fase affettiva della malattia costituisce un altro elemento fondamentale. Gli episodi depressivi rappresentano periodi di particolare vulnerabilità, soprattutto quando caratterizzati da sintomatologia grave, disperazione e ideazione suicidaria. Anche le presentazioni con caratteristiche miste meritano particolare attenzione, poiché la contemporanea presenza di sintomi depressivi e di elementi quali agitazione, irritabilità o aumento dell'attivazione può determinare quadri clinici particolarmente complessi (35).

Più in generale, l'instabilità della malattia sembra avere una particolare rilevanza. La presenza recente di episodi affettivi è risultata associata a un aumento del rischio di suicidio, così come il ricorso all'assistenza psichiatrica ospedaliera e al ricovero involontario. Questi ultimi elementi non devono essere considerati come cause del suicidio, ma possono rappresentare indicatori indiretti di maggiore gravità psicopatologica e di una fase di particolare instabilità clinica (36).

Le comorbidità psichiatriche costituiscono un ulteriore elemento da valutare. In particolare, i disturbi correlati all'uso di alcol e altre sostanze possono aumentare la complessità clinica attraverso diversi meccanismi, tra cui maggiore impulsività, riduzione del controllo comportamentale, minore aderenza terapeutica e maggiore instabilità dell'umore. Anche altre comorbidità psichiatriche, compresi i disturbi d'ansia e alcuni disturbi di personalità, possono contribuire alla vulnerabilità suicidaria (35,36). Nella coorte svedese, la presenza di una comorbidità psichiatrica era effettivamente associata a un aumento del rischio di morte per suicidio.

Per quanto riguarda il sottotipo di disturbo bipolare, non è corretto considerare il disturbo bipolare II come una condizione caratterizzata da un rischio suicidario trascurabile soltanto per l'assenza di episodi maniacali conclamati. Una review e meta-analisi che ha confrontato disturbo bipolare I e II non ha infatti riscontrato una differenza statisticamente significativa nella prevalenza dei tentativi di suicidio tra i due sottotipi. Nei dati retrospettivi analizzati, circa un terzo dei pazienti con disturbo bipolare II aveva riportato almeno un tentativo nel corso della vita (37).

Nel complesso, la valutazione clinica dovrebbe quindi prendere in considerazione non soltanto l'ideazione suicidaria presente al momento della visita, ma anche la storia di precedenti tentativi, la fase affettiva attuale e recente, l'eventuale presenza di caratteristiche miste, la ricorrenza degli episodi, le comorbidità e l'uso di sostanze. La combinazione di più fattori può infatti identificare periodi nei quali la vulnerabilità del paziente risulta maggiore, pur senza consentire una previsione certa del comportamento individuale (35).

2.3 Altri fattori di rischio

Accanto alle caratteristiche demografiche e cliniche, il rischio suicidario nel disturbo bipolare sembra essere influenzato da ulteriori fattori ambientali, psicologici e neurobiologici. Un ruolo importante è stato attribuito alle esperienze avverse precoci. Come già discusso nell'eziopatogenesi, il maltrattamento infantile è associato a un decorso mediamente più complesso del DB e a una maggiore frequenza di comportamenti suicidari. Le esperienze traumatiche precoci potrebbero quindi contribuire a una vulnerabilità che successivamente interagisce con le caratteristiche della malattia, gli eventi stressanti e le condizioni ambientali (12,35).

Anche gli eventi di vita stressanti e il contesto sociale possono assumere rilevanza. Difficoltà interpersonali, perdita di relazioni significative e riduzione del supporto sociale possono contribuire ad aumentare la vulnerabilità, soprattutto quando si verificano durante una fase depressiva o in presenza di altri fattori di rischio. In questa prospettiva, il suicidio non deve essere interpretato esclusivamente come conseguenza diretta della sintomatologia affettiva, ma come possibile risultato dell'interazione tra malattia e contesto nel quale il paziente vive (35).

Particolare interesse è stato rivolto anche all'impulsività e ai processi neurocognitivi. Ideazione suicidaria e tentativo di suicidio non rappresentano necessariamente due momenti inevitabilmente consecutivi. Molti pazienti possono sperimentare pensieri suicidari senza mettere in atto un comportamento, mentre in altri la presenza di ulteriori caratteristiche individuali o ambientali può facilitare il passaggio dall'ideazione all'azione. In questo processo possono assumere importanza l'impulsività, i meccanismi decisionali, la risposta allo stress e le modalità attraverso le quali il soggetto interpreta e affronta le esperienze negative (35).

La review di Malhi e collaboratori considera inoltre il possibile contributo di meccanismi biologici ed epigenetici. Alterazioni dei sistemi coinvolti nella risposta allo stress, nella regolazione emotiva e nel controllo del comportamento potrebbero interagire con la vulnerabilità genetica e con le esperienze ambientali. Le conoscenze disponibili non consentono tuttavia di identificare un singolo biomarcatore capace di prevedere il comportamento suicidario nel paziente con disturbo bipolare.

Questi risultati mantengono quindi soprattutto un interesse fisiopatologico e di ricerca e non sostituiscono la valutazione clinica (35).

Nel complesso, appare più appropriato interpretare il rischio suicidario attraverso un modello integrato. Fattori demografici, caratteristiche della malattia, precedenti comportamenti suicidari, comorbidità, esperienze traumatiche, condizioni sociali e caratteristiche individuali possono interagire tra loro e assumere un peso differente nei diversi momenti del decorso. La presenza di un singolo fattore non consente quindi di prevedere con certezza il comportamento suicidario; la valutazione deve essere multidimensionale e soprattutto longitudinale, con particolare attenzione ai periodi di cambiamento o di maggiore instabilità clinica (35). La Tabella 1 riassume i principali fattori di rischio associati alla morte per suicidio nei pazienti con disturbo bipolare. I fattori riportati derivano dallo studio di coorte prospettico di Hansson et al. (36).

Tabella 1 Principali fattori associati al rischio di suicidio nel disturbo bipolare.

Categoria	Fattore di rischio	HR aggiustato*
Sociodemografici	Sesso maschile	2,56
	Vivere da soli	2,45
Anamnestici	Precedenti tentativi di suicidio	4,10
Clinici	Episodi affettivi recenti	2,39
	Episodi depressivi recenti	2,24
Comorbilità psichiatriche	Qualsiasi comorbilità psichiatrica	2,64
	Disturbo da uso di sostanze	3,79
	Disturbo d'ansia	1,91
	Disturbo di personalità	2,49
Indicatori di gravità clinica	Ricovero psichiatrico	2,79
	Trattamento psichiatrico involontario	3,50
Psicosociali/comportamentali	Precedente condanna penale	4,43

*HR aggiustato per sesso ed età, come riportato da Hansson et al. (36). HR = hazard ratio. I valori si riferiscono al rischio di morte per suicidio, non al rischio di tentativo di suicidio.

CAPITOLO TERZO - STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Obiettivi dello studio

Nonostante il crescente interesse scientifico e sociale nei confronti di questo argomento, per quanto a nostra conoscenza pochi studi hanno indagato specificamente l'associazione tra trauma infantile e letalità dei tentativi di suicidio. Un numero ancora più limitato di studi ha valutato il ruolo del mind wandering nel disturbo bipolare.

L'obiettivo del presente studio è valutare la possibile relazione tra specifiche tipologie di trauma infantile e comportamento suicidario nel disturbo bipolare. Inoltre, lo studio si propone di stabilire se la presenza di esperienze traumatiche durante l'infanzia possa essere associata a una maggiore letalità dei tentativi di suicidio. La nostra ricerca ha inoltre cercato di verificare l'esistenza di un'associazione tra mind wandering e disturbo bipolare, con particolare attenzione al comportamento suicidario. Considerata la disponibilità di diversi questionari validati per la valutazione di una storia di trauma infantile e del mind wandering, i risultati ottenuti potrebbero fornire ai clinici ulteriori strumenti per la valutazione del rischio suicidario nei pazienti con disturbo bipolare, che rappresenta ancora oggi una sfida rilevante per lo psichiatra. La presenza di una storia positiva per abusi durante l'infanzia potrebbe inoltre costituire un possibile target terapeutico, attraverso l'impiego di specifiche tecniche psicoterapeutiche. Infine, il presente lavoro si inserisce in una prospettiva di prevenzione volta ad aumentare la consapevolezza sul fenomeno del maltrattamento infantile e a promuovere interventi strutturali in questo ambito particolarmente critico.

3.2 Metodi

3.2.1 Disegno dello studio e partecipanti

È stato condotto uno studio trasversale che ha incluso 176 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, formulata secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR) (2). Ulteriori criteri di inclusione erano un'età pari o superiore

a 18 anni e la sottoscrizione del consenso informato scritto, attestante la partecipazione volontaria allo studio dopo aver ricevuto una descrizione approfondita degli obiettivi e delle procedure previste.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non presentavano una diagnosi primaria di disturbo bipolare, quelli affetti da condizioni tali da compromettere le capacità cognitive necessarie per sottoporsi alla valutazione clinica e coloro che non avevano fornito il consenso informato scritto.

Tutti i partecipanti sono stati consecutivamente ricoverati presso la Sezione di Psichiatria del Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova, nel periodo compreso tra settembre 2022 e aprile 2024.

Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dai Comitati Etici locali competenti (38). Nessuno dei ricercatori coinvolti nel presente studio ha ricevuto finanziamenti di natura industriale o economica.

3.2.2 Valutazione

I partecipanti sono stati sottoposti a un'intervista clinica strutturata finalizzata alla raccolta delle caratteristiche sociodemografiche e cliniche. Per quanto riguarda le variabili sociodemografiche, sono stati considerati età, genere, stato civile, livello di istruzione e condizione occupazionale. Le caratteristiche cliniche esaminate comprendevano il tipo di disturbo bipolare (DB I o DB II), l'età di esordio del DB, la durata della malattia, la durata del ricovero, l'eventuale ricovero involontario, la familiarità psichiatrica, la presenza di sintomi psicotici e/o residui, una storia di comportamenti autolesivi non suicidari (non-suicidal self-injury, NSSI) e la presenza di comorbidità psichiatriche e mediche, con particolare riferimento ai disturbi da uso di alcol e sostanze.

I partecipanti sono stati successivamente suddivisi in base alla presenza o meno, nella loro storia clinica, di almeno un tentativo di suicidio nel corso della vita e in relazione alla letalità dei tentativi pregressi o attuali. Oltre alle modalità utilizzate per il tentativo, per definirne la letalità sono stati

considerati ulteriori elementi, tra cui la necessità di ricovero in terapia intensiva, la presenza di familiari o di altre persone al momento dell'atto e l'eventuale richiesta di aiuto.

Per valutare la presenza di traumi infantili, a ciascun partecipante sono state somministrate le versioni italiane validate del Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) e della Bullying Scale for Adults (BSA) (39-40). Inoltre, la presenza e la frequenza del mind wandering sono state valutate mediante la Mind Wandering–Deliberate Scale (MW-D), la Mind Wandering–Spontaneous Scale (MW-S), il Mind Wandering Questionnaire (MWQ) e la Daydreaming Frequency Scale (DDFS) (41-43).

Il CTQ è un questionario retrospettivo autosomministrato, utilizzato negli adolescenti e negli adulti per valutare la presenza di esperienze traumatiche durante l'infanzia (39). Nello specifico, prende in considerazione diverse forme di trauma infantile: abuso fisico ed emotivo, trascuratezza emotiva, abuso sessuale e trascuratezza fisica. Nel presente studio è stata utilizzata la versione completa del questionario, composta da 70 item, valutati mediante una scala di tipo Likert da 1 (“mai vero”) a 5 (“molto spesso vero”), in funzione della frequenza dell'esperienza descritta. Il CTQ ha mostrato un'elevata affidabilità test-retest in differenti sottogruppi, a intervalli compresi tra 2 e 8 mesi, nonché una buona validità convergente e discriminante rispetto a un'intervista strutturata sul trauma. Il punteggio totale del CTQ valuta l'esposizione complessiva a esperienze traumatiche durante l'infanzia, mentre le diverse sottoscale presentano punteggi compresi tra 5 e 25. I valori di cut-off sono ≥ 9 per l'abuso emotivo, ≥ 8 per l'abuso fisico, ≥ 6 per l'abuso sessuale, ≥ 10 per la trascuratezza emotiva e ≥ 8 per la trascuratezza fisica e consentono di definire la gravità delle specifiche forme di abuso o trascuratezza, da “assente” a “grave”. Nel corso della validazione negli adolescenti è stata inoltre riscontrata una certa concordanza con le precedenti informazioni cliniche relative a esperienze di maltrattamento. Il CTQ rappresenta anche uno strumento di pratico utilizzo nella clinica, considerato il breve tempo necessario per la sua somministrazione.

Analogamente al CTQ, la BSA è un questionario autosomministrato specificamente sviluppato per la popolazione adulta allo scopo di raccogliere informazioni relative a pregresse esperienze di

bullismo (40). È composta da 21 item, suddivisi in quattro sottosezioni. La prima comprende 13 item valutati mediante una scala Likert a cinque punti, da 0 (“mai”) a 4 (“sempre”), e indaga specifiche esperienze personali di bullismo. Vengono inoltre raccolte informazioni sulla durata di tali esperienze e sui loro autori, specificando se si trattasse di coetanei, superiori, familiari o vicini di casa. La seconda sottosezione indaga le conseguenze personali del bullismo ed è costituita da 6 item valutati mediante una scala di tipo Likert da 0 (“mai un problema”) a 4 (“sempre un problema”). Le ultime due sottosezioni valutano invece eventuali comportamenti di bullismo messi in atto dallo stesso intervistato e la loro durata. Analogamente al CTQ, questa scala consente di individuare una storia positiva per molestie sessuali, abuso emotivo, abuso fisico e problematiche in ambito scolastico.

Per la valutazione del mind wandering sono disponibili diverse scale. La MW-D e la MW-S sono costituite da 4 item ciascuna e sono state sviluppate per valutare, rispettivamente, la presenza di mind wandering deliberato e spontaneo, mediante una scala Likert a sette punti (41). Il MWQ è invece una scala composta da 5 item, utilizzata per valutare la frequenza e la propensione al mind wandering (42). Ciascun item viene valutato mediante una scala Likert da 1 (“quasi mai”) a 6 (“quasi sempre”).

Infine, uno degli strumenti maggiormente utilizzati per la valutazione del mind wandering è la DDFS, costituita da 12 item che indagano le esperienze di daydreaming nella vita quotidiana, la cui frequenza viene valutata mediante una scala Likert a cinque punti, da 1 (“mai”) a 5 (“la maggior parte delle volte”) (43). La DDFS si concentra principalmente sui pensieri non correlati al compito in corso o sulle forme di daydreaming indipendenti dal compito e non dispone di cut-off validati, poiché la frequenza del daydreaming nella popolazione generale non è stata ancora definita.

3.3.3 Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software statistico SPSS, versione 29.0.2.0 (44). In base alla presenza di una storia di tentativi di suicidio, i pazienti sono stati inizialmente suddivisi in due sottogruppi: pazienti con disturbo bipolare senza tentativi di suicidio pregressi o attuali (without SA) e pazienti con disturbo bipolare con tentativi di suicidio pregressi o

attuali (with SA). Considerando successivamente la letalità del tentativo di suicidio, questi ultimi sono stati ulteriormente suddivisi in due sottogruppi: pazienti con disturbo bipolare con tentativo di suicidio ad alta letalità (high-lethality suicide attempt, HLSA) e pazienti con tentativo di suicidio a bassa letalità (low-lethality suicide attempt, LLSA). Le variabili continue e categoriali di ciascun gruppo sono state descritte, rispettivamente, mediante media e deviazione standard (DS) oppure mediante frequenza e percentuale. Le correlazioni tra i dati anagrafici e i risultati delle valutazioni cliniche sono state analizzate mediante il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Per approfondire la possibile associazione tra le variabili di interesse e la storia di tentativi di suicidio dei pazienti, è stata effettuata un'analisi di regressione logistica. Per il confronto delle variabili continue sono stati utilizzati il test t di Student per due campioni e l'analisi della varianza a una via (ANOVA), mentre per le variabili categoriali è stato impiegato il test del chi-quadrato di Pearson (χ^2). Il test di Smirnov-Grubbs è stato utilizzato per verificare l'assenza di valori anomali (outlier). Sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con un valore di $p < 0,05$.

CAPITOLO QUARTO - RISULTATI

4.1 Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione totale

Caratteristiche sociodemografiche

Dei 176 pazienti reclutati con diagnosi primaria di disturbo bipolare (DB), 92 (52,3%) erano di sesso femminile. L'età media ($\pm$ DS) del campione era di 49,14 ($\pm$ 14,07) anni. La maggior parte dei pazienti era celibe/nubile (N=72; 40,9%), mentre 49 (27,8%) erano coniugati, 44 (25%) separati o divorziati e 11 (6,3%) vedovi. Meno della metà dei pazienti risultava occupata al momento della valutazione (N=78; 44,3%). La maggior parte non aveva frequentato l'università e il livello medio di istruzione, espresso in anni di scolarità, era pari a 11,63 ($\pm$ 3,57) anni.

Caratteristiche cliniche

I pazienti con diagnosi di DB di tipo I (N=92; 52,3%) erano solo lievemente più numerosi rispetto a quelli con diagnosi di DB di tipo II (N=84; 47,7%). L'età media di esordio del disturbo era di 28,63 ($\pm$ 12,83) anni. La durata media del ricovero era pari a 16,03 ($\pm$ 11,11) giorni, mentre la durata media complessiva di malattia era di 28,18 ($\pm$ 13,18) anni. In 54 dei 176 casi (30,7%) il ricovero era avvenuto in regime involontario. La maggior parte del campione presentava una familiarità psichiatrica positiva (N=119; 67,6%). I sintomi psicotici (N=54; 30,7%) e i sintomi residui (N=50; 28,4%) erano relativamente frequenti, mentre 47 pazienti (26,7%) presentavano una storia di comportamenti autolesivi non suicidari (NSSI) nel corso della vita.

Per quanto riguarda le comorbidità, più della metà del campione presentava almeno una comorbidità medica (N=105; 59,7%), mentre 92 pazienti (52,3%) presentavano una comorbidità psichiatrica. Il consumo di alcol e di sostanze illecite era frequente: 90 pazienti (51,1%) riportavano abuso di alcol e 101 (57,4%) l'uso di altre sostanze illecite. In particolare, 60 pazienti (34,1%) facevano uso di cannabinoidi e 48 (27,3%) di altre sostanze. La maggior parte del campione faceva inoltre uso di nicotina (N=104; 59%).

Tabella 2: caratteristiche sociodemografiche del campione totale e in base alla presenza di tentativi di suicidio lifetime

N (%) o media $\pm$ DS	Campione totale (N=176)	Disturbo Bipolare con TS (N=86)	Disturbo Bipolare senza TS (N=90)	X ² /t	p
Sesso (femminile)	92 (52.3)	47 (54.7)	45 (50.0)	.381	.537
Età attuale (anni)	49.14 $\pm$ 14.07	49.23 $\pm$ 14.37	48.34 $\pm$ 14.58	-.407	.685
Stato civile					
Celibe/Nubile	72 (40.9)	34 (39.5)	38 (42.2)	1.061	.786
Coniugato/a	49 (27.8)	25 (29.1)	24 (26.7)		
Separato/a-Divorziato/a	44 (25.0)	23 (26.7)	21 (23.3)		
Vedovo/a	11 (6.3)	4 (4.7)	7 (7.8)		
Livello di istruzione (anni)	11.63 $\pm$ 3.57	12.14 $\pm$ 3.55	11.80 $\pm$ 3.49	-.640	.523
Condizione occupazionale, occupato/a	78 (44.3)	40 (46.5)	38 (42.2)	.328	.567

4.2 Caratteristiche sociodemografiche e cliniche in base alla presenza di tentativi di suicidio nel corso della vita

Come precedentemente riportato, i partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla presenza di tentativi di suicidio pregressi o attuali. Nel nostro campione, 86 (48,8%) dei 176 pazienti con disturbo bipolare presentavano una storia di tentativi di suicidio o erano stati ricoverati in seguito a un tentativo in corso, mentre 90 (51,1%) non presentavano alcuna storia di tentativi di suicidio.

Non sono emerse differenze statisticamente significative nelle caratteristiche sociodemografiche tra i due gruppi, definiti in base alla presenza o meno di tentativi di suicidio nel corso della vita.

Per quanto riguarda invece le caratteristiche cliniche, la diagnosi di DB di tipo II era più frequente tra i pazienti con storia di tentativi di suicidio (52% vs 43,4%; $p=0,233$), sebbene tale differenza non fosse statisticamente significativa. Sorprendentemente, sia la durata del ricovero (15,09 vs 16,92 giorni; $p=0,276$) sia la frequenza dei ricoveri involontari (27,9% vs 30%; $p=0,435$)

risultavano inferiori nel gruppo con storia di tentativi di suicidio, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica.

Come atteso, una storia di comportamenti autolesivi non suicidari nel corso della vita risultava significativamente più frequente nel gruppo con tentativi di suicidio (23,3% vs 7,8%; $p=0,004$). Anche il consumo di alcol (59,3% vs 43,3%; $p=0,034$) e l'uso di nicotina (67,4% vs 51,1%; $p=0,028$) erano più frequenti nei pazienti con disturbo bipolare e storia di tentativi di suicidio.

Analogamente, l'uso di sostanze illecite risultava più frequente nel gruppo con tentativi di suicidio (55% vs 46%; $p=0,085$), sebbene tale differenza non raggiungesse la significatività statistica, probabilmente a causa della minore numerosità del campione. Tutti i dati sopra riportati sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: caratteristiche cliniche del campione totale e in base alla presenza di tentativi di suicidio lifetime

	Campione totale (N=176)	Disturbo Bipolare con TS (N=86)	Disturbo Bipolare senza TS (N=90)	X ² /t	p
Caratteristiche cliniche, N (%) o media ± DS					
Familiarità psichiatrica	119 (67.6)	57 (66.3)	62 (68.9)	.137	.711
Età all'esordio	28.63±12.83	26.60±10.88	27.68±11.91	.623	.534
Diagnosi				1.425	.233
Disturbo Bipolare di tipo I	92 (52.3)	41 (47.7)	51 (56.7)		
Disturbo Bipolare di tipo II	84 (47.7)	45 (52.3)	39 (43.3)		
Durata di malattia (anni)	20.18±13.18	22.21±14.28	20.43±13.69	-.842	.401
Sintomi psicotici	54 (30.7)	27 (31.4)	27 (30.0)	.040	.841
Sintomi residui	50 (28.4)	25 (29.1)	25 (27.8)	.036	.849
Durata del ricovero (giorni)	16.03±11.11	15.09±10.64	16.92±11.53	1.092	.276
Ricovero involontario	54 (30.7)	24 (27.9)	30 (33.3)	.609	.435
Autolesioni non suicidarie nel corso della vita	27 (15.3)	20 (23.3)	7 (7.8)	8.112	.004
Comorbidità, N (%)					
Comorbidità mediche	105 (59.7)	53 (61.6)	52 (57.8)	.271	.603
Comorbidità psichiatriche	92 (52.3)	49 (57.0)	43 (47.8)	1.492	.222
Presenza di una sostanza illecita	101 (57.4)	55 (64.0)	46 (51.1)	2.966	.085
Alcol	90 (51.1)	51 (59.3)	39 (43.3)	4.488	.034
Cannabinoidi	60 (34.1)	32 (37.2)	28 (31.1)	.728	.394
Altre sostanze	48 (27.3)	25 (29.1)	23 (25.6)	.274	.601
Nicotina	104 (59.1)	58 (67.4)	46 (51.1)	4.852	.028

4.3 CTQ, BSA, MW-S, MW-D, MWQ e DDFS: risultati relativi al campione totale

Il punteggio totale medio al CTQ nell'intero campione era pari a $53,35 \pm 14,37$, indicando la presenza di una storia significativa di traumi infantili tra i partecipanti.

I punteggi medi delle sottoscale del CTQ erano i seguenti: $10,11 \pm 5,07$ per l'abuso emotivo, $7,08 \pm 4,17$ per l'abuso fisico, $6,93 \pm 4,69$ per l'abuso sessuale, $12,98 \pm 5,04$ per la trascuratezza emotiva e $8,02 \pm 3,5$ per la trascuratezza fisica. Indipendentemente dalla presenza di tentativi di suicidio, tutte le forme di trauma infantile, ad eccezione dell'abuso fisico, erano frequenti nel nostro campione, sebbene prevalentemente di lieve gravità.

Risultati simili sono emersi dall'analisi dei punteggi alla BSA, in particolare per quanto riguarda l'abuso emotivo, che risultava relativamente frequente tra i pazienti. Nello specifico, i punteggi medi erano pari a $12,27 \pm 8,86$ per la sottoscala BSA-abuso emotivo, $3,79 \pm 3,93$ per la BSA-abuso fisico, $2,95 \pm 2,01$ per le molestie sessuali e $1,47 \pm 2,15$ per le problematiche in ambito scolastico.

Anche il mind wandering risultava relativamente frequente nel campione, con punteggi totali medi pari a $15,70 \pm 7,11$ alla MW-S, $14,27 \pm 7,61$ alla MW-D, $16,14 \pm 7,13$ al MWQ e $31,07 \pm 13,11$ alla DDFS.

4.4 Differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW-S, MW-D, MWQ e DDFS in base alla presenza di tentativi di suicidio nel corso della vita

Il punteggio totale medio al CTQ era pari a $58,66 \pm 16,67$ nei pazienti con storia di tentativi di suicidio, rispetto a $48,27 \pm 9,33$ nei pazienti senza tale storia ($p < 0,001$). I pazienti con tentativi di suicidio nel corso della vita presentavano inoltre punteggi più elevati in ciascuna sottoscala del CTQ rispetto ai pazienti senza storia di tentativi di suicidio. Ad eccezione dell'abuso fisico, i punteggi al CTQ dei pazienti con storia di tentativi di suicidio indicavano una maggiore gravità dei traumi subiti rispetto a quelli dei pazienti senza tale storia. Infatti, i punteggi medi al CTQ dei pazienti senza tentativi di suicidio mostravano che i partecipanti appartenenti a questo gruppo avevano sperimentato prevalentemente livelli minimi o lievi delle specifiche forme di trauma infantile. Tutti i risultati precedentemente descritti erano statisticamente significativi.

Anche i punteggi alla BSA erano più elevati nei pazienti con storia di tentativi di suicidio rispetto a quelli senza tale storia, ad eccezione della sottoscala BSA relativa alle molestie sessuali, nella quale i pazienti senza tentativi di suicidio presentavano punteggi più elevati. Tale differenza, tuttavia, non risultava statisticamente significativa ($2,75 \pm 2,25$ vs $3,16 \pm 1,77$; $p=0,534$). Questi risultati erano in linea con i dati emersi dall'analisi del CTQ.

Il mind wandering risultava solo lievemente più frequente nei pazienti con storia di tentativi di suicidio, come rilevato nei diversi questionari utilizzati per la sua valutazione, ad eccezione del MWQ, nel quale i pazienti senza storia di tentativi di suicidio presentavano punteggi medi più elevati ($15,84 \pm 7,01$ vs $16,42 \pm 7,27$; $p=0,588$). Tutti i risultati sopra riportati sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW e DDFS nel campione totale e in base alla presenza di tentativi di suicidio nel corso della vita

	Campione totale (N=176)	Disturbo Bipolare con TS (N=86)	Disturbo Bipolare senza TS (N=90)	X ² /t	p
CTQ-score totale	53.35±14.37	58.66±16.67	48.27±9.33	-5.134	<.001
CTQ-abuso emotivo	10.11±5.07	12.14±5.32	8.18±3.97	-5.616	<.001
CTQ-abuso fisico	7.08±4.17	7.86±5.02	6.33±3.01	-2.461	.015
CTQ-abuso sessuale	6.93±4.69	7.95±5.94	5.94±2.75	-2.901	.004
CTQ-trascuratezza emotiva	12.98±5.04	14.13±5.24	11.88±4.61	-3.027	.003
CTQ-trascuratezza fisica	8.02±3.50	8.70±4.20	7.37±2.53	-2.561	.011
BSA-abuso emotivo	12.27±8.86	14.35±9.23	10.43±8.17	-2.354	.020
BSA-abuso fisico	3.79±3.93	4.76±4.21	2.95±3.49	-2.444	.016
BSA-molestie sessuali	2.95±2.01	2.75±2.25	3.16±1.77	.628	.534
BSA-problemi a scuola	1.47±2.15	2.04±2.31	0.97±1.87	-2.681	.009
MWS_score totale	15.70±7.11	16.17±6.84	15.26±7.37	-.856	.393
MWD_score totale	14.27±7.61	14.53±7.00	14.02±8.18	-.446	.656
MWQ_score totale	16.14±7.13	15.84±7.01	16.42±7.27	.543	.588
DDFS_score totale	31.07±13.11	31.15±12.78	31.00±13.49	-.076	.939

4.5 Confronto delle caratteristiche cliniche in base alla letalità del tentativo di suicidio

In base alla letalità del tentativo di suicidio, sono stati identificati due ulteriori sottogruppi: 23 pazienti con tentativo di suicidio ad alta letalità (HLSA) e 63 pazienti con tentativo di suicidio a bassa letalità (LLSA).

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i tre diversi sottogruppi per quanto riguarda il tipo di diagnosi di DB, l'età di esordio, la durata della malattia, la presenza di sintomi psicotici e residui, la durata del ricovero e la familiarità psichiatrica.

Al contrario, i pazienti con DB e HLSA presentavano una maggiore frequenza di comportamenti autolesivi non suicidari (NSSI) rispetto sia ai pazienti con LLSA sia a quelli senza tentativi di suicidio (26,1% vs 22,2% vs 7,8%; $p=0,016$).

Nonostante l'assenza di differenze significative per quanto riguarda le comorbidità mediche e psichiatriche, un altro dato rilevante era rappresentato dalla frequenza significativamente maggiore dell'uso di sostanze illecite (82,6% vs 57,1% vs 51,1%; $p=0,024$), di alcol (82,6% vs 50,8% vs 43,3%; $p=0,003$) e di nicotina (82,6% vs 61,9% vs 51,1%; $p=0,020$) nei pazienti con HLSA rispetto a quelli con LLSA e a quelli senza tentativi di suicidio. I risultati riportati sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: confronto delle caratteristiche cliniche in base alla letalità del tentativo di suicidio

	Disturbo Bipolare con HLSA (N=23)	Disturbo Bipolare con LLSA (N=63)	Disturbo Bipolare senza TS (N=90)	ANOVA	p
Familiarità psichiatrica	13 (56.5)	44 (69.8)	62 (68.9)	1.502	.472
Età all'esordio	29.87±13.16	25.41±9.77	27.68±11.91	1.491	.228
Diagnosi					
Disturbo Bipolare di tipo I	10 (43.5)	31 (49.2)	51 (56.7)	1.647	.439
Disturbo Bipolare di tipo II	13 (56.5)	32 (50.8)	39 (43.3)		
Durata di malattia (anni)	18.22±12.05	23.67±14.83	20.43±13.69	1.650	.195
Sintomi psicotici	3 (13.0)	24 (38.1)	27 (30.0)	5.012	.082
Sintomi residui	6 (26.1)	19 (30.2)	25 (27.8)	.173	.917
Durata del ricovero (giorni)	19.00±11.15	13.67±10.16	16.92±11.53	2.583	.078
Ricovero involontario	10 (43.5)	14 (22.2)	30 (33.3)	4.188	.123
Autolesioni non suicidarie nel corso della vita	6 (26.1)	14 (22.2)	7 (7.8)	8.306	.016
Comorbilità mediche	14 (60.9)	39 (61.9)	52 (57.8)	.278	.870
Comorbilità psichiatriche	13 (56.5)	36 (57.1)	43 (47.8)	1.494	.474
Presenza di una sostanza illecita	19 (82.6)	36 (57.1)	46 (51.1)	7.434	.024
Alcol	19 (82.6)	32 (50.8)	39 (43.3)	11.313	.003
Cannabinoidi	10 (43.5)	22 (34.9)	28 (31.1)	1.277	.528
Altre sostanze	10 (43.5)	15 (23.8)	23 (25.6)	3.560	.169
Nicotina	19 (82.6)	39 (61.9)	46 (51.1)	7.839	.020

4.6 Differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW e DDFS in base alla letalità del tentativo di suicidio

I pazienti con HLSA presentavano score totali medi al CTQ significativamente più elevati rispetto ai pazienti con LLSA e a quelli senza tentativi di suicidio, sebbene la differenza rispetto ai pazienti con LLSA non fosse statisticamente significativa.

Sebbene più elevati nel gruppo HLSA, gli score relativi alle sottoscale CTQ-abuso sessuale e CTQ-trascuratezza emotiva non differivano significativamente tra i pazienti con HLSA e quelli con LLSA. La sottoscala CTQ-trascuratezza fisica era invece l'unica sottoscala del CTQ nella quale i pazienti con DB e LLSA presentavano score più elevati rispetto sia ai pazienti con HLSA sia a quelli senza tentativi di suicidio ($8,89 \pm 4,29$ vs $8,17 \pm 3,99$ vs $7,37 \pm 2,53$; $p=0,028$).

Tutti i restanti score medi del CTQ risultavano significativamente più elevati nei pazienti con HLSA, indicando inoltre la presenza di esperienze traumatiche infantili di maggiore gravità rispetto agli altri due gruppi.

I risultati relativi alla BSA mostravano livelli più elevati di abuso emotivo nei pazienti con HLSA, senza differenze significative tra gli altri due gruppi ($16,77 \pm 8,34$ vs $13,53 \pm 9,47$ vs $0,43 \pm 8,17$; $p=0,035$). L'abuso fisico ($4,15 \pm 4,18$ vs $4,97 \pm 4,26$ vs $2,95 \pm 3,49$; $p=0,045$) e le problematiche in ambito scolastico ($2,08 \pm 2,18$ vs $2,03 \pm 2,38$ vs $0,97 \pm 1,87$; $p=0,032$) risultavano invece più frequenti nei pazienti con LLSA, mentre, sorprendentemente, non emergevano differenze tra i pazienti con HLSA e quelli senza tentativi di suicidio. Non sono emerse differenze statisticamente significative in nessuno dei questionari utilizzati per la valutazione del mind wandering. Tutti i risultati sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: differenze nei punteggi di CTQ, BSA, MW e DDFS in base alla letalità del tentativo di suicidio

	Disturbo Bipolare con HLSA (N=23)	Disturbo Bipolare con LLSA (N=63)	Disturbo Bipolare senza TS (N=90)	ANOVA	p	Post-hoc di Bonferroni
CTQ-score totale	63.96±22.31	56.73±13.79	48.27±9.33	15.977	<.001	A=B>C
CTQ-abuso emotivo	14.43±6.54	11.30±4.57	8.18±3.97	20.322	<.001	A>B>C
CTQ-abuso fisico	10.13±6.59	7.03±4.06	6.33±3.01	8.212	<.001	A>B=C
CTQ-abuso sessuale	8.61±7.13	7.71±5.49	5.94±2.75	4.517	.012	A>C; A=B B=C
CTQ-trascuratezza emotiva	15.13±5.84	13.76±5.01	11.88±4.61	5.241	.006	A>C; A=B B=C
CTQ-trascuratezza fisica	8.17±3.99	8.89±4.29	7.37±2.53	3.636	.028	B>A=C
BSA-abuso emotivo	16.77±8.34	13.53±9.47	10.43±8.17	3.458	.035	A>B=C*
BSA-abuso fisico	4.15±4.18	4.97±4.26	2.95±3.49	3.188	.045	B>A=C
BSA-molestie sessuali	2.60±2.51	2.80±2.24	3.16±1.77	.210	.812	
BSA-problemi a scuola	2.08±2.18	2.03±2.38	0.97±1.87	3.562	.032	B>A=C
MWS_score totale	17.26±7.42	15.78±6.63	15.26±7.37	.732	.483	
MWD_score totale	14.57±7.31	14.52±6.95	14.02±8.18	.099	.906	
MWQ_score totale	13.91±7.70	16.54±6.66	16.42±7.27	1.297	.276	
DDFS_score totale	30.61±13.38	31.35±12.65	31.00±13.49	.029	.971	

A= Disturbo Bipolare con HLSA

B= Disturbo Bipolare con LLSA

C= Disturbo Bipolare senza TS

4.7 Correlazione di Spearman tra i punteggi dei test CTQ, BSA, MW e DDFS

L'analisi di correlazione di Spearman tra i punteggi dei diversi test somministrati ha evidenziato un'associazione significativa tra la sottoscala BSA-molestie sessuali e le sottoscale CTQ-abuso fisico ($p=0,039$) e CTQ-abuso sessuale ($p=0,007$).

Come atteso, gli score della sottoscala BSA-abuso emotivo correlavano con quelli della sottoscala CTQ-abuso emotivo ($p=0,001$), nonché con lo score totale del CTQ ($p=0,010$). È stata inoltre riscontrata una forte correlazione tra BSA-abuso fisico e CTQ-abuso fisico ($p=0,001$), nonché con tutte le restanti sottoscale del CTQ, ad eccezione della sottoscala CTQ-abuso emotivo.

D'altra parte, la presenza di problematiche in ambito scolastico, indagata mediante la BSA, risultava associata agli score delle sottoscale CTQ-abuso emotivo ($p=0,005$) e CTQ-trascuratezza emotiva ($p=0,008$).

È interessante notare come sia emersa un'associazione significativa tra il mind wandering in generale e il bullismo. In particolare, sia il mind wandering spontaneo sia il MWQ risultavano associati alla sottoscala BSA-abuso emotivo e alla sottoscala BSA-problemi in ambito scolastico, mentre la DDFS risultava associata esclusivamente alla sottoscala BSA-problemi in ambito scolastico.

Infine, il mind wandering deliberato risultava principalmente associato allo score totale del CTQ ($p=0,025$). Le associazioni sopra descritte sono riportate nella Tabella 7.

Tabella 7: correlazione di Spearman

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	CTQ_EA													
2	CTQ_PA	.523 <.001												
3	CTQ_SA	.369 <.001	.290 <.001											
4	CTQ_EN	.436 <.001	.332 <.001	.192 .011										
5	CTQ_PN	.449 <.001	.376 <.001	.190 .011	.526 <.001									
6	CTQ_Tot	.820 <.001	.623 <.001	.482 <.001	.681 <.001	.577 <.001								
7	BSA_SH	.207 .207	.331 .039	.422 .007	.210 .198	.233 .154	.308 .057							
8	BSA_EA	.301 .001	.186 .053	.152 .115	.254 .008	.078 .418	.244 .010	.078 .653						
9	BSA_PA	.122 .209	.310 .001	.271 .005	.190 .049	.202 .036	.295 .002	.404 .015	.592 <.001					
10	BSA_PS	.170 .077	.188 .005	.170 .076	.255 .008	.118 .221	.161 .094	.171 .318	.682 <.001	.448 <.001				
11	MW_S	.129 .088	.080 .293	.036 .639	-.033 .662	.031 .681	.079 .296	.102 .537	.296 .002	.161 .097	.214 .026			
12	MW_D	.073 .338	.104 .171	.141 .062	.046 .544	.041 .587	.169 .025	.063 .703	-.064 .509	.137 .158	-.113 .241	.193 .010		
13	MW_Q	.032 .671	.064 .399	.093 .219	.058 .442	.101 .183	.071 .349	-.004 .983	.281 .003	.173 .073	.223 .020	.345 <.001	.086 .257	
14	DDFS	.116 .125	-.002 .977	-.017 .825	.013 .869	-.024 .750	.051 .503	.190 .248	.227 .018	.122 .208	.088 .364	.420 <.001	.580 <.001	.391 <.001

CAPITOLO QUINTO – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Caratteristiche cliniche del disturbo bipolare, NSSI e rischio di tentativo di suicidio

Nel nostro studio, i pazienti appartenenti ai tre sottogruppi (con HLSA, con LLSA e senza tentativi di suicidio) non presentavano differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età di esordio e la durata della malattia, la durata e la tipologia del ricovero e la presenza di sintomi psicotici o residui.

D'altra parte, pur non raggiungendo la significatività statistica, i nostri risultati erano in linea con studi precedenti che hanno evidenziato un maggiore rischio di comportamenti suicidari nei pazienti con diagnosi di DB di tipo II, sottolineando ulteriormente l'importanza di distinguere correttamente le diverse forme di disturbo bipolare. I pazienti affetti da DB II possono infatti ricevere erroneamente una diagnosi di depressione unipolare, non ricevendo così un trattamento adeguato e andando incontro a un maggiore rischio suicidario (45-46).

La frequente errata diagnosi nei pazienti con DB II suggerisce inoltre che il contributo del disturbo bipolare di tipo II al comportamento suicidario possa essere ampiamente sottostimato (45,47).

Un altro risultato coerente con studi precedenti era rappresentato dalla maggiore frequenza di NSSI nei pazienti con storia di tentativi di suicidio rispetto a quelli senza tale storia. Alcuni ricercatori hanno suggerito che, pur non essendo direttamente correlata al comportamento suicidario, la persistenza dei comportamenti NSSI possa essere associata a futuri tentativi di suicidio (48). Altri studi hanno indicato che ulteriori fattori, quali un'elevata tolleranza al distress, nonché la varietà e la frequenza degli NSSI, potrebbero modulare l'associazione tra comportamenti autolesivi non suicidari e tentativi di suicidio (49-51). Uno studio epidemiologico inglese ha inoltre evidenziato una forte associazione tra NSSI, ideazione suicidaria (SI) e tentativi di suicidio (SA), anche dopo aver tenuto conto delle caratteristiche sociodemografiche e delle comorbidità psichiatriche (52).

Il nostro studio ha inoltre mostrato che gli NSSI erano particolarmente frequenti nei pazienti con HLSA, supportando l'ipotesi secondo cui i comportamenti autolesivi non suicidari potrebbero

effettivamente rappresentare una possibile via di accesso al comportamento suicidario, soprattutto nei pazienti affetti da disturbi dell'umore, che presentano già un rischio maggiore. Sono necessari ulteriori studi per comprendere se sia possibile identificare una specifica traiettoria e per aiutare i clinici a riconoscere eventuali intenti potenzialmente letali sottostanti ai comportamenti NSSI.

La relazione tra NSSI e tentativi di suicidio potrebbe inoltre essere interpretata considerando gli NSSI come un meccanismo di coping disadattivo messo in atto in risposta a stati psicologici intollerabili, che potrebbe successivamente evolvere verso un comportamento suicidario, con l'obiettivo di ottenere un sollievo emotivo, come suggerito da alcuni autori (53-54).

5.2 Uso di alcol, sostanze illecite e tabacco e rischio di tentativo di suicidio nel disturbo bipolare

In linea con quanto emerso da precedenti studi, abbiamo riscontrato che l'alcol rappresenta un importante fattore di rischio per i tentativi di suicidio nei pazienti affetti da disturbo bipolare, mentre l'uso di sostanze illecite risultava specificamente associato anche a una maggiore letalità del tentativo.

I disturbi da uso di alcol (AUD) e da uso di sostanze (SUD), soprattutto durante gli episodi di intossicazione, rappresentano importanti fattori precipitanti per i tentativi di suicidio nel disturbo bipolare (55-56). Una metanalisi condotta su 29 studi ha evidenziato un'associazione tra DB e AUD/SUD sia in caso di abuso sia di dipendenza, mostrando inoltre come una comorbidità di lunga durata sia associata a un peggioramento del rischio di tentativo di suicidio (57). Un rischio analogo è stato osservato specificamente anche per l'uso di cannabis (57).

La relazione tra consumo di alcol e sostanze e tentativi di suicidio potrebbe dipendere da diversi fattori, tra cui il ricorso a strategie di "automedicazione", soprattutto considerando la nota associazione tra sintomi ansiosi e depressivi e AUD/SUD, entrambi frequenti nei disturbi dell'umore e correlati al comportamento suicidario (58). In particolare, l'AUD è stato associato anche a una maggiore labilità affettiva nei pazienti con disturbo bipolare, un'altra caratteristica centrale del comportamento suicidario (59).

Considerata la loro modificabilità, i clinici dovrebbero prestare particolare attenzione a questi fattori, dando priorità alla loro gestione e al loro trattamento specifico. Purtroppo, i pazienti affetti da DB in comorbidità con AUD e/o SUD presentano spesso bisogni terapeutici non adeguatamente soddisfatti, poiché la maggior parte di essi riceve un trattamento esclusivamente per il disturbo bipolare (57).

Il tabacco rappresenta un'altra sostanza estremamente diffusa, in particolare nei Paesi europei, dove il suo consumo rimane ancora legato ad aspetti culturali, nonostante gli interventi attuati negli ultimi decenni per ridurne l'utilizzo. Il fumo di tabacco è inoltre particolarmente frequente tra i pazienti affetti da disturbi psichiatrici, incluso il disturbo bipolare (60-61).

In linea con le precedenti osservazioni relative all'associazione tra fumo di sigaretta e rischio suicidario, nel nostro studio l'uso di nicotina risultava associato sia ai tentativi di suicidio sia ai tentativi ad alta letalità (HLSA). Uno studio condotto su 916 pazienti affetti da disturbo bipolare in Francia e Norvegia ha evidenziato che il fumo di tabacco, con o senza concomitante disturbo da uso di sostanze, rappresenta un fattore di rischio per la ricorrenza dei tentativi di suicidio. Infine, un'analisi longitudinale condotta negli Stati Uniti ha mostrato che la ripresa del consumo di tabacco, l'inizio del consumo e il suo uso persistente erano tutti associati a un maggiore rischio suicidario. Questi risultati suggeriscono di non sottovalutare la presenza del fumo di sigaretta e di includerla tra i fattori da monitorare nei pazienti con disturbo bipolare a rischio di suicidio (62).

5.3 Potenziale effetto del trauma infantile, del bullismo e del mind wandering sui tentativi di suicidio nel disturbo bipolare

Trauma infantile

Pochi studi hanno esplorato gli effetti del trauma infantile sul disturbo bipolare, concentrandosi spesso sulla relazione tra trauma infantile (CT) ed esiti psichiatrici negativi in generale. Una revisione sistematica con metanalisi ha evidenziato che il CT espone i pazienti affetti da disturbo bipolare a un maggiore rischio di diverse caratteristiche cliniche sfavorevoli, inclusi i tentativi di suicidio (12).

La nostra ricerca conferma che il trauma infantile dovrebbe essere considerato un fattore di rischio per i tentativi di suicidio nel disturbo bipolare, indipendentemente dalla specifica tipologia di trauma. Inoltre, per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio ad aver considerato la letalità dei tentativi di suicidio in associazione al CT nel disturbo bipolare. Abbiamo infatti riscontrato che l'esperienza di eventi traumatici durante l'infanzia è associata anche a un'elevata letalità del tentativo, rendendo fondamentale l'identificazione del CT e la sua adeguata gestione nei pazienti affetti da DB, in particolare in quelli a maggiore rischio suicidario.

Abbiamo inoltre riscontrato che la letalità dei tentativi di suicidio correla maggiormente con la gravità del trauma infantile piuttosto che con la sola tipologia specifica di trauma. L'abuso sessuale e quello fisico rappresentano generalmente le forme di maltrattamento infantile maggiormente studiate, sebbene diversi studi abbiano dimostrato che anche l'esposizione ad altre forme di eventi traumatici aumenta il rischio di tentativi di suicidio (63).

Per questo motivo, i clinici dovrebbero sempre prendere in considerazione anche tipologie di CT generalmente meno considerate, come le diverse forme di trascuratezza, poiché il livello di gravità di tutte le tipologie di trauma risulta associato a una maggiore letalità dei tentativi di suicidio. Una metanalisi di sette studi longitudinali sulla relazione tra CT e rischio di tentativo di suicidio nel corso della vita ha infatti mostrato che l'abuso sessuale, fisico ed emotivo, così come la trascuratezza fisica, erano associati ai tentativi di suicidio (63).

Inoltre, un altro recente studio che ha indagato l'effetto cumulativo del CT sul comportamento suicidario ha mostrato che il gruppo caratterizzato dalla maggiore suicidalità era quello in cui si sovrapponevano trascuratezza infantile, abuso emotivo e abuso fisico (64).

La relazione tra trauma infantile e decorso clinico sfavorevole nel disturbo bipolare potrebbe avere anche un fondamento biologico. Diversi studi hanno infatti dimostrato la presenza di alterazioni strutturali e funzionali, nonché di modificazioni epigenetiche, nei pazienti affetti da disturbi dell'umore che hanno anche sperimentato traumi infantili. Tali effetti potrebbero essere responsabili

degli esiti clinici sfavorevoli osservati, inclusa una differente risposta ai trattamenti attualmente disponibili.

Infine, i clinici dovrebbero prestare particolare attenzione ai traumi infantili verificatisi precocemente nei pazienti con disturbo bipolare, poiché l'esposizione a eventi traumatici in età più precoce può determinare un impatto più grave sulla neurobiologia dell'individuo, con conseguenze potenzialmente più sfavorevoli, inclusi i tentativi di suicidio (65).

Bullismo

La vittimizzazione da bullismo e i suoi effetti sono stati oggetto di intensa ricerca, principalmente nei bambini e negli adolescenti, soprattutto alla luce della continua diffusione dei social media negli ultimi decenni. È ormai ampiamente riconosciuto che il bullismo possa determinare gravi conseguenze negative sulla salute mentale, in particolare nei giovani, favorendo ansia, depressione, consumo di alcol e sostanze e comportamento suicidario (66-67).

Purtroppo, sono disponibili pochissimi dati riguardo alla relazione tra bullismo e tentativi di suicidio nel disturbo bipolare. Uno studio che ha confrontato giovani adulti figli o familiari di persone affette da DB (BD-relatives) con figli di controlli sani ha mostrato che il primo gruppo presentava un rischio maggiore di ideazione e tentativi di suicidio. Il rischio di tentativo di suicidio nei BD-relatives risultava maggiore in presenza di un'esposizione a esperienze traumatiche, incluso il bullismo, evidenziando la presenza di una maggiore vulnerabilità genetica (68).

Il nostro studio ha mostrato che diverse forme di bullismo sono associate a un aumento del rischio di tentativi di suicidio nel disturbo bipolare, che presenta già il più elevato rischio suicidario rispetto agli altri disturbi psichiatrici. Mentre il bullismo sotto forma di abuso emotivo risultava più frequente nei pazienti con HLSA, i problemi in ambito scolastico e l'abuso fisico erano entrambi associati a LLSA. È interessante notare che le molestie sessuali venivano riportate più frequentemente dai pazienti senza una storia di tentativi di suicidio e, nel nostro campione, non mostravano un'associazione con i tentativi di suicidio. Sebbene nel nostro studio il bullismo sembri essere

associato a tentativi di suicidio a minore letalità, questi risultati dovrebbero incoraggiare le istituzioni scolastiche a implementare programmi di prevenzione e contrasto al bullismo e a offrire risorse adeguate alle vittime. Sono necessari ulteriori studi per approfondire la natura di questa relazione e le sue specifiche caratteristiche.

La forte associazione tra i diversi item del CTQ e quelli della BSA potrebbe essere interpretata considerando il bullismo come una forma di trauma interpersonale, creando così un collegamento tra i due fenomeni in una prospettiva evolutiva, come suggerito da alcuni autori (69). Infine, il bullismo potrebbe anche agire come fattore mediatore tra trauma infantile e tentativi di suicidio, analogamente a quanto proposto per gli NSSI negli adolescenti affetti da disturbi dell'umore (70).

Mind wandering

Sebbene nel nostro campione non sia stata riscontrata un'associazione significativa tra mind wandering e tentativi di suicidio, è emersa una relazione positiva con il bullismo e il trauma infantile. Nello specifico, il mind wandering deliberato risultava associato all'esposizione al CT in generale, mentre il mind wandering spontaneo mostrava un'associazione con le problematiche in ambito scolastico. Questi risultati potrebbero essere spiegati considerando il mind wandering come un meccanismo di coping disfunzionale, piuttosto che come un fattore causale nella genesi del comportamento suicidario nel disturbo bipolare.

Questa ipotesi è coerente con precedenti studi che hanno dimostrato come l'esposizione a stress cronico possa favorire lo sviluppo di abitudini disregolate (71). A questo proposito, uno studio basato sull'experience sampling condotto su adulti con una storia di trauma infantile ha mostrato che gli individui con rappresentazioni irrisolte o disorganizzate del proprio trauma presentavano una maggiore tendenza a forme negative di mind wandering (72). Altri autori hanno suggerito che la relazione tra mind wandering e trauma infantile potrebbe essere il risultato di una risposta cognitiva adattiva finalizzata ad allontanarsi mentalmente da un ambiente percepito come ostile, determinando alterazioni della flessibilità cognitiva (73). Il mind wandering, soprattutto nel contesto del trauma

infantile e di disturbi psichiatrici come il disturbo bipolare, potrebbe pertanto rappresentare un ulteriore target di intervento clinico. La valutazione e la gestione delle forme disfunzionali di mind wandering potrebbero contribuire alla riduzione della rigidità cognitiva, anch'essa implicata nel comportamento suicidario (74).

5.4 Conclusioni e limiti

Il suicidio rappresenta un rilevante problema di salute pubblica e assume una particolare importanza nel contesto del disturbo bipolare. Sebbene molteplici fattori contribuiscano al rischio suicidario nel disturbo bipolare, gli strumenti a disposizione degli psichiatri per la sua valutazione rimangono ancora limitati.

Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio ad aver indagato la relazione tra trauma infantile e letalità dei tentativi di suicidio nel disturbo bipolare, considerando al contempo anche il possibile ruolo del bullismo e del mind wandering.

I nostri risultati suggeriscono l'importanza di includere la valutazione del trauma infantile nell'assessment dei pazienti con disturbo bipolare, soprattutto nei casi in cui si sospetti un aumento del rischio suicidario. Gli psichiatri dovrebbero tenere presente che l'esperienza di traumi infantili non solo aumenta il rischio di suicidio, ma si associa anche a tentativi di suicidio a maggiore letalità nei pazienti affetti da disturbo bipolare.

La valutazione della presenza di CT e delle sue specifiche forme offre inoltre ai clinici un ulteriore possibile target di intervento. Diversi approcci psicoterapeutici possono infatti essere utilizzati per affrontare traumi non risolti. Considerato l'impatto del trauma infantile sul rischio suicidario, suggeriamo che i professionisti della salute mentale integrino nella propria pratica clinica questi ulteriori approcci terapeutici.

Un altro importante sviluppo derivante dalla nostra ricerca riguarda la possibilità di promuovere campagne di prevenzione rivolte sia al contesto educativo sia a quello familiare. Questo rappresenta

inoltre il primo studio ad aver esplorato il ruolo del bullismo, considerandolo separatamente dal trauma infantile, nel contesto della suicidalità nel disturbo bipolare.

Infine, abbiamo introdotto il possibile ruolo del mind wandering come meccanismo di coping disfunzionale nei pazienti con disturbo bipolare con una storia di vittimizzazione da bullismo e trauma infantile; anche questo aspetto potrebbe rappresentare un possibile target di trattamento psicoterapeutico. Ulteriori studi potranno contribuire ad approfondire questo argomento.

Nonostante la potenziale rilevanza dei nostri risultati, è necessario considerare alcuni limiti. In primo luogo, il disegno trasversale dello studio non consente di identificare l'eventuale presenza di relazioni causali o temporali tra le variabili esaminate. In secondo luogo, il nostro campione proviene da un unico centro clinico e di ricerca, limitando la variabilità di altri possibili fattori sociodemografici, culturali e clinici coinvolti nei tentativi di suicidio nel contesto del disturbo bipolare. Anche la ridotta numerosità del campione non ha consentito di verificare con certezza l'associazione tra alcune delle variabili esaminate, come l'uso di sostanze illecite. Infine, poiché nello studio sono stati inclusi esclusivamente pazienti ricoverati, la gravità della patologia di base potrebbe aver parzialmente influenzato i risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR*. 5th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
3. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841-1856. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
4. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and treatment of bipolar disorder: a review. *JAMA*. 2023;330(14):1370-1380. doi:10.1001/jama.2023.18588.
5. Jiang J, Chen Y, Lin Z, Liu S, Chen X, Chen Q. Global, regional, and national burden of bipolar disorder, 1990-2021: analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *J Affect Disord*. 2025;389:119638. doi:10.1016/j.jad.2025.119638.
6. Liu X, Huang Q, Chen Y, Wang F, Xie Y, Chen N, et al. Global, regional and national burden of bipolar disorder: an analysis of trends from 1990 to 2021. *J Affect Disord*. 2026;393(Pt B):120393. doi:10.1016/j.jad.2025.120393.
7. Scott J, Graham A, Yung A, Morgan C, Bellivier F, Etain B. A systematic review and meta-analysis of delayed help-seeking, delayed diagnosis and duration of untreated illness in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(5):389-405. doi:10.1111/acps.13490.
8. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):389-403. doi:10.1111/bdi.12419.
9. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. 2021;53(6):817-829. doi:10.1038/s41588-021-00857-4.

10. Rodriguez V, Alameda L, Trotta G, Spinazzola E, Marino P, Matheson SL, et al. Environmental risk factors in bipolar disorder and psychotic depression: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):959-974. doi:10.1093/schbul/sbaa197.
11. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016;209(6):454-459. doi:10.1192/bjp.bp.115.179655.
12. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):342-349. doi:10.1016/S2215-0366(15)00544-1.
13. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):932-942. doi:10.1038/mp.2017.73.
14. Mesbah R, Koenders MA, van der Wee NJA, Giltay EJ, van Hemert AM, de Leeuw M. Association between the fronto-limbic network and cognitive and emotional functioning in individuals with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(5):432-440. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0131.
15. Abé C, Ching CRK, Liberg B, Lebedev AV, Agartz I, Akudjedu TN, et al. Longitudinal structural brain changes in bipolar disorder: a multicenter neuroimaging study of 1232 individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol Psychiatry.* 2022;91(6):582-592. doi:10.1016/j.biopsych.2021.09.008.
16. Altamura M, Leccisotti I, Mollica A, Maddalena S, Altamura C, Moretti M, et al. Inflammatory biomarkers, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities in bipolar disorder: a systematic review. *Clin Neuropsychiatry.* 2024;21(1):32-62. doi:10.36131/cnfioritieditore20240103.
17. Arat-Çelik HE, Eslami Abriz A, Coello K, Vinberg M, Ceylan D. Evaluating oxidative stress markers in at-risk individuals for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology.* 2024;83(3-4):121-134. doi:10.1159/000540999.

18. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):666-679. doi:10.1038/mp.2017.16.
19. Miola A, Tondo L, Pinna M, Contu M, Baldessarini RJ. Comparison of bipolar disorder type II and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2023;323:204-212. doi:10.1016/j.jad.2022.11.039.
20. Bayes AJ, Parker GB. Cognitive and behavioral differentiation of those with borderline personality disorder and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2019;207(8):620-625. doi:10.1097/NMD.0000000000001024.
21. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, Hatano M, Iwata N. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022;27(2):1136-1144. doi:10.1038/s41380-021-01334-4.
22. Huang W, He S, Liu M, Xu J. Comparative efficacy, safety, and tolerability of pharmacotherapies for acute mania in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2025;30(3):838-847. doi:10.1038/s41380-024-02705-3.
23. Yildiz A, Sifakis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2023;10(9):693-705. doi:10.1016/S2215-0366(23)00199-2.
24. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(5):351-359. doi:10.1016/S2215-0366(14)70314-1.
25. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646. doi:10.1136/bmj.f3646.

26. Nabi Z, Stansfeld J, Plöderl M, Wood L, Moncrieff J. Effects of lithium on suicide and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022;31:e65. doi:10.1017/S204579602200049X.
27. Kong L, Wang H, Yan N, Xu C, Chen Y, Zeng Y, et al. Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2024;71:102581. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102581.
28. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(2):141-150. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2993.
29. Levrat V, Favre S, Richard-Lepouriel H. Current practices of psychoeducation interventions with persons with bipolar disorders: a literature review. *Front Psychiatry.* 2024;14:[1320654](#). doi:10.3389/fpsyt.2023.1320654.
30. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, Nierenberg AA, McIntyre RS, Papakostas GI, et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(12):1162-1172. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.3352.
31. Giménez-Palomo A, Andreu H, Olivier L, Ochandiano I, de Juan O, Fernández-Plaza T, et al. Clinical, sociodemographic and environmental predicting factors for relapse in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2024;360:276-296. doi:10.1016/j.jad.2024.05.064.
32. Pascual-Sánchez A, Jenaro C, Montes-Rodríguez JM. Quality of life in euthymic bipolar patients: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;255:105-115. doi:10.1016/j.jad.2019.05.032.
33. Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi L, Rotenberg LS, Dragioti E, Carvalho AF, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2023;28(6):[2508-2524](#). doi:10.1038/s41380-023-02109-9.

34. Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022;221(3):567-576. doi:10.1192/bjp.2022.19.
35. Malhi GS, Outhred T, Das P, Morris G, Hamilton A, Mannie Z. Modeling suicide in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2018;20(4):334-348. doi:10.1111/bdi.12622.
36. Hansson C, Joas E, Pålsson E, Hawton K, Runeson B, Landén M. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a cohort study of 12 850 patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):456-463. doi:10.1111/acps.12946.
37. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):1-9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x.
38. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
39. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1132-1136. doi:10.1176/ajp.151.8.1132.
40. Haidl TK, Schneider N, Dickmann K, Ruhrmann S, Kaiser N, Rosen M, et al. Validation of the Bullying Scale for Adults - Results of the PRONIA-study. *J Psychiatr Res*. 2020;129:88-97. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.04.004.
41. Carriere JSA, Seli P, Smilek D. Wandering in both mind and body: individual differences in mind wandering and inattention predict fidgeting. *Can J Exp Psychol*. 2013;67(1):19-31. doi:10.1037/a0031438.
42. Mrazek MD, Phillips DT, Franklin MS, Broadway JM, Schooler JW. Young and restless: validation of the Mind-Wandering Questionnaire (MWQ) reveals disruptive impact of mind-wandering for youth. *Front Psychol*. 2013;4:560. doi:10.3389/fpsyg.2013.00560.

43. Giambra LM. A laboratory method for investigating influences on switching attention to task-unrelated imagery and thought. *Conscious Cogn.* 1995;4(1):1-21. doi:10.1006/ccog.1995.1001.
44. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0. Armonk, NY: IBM Corp.; 2023.
45. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am.* 1981;4(1):25-46.
46. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Salis P, Scamonatti L, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 2:63-69; discussion 75-76, 113-116.
47. Rihmer Z, Pestalitiy P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22(3):667-673, ix-x. doi:10.1016/S0193-953X(05)70101-5.
48. Anestis MD, Selby EA. Grit and perseverance in suicidal behavior and non-suicidal self-injury. *Death Stud.* 2015;39(1-5):211-218. doi:10.1080/07481187.2014.946629.
49. Turner BJ, Layden BK, Butler SM, Chapman AL. How often, or how many ways: clarifying the relationship between non-suicidal self-injury and suicidality. *Arch Suicide Res.* 2013;17(4):397-415. doi:10.1080/13811118.2013.802660.
50. Anestis MD, Knorr AC, Tull MT, Lavender JM, Gratz KL. The importance of high distress tolerance in the relationship between nonsuicidal self-injury and suicide potential. *Suicide Life Threat Behav.* 2013;43(6):663-675. doi:10.1111/sltb.12048.
51. Andover MS, Gibb BE. Non-suicidal self-injury, attempted suicide, and suicidal intent among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2010;178(1):101-105. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.019.
52. Liu RT. The epidemiology of non-suicidal self-injury: lifetime prevalence, sociodemographic and clinical correlates, and treatment use in a nationally representative sample of adults in England. *Psychol Med.* 2023;53(1):274-282. doi:10.1017/S003329172100146X.
53. Kapur N, Cooper J, O'Connor RC, Hawton K. Non-suicidal self-injury v. attempted suicide: new diagnosis or false dichotomy? *Br J Psychiatry.* 2013;202(5):326-328. doi:10.1192/bjp.bp.112.116111.

54. Paul E, Tsypes A, Eidlitz L, Ernhout C, Whitlock J. Frequency and functions of non-suicidal self-injury: associations with suicidal thoughts and behaviors. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):276-282. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.026.
55. Swartz-Vanetik M, Zeevin M, Barak Y. Scope and characteristics of suicide attempts among manic patients with bipolar disorder. *Crisis.* 2018;39(6):489-492. doi:10.1027/0227-5910/a000526.
56. McGrady A, Lynch D, Rapport D. Psychosocial factors and comorbidity associated with suicide attempts: findings in patients with bipolar disorder. *Psychopathology.* 2017;50(2):171-174. doi:10.1159/000453272.
57. Carrà G, Bartoli F, Crocamo C, Brady KT, Clerici M. Attempted suicide in people with co-occurring bipolar and substance use disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014;167:125-135. doi:10.1016/j.jad.2014.05.066.
58. Howe LK, Fisher LR, Atkinson EA, Finn PR. Symptoms of anxiety, depression, and borderline personality in alcohol use disorder with and without comorbid substance use disorder. *Alcohol.* 2021;90:19-25. doi:10.1016/j.alcohol.2020.11.002.
59. Lagerberg TV, Aminoff SR, Aas M, Bjella T, Henry C, Leboyer M, et al. Alcohol use disorders are associated with increased affective lability in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;208:316-324. doi:10.1016/j.jad.2016.09.062.
60. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(2):182-189. doi:10.1001/archpsyc.62.2.182.
61. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(12):1691-1715. doi:10.1080/14622200802443569.
62. Berlin I, Hakes JK, Hu MC, Covey LS. Tobacco use and suicide attempt: longitudinal analysis with retrospective reports. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122607. doi:10.1371/journal.pone.0122607.

63. Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegaro VC, Freitas LH, et al. Childhood trauma and suicide attempt: a meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res.* 2017;256:353-358. doi:10.1016/j.psychres.2017.06.082.
64. Zheng Q, Feng Y, Du J, Xu S, Ma Z, Wang Y. Specific effects of cumulative childhood trauma on suicidality among youths. *J Affect Disord.* 2024;358:260-269. doi:10.1016/j.jad.2024.05.027.
65. de Codt A, Monhonval P, Bongaerts X, Belkacemi I, Tecco JM. Bipolar Disorder and Early Affective Trauma. *Psychiatr Danub.* 2016;28(Suppl 1):4-8.
66. Klomek AB, Marrocco F, Kleinman M, Schonfeld IS, Gould MS. Peer victimization, depression, and suicidality in adolescents. *Suicide Life Threat Behav.* 2008;38(2):166-180. doi:10.1521/suli.2008.38.2.166.
67. Cleary SD. Adolescent victimization and associated suicidal and violent behaviors. *Adolescence.* 2000;35(140):671-682.
68. Wilcox HC, Fullerton JM, Glowinski AL, Benke K, Kamali M, Hulvershorn LA, et al. Traumatic stress interacts with bipolar disorder genetic risk to increase risk for suicide attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(12):1073-1080. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.428.
69. Idsoe T, Vaillancourt T, Dyregrov A, Hagen KA, Ogden T, Nærde A. Bullying victimization and trauma. *Front Psychiatry.* 2021;11:480353. doi:10.3389/fpsy.2020.480353.
70. Liu Y, Xu X, Huang X, Hong Q, Li L, Xie X, et al. The mediating effects of school bullying victimization in the relationship between childhood trauma and NSSI among adolescents with mood disorders. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):524. doi:10.1186/s12887-024-04986-7.
71. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):17-31. doi:10.1007/s00213-010-1916-6.
72. Marcusson-Clavertz D, Gušić S, Bengtsson H, Jacobsen H, Cardena E. The relation of dissociation and mind wandering to unresolved/disorganized attachment: an experience sampling study. *Attach Hum Dev.* 2017;19(2):170-190. doi:10.1080/14616734.2016.1261914.

73. Zhou X, Meng Y, Li J, Shen X. Childhood adversity and mind wandering: the mediating role of cognitive flexibility and habitual tendencies. *Eur J Psychotraumatol*. 2024;15(1):2301844. doi:10.1080/20008066.2024.2301844.
74. Novak LA, Carter SP, LaCroix JM, Perera KU, Neely LL, Soumoff A, Ghahramanlou-Holloway M. Cognitive flexibility and suicide risk indicators among psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*. 2022;313:114594. doi:10.1016/j.psychres.2022.114594.