

CAPITOLO 8: I DISTURBI DELL'UMORE

8.1 DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE E BIPOLARE

STORIA

Kraepelin (1899):

- Descrisse la **psicosi maniaco-depressiva** usando la maggior parte dei criteri che si usano attualmente per la diagnosi del disturbo bipolare I
- Per lui la p. maniaco-depressiva era diversa dalla **dementia precox** (ora schizofrenia) per l'**assenza di demenza e deterioramento**
- Definì la **melancolia involutiva** (disturbo dell'umore che esordisce nella tarda età)

Definizioni

UMORE: un **pervasivo e duraturo tono emotivo e del sentire** che influenza il **comportamento** di una persona e colora la sua **percezione di essere al mondo**.

DISTURBI dell'umore → categoria della **patologia psichiatrica** che include:

- **Depressione maggiore o unipolare** = solo episodi di depressione maggiore
 - **D. bipolare** = episodi depressivi e maniacali o solo maniacali
 - **Ipomania** = un episodio con sintomi maniacali che non risponde ai criteri di un episodio maniacale
 - **Ciclotimia** = forma meno severa del disturbo bipolare
 - **Distimia** = forma meno severa della depressione
- Recentemente è stata considerata la possibilità che il disturbo bipolare sia un'espressione più grave della depressione maggiore

DEPRESSIONE MAGGIORE

- L'episodio deve durare **almeno 2 settimane**
- **Almeno 4 sintomi** della lista dei criteri

MANIA e IPOMANIA

Episodio maniacale:

- Periodo distinto di **umore persistente e anormalmente elevato, espanso o irritabile**
- Dura **almeno una settimana**

Episodio ipomaniacale:

- Dura **almeno 4 giorni**
- **Non ha caratteristiche psicotiche**
- **Non causa un marcato impairment del funzionamento sociale/lavorativo**

→ **entrambe sono associate a:** autostima ipertrofica, ridotto bisogno di sonno, distraibilità, attività fisica e mentale accelerate ed eccessivo coinvolgimento in comportamenti mirati al piacere

Disturbo bipolare I:

- **Uno o più episodi maniacali** e a volte depressivi → **episodio misto** = almeno una settimana in cui, quasi **quotidianamente, si avvicendano episodi maniacali e depressivi**

Disturbo bipolare II:

- Episodi di **depressione maggiore ed ipomania**

DISTIMIA e CICLOTIMIA

Disturbo distimico:

- almeno **2 anni di umore depresso**, ma **non abbastanza grave da esser diagnosticato come episodio depressivo maggiore**

Disturbo ciclotimico:

- Sintomi **ipomaniacali** (**non rientrano nella diagnosi di episodio maniaco**)
- Sintomi **depressivi** (**non rientrano nella diagnosi di episodio depressivo maggiore**)

EPIDEMIOLOGIA

INCIDENZA E PREVALENZA

- Depressione maggiore à **5-17% prevalenza lifetime**
- D. bipolare → **incidenza annuale 1%**

SESSO

- **Depressione** → prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini (probabilmente per le differenze ormonali, fattori psicosociali stressanti diversi per donne e uomini, modelli comportamentali)
- **Disturbo bipolare I** → stessa prevalenza
- **Episodi maniacali** più frequenti negli uomini
- **Episodi depressivi** più frequenti nelle donne

ETA'

- **Esordio bipolare I** → tra infanzia (5-6) e 50 anni; età media esordio 30 anni.
- **Depressione** → età media esordio intorno ai 40 anni; 50% dei pz esordisce tra 20 e 50 anni

STATO CONIUGALE

Depressione → si presenta maggiormente in soggetti divorziati, senza relazioni interpersonali intime

Bipolare I → maggiormente in divorziati e persone single rispetto ai coniugati

FATTORI SOCIOECONOMICI E CULTURALI

Bipolare I

- maggior incidenza in gruppi di **estrazione socioeconomica più elevata**
- più frequente in **persone senza diploma**

Depressione

- maggior incidenza nelle **aree rurali**

→ si tende a **sottodiagnosticare i disturbi dell'umore** e **sovradiagnosticare la schizofrenia** in pz con diverso background etnico o culturale

COMORBIDITA'

Disturbi più frequenti:

- abuso e dipendenza (più gli uomini)
- panico e ansia sociale (più le donne)
- ossessivo-compulsivo

→ la **comorbidità con disturbi da uso di sostanze e disturbi d'ansia** peggiora la prognosi della malattia e incrementa il rischio suicidario tra pz con depressione maggiore unipolare e bipolare

EZIOLOGIA

FATTORI BIOLOGICI

I sistemi monoaminergici sono considerati sistemi neuromodulatori e i disturbi sono, probabilmente, effetti secondari o epifenomeni correlati direttamente o causalmente all'eziologia e alla patogenesi.

- **Amine biogene**
 - NORADRENALINA → la correlazione tra la desensitivizzazione dei recettori beta-adrenergici e le risposte cliniche antidepressive è il dato più forte a favore di un ruolo diretto della noradrenalina nella depressione. Sono coinvolti anche i recettori β_2 (quando si attivano c'è un decremento della quantità di noradrenalina rilasciata)
 - SEROTONINA → è l'amina biogena più comunemente connessa alla depressione. È coinvolta anche nella fisiopatologia della depressione.
 - DOPAMINA → attività dopaminergica incrementata nella mania e ridotta nella depressione. Infatti, farmaci che riducono la concentrazione di dopamina sono associati a sintomi depressivi.
 - Recenti teorie: la via dopaminergica mesolimbica potrebbe essere disfunzionale nella depressione e il recettore dopaminergico D1 ipoattivo.
- **Altri deficit neurotrasmettitoriali**
 - Anomali livelli di colina (precursore acetilcolina) → agonisti colinergici:
 - possono esacerbare i sintomi depressivi e ridurre quelli della mania.
 - possono indurre cambiamenti nell'attività ipofisi-ipotalamo-surrene e nel sonno
 - riduzione del GABA nel plasma, nel LCR e nei livelli di GABA cerebrali (nella depressione) → i recettori gabaergici sono upregolati dagli antidepressivi
- **Secondi Messaggeri e cascate intracellulari**
 - Il legame tra neurotrasmettitore e recettore postsinaptico crea una cascata di processi intracellulari → i recettori sulle membrane interagiscono con l'ambiente intracellulare con le proteine G → le G si connettono con vari enzimi intracellulari che regolano l'uso di energia e produzione di secondi messaggeri (nucleotidi ciclici, guanosina monofosfato ciclica) → i secondi M regolano la funzione dei canali ionici delle membrane dei neuroni.
- **Alterazione della regolazione ormonale**
 - **Stress protratto** può indurre cambiamenti nello stato funzionale dei neuroni e può portare a morte cellulare → traumi precoci si associano ad un aumento dell'attività HPA, accompagnato da alterazioni strutturali nella corteccia cerebrale
 - L'ipercortisolemia nella depressione suggerisce alcuni disturbi: ridotto tono inibitorio serotoninergico; aumentata spinta derivante dalla noradrenalina, acetilcolina; ridotto feedback negativo dell'ippocampo.
- **Attività dell'asse tiroideo**
 - 5-10% di soggetti con depressione soffre di una disfunzione tiroidea non diagnosticata in precedenza
- **Ormone della crescita** secreto dall'ipofisi anteriore dopo stimolazione da parte di noradrenalina e dopamina; la secrezione viene inibita dalla somatostatina
 - Casi di depressione → rilevati ridotti livelli di somatostatina nel liquor
 - Casi di mania → Livelli aumentati di somatostatina (neuropeptide ipotalamico)
- **Prolattina**
 - È stata descritta una risposta ottusa della prolattina a vari agonisti della serotonina, ma non è stata evidenziata anomalia significativa nella depressione
- **Alterazione neurofisiologica del sonno**
 - depressione è associata a una prematura superficializzazione del sonno (onde lente) e aumento dei risvegli notturni → 4 disturbi:
 - Aumento risvegli notturni
 - Riduzione ore totali di sonno
 - Aumento della temperatura corporea

- **aumento del sonno REM e riduzione del primo periodo di sonno non REM** (ridotta latenza REM). Presente in **40% pz ambulatoriali e 80% depressi**, associata a minor responsività a psicotr e maggior rischio di ricadute o ricorrenza.
- Depressione associata a **diversi disturbi immunologici**
- **Imaging cerebrale strutturale e funzionale**
 - **Anomala iperintensità di regioni sottocorticali** (aree periventricolari, gangli della base, talamo). Più comune in disturbo bipolare I e adulti di età più avanzata → riflette deleteri effetti neurovegetativi di episodi affettivi ricorrenti
 - **Atrofia corticale, di ippocampo e nucleo caudato** associata a maggior gravità della patologia.
 - **Riduzione del metabolismo (PET) nei tratti dopaminergici mesocorticale e mesolimbico** (in parte normalizzata da antidepressivi).
- **Considerazioni neuroanatomiche**
 - Ipotesi: **i disturbi dell'umore implicano una patologia del cervello**
 - PFC, corteccia cingolata anteriore, ippocampo e amigdala sono regioni fondamentali coinvolte nella regolazione delle normali emozioni

FATTORI GENETICI

- **Se un genitore è affetto da disturbi dell'umore, il bambino ha un rischio del 10-25% di svilupparne uno. Il rischio raddoppia se entrambi i genitori sono affetti.** Più alto è il numero di familiari affetti maggiore è il rischio per il bambino.
- Studi sui gemelli: **i geni spiegano solo il 50-70% dell'eziologia; si eredita una predisposizione/suscettibilità**
- Studi di linkage:
 - **Cromosomi 18q e 22q** (contiene BRC, che codifica per proteina con ruolo importante in crescita neuronale e crescita direzionale degli assoni) regioni con più evidente linkage con disturbo bipolare
 - **Depressione unipolare:** forte evidenza di linkage per il locus della proteina CREB (cAMP response element-binding protein) su cr2
 - **C'è interazione tra geni e ambiente** --> Soggetti che subiscono eventi avversi nella vita sono a maggior rischio di depressione, tra questi in particolare quelli con varianti del gene per il trasportatore della serotonina.

FATTORI PSICOSOCIALI

- **Eventi della vita e stress ambientali:**
 - Episodi di disturbo dell'umore preceduti da **fattori stressanti verificatisi nel corso della vita: la teoria è che lo stress che accompagna il primo episodio dia cambiamenti a lungo termine nella biologia cerebrale** (alterazione stati funzionali NT; signaling intraneuronale; eccessiva riduzione dei contatti sinaptici) → il soggetto ha un rischio maggiore di andare incontro a **successivi episodi di disturbo dell'umore, anche in assenza di stress esterni.**
 - **Perdita di un genitore prima degli 11 anni** rappresenta evento più spesso associato con lo sviluppo di depressione
 - **Perdita di un coniuge**
 - **Disoccupazione**
 - **Senso di colpa**
- **Fattori personologici**
 - **Non c'è singolo tratto o personalità che predisponga specificatamente;** ogni persona può diventare depressa in determinate circostanze
 - Persone con **DOC, istrionico, borderline** sono più a rischio rispetto ad antisociale o paranoide di personalità (usa i meccanismi di difesa/proiezione)
 - Gli **eventi stressanti che il paziente ritiene influire negativamente** con autostima hanno maggior probabilità di produrre depressione
- **Fattori psicodinamici della depressione**
 - **Visione classica → Freud e Abraham:**

- **Anomalie nella relazione madre-bambino** durante la fase orale (10-18mesi) danno predisposizione a depressione
- Depressione può essere correlata ad una **perdita reale o immaginaria dell'oggetto**
- **Introiezione di oggetti persi** è un meccanismo difensivo invocato per affrontare la sofferenza legata alla perdita dell'oggetto stesso
- Poiché l'oggetto perso è vissuto con una **combinazione di amore e odio**, i sentimenti di rabbia vengono diretti interiormente verso il sé
 - Klein --> la depressione implica l'**espressione dell'aggressività verso i propri cari**
 - *Bibring* --> depre = si instaura quando la persona si accorge della **discrepanza tra ideali troppo elevati e l'incapacità di raggiungerli**
 - *Arieti* --> soggetti depressi hanno **vissuto le loro vite per qualcun altro** (istituzione, persona, principio, ideale) e non per sé stessi
 - *Kohut* --> quando **al bambino non vengono soddisfatti i bisogni che danno autostima e senso di coesione del sé** si verifica una perdita di autostima sottoforma di depressione
 - *Bowlby* --> **forme patologiche di attaccamento precoce e separazione traumatica** predispongono alla depressione
- **Fattori psicodinamici della mania**
 - Episodi maniacali = **difesa contro la depressione**
 - *Abraham* → episodi maniacali riflettono l'**incapacità di tollerare una tragedia subita** nella fase dello sviluppo

ALTRE FORMULAZIONI

- **Teoria cognitiva:** depressione deriva da **specifiche distorsioni cognitive in soggetti predisposti**. Le distorsioni sono definite come **schemi depressogeni** (modelli cognitivi che percepiscono sia le informazioni interne, che quelle esterne con modalità alterate dalle esperienze precoci). **Beck** postula **triade cognitiva:**
 - Percezione negativa del sé
 - Tendenza a considerare il mondo come ostile e faticoso
 - Aspettativa di sofferenza e fallimento nel futuro.
- **Teoria dell'impotenza appresa:** **ricollega fenomeni depressivi all'esperienza di eventi incontrollabili**. I **risultati** vengono **percepiti come indipendenti dalle risposte** (deficit cognitivo-motivazionale ed emotivo), in particolare le spiegazioni basate su cause interne provocano una perdita di autostima in seguito al verificarsi di eventi avversi esterni

CRITERI DSM-V DEPRESSIONE MAGGIORE

- A. Cinque** (o più) dei seguenti sintomi sono stati **contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane** e **rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.**

Nota: **Non comprendere sintomi chiaramente attribuibili a un'altra condizione medica.**

1. **Umore depresso per la maggior parte del giorno**, **quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo** (per es., si sente triste, vuoto/a, disperato/a) **o come osservato da altri** (per es., appare lamentoso/a). (Nota: Nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile.)
2. **Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni** (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).
3. Significativa **perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso** (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) **oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni**. (Nota: Nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali).
4. **Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.**
5. **Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni** (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. **Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.**

7. Sentimenti di **autosvalutazione** o di **colpa** **eccessivi o inappropriati** (che possono essere deliranti), **quasi tutti i giorni** (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di **concentrarsi**, o **indecisione**, **quasi tutti i giorni** (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di **morte** (non solo paura di morire), **ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per commettere suicidio**.

- B. I sintomi causano **disagio clinicamente significativo** o **compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti**.
- C. L'episodio **non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica**.

Nota: I Criteri A-C costituiscono un episodio depressivo maggiore.

Nota: **Risposte a una perdita significativa** (per es., lutto, tracollo finanziario, perdite derivanti da un disastro naturale, una grave patologia medica o disabilità) **possono comprendere sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso**, annotati nel Criterio A, che possono assomigliare a un episodio **depressivo**. Nonostante tali sintomi possano essere comprensibili oppure considerati appropriati alla perdita, la presenza di un episodio depressivo maggiore in aggiunta alla normale risposta a una perdita significativa dovrebbe essere considerata attentamente. Questa decisione **richiede inevitabilmente una valutazione clinica basata sulla storia dell'individuo e sulle norme culturali per l'espressione del disagio nel contesto della perdita**. (per la distizione: disforia del lutto di solito diminuisce di intensità nel corso di giorni o settimane e si verifica ad ondate)

- D. **Il verificarsi dell'episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia**, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.
- E. **Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale.**

Nota: **Tale esclusione non si applica se tutti gli episodi simil maniacali o simil-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.**

Specificare: con ansia/caratteristiche miste/melanconiche/atipiche/psicotiche; congruenti all'umore/psicotiche non congruenti all'umore/con catatonia/esordio nel peripartum/andamento stagional

DEPRESSIONE MAGGIORE: episodio singolo o ricorrente

- La depressione può manifestarsi come **episodio singolo o ricorrente**
- **Episodio ricorrente** → deve esservi una distanza di 2 mesi o più consecutivi tra episodi separati in cui non sono rispettati i criteri per un episodio depressivo maggiore.
- **I pazienti con più sintomi depressivi hanno:** maggior probabilità di avere parenti affetti da disturbi affettivi e maggior probabilità di ricevere una diagnosi stabile nel tempo
- **La depressione maggiore abbraccia in realtà una popolazione eterogenea di disturbi:** 25-50% dei pazienti con questa diagnosi viene riclassificato come affetto da altro disturbo psichiatrico o da condizione medica non psichiatrica.

CRITERI DISTURBO BIPOLARE I

Per la diagnosi di disturbo bipolare I, è necessario **soddisfare i seguenti criteri per un episodio maniacale**. L'episodio maniacale può essere **preceduto e può essere seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori**.

Episodio maniacale

- A. Un **periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia**, della **durata di almeno 1 settimana** e presente per la maggior parte del giorno, **quasi tutti i giorni** (o di qualsiasi durata, se è necessaria l'ospedalizzazione).
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, **tre (o più) dei seguenti sintomi** (quattro, se l'umore è solo irritabile) **sono presenti a un livello significativo e rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale:**

1. Autostima ipertrofica o grandiosità.
 2. Diminuito bisogno di sonno (per es., sentirsi riposati/e dopo solo 3 ore di sonno).
 3. Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare.
 4. Fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente.
 5. Distraibilità (cioè attenzione troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti), riferita o osservata.
 6. Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria (cioè attività immotivata non finalizzata).
 7. Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., acquisti incontrollati, comportamenti sessuali sconvenienti o investimenti finanziari avventati).
- C. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.
- D. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una sostanza di abuso, un farmaco, un altro trattamento) o a un'altra condizione medica.

Nota: **I Criteri A-D costituiscono un episodio maniacale.** Per una diagnosi di disturbo bipolare I è richiesto almeno un episodio maniacale nell'arco di vita.

Episodio ipomaniacale

- A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espanso o irritabile e di aumento anomalo e persistente dell'attività finalizzata o dell'energia, della **durata di almeno 4 giorni consecutivi** e presente per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni.
- B. Durante il periodo di alterazione dell'umore e di aumento di energia o attività, tre (o più) dei sintomi di episodio maniacale (quattro, se l'umore è solo irritabile) sono stati presenti, rappresentano un cambiamento evidente rispetto al comportamento abituale e si manifestano a un livello significativo:
- C. L'episodio è associato a un evidente cambiamento nel funzionamento, che non è caratteristico dell'individuo quando è asintomatico
- D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel funzionamento sono osservabili dagli altri.
- E. L'episodio **non è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo o da richiedere l'ospedalizzazione**. Se sono presenti manifestazioni psicotiche, l'episodio è, per definizione, maniacale.
- F. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., sostanza di abuso, un farmaco, un altro trattamento).

Nota: **I Criteri A-F costituiscono un episodio ipomaniacale.** Episodi ipomaniacali sono comuni nel disturbo bipolare I ma non sono richiesti per la diagnosi di disturbo bipolare I.

Disturbo bipolare I

- A. Sono stati soddisfatti i criteri per almeno un episodio maniacale (Criteri AD sotto "episodio maniacale", sopra).
- B. Il verificarsi dell'episodio (o di episodi) maniacale e depressivo maggiore non è meglio spiegato da un disturbo schizoaffettivo, da schizofrenia, da un disturbo schizofreniforme, da un disturbo delirante o da un disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.

Disturbo bipolare I, episodio maniacale singolo: pz deve sviluppare primo episodio maniacale

Disturbo bipolare I, ricorrente: due episodi maniacali distinti, ovvero separati da almeno 2 mesi senza significativi sintomi di mania o ipomania.

Disturbo bipolare II

- A. Sono soddisfatti criteri per almeno **un episodio ipomaniacale** (criteri A-F sotto episodio ipomaniacale, sopra) e per almeno un **episodio depressivo maggiore** (criteri A-C sotto "episodio depre maggiore", sopra)

B. Non vi è mai stato un episodio maniacale

- C. Il verificarsi dell'episodio/i ipomaniacale e dell'episodio/i depressivo maggiore non è meglio spiegato da un disturbo schizoaffettivo, da schizofrenia, da un disturbo schizofreniforme, da un disturbo delirante o da un disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.
- D. I sintomi della depressione oppure l'imprevedibilità causati dalla frequente alternanza tra periodi di depressione e di ipomania causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti

Clinicamente potrebbe essere difficile la diagnosi differenziale tra eutimia (umore normale) e ipomania in pazienti cronicamente depressi

SPECIFICATORI (caratteristiche dei sintomi) → Per descrivere i pazienti si possono utilizzare altre caratteristiche sintomatologiche.

- **Con manifestazioni psicotiche (Depressione grave):**
 - Riflette prognosi sfavorevole
 - Disturbo bipolare I più frequente in probandi con depressione psicotica rispetto a non psicotica
 - Sintomi psicotici → se incongrui, potrebbero essere affetti da disturbo schizoaffettivo o schizofrenia
 - I pazienti con disturbo dell'umore con manifestazioni psicotiche congrue all'umore hanno un disturbo dell'umore di tipo psicotico
 - Importanti implicazioni terapeutiche: necessità di antipsicotici in aggiunta ad antidepressivi o stabilizzanti dell'umore
- **Con caratteristiche melanconiche:**
 - Depressione caratterizzata da grave anedonia, precoci risvegli mattutini, perdita di peso, profondo senso di colpa
 - Frequente ideazione suicidaria
 - Associata a disfunzioni SNA e funzioni endocrine: per questo spesso definita come "endogena" cioè che emerge in assenza di eventi stressanti o di fattori precipitanti
- **Con caratteristiche atipiche:**
 - Peculiarità specifiche come iperfagia e ipersonnia, sintomi spesso indicati come vegetativi inversi (anche detto pattern isteroide)
 - Esordio precoce
 - Più marcato rallentamento motorio
 - Più frequenti codiagnosi di disturbo di panico, abuso o dipendenza da sostanze, disturbo di somatizzazione.
 - Possibile decorso a lungo termine con diagnosi di disturbo bipolare I o andamento stagionale
- **Con caratteristiche catatoniche:**
 - Sintomi cardine della catatonìa (stupor, appiattimento affettivo, isolamento estremo, negativismo, marcato ritardo psicomotorio) possono essere osservati in: schizofrenia (catatonica e non), depressione maggiore (spesso con caratteristiche psicotiche), patologie mediche e neurologiche.
 - Difficile associazione con disturbo bipolare I per marcato contrasto tra sintomi della catatonìa stuporosa e sintomi classici maniacali.
- **Con esordio nel post partum:** entro 4 settimane dal parto, spesso con caratteristiche psicotiche
- **A cicli rapidi:** F affette da disturbo bipolare I che hanno sofferto di episodi depressivi e ipomaniacali. Almeno 4 episodi nel corso di 1 mese.
- **Con andamento stagionale:**
 - Episodi depressivi solamente in una certa stagione, di solito in inverno (modello noto come SAD: disturbo affettivo stagionale, non presente nel DSM-5)
 - Entità diagnostica separata in quanto i pz hanno maggiore probabilità di rispondere alla light therapy e mostrano ridotta attività metabolica della corteccia orbitofrontale e nel lobo parietale inferiore sx.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Gli **episodi depressivi** si verificano sia nella depressione maggiore, che nel disturbo bipolare I, ma le due condizioni sono distinguibili solo considerando la **storia del paziente** e della sua **famiglia** e il **decorso** futuro della patologia.

Episodi depressivi

- **Sintomi chiave: umore depresso e perdita di interessi o piacere**
- Circa **2/3 dei pazienti** depressi contempla il **suicidio**, tentato dal 10-15%
- Alcuni pazienti sembrano a volte **inconsapevoli della propria depressione** e non lamentano un disturbo dell'umore, nonostante **presentino evidente isolamento dalla famiglia o da attività**
- **97% riferisce calo di energia**, 80% disturbi del sonno, molti vanno incontro a riduzione dell'appetito e perdita di peso, **ansia affligge il 90% dei pazienti**.
- Le **variazioni nell'introito di cibo e sonno** possono aggravare patologie mediche coesistenti (diabete, IT, BPCO, cardiopatie)
- **Altri sintomi vegetativi:** cicli mestruali anomali, ridotto interesse per l'attività sessuale, peggioramento performance sessuale.
- 50% riferisce variazione diurna dei sintomi: più marcati al mattino, ridotti la sera
- **Sintomi cognitivi:** incapacità a concentrarsi, difficoltà nel pensare
- **Bambini e adolescenti:** possibile **sintomatologia di fobia della scuola ed eccessivo attaccamento ai genitori**.
- **Anziani:** presentano comunemente **depressione (prevalenza 25-50%)**. Correlata a basso status socioeconomico, perdita del coniuge, concomitante patologia fisica e isolamento sociale. Si presenta più frequentemente come disturbo somatico

Episodi maniacali

- Cardini → **umore elevato, espanso o irritabile**.
- **Umore espanso è euforico e spesso induce negazione controtransferiale di malattia anche in un clinico esperto**.
- Pazienti spesso mostrano **umore che varia da un'iniziale euforia nella prima parte del corso della patologia, ad una successiva irritabilità**
- Spesso correlato ad **abuso di alcol**, forse per tentativo di automedicazione
- Pazienti **agiscono impulsivamente** e con un **senso di convinzione e proposito**, spesso preoccupati da idee religiose, politiche, finanziarie, sessuali o persecutorie che possono evolvere in complesse strutture deliranti
- Negli **adolescenti:** spesso **erroneamente diagnosticati come disturbo antisociale di personalità o schizofrenia**.
- **Sintomi possono includere:** abuso di alcol, psicosi, tentativi di suicidio, rimugini filosofici, marcata irritabilità e comportamenti antisociali

VALUTAZIONE DELLO STATO MENTALE

Episodi depressivi

- **Rallentamento psicomotorio generalizzato** è il **sintomo di depressione più comune, sebbene si possa presentare anche come agitazione psicomotoria, soprattutto in pz anziani**. Classicamente presentano:
 - Postura incurvata
 - No movimenti spontanei
 - Sguardo abbattuto ed evitante
- **Eloquio spesso rallentato e con abbassamento del tono di voce**. Risposte a monosillabi e latenza di risposta alle domande
- **Dispercezioni:**
 - **Pz con deliri o allucinazioni** sono considerati affetti da episodio depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche.
 - **Deliri congrui all'umore in un pz depresso** includono deliri di: colpa, peccato, inutilità, povertà, fallimento, persecuzione e malattie somatiche terminali.
 - **Deliri non congrui possono riguardare** temi di grandiosità, di potere, conoscenza e valore **eccessivo**. Quando si verifica, è probabile si tratti di un disturbo schizofrenico

- **Pensiero:** contenuti di **ruminazioni non deliranti, di perdita, colpa, suicidio e morte**. 10% presenta notevoli sintomi di un disturbo del pensiero, di solito in forma di blocco del pensiero e povertà dei contenuti.
- **Orientamento di solito conservato**
- **Memoria:** **50-70% presenta impairment cognitivo, anche definito come pseudodemenza depressiva** (scarsa concentrazione, difficoltà di memorizzazione)
- **Controllo degli impulsi:** **pz più gravemente depressi spesso mancano di motivazione o energia per agire in modo impulsivo o violento**. Sono a maggior rischio di suicidio quando iniziano a migliorare (suicidio paradossale).
- **Giudizio e insight:** **spesso descrizione iperbolica della propria malattia**
- **Affidabilità:** **enfaticizzano aspetti negativi e minimizzano quelli positivi**. Es. riferisce di non avere tratto beneficio da tp: non va considerata come intenzionale bugia, in quanto per il pz potrebbe essere impossibile ammettere una qualsiasi forma di speranza.

SCALE OGGETTIVE DI VALUTAZIONE della depressione

- **Zung Self Rating Depression Scale:** scala a 20 items che fornisce indice globale di gravità
 - o Normale: ≤ 34
 - o Depressione: ≥ 50
- **Raskin Depression Scale:** compilata dal clinico, misura la gravità della depressione come riportata dal pz e osservata dal clinico, su una scala di 5 punti a 3 dimensioni: report verbale, comportamento mostrato, sintomi secondari.
 - o Normale: 3
 - o Depressione: 7-13
- **Hamilton Rating Scale for Depression:**
- molto diffusa.
 - o 24 item valutati da 0 a 4 o da 0 a 2, con punteggio totale 0-76.
 - o Il clinico valuta le risposte del pz a domande riguardanti sentimenti di colpa, ideazione suicidaria, andamento del sonno e altri sintomi depressivi.

Episodi maniacali

- Pazienti **euforici, irritabili se la mania dura da lungo tempo**. Presentano scarsa tolleranza alle frustrazioni e labilità emotiva (rapida transizione da risa a irritabilità o depressione nel corso di minuti o ore)
- **Eloquio difficilmente interrompibile**. Con l'aggravarsi dello stato si fa più clamoroso, rapido e di difficile interpretazione. I nessi associativi si fanno sempre più allentati, la capacità di concentrazione si attenua e compaiono fuga delle idee, assonanze e neologismi. Nell'eccitamento maniacale acuto può essere indistinguibile da quello schizofrenico.
- **Dispercezioni:** **deliri nel 75% dei pz in stato maniacale, solitamente congrui all'umore** (legati a concetti di benessere, abilità o poteri eccezionali). Possono comparire anche deliri non congrui, bizzarri e allucinazioni.
- **Pensiero:** **contenuto comprende temi di autostima e di ipertrofica autocelebrazione**. Spesso facilmente distraibili, con funzionamento cognitivo caratterizzato da un flusso ideico illimitato e accelerato.
- **Deficit cognitivi:** **associati nel disturbo bipolare I ad una diffusa alterazione della funzione corticale**. Generalmente orientamento e memoria intatti.
- **Controllo degli impulsi:** **75% si presenta aggressivo e minaccioso**.
- **Difetto della capacità di giudizio è un sintomo classico di mania**. Spesso scarsa consapevolezza del disturbo.
- Informazioni fornite notoriamente inaffidabili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

1 DEPRESSIONE MAGGIORE

Disturbi medici:

- Bisogna **escludere la mononucleosi in adolescenti**.
- Nei **pazienti in sovrappeso** si valuta la funzionalità surrenalica e tiroidea.
- In soggetti a rischio, **effettuare test HIV**.

- Negli anziani le **polmoniti virali**.
- **Sostanze:** considerare come **potenziale fattore nel disturbo dell'umore qualsiasi sostanza il pz stia assumendo** (cardiotonici, antiipertensivi, ipnotici, antiepilettici sono comunemente associati)
- **Condizioni neurologiche:** parkinson, demenza, Alzheimer, malattie cerebrovascolari, tumori.
- **Pseudodemenza:** **no esordio rapido, no altri sintomi** (es. autorimprovero), **no variazione diurna**.

Disturbi mentali:

- **Altri disturbi dell'umore:** **valutare sempre presenza di sintomi simil-maniacali per escludere disturbo bipolare I e II o ciclotimico**. Vanno inoltre distinti, se presenti solo sintomi depressivi:
 - o **Depressione maggiore:** sindrome depressiva completa per 2 settimane
 - o **Disturbo depressivo minore:** sindrome depressiva **incompleta ma periodica**
 - o **Disturbo depressivo ricorrente breve:** sindrome depressiva **completa, ma con episodi di durata <2 settimane**
 - o **Distimia:** sindrome depressiva **incompleta senza episodi chiaramente definiti**.
 - o **Altri:** **correlati a sostanze, psicotici, alimentari, dell'adattamento, somatoformi e d'ansia**. Supportano la diagnosi di depressione maggiore: test di soppressione al desametasone (inibisce rilascio di cortisolo, anomalo se non si riducono i livelli); latenza REM ridotta ad EEG; risultato negativo al test di infusione del lattato (induce attacchi di panico soprattutto in popolazioni affette da disturbi di ansia/panico)
 - o **Lutto non complicato:** non considerato disturbo mentale, anche se **circa 1/3 di tutti i pz che perdono un coniuge, per un certo tempo risponde ai criteri di depressione maggiore**. Alcuni pz con lutto non complicato sviluppano depressione, ma **la diagnosi può essere effettuata solo dopo la conclusione del periodo di lutto**.

2 EPISODI MANIACALI

- **Schizofrenia:** Può essere **difficile la distinzione**, ma in genere l'euforia, l'espansività e la contagiosità dell'umore, oltre che l'eloquio rapido e l'iperattività sono molto più frequenti negli episodi maniacali. **Esordio di un episodio maniacale spesso repentino**.
- **Condizioni mediche:** in genere episodi maniacali più distintivi rispetto a depressivi, ma possono comunque essere **causati da ampia gamma di condizioni e sostanze**. Anche antidepressivi possono precipitare episodi.

3 DISTURBO BIPOLARE I

- Quando pz bipolare vive un episodio depressivo la diagnosi differenziale è la stessa si un pz valutato per depressione maggiore
- **Quando è in stato maniacale però la diagnosi diff include:** d. bipolare I, II, ciclotimico e d. umore indotti da sostanza/condizione medica.

4 DISTURBO BIPOLARE II

- La diagnosi diff di pz valutati per d. dell'umore **deve tenere in considerazione gli altri disturbi dell'umore, quelli psicotici e borderline**.

DEPRESSIONE MAGGIORE VS DISTURBO BIPOLARE

La **diagnosi differenziale è complicata**. Esistono, però, **indicatori predittivi** di disturbo bipolare:

- Esordio precoce
- Depressione psicotica
- Depressione post partum, soprattutto con sintomi psicotici
- Depressione con agitazione (mista)
- Depressione ciclica
- Episodica alterazione del sonno
- Depressione refrattaria a 3 diverse classi di antidepressivi

- Depressione in soggetto con professione estroversa, impulsività periodica, condotte sessuali promiscue, desiderio di girovagare, irritabilità periodica, crisi suicidarie.

DECORSO E PROGnosi

Disturbi dell'umore: **lungo decorso con ricadute**

DEPRESSIONE MAGGIORE

- **Esordio:** il 50% circa presenta sintomi significativi prima dell'episodio identificato --> identificazione e trattamento precoci prevengono lo sviluppo di un episodio completo.
- **Durata:** solitamente durano circa 3 mesi; se la terapia viene interrotta prima dei 3 mesi, quasi sempre si ha una ripresa dei sintomi. Se non trattato può durare 6-13 mesi. Con il procedere della patologia, gli episodi sono meno frequenti, ma di maggior durata.
- Circa il 5-10% sviluppa episodi maniacali dai 6 ai 10 anni dopo il primo episodio depressivo. Età media dello switch è 32 anni, spesso si verifica dopo 2-4 episodi depressivi.
- **Prognosi (infausta):** la depre non è un disturbo benigno → ha un andamento cronico e frequenti ricadute. I pazienti ospedalizzati per il primo episodio hanno 50% di probabilità di guarigione entro il 1° anno, questa percentuale si riduce con ospedalizzazioni ripetute. Molti pazienti che non raggiungono la guarigione restano affetti da **distimia**.
 - o **Indicatori prognostici positivi:**
 - Assenza di sintomi psicotici
 - Ricovero di breve durata
 - Storia di solide amicizie in adolescenza
 - Stabile funzionamento familiare
 - Funzionamento sociale globalmente sano nei 5 anni precedenti la malattia
 - Assenza di codiagnosi psichiatriche
 - 1 solo ricovero per depressione maggiore
 - Età di esordio avanzata.
 - o **Indicatori prognostici negativi:**
 - Coesistenza di disturbo distimico
 - Abuso di alcol o altre sostanze
 - Sintomi di ansia
 - >1 episodio depressivo in anamnesi

DISTURBO BIPOLARE I

- Solitamente **esordisce con un episodio depressivo**
- Ha un andamento **ricorrente**
- La maggior parte dei pazienti va incontro ad **episodi sia depressivi che maniacali**; un 10-20% sviluppa invece solo episodi maniacali.
- Gli episodi maniacali hanno tipicamente **esordio repentino (ore/gg)**, ma possono evolvere nel giro di settimane. **Possono durare anche tre mesi se non vengono trattati** --> non va interrotta la terapia prima del tempo.
- Un singolo episodio maniacale ha il **90% di probabilità di essere seguito da un secondo**, e l'intervallo tra questi mano a mano si riduce. **Dopo circa 5 episodi si stabilizza a 6-9 mesi.**
- Negli **anziani**: sono frequenti i **sintomi psicotici**; è difficile che il disturbo esordisca a questa età perché ha un esordio precoce --> **ha una cattiva prognosi**
- Nei **bambini e adolescenti**: **incidenza 1%**. Frequenti diagnosi erronee come disturbo oppositivo provocatorio o schizofrenia.
- **Prognosi peggiore rispetto a depressione maggiore:** la profilassi con litio migliora decorso e prognosi, ma solo il **50-60% raggiunge controllo significativo dei sintomi**.
 - o **Fattori prognostici positivi:**
 - Breve durata episodi maniacali
 - Esordio tardivo

- Scarsa ideazione suicidaria
- Limitate comorbidità psichiatriche o mediche
- **Fattori prognostici negativi:**
 - Status occupazionale incerto
 - Dipendenza da alcol
 - Caratteristiche psicotiche e depressive
 - Genere maschile

DISTURBO BIPOLARE II

- Decorso e prognosi indicano che la **diagnosi stabile**.
- È un **disturbo cronico** che impone **strategie terapeutiche a lungo termine**

TRATTAMENTO pazienti con disturbi dell'umore

- **Obiettivi**
 - Sicurezza del paziente
 - Completa valutazione del paziente
 - Stabilire un piano terapeutico volto non solo ai sintomi immediati, ma anche alla prospettiva di benessere del paziente
- **Ospedalizzazione**
 - Chiare **indicazioni al ricovero** sono:
 - Rischio di suicidio o omicidio
 - Evidente incapacità del pz di provvedere al proprio sostentamento
 - Assenza di domicilio
 - Necessità di applicare procedure diagnostiche
 - Storia di sintomi rapidamente progressivi
 - Frattura nell'abituale rete di sostegno del paziente
 - **In ambulatorio**, si possono trattare con sicurezza episodi **depressivi o ipomaniacali lievi** se si può sottoporre il paziente ad osservazione frequente. In questi casi: **deficit di giudizio, perdita di peso o insonnia** dovrebbero essere minime, e il paziente dovrebbe avere una rete di sostegno solida.
 - Spesso può essere necessario un **intervento coatto per rifiuto** del ricovero a causa della grave mancanza di insight

1. TERAPIA PSICOSOCIALE

- a. **Cognitiva:** si concentra su **distorsioni cognitive che vengono ritenute presenti in tutti i disturbi depressivi**. (attenzione selettiva verso aspetti negativi delle circostanze, inferenze patologiche irrealistiche). **Aiuta i pazienti a identificare e mettere in discussione le proprie idee negative**. È altrettanto efficace quanto la terapia farmacologica, con meno effetti collaterali ed un migliore follow up
- b. **Interpersonale:** **si concentra su uno o due degli attuali problemi interpersonali del paziente**. Si fonda sugli assunti che questi problemi abbiano le **proprie radici nelle relazioni disfunzionali avvenute precocemente nella vita del pz e che contribuiscano a precipitare o perpetuare i sintomi correnti**. Programma di 12-16 sedute basato su comportamento attivo.
- c. **Comportamentale:** si fonda sull'ipotesi che **i modelli comportamentali maladattativi facciano sì che il soggetto riceva pochi feedback positivi**. Affrontando i comportamenti maladattativi, il pz impara la propria funzione nel mondo, al punto da ricevere un rinforzo positivo.
- d. **Psicoanalitica:** ha come obiettivo il **cambiamento nella struttura della personalità o del carattere del paziente, non di semplice alleviamento dei sintomi**. Spesso richiede che il pz sopporti periodi di peggioramento dell'ansia e della sofferenza, che potrebbe **durare anche diversi anni**.
- e. **Familiare:** indicata **se il disturbo minaccia il matrimonio o il funzionamento della famiglia del paziente, o se il disturbo dell'umore è causato o alimentato dalla situazione familiare**.

2. STIMOLAZIONE

- **Vagale:** Stimolazione del nervo vago sx (VNS) attraverso un device elettronico sottocutaneo. Meccanismo non noto, ma il vago innerva il sistema enterico e, quando stimolato, potrebbe causare rilascio di peptidi con funzione di NT.
- **Magnetica transcranica:** si utilizzano degli impulsi molto brevi di energia magnetica per stimolare le cellule nervose cerebrali. Indicata solo per pz che non hanno avuto risultati soddisfacenti con terapie farmacologiche antidepressive ad un dosaggio e durata maggiore di quelle minime.

3. DEPRIVAZIONE DEL SONNO

- La **deprivazione** può precipitare un **episodio maniacale** in pazienti con disturbo bipolare I e alleviare temporaneamente i sintomi di pazienti con **depressione unipolare**. Il metodo non consente una **risposta duratura**, in quanto i sintomi tendono a ripresentarsi quando si ripristinano i normali cicli del sonno.

4. FOTOTERAPIA

- Introdotta come **trattamento della SAD** (depressione stagionale). I pazienti siedono davanti una lampada che produce luce intensa ogni giorno approssimativamente per **1-2h/gg prima dell'arrivo del tramonto**. Tende ad essere ben tollerata. (L'altra indicazione principale potrebbe essere nei disturbi del sonno, ed è stata usata per alleviare l'irritabilità e la riduzione della resa lavorativa).

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

- Si definisce dopo aver fatto una **diagnosi accurata**
- Obiettivo: **diminuzione sintomi e remissione** → i pazienti con sintomi residui hanno più probabilità di ricaduta o ricorrenza dei sintomi

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA DEPRESSIONE MAGGIORE:

- Una **terapia specifica** raddoppia la probabilità che il paziente si riprenda in un mese
- Gli **antidepressivi** possono richiedere anche **3-4 settimane** per esercitare gli effetti terapeutici significativi
- I farmaci vengono scelti in base a: profilo degli effetti collaterali, stato fisico, temperamento e stile di vita del paziente
- Il **dosaggio**, se consentito da effetti collaterali, va portato al massimo livello raccomandato e mantenuto a tale livello per almeno 4 o 5 settimane prima di poter considerare il farmaco come **inefficace**. (se il pz migliora a dosi basse, non va aumentato finché non si interrompe effetto benefico)
 - Dopo 2-3 settimane di non risposta, il clinico può misurare la concentrazione plasmatica del farmaco per valutare mancata compliance o distribuzione farmacocinetica inusuale.
- **Durata e profilassi:**
 - Va proseguito per almeno 6 mesi o per la durata del precedente episodio, se questo era stato più lungo.
 - Quando la distanza tra episodi è minore di 2,5 anni, è indicato un **trattamento profilattico per 5 anni** (anche in casi di episodi molto gravi)
 - Quando il trattamento viene **interrotto**, il dosaggio va ridotto gradualmente nel giro di 1 o 2 settimane.
 - Un trattamento antidepressivo di **mantenimento** sembra essere sicuro ed efficace per il trattamento della **depressione cronica**
- **Scelta iniziale del farmaco:**
 - I farmaci non differiscono per efficacia o velocità di risposta, ma per **interazioni, effetti collaterali**, probabilità di **alleviamento** dei sintomi e **maneggevolezza** della titolazione.
 - La **selezione** dipende da **cronicità della condizione**, decorso del disturbo, storia familiare di malattia, gravità dei sintomi, da condizioni mediche generali e psichiatriche, dalla risposta a precedenti trattamenti e preferenza dei pz.
- **Trattamento dei sottotipi:**
 - Con caratteristiche **atipiche**: IMAO o SSRI
 - **Melanconiche**: antidepressivi con azione duale su recettori serotoninergici e noradrenergici
 - Con caratteristiche **psicotiche**: può richiedere combinazione con antipsicotico atipico
- **Comorbidità:**

- Trattamento efficace del DOC porta in genere a **remissione anche dei sintomi depressivi**
- Con **disturbo di panico** vengono preferiti farmaci con efficacia dimostrata per entrambe le condizioni (es. triciclici e SSRI)
- In generale, **negli stati di comorbidità, è il disturbo che NON riguarda l'umore a dettare la scelta del trattamento**
- **Uso terapeutico degli effetti collaterali:**
 - Scelta di **antidepressivi più sedativi** (es. amitriptilina) per pz depressi più ansiosi o di **agenti maggiormente attivanti** (es. desipramina) per pz con un più marcato rallentamento motorio solitamente **non è utile**.
 - (effetto benefico a breve termine di farmaci più sedativi come paroxetina, mirtazapina o amitriptilina può nel tempo diventare uno svantaggio)
 - Questi farmaci spesso **continuano a svolgere l'effetto sedativo a lungo termine**, potendo indurre in pz a sospendere precocemente la terapia, aumentando il rischio di ricaduta o recidiva
 - Un documentato fallimento della terapia antidepressiva adeguatamente condotta con una certa classe, suggerisce la scelta di un farmaco di classe diversa.
- **Fallimento del trattamento in acuto:**
 - **Possibili cause**
 - mancata tolleranza agli effetti collaterali
 - eventi avversi idiosincrasici
 - risposta clinica non adeguata
 - diagnosi errata
- **Selezionare la seconda opzione di trattamento:**
 - **Switch** quando viene riscontrata una **iniziale inefficacia del farmaco**
 - **Strategie di augmentation utili in pz che hanno tratto beneficio dalla terapia iniziale, ma che non hanno raggiunto la remissione.** (migliori per litio e ormone tiroideo)

DISTURBI BIPOLARI: trattamento

- Si divide tra una **fase acuta** e una **di mantenimento**
- Non ci sono farmaci efficaci per tutti i pazienti

--> trattamento della MANIA ACUTA:

- Agenti possono essere utilizzati in **monoterapia o in combinazione**. Se la mania è grave, i pazienti sono trattati in modo più adeguato in regime di ricovero in cui è possibile usare dosaggi più aggressivi.
- **Carbonato di litio** (stabilizzatore dell'umore): effetto antimaniacale si ha in genere con un certo ritardo, quindi nel periodo iniziale viene supplementato con antipsicotici atipici, stabilizzatori anticonvulsivanti o BZD ad alta potenza. **L'uso in acuto è stato progressivamente limitato per l'imprevedibile efficacia, gli effetti collaterali problematici e il bisogno di frequente monitoraggio di laboratorio.**
- **Valproato:** ha **indicazione solo per la mania acuta**, ma molti concordano sull'effetto profilattico. Un carico orale rapido con **15-20 mg/kg a partire dal primo giorno di terapia** è associato ad una rapida risposta.
- **Carbamazepina e Oxcarbazepina:**
- **Clonazepam e lorazepam:** **benzodiazepine anticonvulsivanti ad alta potenza**. Entrambi sono efficaci e ampiamente usati come trattamento aggiuntivo per agitazione, panico, insonnia, aggressività e disforia associati alla mania acuta. Vista la sicurezza e i pochi effetti collaterali, sono un trattamento aggiuntivo ideale al litio.
- **Antipsicotici atipici e tipici:** **tutti gli atipici** (olanzapina, risperidone, quetiapina&) **hanno mostrato effetti antimaniacali**. Confrontati con i tipici, hanno minor tendenza a indurre potenziali postsinaptici eccitatori e discinesia tardiva. Molti inoltre non aumentano la prolattina. Rischio di: insulino resistenza, diabete, dislipidemia, ipercolesterolemia, disturbi CV.

--> trattamento della DEPRESSIONE BIPOLARE ACUTA:

- Utilità degli **antidepressivi standard** è controversa per la **propensione a indurre cicli, episodi di mania e ipomania**.
- Per questo, **nel trattamento di prima linea di un primo episodio o di un episodio isolato di depressione bipolare, gli antidepressivi sono associati ad uno stabilizzatore dell'umore**.
- Molti pz bipolari in fase depressiva NON rispondono ad antidepressivi standard: ziprasidone o lamotrigina a basse dosi
- Altri agenti da usare quando i trattamenti standard falliscono:
 - o **Calcio antagonisti (Verapamil)**: certa efficacia antimaniacale acuta
 - o **Gabapentin, topiramato, tiagabina**: no efficacia acuta, ma alcuni pz possono trarne beneficio.
 - o **Lamotrigina**: no proprietà antimaniacali in acuto, ma efficace nel prevenire la ricorrenza degli episodi maniacali.

--> trattamento di **MANTENIMENTO** del **DISTURBO BIPOLARE**:

- La sfida più grande è la **prevenzione delle recidive**.
- Il regime scelto dovrebbe prevedere il **raggiungimento dell'eutimia ed evitare effetti indesiderati che possono indurre all'interruzione** (sedazione, deficit cognitivi, tremori, aumento di peso e rash cutanei)
- Gli agenti più utilizzati a lungo termine sono: litio, carbamazepina, acido valproico da soli o in combinazione.
- La **lamotrigina ha proprietà profilattiche antidepressive, e potenzialmente stabilizzatrici dell'umore**. Sembra avere maggiori proprietà antidepressive in acuto e nel mantenimento rispetto a quelle antimaniacali. Molto utile in quanto il rischio di episodio depressivo rappresenta un punto critico nella terapia profilattica.
- Durante il trattamento a lungo termine, **spesso è necessaria la supplementazione di ormoni tiroidei: molti pz sviluppano ipotiroidismo quando trattati con litio, e molti pz con disturbo bipolare hanno una disfunzione tiroidea idiopatica**.

DISTIMIA E CICLOTIMIA

DISTIMIA

- Nota come **disturbo depressivo persistente**
- **Umore depresso per la maggior parte del giorno in modo continuo**
- **Sentimenti di:**
 - o Inadeguatezza
 - o Colpa
 - o Rabbia
 - o Irritabilità
 - o Ritiro sociale
 - o Perdita di interessi
 - o Inattività
 - o Scarsa produttività
- **Esordio precoce** (infanzia/adolescenza; prima dei vent'anni)
- I pazienti riferiscono di **essere depressi da sempre** (questo lo differenzia dalla depressione maggiore)
- Può verificarsi come **complicanza secondaria di altri disturbi psichiatrici**
- Il suo concetto chiave si riferisce a un **disturbo subaffettivo o depressivo clinico** con:
 - o **Basso grado di cronicità per almeno 2 anni**
 - o **Esordio insidioso con origine spesso in infanzia o adolescenza**
 - o **Decorso persistente o intermittente**
- La **storia familiare** di questi pazienti presenta tipicamente casi sia di disturbi depressivi, che bipolari: è una delle più nette evidenze a favore del suo legame con un disturbo primario dell'umore.

EPIDEMIOLOGIA distimia

FATTORI BIOLOGICI

- **Ridotta latenza REM e incrementata densità REM** sono **marcatori depressivi** che si riscontrano in una buona % di pz con distimia.

- Minor probabilità di avere risultati negativi al test con desametasone rispetto a pz con depressione.

FATTORI PSICOSOCIALI

- **Teorie psicomodinamiche:** disturbo risulta dallo sviluppo della personalità e dell'io e culmina nella difficoltà di adattamento all'adolescenza e alla giovane vita adulta. Abraham sostiene che i conflitti depressivi siano incentrati su tratti orali ed anali sadici (anali: eccessivo ordine, preoccupazione e colpa per gli altri), che si pensano facciano da difesa riguardo a disorganizzazione, ostilità e preoccupazione rivolta verso di sé.
- **Teorie cognitive:** disparità tra situazioni reale e fantastiche può indurre riduzione dell'autostima e senso di impotenza.

DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE

DSM-V

Questo disturbo rappresenta l'unione del disturbo depressivo maggiore cronico e del disturbo distimico definiti dal DSM-IV.

- A. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riferito dall'individuo o osservato da altri, per almeno 2 anni

Nota: Nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile e la durata deve essere di almeno 1 anno.

- B. Presenza, quando depresso, di due (o più) dei seguenti sintomi:
1. Scarso appetito o iperfagia
 2. Insonnia o ipersonnia
 3. Scarsa energia o astenia
 4. Bassa autostima
 5. Difficoltà di concentrazione o nel prendere decisioni
 6. Sentimenti di disperazione
- C. Durante i 2 anni di malattia (1 anno nei bambini o negli adolescenti), l'individuo non è mai stato privo dei sintomi di cui ai Criteri A e B per più di 2 mesi alla volta.
- D. I criteri per un disturbo depressivo maggiore possono essere continuamente presenti per 2 anni. E.
- E. Non è mai stato presente un episodio maniacale o ipomaniacale, né sono mai stati soddisfatti i criteri per il disturbo ciclotimico.
- F. Il disturbo non è meglio spiegato da un disturbo schizoaffettivo persistente, dalla schizofrenia, dal disturbo delirante o da un disturbo dello spettro della schizofrenia con altra specificazione o senza specificazione o altro disturbo psicotico.
- G. I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., droga di abuso, farmaco) o di un'altra condizione medica (per es., ipotiroidismo).
- H. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Nota: Poiché i criteri per un episodio depressivo maggiore includono quattro sintomi che non sono presenti nella lista dei sintomi per il disturbo depressivo persistente (distimia), un numero molto limitato di individui avrà sintomi depressivi che si sono protratti per più di 2 anni ma non soddisferanno i criteri per il disturbo depressivo persistente. Se i criteri per un episodio depressivo maggiore vengono soddisfatti durante l'attuale episodio di malattia, dovrebbe essere posta la diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Altrimenti, è giustificata la diagnosi di disturbo depressivo con altra specificazione oppure di disturbo depressivo senza specificazione.

- Specificare se: con ansia/caratteristiche miste/melanconiche/atipiche/psicotiche/con esordio nel peripartum
- Specificare se: in remissione parziale/completa
- Specificare se: esordio precoce (<21 anni) o tardivo (>21 anni)
- Specificare se (per gli ultimi 2 anni di disturbo depressivo persistente):
 - o **Con sindrome distimica pura:** I criteri per un episodio depressivo maggiore non sono stati soddisfatti pienamente nei 2 anni precedenti

- **Con episodio depressivo maggiore persistente:** I criteri per un episodio depressivo maggiore sono stati soddisfatti pienamente nei 2 anni precedenti.
- **Con episodi depressivi maggiori intermittenti, con episodio attuale:** I criteri per un episodio depressivo maggiore sono attualmente soddisfatti pienamente, ma vi sono stati periodi di almeno 8 settimane almeno nei 2 anni precedenti con sintomi sotto la soglia per un episodio depressivo maggiore completo.
- **Con episodi depressivi maggiori intermittenti, senza episodio attuale:** I criteri per un episodio depressivo maggiore non sono attualmente soddisfatti pienamente, ma ci sono stati uno o più episodi depressivi maggiori nei 2 anni precedenti.

Il profilo della distimia si sovrappone quindi a quello della depressione, ma differisce in quanto i sintomi superano i segni (depressione più soggettiva che oggettiva): NON si osservano infatti agitazione o ritardi psicomotori e i disturbi dell'appetito e della sfera sessuale non sono caratteristici.

Le **caratteristiche** essenziali della distimia primaria includono abituali:

- Tristezza
- Rimuginio
- Mancanza di gioia per la vita
- Preoccupazione di inadeguatezza

La **presentazione clinica** rimane comunque variabile: alcuni progrediscono verso la depressione maggiore, altri manifestano il disturbo soprattutto a livello di personalità.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Disturbo depressivo minore:** sintomi di natura episodica, nel decorso possono tornare in eutimia.
- **Disturbo depressivo breve ricorrente:** disturbo episodico (sintomi durano meno di 2 settimane) e sintomi più gravi
- **Depressione doppia:** pazienti con depressione maggiore che soddisfano criteri per distimia (circa 40% tot). Prognosi peggiore
- **Abuso di alcol e sostanze:** pazienti con distimia solitamente soddisfano i criteri anche di abuso, in quanto sviluppano strategie di coping che prevedono l'uso di sostanze.

DECORSO E PROGNOSI

- Nel 50% dei pazienti, l'esordio avviene in modo insidioso **prima dei 25 anni**
- Spesso i pazienti convivono con i sintomi per decenni prima di rivolgersi al medico e potrebbero considerare la distimia con esordio precoce come qualcosa che fa semplicemente parte della propria vita.
- L'esordio precoce ha maggior probabilità di sviluppare depressione maggiore o disturbo bipolare I
- Circa il 20% dei pazienti non arriva mai ad avere guarigione completa

TRATTAMENTO

- **Terapia cognitiva:** programma a breve termine per insegnare al pz nuove modalità di pensiero e comportamento, in modo da sostituire i propri anomali atteggiamenti negativi verso il mondo e sé stesso.
- **Comportamentale:** basata sulla teoria che la depressione sia causata dalla perdita di rinforzo positivo successiva ad un evento stressante. I metodi si focalizzano su obiettivi specifici per aumentare l'attività, stimolare esperienze piacevoli e insegnare ai pz come rilassarsi. Ritenuto metodo più efficace per correggere pensieri e sentimenti depressivi.
- **Psicoanalitica:** un obiettivo importante della terapia è fare in modo che il pz si renda conto che l'eccessivo bisogno di approvazione esterna potrebbe essere una risposta ad una scarsa autostima e ad un super-io rigido.
- **Farmacologica:** molti clinici non prescrivono antidepressivi a causa delle convinzioni teoriche che sia un disturbo di tipo psicologico. Molti studi hanno però dimostrato l'efficacia di SSRI, venlafaxina e bupropione. In un sottogruppo di pz si sono rivelate utili gli IMAO.
- **Ospedalizzazione:** generalmente non indicata

DISTURBO CICLOTIMICO

- **Rappresenta una forma lieve di disturbo bipolare II** (diverso perché presenta episodi depressivi maggiori e ipomaniacali), **caratterizzato da episodi di ipomania e depressione lieve**.
- Nel DSM-5 è descritto come un **disturbo dell'umore cronico e fluttuante**, con molti periodi di ipomania e depressione.

EPIDEMIOLOGIA

- I pazienti con questo disturbo appresentano **3-5% di tutti i pazienti psichiatrici ambulatoriali**
- Frequenti **problemi coniugali e difficoltà interpersonali**
- **Prevalenza lifetime stimata 1%**
- Frequentemente **coesiste con disturbo borderline di personalità**
- **F:M=3:2, esordio 15-25 anni**

EZIOLOGIA

FATTORI BIOLOGICI

- **Il 30% dei soggetti ha storia familiare di disturbo bipolare I**
- **1/3 in seguito sviluppa disturbo maggiore dell'umore**, è particolarmente sensibile all'ipomania indotta da antidepressivi, **il 60% risponde all'aggiunta di litio**: evidenze che il disturbo ciclotimico è una forma lieve o attenuata di disturbo bipolare II

FATTORI PSICOSOCIALI

- **Visione psicodinamica**: deriva da **traumi e fissazioni avvenute nella fase orale dello sviluppo**. *Freud* ipotizza che lo stato ciclotimico sia un tentativo dell'io di sovrastare un super-io rigido e punitivo. **Ipomania spiegata come mancanza di autocritica e assenza di inibizione che si instaura nel momento in cui un soggetto si libera del fardello di un super-io eccessivamente rigido**.
- **Visione psicoanalitica**: pazienti si difendono dai temi depressivi sottostanti con episodi di ipomania o di euforia, che si instaura frequentemente dopo una profonda perdita interpersonale come modalità per il pz di negare la dipendenza dagli oggetti amati

DIAGNOSI E CARATTERISTICHE CLINICHE

- I criteri diagnostici del DSM-5 sottolineano come il paziente **non deve MAI aver soddisfatto i criteri di un episodio depressivo maggiore e i criteri di un episodio maniacale nei primi 2 anni del disturbo**.
- I criteri richiedono inoltre la presenza più o meno costante dei sintomi per **2 anni**.

Segni e sintomi

- Identici a disturbo bipolare II, ma **meno gravi** (occasionalmente stessa gravità ma minor durata)
- **50% ha depressione** come sintomo principale, alcuni hanno sintomi principalmente ipomaniacali (si rivolgono meno a psichiatra)
- **Cambiamenti dell'umore irregolari e improvvisi**, avvengono anche nel giro di ore.
- **5-10% presenta abuso di sostanze**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Vanno **escluse tutte le cause che potrebbero indurre depressione o mania** (es. epilessia o sostanze)
- **Considerare sempre disturbi borderline, antisociale, istrionico e narcisistico di personalità**
- Nei bambini/adolescenti possibile **confusione con ADHD**

DECORSO E PROGNOSI

- **Esordio insidioso** nell'adolescenza o intorno ai 20 anni
- Circa **1/3 sviluppa disturbo maggiore dell'umore**, nella maggior parte dei casi disturbo bipolare II

TRATTAMENTO

- **Terapia biologica:** stabilizzatori dell'umore e antipsicotici
- **Terapia psicosociale:** mirata soprattutto ad accrescere consapevolezza della condizione e aiutare a sviluppare meccanismi di coping. Spesso richiede trattamento a vita

