

I temperamenti affettivi in pazienti affetti da disturbi dell'umore e d'ansia

Affective temperaments in patients with mood and anxiety disorders

A. TOMASSINI
F. STRUGLIA
P. STRATTA*
I. RICCARDI**
D. TEMPESTA**
A. ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università de L'Aquila;
* Dipartimento di Salute Mentale, ASL 4, L'Aquila; ** Scuola di Specializzazione in Psicologia Clinica, Università de L'Aquila

Key words

Temperament • Anxiety disorders • Mood disorders • BriefTEMPS-M • SCL-90

Correspondence: Prof. Alessandro Rossi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università de L'Aquila, via Vetoio - Località Coppito II, 67100 L'Aquila, Italy
Tel. e Fax +39-862 433602
alessandro.rossi@cc.univaq.it

Summary

Objective

Temperament conventionally refers to stable behavioral and emotional reactions that appear early in life and are influenced, in part, by genetic constitution. Although most personality constructs have been standardized in population studies, cyclothymic, depressive, irritable and hyperthymic temperaments, putatively linked to mood disorders, have been classically derived from clinical observations. Few studies have compared temperamental traits in anxiety and mood disorders even though some authors have suggested a clinical and neurobiological continuum between anxiety and mood disorders. Therefore, the aim of the study was to evaluate temperamental traits in subjects with DSM-IV diagnosis of mood and anxiety disorders and their correlation with the psychopathological dimensions.

Methods

A total of 60 consecutive clinically stabilized outpatients referring to the Mental Health Centre of L'Aquila and to the "Casa di Cura Villa Serena" of Pescara were evaluated. All subjects were submitted to a clinical evaluation following DSM-IV criteria. Of these subjects, 33 received a diagnosis of anxiety disorders, while 27 subjects received a diagnosis of mood disorders. The brief version of Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (briefTEMPS-M) and Symptom Checklist-90 (SCL-90) were used to assess temperamental traits and psychopathologic dimensions, respectively. The TEMPS-M is a 35 item self-reported for the study of five temperamental subscales, i.e., depressive, hyperthymic, cyclothymic, irritable and anxious. The SCL-90 is a 90 item self-reported of subjects' symptoms and psychopathologic features on 9 subscales: paranoid ideation, interpersonal sensitivity, hostility, psychoticism, phobic, anxiety, somatization, obsessive-compulsive, and general symptoms.

Results

No significant differences in the TEMPS-M (Table IV) or in the SCL-90 (Table II) mean scores were observed between subjects with Anxiety Disorders and those with Mood Disorders. With the exception of irritable temperament subscale, significant differences were observed in the TEMPS-M total and subscales means score between clinical and literature samples (Table III). While several SCL-90 scores do correlate with depressive, cyclothymic, irritable and anxious temperaments, no correlations were seen vs. hyperthymic (Table V).

Conclusions

Our data may represent an indirect indicator of possible common between the two different disorders, differing in categorical evaluation but joined through temperamental dimensions.

Furthermore, hyperthymic temperament appears "independent" from the other temperaments. Therefore, the hyperthymic type could stand apart from other affective temperaments as possibly "protective" against affective breakdowns. Evaluation of affective temperaments seems to add considerable clinical information to psychopathological and diagnostic descriptions. Moreover, temperament assessment could be important for choice of treatment and formulation of prognosis.

Introduzione

Il "temperamento" è la disposizione affettiva fondamentale e caratteristica di ogni persona, il tono

emotivo di fondo che precede l'esperienza e ad essa predispongono¹.

Negli ultimi anni sono stati condotti vari studi al fine di analizzare la relazione tra i tratti temperamentali e i

diversi quadri psicopatologici. I dati riportati evidenziano l'importanza delle caratteristiche temperamentali e di personalità come fattori che contribuiscono allo sviluppo di disturbi mentali ²⁻⁶. Esiste un'ampia letteratura sulle relazioni tra temperamento e disturbi dell'umore, mentre risulta essere scarsa quella che contempla il rapporto tra temperamento e disturbi d'ansia.

Akiskal et al., ad esempio, basandosi sull'idea di un *continuum* psicopatologico tra temperamento e disturbi affettivi, hanno ridefinito il concetto kraepeliniano di stati fondamentali, aggiungendo alle "disposizioni" classiche – *depressiva, ipertimica, irritabile e ciclotimica* – il temperamento ansioso ⁷⁻⁹.

In un recente studio, è stato valutato il ruolo del temperamento ipertimico nella genesi del disturbo bipolare I (DB-I) suggerendo che l'ipertimia è l'espressione più mite della bipolarità nei parenti sani di pazienti affetti da DB-I ¹⁰. Il temperamento ipertimico potrebbe anche essere il substrato della depressione agitata, come l'assetto depressivo anancastico potrebbe essere correlato con la presenza di sintomi melanconici e l'instabilità ciclotimica potrebbe rappresentare la premessa della depressione atipica-bipolare II. In accordo con queste ipotesi, la reattività dell'umore e la sensibilità interpersonale potrebbero essere interpretate come la persistenza dell'instabilità ciclotimica durante le fasi depressive del disturbo bipolare II (DB-II) ¹¹. Perugi et al., inoltre, suggeriscono che le manifestazioni fondamentali del DB-II siano rappresentate, oltre che dalla presenza di fasi espansive attenuate, anche dalla marcata reattività dell'umore, dall'instabilità del quadro clinico e da una complessa associazione di manifestazioni ansiose e impulsive sottese da una disregolazione temperamentale di tipo ciclotimico ¹².

Akiskal ha ipotizzato che la disregolazione sottostante ai disturbi dell'umore si manifesti precocemente come fenotipo comportamentale dei temperamenti ¹³. Gonda et al. ¹⁴, inoltre, hanno osservato che i soggetti portatori dell'allele s del gene che codifica per il trasportatore della serotonina 5HTTLPR, associato in precedenza con la depressione maggiore ¹⁵ e alle forme *sottosoglia* ¹⁶ della depressione, presentavano prevalentemente temperamenti tendenti alla melancolia (ansioso-depressivo) e alla instabilità dell'umore (ciclotimico). Sulla base di tali osservazioni, la ricerca neurobiologica, più recente, ha focalizzato l'attenzione sugli *endofenotipi* identificandoli come componenti quantificabili nel percorso che va "dal gene al comportamento" ¹⁷.

Sulla base di alcuni dati che suggeriscono un continuum clinico e neurobiologico tra disturbi dell'umore, in particolare la depressione, e d'ansia ^{18 7}, lo scopo del nostro studio è quello di confrontare i tratti temperamentali di una popolazione di soggetti con diagnosi DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*

of Mental Disorders - IV edn.) di disturbi dell'umore e d'ansia e di rilevare le correlazioni presenti tra tali tratti e le dimensioni psicopatologiche.

Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato in una popolazione di 60 utenti ambulatoriali afferenti consecutivamente al Centro di Salute Mentale di L'Aquila e presso la Casa di cura Villa Serena di Pescara, di età superiore a 18 anni, che presentavano una diagnosi DSM-IV per disturbo dell'umore o disturbo d'ansia in fase di stabilizzazione clinica. I pazienti hanno fornito il consenso informato e lo studio ha ottenuto il parere favorevole da parte del comitato etico locale.

Per identificare i tratti temperamentali presentati dalla popolazione in esame è stata utilizzata la versione breve della *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego* (briefTEMPS-M), un questionario di autovalutazione del temperamento affettivo e ansioso formulato da Erfurth et al. nel 2005 ¹⁹. Tale strumento è costituito da 35 *items* a cui viene assegnato un punteggio da 1 a 5 (1 = assente; 2 = lieve; 3 = moderato; 4 = molto; 5 = moltissimo) in base al grado che meglio si presta a descrivere il modo di sentirsi durante la maggior parte della vita. Il questionario indaga 5 sottoscale temperamentali: depressiva, ciclotimica, ipertimica, irritabile, ansiosa.

In assenza di un campione di controllo, i punteggi medi ottenuti alla TEMPS-M nel nostro campione sono stati confrontati con quelli riportati nello studio di validazione della scala ¹⁹.

La *Symptom Checklist-90* (SCL-90) ²⁰ è stata somministrata per la valutazione delle principali dimensioni psicopatologiche presentate dai soggetti esaminati. Tale scala è un questionario di autovalutazione che consta di 90 *items* che indagano sintomi e caratteristiche psicopatologiche sulla base di 9 sottoscale: somatizzazione, ossessività-compulsività, sensibilità interpersonale, ansia, rabbia-ostilità, fobia, psicoticismo, paranoia e sintomi generali. Il *test* fa riferimento a problemi e disturbi che hanno afflitto il soggetto nell'ultima settimana.

I confronti tra medie sono eseguiti utilizzando il *t-test di Student* per campioni indipendenti. Il calcolo dei coefficienti di correlazione tra le variabili è stato effettuato utilizzando il *Pearson Product Moment* (r). Tutte le analisi con un p minore o uguale a 0,05 sono state considerate statisticamente significative.

Risultati

Il campione studiato è stato suddiviso in due gruppi: uno ($n = 33$), rappresentato dai soggetti con diagnosi DSM-IV di disturbo d'ansia (4 con disturbo d'ansia

Tab. I. Caratteristiche socio-demografiche del campione totale e dei due gruppi definiti in base alla diagnosi (media \pm DS). *Socio-demographic characteristics in overall study population and in the two groups defined according to diagnosis (mean \pm SD).*

	Campione totale (n = 60)	Disturbi d'ansia (n = 33)	Disturbi dell'umore (n = 27)	t
Età	38,5 \pm 13,4	36,21 \pm 13,4	41,3 \pm 13	1,475
Scolarità	11,9 \pm 3,7	12,64 \pm 3,6	11,2 \pm 3,8	-1,500
M/F	25/35	15/18	10/17	0,649*
* χ^2 n.s.				

generalizzato, 14 con disturbo ossessivo-compulsivo e 15 con disturbo di panico) e l'altro (n = 27), costituito dai soggetti con diagnosi DSM-IV di disturbi dell'umore (11 con disturbo bipolare, recente episodio depressivo, 13 con depressione maggiore, 3 con disturbo distimico). Le caratteristiche socio-demografiche del campione totale e dei due gruppi sono riportate in Tabella I. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative relativamente all'età, al sesso e alla scolarità nei due gruppi.

Le caratteristiche psicopatologiche del campione totale e dei due gruppi identificate con la somministrazione della SCL-90 sono riportate in Tabella II. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle dimensioni analizzate dalla SCL-90 nei due gruppi in esame. Sono stati, tuttavia, riscontrati punteggi maggiori nelle dimensioni ossessivo-compulsivo, rabbia/ostilità e paranoia nei soggetti affetti da disturbi d'ansia rispetto a quelli dei pazienti con disturbi dell'umore. I punteggi, invece, relativi alle dimensioni somatizzazione, depressione e psicoticismo

risultano più elevati nei pazienti affetti da disturbi dell'umore.

I punteggi ottenuti alla valutazione effettuata con la TEMPS-M sono riportati nelle Tabelle III e IV. I punteggi medi rilevati nel nostro campione differiscono in maniera significativa rispetto a quelli del campione di controllo, riportati nello studio di validazione della scala, eccetto che per il temperamento irritabile (Tab. III). Rispetto al campione di controllo, infatti, i punteggi medi ai temperamenti depressivo, ciclotimico e ansioso risultano più elevati, mentre il punteggio medio del temperamento irritabile è sovrapponibile a quello del campione di riferimento e quello del temperamento ipertimico risulta più basso.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei tratti temperamentali tra il campione con disturbi dell'umore e quello con disturbi d'ansia (Tab. IV). Sono stati, tuttavia, rilevati punteggi più elevati relativamente a tutti i tratti temperamentali esaminati nei soggetti con disturbo d'ansia rispetto a quelli con disturbo dell'umore.

Tab. II. Punteggi medi e DS alla SCL-90 del campione totale e dei due gruppi. *Mean score \pm SD at SCL-90 of overall study population and of the two groups.*

	Campione totale (n = 60)	Disturbi d'ansia (n = 33)	Disturbi dell'umore (n = 27)	t	p
Somatizzazione	25,64 \pm 20,3	23,82 \pm 20,58	27,87 \pm 20,19	0,767	n.s.
Ossessivo/ compulsivo	33,57 \pm 21,2	35,40 \pm 21,40	31,33 \pm 21,12	-0,738	n.s.
Sensibilità interpersonale	28,41 \pm 21,8	28,46 \pm 23,50	28,34 \pm 20,05	-0,021	n.s.
Depressione	37,30 \pm 24	35,38 \pm 24,77	39,65 \pm 23,48	0,681	n.s.
Ansia	32,11 \pm 22,6	33,35 \pm 24,06	30,59 \pm 21,13	-0,466	n.s.
Rabbia/ostilità	19,60 \pm 18,8	21,29 \pm 19,70	17,66 \pm 17,77	-0,742	n.s.
Fobia	17,37 \pm 20,6	17,91 \pm 23,99	16,71 \pm 15,88	-0,224	n.s.
Psicoticismo	23,25 \pm 20,3	21,77 \pm 19,00	25,06 \pm 22,14	0,618	n.s.
Paranoia	28,70 \pm 19,6	30,44 \pm 19,45	26,57 \pm 19,97	-0,755	n.s.
Disturbi del sonno	28,80 \pm 25,7	28,02 \pm 28,13	29,75 \pm 22,98	0,257	n.s.

Tab. III. Punteggi medi e DS alla briefTEMPS-M del campione clinico ed in quello di controllo riportati nello studio di validazione della scala ¹⁹. *Mean score ± SD at briefTEMPS-M of the study population and controls referring to validation study.*

Temperamenti	Campione clinico (n = 60)	Campione di controllo ¹⁹ (n = 1056)	t	p
Ciclotimico	18,93 ± 6,54	15,73 ± 5,23	4,54	< 0,005
Depressivo	20,9 ± 55,97	14,71 ± 5,81	8,08	< 0,005
Ipertimico	18,88 ± 5,92	20,62 ± 4,64	2,78	< 0,005
Irritabile	15,95 ± 6,03	15,67 ± 4,92	-1,017	n.s.
Ansioso	17,87 ± 6,16	14,69 ± 4,96	-0,561	< 0,005

Tab. IV. Punteggi medi e DS alla briefTEMPS-M del campione totale e nei due gruppi. *Mean score ± SD at briefTEMPS-M in study population and in the two groups.*

	Campione totale (n = 60)	Disturbi d'ansia (n = 33)	Disturbi dell'umore (n = 27)	t	p
Depressivo	20,95 ± 5,97	21,91 ± 6,04	19,78 ± 5,77	-1,386	n.s.
Ciclotimico	18,93 ± 6,54	19,18 ± 6,26	18,63 ± 6,98	-0,322	n.s.
Ipertimico	18,88 ± 5,92	19,61 ± 5,94	18,00 ± 5,89	-1,046	n.s.
Irritabile	15,95 ± 6,03	16,67 ± 6,09	15,07 ± 5,96	-1,017	n.s.
Ansioso	17,87 ± 6,16	18,30 ± 6,66	17,33 ± 6,65	-0,561	n.s.

L'analisi delle correlazioni (Tab. V) tra i punteggi ottenuti alla SCL-90 e quelli della TEMPS-M, per un livello di significatività pari a 0,05, mostra correlazioni positive tra i tratti temperamentali depressivo,

ciclotimico e ansioso e tutte le dimensioni psicopatologiche valutate con la SCL-90. Si evidenziano, inoltre, correlazioni positive tra il tratto irritabile e tutte le dimensioni della SCL-90 tranne le dimensioni

Tab. V. Correlazioni (r di Pearson) tra i punteggi medi della SCL-90 e quelli della briefTEMPS-M nel campione totale. *Correlations (Pearson r) between mean scores at SCL-90 and briefTEMPS-M in the overall study population.*

Dimensioni SCL-90	Temperamenti				
	Depressivo	Ciclotimico	Ipertimico	Irritabile	Ansioso
Somatizzazione	0,46	0,43			0,59
Ossessivo/compulsivo	0,51	0,63	-0,25*	0,32	0,54
Sensibilità interpersonale	0,52	0,48		0,44	0,48
Depressione	0,62	0,62		0,37	0,54
Ansia	0,54	0,60		0,43	0,61
Rabbia/ostilità	0,46	0,52		0,65	0,45
Fobia	0,47	0,36			0,48
Psicoticismo	0,62	0,58		0,44	0,49
Paranoia	0,58	0,49		0,49	0,31
Disturbi del sonno	0,47	0,61		0,39	0,60

Sono riportate solo correlazioni con valore di p < 0,01 (*: p < 0,05)

somatizzazione e fobia. Il tratto ipertimico, invece, non mostra correlazioni con le dimensioni della SCL-90 tranne una debole correlazione negativa con la dimensione ossessivo-compulsivo.

Discussione

Nel nostro studio non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i pazienti con disturbi d'ansia e quelli con disturbi dell'umore né nei punteggi medi della TEMPS-M né in quelli della SCL-90. La non significatività potrebbe rappresentare un indicatore indiretto della possibile comune diatesi tra le due tipologie di disturbi, separati da un punto di vista categoriale ma riuniti nelle dimensioni temperamentali come indicato anche dalla sovrapposizione riportata dagli studi sulla comorbidità^{18 7}.

La valutazione delle dimensioni psicopatologiche, pertanto, non ha permesso una netta distinzione tra i due disturbi, anche se ha mostrato una tendenza alla significatività statistica ($p < 0,05$) per le caratteristiche ossessivo-compulsive, rabbia-ostilità e paranoia che sono maggiormente rappresentate nei disturbi d'ansia mentre una sintomatologia caratterizzata da somatizzazione e depressione è più marcata nei pazienti con disturbi dell'umore. L'assenza di differenze significative nella valutazione psicopatologica tra il gruppo con disturbi dell'umore di tipo depressivo e quello con disturbi d'ansia può essere spiegata dal fatto che i due gruppi sono in fase di stabilizzazione clinica. Recentemente, inoltre, Peter Tyrer ha evidenziato che i sintomi d'ansia sono talmente frequenti nei pazienti con disturbi depressivi da rendere artificiosa una distinzione netta tra i due disturbi¹⁸. Ricerche di tipo psicobiologico, inoltre, sostengono che depressione e ansia riconoscano fattori di vulnerabilità comuni⁷. Tali fattori potrebbero essere rappresentati da caratteristiche endofenotipiche, come i temperamenti affettivi. I dati da noi riportati, infatti, mostrano come le due tipologie di disturbi non presentino differenze significative relativamente ai temperamenti affettivi. In contrasto con i nostri risultati, tuttavia, Maramba et al.²¹, utilizzando i criteri operazionali di Akiskal e Mallya, hanno riportato che nei disturbi d'ansia la presenza di temperamenti affettivi risulta essere significativamente minore che nei disturbi dell'umore. Questi autori, inoltre, hanno osservato che il temperamento depressivo era più frequente nei disturbi dell'umore che nei disturbi d'ansia mentre il temperamento ipertimico risultava presente in maniera molto simile nei due raggruppamenti. Savino et al.²², invece, analizzando la "comorbidità affettiva" nel disturbo di panico hanno riportato che, nel campione esaminato, il 2,1% dei pazienti presentava mania, il 5% ipomania, il 6,4% ciclotimia e il 34,3% rispettava i criteri per il temperamento ipertimico.

Il confronto tra i punteggi medi alla TEMPS-M del nostro campione e quelli del campione di controllo, estrapolati dalla studio tedesco di validazione della scala¹⁹, mostra come i temperamenti affettivi, tranne l'irritabile, caratterizzano significativamente il campione clinico. Rispetto al campione di controllo, infatti, i punteggi medi ai temperamenti depressivo, ciclotimico e ansioso risultano più elevati, mentre il punteggio medio del temperamento irritabile è sovrapponibile a quello del campione di riferimento e quello del temperamento ipertimico risulta più basso. Quest'ultimo dato può avere una serie di spiegazioni come la popolazione più giovane del campione di controllo oppure la presenza di un *bias* di popolazione in quanto nel nostro campione è maggiormente rappresentato il sesso femminile (M/F = 25/35). Erfuth et al.²³, utilizzando la TEMPS-M, hanno, infatti, messo in evidenza come i temperamenti depressivo, ciclotimico e ansioso siano maggiormente presenti nella popolazione femminile, il temperamento ipertimico in quella maschile e che il temperamento irritabile abbia una distribuzione simile nei due sessi. Altri autori precedentemente hanno osservato che il temperamento ipertimico era rappresentativo del sesso maschile^{24 11}. Klein et al.²⁵, invece, in uno studio su adolescenti femmine hanno ottenuto punteggi significativamente più alti ai tratti ipomaniacali di personalità.

Il dato che, nel nostro studio, emerge in maniera più spiccata è rappresentato dalla "indipendenza" del temperamento ipertimico in relazione sia a un più basso punteggio rispetto al campione di controllo sia alla mancanza di correlazioni con le dimensioni psicopatologiche valutate con la SCL-90. La spiegazione relativa a questo dato può essere valutata alla luce di recenti risultati ottenuti da Gonda et al.¹⁶, i quali hanno osservato che tutti i temperamenti affettivi, tranne l'ipertimico, erano correlati con l'allele *s* del gene che codifica per la proteina trasportatrice della serotonina. In altri due studi^{26 8} è stato dimostrato, inoltre, che un umore depresso e irritabile era correlato a un "super-fattore" ciclotimico il quale era distinto dal "super-fattore" ipertimico. È stato, quindi ipotizzato che il temperamento ipertimico dovrebbe essere distinto dagli altri temperamenti affettivi come possibile fattore "protettivo" contro la "rottura affettiva"¹⁶.

Conclusioni

La valutazione dei temperamenti affettivi sembra aggiungere informazioni cliniche alla descrizione psicopatologica e diagnostica. Tali informazioni dovrebbero essere "incorporate" nei modelli di scelta del trattamento e di valutazione delle prognosi. Inoltre, anche da un punto di vista teorico, l'attento studio dei temperamenti affettivi sembra poter aggiungere elementi di conoscenza sulla determinazione dei confini diagnostici tra disturbi dell'umore e altri disturbi mentali.

Bibliografia

- 1 Maina G, Forner F, Rosso G, Salvi V, Boggetto F. *Caratteristiche temperamentalmente in un campione di 80 pazienti depressi*. Ital J Psychopathol 2003;9:157-62.
- 2 Nowakowska C, Strong CM, Santosa CM, Wang PW, Ketter TA. *Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls*. J Affect Disord 2005;85:207-15.
- 3 Bergerman CS, Chipuer HM, Plomin R, Pedersen NL, McClean GE, Nesselroade JR, et al. *Genetic and environmental effects on openness to experiences, agreeableness and conscientiousness: an adoption/twin study*. J Pers 1993;61:159-79.
- 4 Bond AJ. *Neurotransmitters, temperament and social functioning*. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:261-74.
- 5 Jang KL, MacCrae RR, Angleitner A, Riemann R, Livesley WJ. *Heritability of facet-level traits in a cross-cultural twin sample: support for a hierarchical model of personality*. J Pers Soc Psychol 1998;74:1556-65.
- 6 McCrae RR, Costa JPT, Ostendorf F, Angleitner A, Hrebickova M, Avia MD, et al. *Nature over Nurture: temperament, personality and life span development*. J Pers Soc Psychol 2000;78:173-86.
- 7 Barlow DH, Campbell LA. *Mixed anxiety-depression and its implication for models of mood and anxiety disorders*. Compr Psychiatry 2000;41:55-60.
- 8 Placidi GF, Marenmani I, Signoretta S, Liguori A, Akiskal HS. *A prospective study of stability and change over two years of affective temperaments in 14-18 year old Italian high school students*. J Affect Disord 1998;51:199-208.
- 9 Hantouche EG, Akiskal HS. *Tools for clinical evaluation of affective temperaments*. Encephale 1997;23:27-34.
- 10 Akiskal HS, Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yuncu Z, Alkan M. *Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study*. J Affect Disord 2005;85:127-33.
- 11 Placidi GF, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Marenmani I, Akiskal HS. *The semi-structured affective temperament interview (TEMPS-I). Reliability and psychometric properties in 1010 14-26-year-old students*. J Affect Disord 1998;47:1-10.
- 12 Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Ceconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, et al. *The high prevalence of soft bipolar (II) features in atypical depression*. Compr Psychiatry 1998;39:63-71.
- 13 Akiskal HS. *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV*. J Clin Psychopharmacol 1996;16:4s-14s.
- 14 Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. *The 5HTTLPR polymorphism of serotonin transporter gene is associated with affective temperament as measured by TEMPS-A*. J Affect Disord 2006;91:125-31.
- 15 Lotrich FE, Pollock BG. *Meta-analysis of serotonin transporter polymorphism and affective disorders*. Psychiatr Genet 2004;14:121-9.
- 16 Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. *Sub-threshold depression is linked to functional polymorphism of the 5HT transporter gene*. J Affect Disord 2005;87:291-7.
- 17 Gould TD, Gottesman II. *Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models*. Genes Brain Behav 2006;5:113-9.
- 18 Tyrer P. *The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis*. Br J Psychiatry 2001;179:191-3.
- 19 Erfurth A, Gerlach AL, Hellweg I, Boenigk I, Michael N, Akiskal HS. *Studies on German (Münster) version of the temperament auto-questionnaire TEMPS-A: construction and validation of the briefTEMPS-M*. J Affect Disord 2005;85:53-69.
- 20 Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. *SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale - preliminary report*. Psychopharmacol Bull 1973;9:13-28.
- 21 Marenmani I, Pardini L, Balestri C, Pertugi G. *Dimensioni temperamentalmente nei disturbi dell'umore e d'ansia: valutazione di 186 pazienti ambulatoriali*. Giornale Italiano di Psicopatologia 1997;3:231-40.
- 22 Savino M, Pertugi G, Simonini E, Soriani A, Cassano GB, Akiskal HS. *Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection?* J Affect Disord 1993;28:155-63.
- 23 Erfurth A, Gerlach AL, Michael N, Boenigk I, Hellweg I, Signoretta S, et al. *Distribution and gender effects of the subscales of German version of the temperament autoquestionnaire briefTEMPS-M in a university student population*. J Affect Disord 2005;85:71-6.
- 24 Akiskal HS. *Characterologic manifestations of affective disorders: toward a new conceptualisation*. Integr Psychiatry 1984;2:83-8.
- 25 Klein BN, Lewinsohn PM, Seeley JR. *Hypomanic personality traits in a community sample of adolescents*. J Affect Disord 1996;38:135-43.
- 26 Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. *TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament*. J Affect Disord 2005;85:45-52.