

Disturbi bipolari e d'ansia: aspetti epidemiologici e clinici

Anxiety and bipolar disorders: epidemiological and clinical aspects

G. Maina, G. Rosso, A. Aguglia, D.F. Chiodelli, F. Bogetto

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Riassunto

Obiettivi

La prevalenza del disturbo bipolare nella popolazione generale è del 2% circa, e sale fino a 6% se vengono considerati anche i sottotipi di bipolarità appartenenti allo spettro bipolare allargato. Il disturbo bipolare è tra le malattie psichiatriche con più alto tasso di comorbidità con altri disturbi mentali, in particolare con i disturbi d'ansia.

L'ansia, peraltro, può essere un sintomo del disturbo bipolare stesso, come già rilevato da Kraepelin nel 1921. Egli descrisse infatti la "mania ansiosa" e la "depressione eccitata", che erano caratterizzate da grande irrequietezza, e identificò l'ansia come una delle componenti di questa malattia. A oggi però l'ansia non è generalmente considerata un sintomo del disturbo bipolare, bensì una condizione di "comorbidità".

In ogni caso, la presenza di disturbi d'ansia complica il quadro clinico del disturbo bipolare aggravandone la prognosi e condizionando il trattamento. La premessa al problema clinico è la dimensione epidemiologica del fenomeno: i disturbi d'ansia complicano il disturbo bipolare in almeno la metà dei casi e spesso anche oltre la remissione degli episodi acuti, ovvero negli intervalli liberi da malattia (fasi eutimiche).

Lo scopo di questo articolo è di fare il punto sul problema clinico della comorbidità tra disturbo bipolare e disturbi d'ansia attraverso un'accurata revisione critica della letteratura sull'argomento.

Metodi

È stata effettuata una ricerca su MEDLINE e PUBMED utilizzando parole chiave quali ad esempio disturbo bipolare, disturbi d'ansia, spettro bipolare allargato, comorbidità. Sono stati se-

lezionati articoli sia epidemiologici che clinici, scritti in lingua inglese e pubblicati su riviste internazionali con impact factor. Inoltre nella scelta degli studi sono stati considerati anche altri criteri quali la presenza di ampi campioni di pazienti e l'utilizzo sia di procedure sperimentali standardizzate sia di scale di valutazione validate.

Risultati

Sul piano clinico, la presenza di disturbi d'ansia in pazienti affetti da disturbo bipolare si associa sia a più gravi episodi di scompenso acuto (maggiore durata e gravità) sia a un decorso prognosticamente più sfavorevole (riduzione della durata della fase eutimica, decorso caratterizzato da rapida ciclicità). Inoltre i soggetti bipolari che presentano disturbi d'ansia sono maggiormente esposti all'assunzione di condotte a rischio gravi quali abuso/dipendenza da sostanze e tentativi anticonservativi. Infine, in tali soggetti, si manifesta anche una diminuita risposta clinica ai trattamenti farmacologici con stabilizzatori dell'umore e un peggioramento sia della qualità di vita che del funzionamento socio-lavorativo.

Conclusioni

Data l'elevata frequenza e il notevole impatto clinico e sulla qualità della vita dei disturbi d'ansia nei pazienti bipolari, si può ipotizzare che i sintomi ansiosi in questi pazienti non identifichino disturbi distinti (in comorbidità con il disturbo bipolare), ma costituiscano parte integrante del quadro clinico e debbano quindi essere considerati un epifenomeno del disturbo bipolare stesso.

Parole chiave

Disturbi d'ansia • Disturbo bipolare • Comorbidità • Clinica

Introduzione

Tra gli autori classici, Kraepelin fu il primo a esplicitare che la sintomatologia ansiosa fosse parte integrante del quadro clinico manifestato dai pazienti affetti da psicosi maniaco-depressiva. Nella prima trattazione completa della psicosi maniaco-depressiva, egli descriveva non solo l'alternanza ciclica degli episodi affettivi, ma anche gli "stati misti" (sovrapposizione degli stati euforico e depressivo), tra cui era inclusa anche la cosiddetta "mania ansioso-depressiva". Questi pazienti, rispetto a coloro

che svilupparono episodi maniacali "puri", erano descritti come "terribilmente" ansiosi, angosciati e agitati, e spesso manifestavano complicanze gravi quali il suicidio¹.

Oggi è ben noto che le forme cosiddette "pure" di disturbo bipolare, ovvero caratterizzate solo dall'alternanza di quadri depressivi e maniacali, sono molto rare, e che il disturbo bipolare si manifesta molto più frequentemente in associazione ad altri disturbi psichici: disturbi d'ansia in primo luogo, ma anche disturbi correlati all'uso di sostanze², disturbi di personalità³, disturbi del comporta-

Corrispondenza

Giuseppe Maina, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy • Tel. +39 0116335425 • Fax +39 0116334341 • E-mail: giuseppemaina@hotmail.com

mento alimentare⁴, disturbi del controllo degli impulsi⁵. Nei pazienti bipolari sintomi e/o disturbi d'ansia occupano un ruolo di primaria importanza sia perché sono molto frequenti (in particolare il disturbo ossessivo-compulsivo – DOC –, il disturbo di panico e la fobia sociale), sia per i risvolti clinici (ad esempio possono mascherare la caratteristica espressività ciclica e aggravare il decorso del disturbo bipolare), sia per i risvolti terapeutici (minor risposta ai trattamenti con stabilizzatori dell'umore)⁶⁻⁸.

I disturbi d'ansia non complicano solo gli episodi di scompenso acuto del disturbo bipolare: sono molto frequenti anche durante le fasi eutimiche, determinando delle conseguenze negative sul funzionamento e sulla qualità della vita di questi pazienti anche al di fuori degli episodi affettivi⁹.

Facendo riferimento ai criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – DSM-IV-TR (American Psychiatry Association 2000)¹⁰, in caso di coesistenza di sintomi riferibili a un disturbo bipolare e sintomi riferibili a un disturbo d'ansia, si diagnosticano entrambi i disturbi in comorbidità. In anni recenti, però, sono emerse numerose evidenze a sostegno di un allargamento del concetto di bipolarità: secondo i principali Autori che si sono occupati dell'argomento, numerose manifestazioni sintomatologiche, tra cui quelle ansiose, sarebbero da considerare come epifenomeni del disturbo bipolare stesso e, pertanto, non dovrebbero essere diagnosticate e trattate a parte^{9 11 12}.

Lo scopo del presente studio è quello di effettuare un'accurata revisione della letteratura al fine di esaminare la relazione tra disturbo bipolare e disturbi d'ansia sia in termini epidemiologici che clinici.

Ansia e disturbi bipolari: epidemiologia

Studi epidemiologici

Da uno degli studi epidemiologici più recenti, il *National Comorbidity Survey Replication Study* (NESARC), condotto su un campione di 9282 soggetti, emerge che il 74,9% dei pazienti affetti da disturbo bipolare manifesta anche un disturbo d'ansia. La comorbidità con disturbi d'ansia in generale è rispettivamente dell'86,7% e dell'89,2% nei disturbi bipolari di tipo I e II, e del 63,1% nelle forme sottosoglia appartenenti al cosiddetto "soft bipolar spectrum"¹¹. In Tabella I sono illustrati i tassi di prevalenza di ciascun disturbo d'ansia: si segnala, in particolare, una frequenza maggiore del DOC nei bipolari I, della fobia sociale e degli attacchi di panico nei bipolari II¹¹.

Non dissimili sono i risultati di uno studio epidemiologico italiano condotto a Sesto Fiorentino su 2.500 soggetti, che conferma elevati tassi di comorbidità tra disturbi bipolari e d'ansia nelle forme a piena espressività clinica (bipolare di tipo I e II), minori nelle forme di bipolarità sottosoglia¹³.

Studi clinici

Dagli studi clinici presenti in letteratura emerge che nei pazienti bipolari la prevalenza lifetime dei disturbi d'ansia varia dall'11 al 79,2%^{6 7 14-20} con un tasso di comorbidità del 31,8% per la presenza di due o più disturbi d'ansia contemporaneamente¹⁷. Non si evidenziano differenze statisticamente significative tra disturbo bipolare di tipo I e II (52,8 vs. 46,1%), anche considerando individualmente i singoli disturbi d'ansia⁷.

I tassi di comorbidità variano molto a seconda degli studi: per la fobia sociale sono compresi tra il 2,4 e il

TABELLA I.

Studio epidemiologico NESARC (n = 9282): tassi di comorbidità lifetime dei disturbi d'ansia in pazienti con diagnosi principale di disturbo bipolare (Merikangas et al.)¹¹. *Epidemiological study (NESARC; n = 9282) reporting rates of lifetime comorbidities of anxiety disorders in patients with a principal diagnosis of bipolar disorder (Merikangas et al.)¹¹.*

Disturbo d'ansia	Disturbi bipolari	Disturbo bipolare I	Disturbo bipolare II	Disturbi bipolari sottosoglia
Agorafobia senza attacchi di panico	5,7%	5,6%	8,1%	4,6%
Disturbo di panico	20,1%	29,1%	27,2%	13,1%
Attacchi di panico	61,9%	63,9%	72,9%	56,0%
Disturbo post-traumatico da stress	24,2%	30,9%	34,3%	16,5%
Disturbo d'ansia generalizzato	29,6%	38,7%	37,0%	22,3%
Fobia semplice	35,5%	47,1%	51,1%	23,3%
Fobia sociale	37,8%	51,6%	54,6%	24,1%
Disturbo ossessivo-compulsivo	13,6%	25,2%	20,8%	4,3%
Disturbo d'ansia di separazione	35,4%	41,2%	42,8%	29,4%
Almeno un disturbo d'ansia	74,9%	86,7%	89,2%	63,1%

31,1%^{6-8 15-18 20-23}, per il disturbo d'ansia generalizzato tra il 2,8 e il 31,6%^{7 8 14-18 20 21 23 24}, per il disturbo post-traumatico da stress tra il 4,8 e il 29,5%^{7 8 15-17 19-21 25}.

Per quanto riguarda il disturbo di panico nelle analisi su campioni di soggetti bipolari la prevalenza si attesta tra il 4 e 38,6%^{6-8 14-23 26-29}. In molti studi la compresenza di disturbo di panico e disturbo bipolare è così frequente che alcuni Autori hanno ipotizzato una diatesi genetica comune^{30 31}: poiché sia gli attacchi di panico che le rapide oscillazioni del tono dell'umore sono caratterizzati da improvvise fluttuazioni dello stato affettivo, si suppone che il tratto genetico, o forse il singolo gene, responsabile di tale fenotipo, sia coinvolto nel metabolismo delle catecolamine³². Uno studio, in particolare, si è concentrato sui polimorfismi dei geni che codificano per il trasportatore della serotonina, per l'idrossilasi del triptofano e per le catecol-o-metiltransferasi (COMT)³³.

Anche per quanto riguarda la correlazione tra disturbo bipolare e disturbo ossessivo-compulsivo, i tassi di comorbidità oscillano, nei diversi studi, tra il 2,6 e il 35%^{6 7 14-21 23 25 27 34}. Inoltre, un recente studio che esamina la correlazione tra temperamenti affettivi e disturbo ossessivo-compulsivo mostra che il 19,2% dei pazienti con diagnosi di DOC presenta un temperamento ciclotimico dominante, considerato da molti Autori una manifestazione premorbosa di bipolarità (*soft bipolar spectrum*)³⁵. Come già evidenziato, tra i dati presentati nei diversi studi su campioni clinici si evidenziano importanti differenze nei tassi di comorbidità tra disturbo bipolare e disturbi d'ansia; questo può essere imputato a molteplici fattori, tra cui il tipo di studio, le caratteristiche del campione, le metodologie di valutazione diagnostica.

Per quanto riguarda il tipo di studio, è noto che i lavori di tipo retrospettivo possono determinare errori di ricostruzione degli episodi e dei sintomi verificatisi nel corso della vita dei pazienti. Questo *bias* è così significativo che alcuni Autori hanno scelto di includere nel campione solamente soggetti di età minore di 45 anni al fine di rendere più precisa la ricostruzione del passato e, al contempo, di escludere sintomi e disturbi secondari a vasculopatie cerebrali o patologie neurologiche degenerative^{18 25}. Questi criteri d'inclusione hanno però l'ovvia conseguenza di rilevare tassi di prevalenza diminuiti proprio perché l'età media del campione è ridotta.

Anche le caratteristiche del campione possono variare i risultati degli studi: abbiamo già menzionato la questione dell'età dei soggetti. La potenza delle analisi statistiche può essere influenzata dalla numerosità del campione poiché maggiore è il numero dei soggetti reclutati, più alta è l'attendibilità del lavoro; anche la struttura cui si rivolgono gli individui successivamente arruolati può alterare i risultati: infatti, coloro che afferiscono a cliniche psichiatriche specializzate avranno patologie di maggiore gravità e, verosimilmente, maggiori tassi di comorbi-

dità con disturbi d'ansia rispetto alla popolazione che affluisce a ospedali generali o studi di medicina generale (Berkson's bias). Sono altresì rilevanti la durata e il tipo dell'eventuale terapia in corso, che può mascherare sintomi e disturbi presenti parallelamente al disturbo bipolare. Per di più è importante la distinzione tra campioni di pazienti in corso di episodio affettivo e individui in remissione parziale o totale. Infine, le peculiarità culturali del campione, nonché la nazione e la classe socioeconomica di provenienza svolgono un ruolo essenziale. È da segnalare, inoltre, che alcune differenze di prevalenza dei disturbi d'ansia nei pazienti bipolari derivano dai criteri d'identificazione della patologia in comorbidità: i singoli sintomi d'ansia (come ad esempio gli attacchi di panico) sono indubbiamente più frequenti dei disturbi veri e propri (i.e. il disturbo da attacchi di panico).

Infine, decisiva è la scelta delle scale utilizzate per l'*assessment* nonché del personale deputato alla somministrazione dei questionari e delle interviste: le scale auto-somministrate hanno una precisione diagnostica e di raccolta dei dati ben diversa sia dai test svolti da personale non specializzato che da specialisti psichiatri.

Comorbidità in fase eutimica

Come già menzionato, gli episodi di scompenso timico possono influenzare la valutazione dei tassi di comorbidità tra disturbo bipolare e ansia: i sintomi ansiosi sono particolarmente frequenti in corso di episodi sia depressivi che misti (ipotesi già avanzata ai tempi di Kraepelin), e pertanto possono seguire un decorso che dipende da quello del disturbo bipolare^{20 36}. In definitiva, è possibile che i disturbi d'ansia siano sovrastimati se vengono valutati in pazienti bipolari durante gli episodi affettivi acuti. In anni recenti, un interessante filone di studi clinici, al fine di valutare le comorbidità in pazienti bipolari senza la potenziale influenza degli episodi di scompenso timico, prende in esame solo soggetti con disturbo bipolare in fase di eutimia. Gli Autori rilevano tassi di prevalenza di disturbi d'ansia comunque molto elevati^{9 12 37}: in particolare, dai risultati dello studio di Albert et al., condotto su 105 pazienti affetti da disturbo bipolare (44 con disturbo bipolare I e 65 con disturbo bipolare II) emerge che la presenza di almeno un disturbo d'ansia è presente nel 41% del campione clinico¹². I dati sulle singole patologie dello spettro ansioso sono analoghi a quelli già presentati e pertanto elencati in Tabella II.

I tassi di comorbidità per i disturbi d'ansia non variano in modo significativo se si paragonano i pazienti con disturbo bipolare di tipo I e II (40,9 vs. 41%); si segnala una frequenza maggiore del DOC nei bipolari II (16,4%), e del disturbo d'ansia generalizzato nei bipolari I (22,7%)¹².

In conclusione, la presenza di disturbi d'ansia in pazienti con diagnosi principale di disturbo bipolare è un fenome-

TABELLA II.

Tassi di comorbidità lifetime dei disturbi d'ansia in pazienti con diagnosi principale di disturbo bipolare: studi clinici. *Rates of lifetime anxiety disorders in patients with a principal diagnosis of bipolar disorder in clinical studies.*

Autore	Campione	Disturbi d'ansia	N (%)
Pini et al., 1997 ¹⁴	24	Disturbo d'ansia generalizzato Disturbo di panico Disturbo ossessivo-compulsivo Fobia semplice Almeno un disturbo d'ansia	8 (31,6%) 9 (36,8%) 5 (21,1%) 2 (5,3%) 19 (79,2%)
Strakowski et al., 1998 ²⁵	77	Disturbo post-traumatico da stress Disturbo ossessivo-compulsivo	16 (20,8%) 12 (15,6%)
Pini et al., 1999 ²⁶	125	Disturbo di panico	39 (31,2%)
Feske et al., 2000 ¹⁵	124	Disturbo di panico Disturbo post-traumatico da stress Fobia semplice Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo d'ansia generalizzato Fobia sociale Almeno un disturbo d'ansia	13 (10,5%) 6 (4,8%) 5 (4,0%) 4 (3,2%) 4 (3,2%) 3 (2,4%) 56 (45,2%)
McElroy et al., 2001 ¹⁶	288 239 Bipolari I 49 Bipolari II	Disturbo di panico Disturbo post-traumatico da stress Disturbo ossessivo-compulsivo Fobia sociale Disturbo d'ansia generalizzato Fobia semplice Almeno un disturbo d'ansia	58 (20,1%) 19 (6,6%) 27 (9,4%) 47 (16,3%) 8 (2,8%) 30 (10,4%) 101 (35,1%)
Goodwin et al., 2002a ²⁴	100	Disturbo di panico	35 (35%)
Goodwin et al., 2002b ²⁹	33	Disturbo d'ansia generalizzato	5,0%
Henry et al., 2003 ⁶	318 237 Bipolari I 81 Bipolari II	Fobie (tra cui la fobia semplice) Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo di panico Almeno un disturbo d'ansia	35 (11,0%) 9 (3,0%) 75 (24,0%) 35 (11,0%)
MacKinnon et al., 2003 ²⁸	606	Disturbo di panico	107 (17,7%)
Simon et al., 2003 ²¹	122	Disturbo post-traumatico da stress Disturbo d'ansia generalizzato Fobia sociale Fobia semplice Disturbo di panico Disturbo ossessivo-compulsivo	23 (19,2%) 33 (27,3%) 37 (31,1%) 23 (19,7%) 45 (37,8%) 16 (13,4%)
Dilsaver et al., 2003 ²²	44	Disturbo di panico Fobia sociale	17 (38,6%) 13 (29,5%)
Simon et al., 2004 ⁷	475 360 Bipolari I 115 Bipolari II	Disturbo di panico Disturbo post-traumatico da stress Disturbo d'ansia generalizzato Fobia sociale Disturbo ossessivo-compulsivo Almeno un disturbo d'ansia Almeno un disturbo d'ansia (disturbo bipolare I) Almeno un disturbo d'ansia (disturbo bipolare II)	82 (17,3%) 81 (17,2%) 87 (18,4%) 104 (22,0%) 47 (9,9%) 243 (51,2%) 190 (52,8%) 53 (46,1%)
Zutshi et al., 2006 ¹⁸	80 65 Bipolari I 10 Bipolari II 5 Bipolari sottosoglia	Disturbo d'ansia generalizzato Disturbo di panico Fobia sociale Disturbo ossessivo-compulsivo Almeno un disturbo d'ansia	20 (25,0%) 6 (7,0%) 24 (30,0%) 28 (35,0%) 49 (61,0%)

(continua)

Tab. II – segue.

Autore	Campione	Disturbi d'ansia	N (%)
Otto et al., 2006 ⁸	918	Disturbo d'ansia generalizzato Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo post-traumatico da stress Disturbo di panico Fobia sociale Almeno un disturbo d'ansia	122 (13,3%) 62 (6,8%) 44 (4,8%) 78 (8,5%) 122 (13,3%) 293 (31,9%)
Maina et al., 2007 ⁹	142 90 Bipolari I 52 Bipolari II	Disturbo d'ansia generalizzato Disturbo di panico Disturbo ossessivo-compulsivo Fobia sociale Almeno un disturbo d'ansia	30 (21,1%) 20 (14,1%) 18 (12,7%) 8 (5,6%) 63 (44,4%)
Albert et al., 2008 ¹²	105 44 Bipolari I 61 Bipolari II	Disturbo di panico Disturbo d'ansia generalizzato Fobia sociale Disturbo ossessivo-compulsivo Almeno un disturbo d'ansia Almeno un disturbo d'ansia (disturbo bipolare I) Almeno un disturbo d'ansia (disturbo bipolare II)	11 (10,5%) 17 (16,2%) 7 (6,7%) 14 (13,3%) 43 (41%) 18 (40,9%) 25 (41,0%)
Lee et al., 2008 ¹⁹	44	Disturbo post-traumatico da stress Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo di panico Almeno un disturbo d'ansia	13 (29,5%) 2 (4,5%) 14 (31,8%) 23 (52,3%)
Coryell et al., 2009 ²³	427	Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo d'ansia generalizzato Disturbo di panico Fobia semplice/sociale	11 (2,6%) 20 (4,7%) 17 (4,0%) 23 (5,4%)
Mantere et al., 2010 ²⁰	144	Disturbo di panico Fobia sociale Fobia semplice Disturbo ossessivo-compulsivo Disturbo post-traumatico da stress Disturbo d'ansia generalizzato Almeno un disturbo d'ansia	54 (37,5%) 44 (30,6%) 22 (15,3%) 11 (7,6%) 28 (19,4%) 18 (12,5%) 63 (43,8%)

no rilevante in termini di frequenza sia in campioni epidemiologici che clinici, in tutte le fasi che caratterizzano il decorso del disturbo bipolare (sia durante gli episodi di scompenso affettivo che durante le fasi eutimiche), e in tutti i sottotipi di disturbo bipolare (tipo I, II e forme di bipolarità "soft").

Ansia e disturbi bipolari: aspetti clinici

La relazione clinica tra disturbo bipolare e ansia è complessa, variegata, e determina delle importanti conseguenze dal punto di vista della presentazione del quadro sintomatologico e della gestione del paziente.

Innanzitutto occorre segnalare che non tutti i pazienti affetti da disturbo bipolare hanno lo stesso rischio di sviluppare disturbi d'ansia. In particolare, l'età d'esordio sembra avere un importante ruolo predittivo: Goldstein e Levitt dimostrano che i pazienti con disturbo bipolare esordito in età precoce hanno una probabilità quasi dop-

pia (OR 1,92; IC 1,56-2,37) di sviluppare un qualsiasi disturbo d'ansia nel corso della vita rispetto a pazienti con età d'esordio tardiva. In aggiunta, considerando i singoli disturbi d'ansia separatamente, gli Autori evidenziano che il sottogruppo con età d'esordio precoce ha un rischio maggiore di sviluppare disturbo d'ansia generalizzato (OR 2,99; IC 2,02-4,43) e disturbo di panico (OR 3,49; IC 2,28-5,35)³⁸.

Anche il genere femminile, secondo quanto riportato in letteratura, può essere considerato un predittore di comorbidità per disturbi d'ansia^{18 39-43}: in particolare, un recentissimo studio condotto su 711 pazienti affetti da disturbo bipolare e suddivisi in base al genere evidenzia che il 46% delle femmine presenta almeno un disturbo d'ansia in comorbidità rispetto al 29% dei maschi⁴⁴.

In ogni caso, la presenza di un disturbo d'ansia può influire negativamente sul quadro psicopatologico sia nel breve termine che nel lungo termine: aggrava il decorso della malattia, peggiora il funzionamento socio-lavora-

tivo e la qualità di vita del paziente e, di conseguenza, peggiora la prognosi del disturbo bipolare. In alcuni casi, la manifestazione ansiosa può addirittura mascherare le fasi cicliche caratteristiche del disturbo bipolare e nascondere in questo modo al clinico la presenza delle oscillazioni dell'umore.

a) Gli episodi affettivi

Alcuni Autori hanno evidenziato, in pazienti bipolari con disturbi d'ansia in comorbidità, una maggiore gravità degli episodi depressivi, confermata da punteggi medi alle scale di valutazione della gravità dei sintomi (HAM-D; MADRS; BDI) significativamente più elevati che nei pazienti senza comorbidità con ansia¹⁹. Altri Autori hanno sottolineato che la presenza di disturbi d'ansia aggrava soprattutto i sintomi delle fasi espansive¹⁵. La maggior parte degli Autori concorda dunque nel rilevare che la comorbidità con i disturbi d'ansia determini un aggravamento della sintomatologia degli episodi sia depressivi che (ipo)maniacali^{7 17 42}.

Zutshi et al., inoltre, sottolineano che la comorbidità con disturbi d'ansia è legata a una maggior frequenza di sintomi psicotici durante gli episodi di alterazione dell'umore, determinandone una maggior gravità (valutata in questo caso in termini di necessità di ospedalizzazione)¹⁸.

La maggiore gravità degli episodi affettivi, riscontrata nei pazienti con disturbi d'ansia in comorbidità, si riflette anche in una maggiore durata dell'episodio affettivo, come emerso sia da uno studio su un campione di 80 pazienti¹⁸, sia da uno studio prospettico (follow-up a 12 mesi), su 187 pazienti⁸. In quest'ultimo, in particolare, si rileva che i pazienti bipolari con disturbo d'ansia in comorbidità oltre a manifestare episodi depressivi di durata maggiore, necessitano anche di un tempo più lungo per la completa remissione sintomatologica (HR: 0,661; IC 0,47-0,94). Tale dato trova ulteriore conferma in un recente studio di Goldstein e Levitt condotto su 1411 pazienti affetti da disturbo bipolare⁴⁵.

Infine, va sottolineato che la comorbidità ansiosa influisce negativamente anche sulla possibilità di una remissione completa della sintomatologia affettiva; infatti, in uno studio su 138 soggetti bipolari in remissione, MacQueen et al. dimostrano che la persistenza di sintomi subsindromici di tipo ansioso porta a un recupero incompleto dopo le fasi acute⁴⁶. Tale dato viene confermato in un recentissimo studio di Koyuncu et al.: valutando 214 pazienti bipolari in comorbidità con disturbo ossessivo-compulsivo concludono che, rispetto ai pazienti affetti da solo disturbo bipolare, tali soggetti manifestano una tendenza alla cronicizzazione (durata più lunga di almeno due anni) dell'episodio depressivo maggiore⁴⁷.

b) Le complicanze

1. Disturbi correlati a sostanze psicoattive

L'abuso/dipendenza da alcol e/o da sostanze psicoattive sono complicanze di per sé frequenti in pazienti con disturbo bipolare. I risultati emergenti da tre studi epidemiologici (*Epidemiologic Catchment Area – ECA*, *National Comorbidity Survey – NCS*, *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – NESARC*) mostrano che il disturbo d'abuso di sostanze è più frequente in soggetti affetti da disturbo bipolare rispetto sia ai soggetti affetti da depressione maggiore unipolare che rispetto alla popolazione generale. In particolare, in base ai dati forniti dallo studio ECA, il tasso di comorbidità tra disturbo bipolare e disturbo da uso di sostanze (compreso l'alcol) è del 60,7%, tre volte superiore a quello riscontrato in pazienti depressi unipolari. Distinguendo tra i vari sottotipi di disturbo bipolare, dagli studi epidemiologici emergono tassi di prevalenza di disturbi correlati a sostanze compresi tra il 46-60% per i pazienti affetti da disturbo bipolare I, tra il 19-40% per i pazienti bipolari II, e circa nel 35% per il "soft bipolar spectrum"^{11 40 48 49}.

Anche negli studi clinici emergono tassi di comorbidità elevati tra disturbo bipolare e abuso/dipendenza da sostanze. In particolare emerge che pazienti affetti da disturbo bipolare presentano tassi di prevalenza *lifetime* compresi tra il 10⁵⁰ e il 40%⁵¹ per il disturbo d'abuso d'alcool, e tra il 5¹⁶ e il 68%⁵² per il disturbo d'abuso di sostanze psicoattive.

È segnalato che la presenza di disturbi d'ansia possa influenzare il tasso di condotte di abuso nei pazienti affetti da disturbo bipolare. In letteratura, a questo proposito, emergono alcuni dati contrastanti: Henry et al. riportano che, in un campione di 318 pazienti bipolari, i disturbi d'ansia non si associano con un aumento significativo di disturbi da abuso di sostanze *lifetime*⁶; successivamente però, in un'analisi effettuata su un campione più ampio di pazienti con disturbo bipolare (STEP-BD), gli Autori dimostrano che la presenza di un disturbo d'ansia *lifetime* comporta un aumento di circa il doppio dei tassi di prevalenza della dipendenza da alcool *lifetime*⁷.

La maggior parte degli Autori concorda comunque nel rilevare che la presenza di disturbi d'ansia tende a esacerbare le condotte di abuso e dipendenza da sostanze^{24 53-55}.

In conclusione, la comorbidità tra disturbi da uso di sostanze e disturbo bipolare rappresenta un fenomeno di frequente osservazione e di notevole rilevanza clinica, ulteriormente favorito dalla presenza di disturbi d'ansia. In questo tipo di pazienti, particolarmente gravi e di difficile gestione, si possono infatti verificare complicanze quali aumentato tasso di episodi misti, decorso di tipo *rapid cycling*, aumentato tempo di recupero dagli episodi affettivi e più elevati tassi di suicidio⁵⁴.

2. Suicidio

Il disturbo bipolare è tra le patologie psichiatriche a più elevato rischio suicidiario e si stima che l'8-15% dei pazienti bipolari decedano in seguito a un tentativo di suicidio^{34 56 57}. In una recente meta-analisi di 23 studi, gli Autori definiscono alcuni fattori di rischio per suicidio nei pazienti affetti da disturbo bipolare, tra cui storia familiare per suicidio, precoce età d'insorgenza del disturbo, cronicità degli episodi depressivi e aggravamento del decorso del disturbo bipolare⁵⁸. Inoltre, dal punto di vista della comorbidità, molti Autori riscontrano che anche la presenza di disturbi d'ansia sia legata a un aumentato rischio di suicidio^{7 19 55 59-63}. Ad esempio, prendendo in esame una popolazione di 143 pazienti bipolari, Kruger et al. mettono in evidenza che la comorbidità con disturbo ossessivo-compulsivo è associata con più frequenti tentativi di suicidio, soprattutto nei bipolari I rispetto ai II⁶⁴. La comorbidità con il disturbo di panico invece sembra essere associata con un più elevato rischio di suicidio nei pazienti bipolari II^{14 31 65 66}. Anche Dilsaver et al., in uno studio condotto su 187 pazienti bipolari, concludono che il rischio di suicidio nei bipolari aumenta con la presenza e il numero dei disturbi d'ansia presenti in comorbidità⁶³.

Rispetto a una maggioranza di Autori che sostengono che i disturbi d'ansia aumentino il rischio di suicidio nei pazienti bipolari^{7 67} c'è anche chi ne suggerisce un ruolo di protezione⁶⁸ e chi non trova nessuna associazione⁶⁹. Infine, in un recente studio, Simon et al. sottolineano che per l'aumento dell'ideazione suicidaria è più importante la presenza di un disturbo d'ansia al momento della valutazione piuttosto che un'anamnesi positiva per disturbi d'ansia *lifetime*⁷⁰.

Pertanto, sebbene i sintomi d'ansia in acuto siano considerati nei bipolari un fattore di rischio a breve termine per suicidio, rimane di difficile interpretazione il ruolo dei disturbi d'ansia in comorbidità *lifetime* nel determinare un rischio aggiuntivo per suicidio, sia perché tale associazione è estremamente frequente, sia perché spesso si trovano due o più disturbi d'ansia in comorbidità nello stesso soggetto, sia perché gli studi condotti su questo argomento hanno riportato risultati contraddittori. Tali contraddizioni possono essere spiegate dal fatto che nel disturbo bipolare la relazione tra sintomi ansiosi e tendenze anticonservative sembra non diretta, bensì mediata dalle ruminazioni tipiche delle fasi depressive^{70 71}. Inoltre, i vari lavori menzionati sono molto diversi nel disegno dello studio, nella selezione del campione, nelle tempistiche di osservazione e follow-up, nello stato affettivo del paziente, nell'eventuale presenza di terapia e nelle tecniche di misurazione: ciò rende i risultati difficilmente comparabili.

c) Il decorso

Dagli studi presenti in letteratura, si evince che la compresenza dei disturbi d'ansia e del disturbo bipolare incide notevolmente anche sul decorso della malattia bipolare stessa; infatti, in questi pazienti, si assiste a un peggioramento del quadro clinico legato a una riduzione dell'intervallo libero da sintomi¹⁸. La diretta conseguenza di tale fenomeno è che i soggetti manifestano spesso un'evoluzione del decorso del disturbo bipolare da una condizione di alternanza ciclica degli episodi affettivi con recupero completo e lunghi intervalli liberi da malattia, a un decorso a cicli rapidi (per definizione almeno 4 episodi affettivi in un anno), con conseguente diminuzione della cosiddetta fase intercritica (eutimica)^{43 55 72}.

Nello studio STEP-BD, gli Autori hanno dimostrato che la presenza di almeno un disturbo d'ansia, sia attuale che *lifetime*, è associata a una diminuzione drammatica della durata della fase intercritica nel disturbo bipolare: in media l'intervallo libero si riduce da 262 a 113 giorni⁷. Inoltre, Boylan et al., in uno studio condotto su 138 pazienti bipolari, dimostrano che la presenza di almeno un disturbo d'ansia favorisce più frequenti ricadute di natura depressiva, dato confermato successivamente anche da Gaudiano e Miller^{17 42}. Questo risultato è riportato anche da Zutshi et al., che aggiungono, inoltre, che gli individui bipolari con almeno un disturbo d'ansia in comorbidità presentano anche un rischio maggiore di ricorrenze di tipo misto¹⁸.

Boylan et al. si chiedono, inoltre, se vi sia un aumento peggioramento all'aumentare del numero di disturbi d'ansia in comorbidità, e cioè se i pazienti con due o più disturbi d'ansia abbiano un *outcome* peggiore rispetto a coloro che ne hanno solamente uno: tale ipotesi non è confermata. Emerge, invece, un maggiore impatto clinico di alcuni specifici disturbi d'ansia, in particolare fobia sociale e disturbo d'ansia generalizzato¹⁷.

A conferma di questi risultati ottenuti su campioni ristretti, Otto et al. dimostrano, in uno studio prospettico a 12 mesi su 399 pazienti, che i soggetti con disturbi d'ansia sono più frequentemente colpiti da ricadute in episodi affettivi di entrambe le polarità rispetto ai pazienti affetti da solo disturbo bipolare, con un aumento del rischio soprattutto nella fobia sociale (OR 2,07; CI 1,36-3,15) e nel PTSD (OR 2,45; CI 1,20-4,99)⁸.

Infine Perlis et al., su un campione di 644 pazienti seguiti in un follow-up a due anni, identificano tra i predittori di ricorrenza del disturbo bipolare i seguenti fattori: genere maschile, persistenza di sintomi residui sia depressivi che maniacali, ciclo rapido e, soprattutto, presenza di un disturbo d'ansia nel corso dell'ultimo anno di malattia⁷³.

d) La qualità della vita

L'impatto dei disturbi d'ansia sulla presentazione clinica del disturbo bipolare determina un ulteriore peggioramento della qualità della vita di questi pazienti.

Questo aspetto è stato preso in considerazione inizialmente da due studi: il primo sottolinea che la presenza dei disturbi d'ansia in un campione di pazienti bipolari è associata a una generale diminuzione della qualità della vita e del funzionamento⁷; il secondo specifica che i pazienti bipolari con disturbi d'ansia mostrano una riduzione ai punteggi medi della *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) non solo negli *items* che valutano la salute mentale, ma anche per quanto riguarda la percezione della salute fisica⁷⁴.

In seguito, Otto et al. valutano come parametro di qualità della vita anche la perdita di *days well*: dal loro studio emerge che i soggetti con disturbo bipolare, se presentano disturbi d'ansia in comorbidità, per ogni singolo disturbo d'ansia perdono una media di 27,6 giorni di benessere, 43,5 giorni se presentano contemporaneamente due disturbi d'ansia, e 56,9 giorni per tre o più disturbi d'ansia. Inoltre, l'analisi effettuata sui singoli disturbi d'ansia in comorbidità evidenzia una perdita media di 29-30 giorni di benessere per disturbo di panico e disturbo d'ansia generalizzata; i giorni salgono a 34-44 in caso di fobia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo post-traumatico da stress. In aggiunta, gli Autori valutano l'impatto dei disturbi d'ansia sulla qualità della vita anche mediante la somministrazione della *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q), rilevando una significativa riduzione del punteggio medio alla scala di 5,6 punti in quei pazienti che hanno almeno un disturbo d'ansia – fobia sociale e disturbo post-traumatico da stress in particolare. Infine, il funzionamento dei pazienti è stato valutato mediante la *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation – Range of Impaired Functioning Tool* (LIFE-RIFT); anche in questo caso gli Autori rilevano una netta riduzione del funzionamento per la presenza di fobia sociale, disturbo post-traumatico da stress, o di due o più disturbi d'ansia in comorbidità⁸.

I lavori sopracitati presentano però dei limiti, di cui il principale riguarda il fatto che la qualità di vita dei pazienti è spesso valutata durante le fasi di scompenso timico, durante le quali spesso si manifestano sintomi e disturbi che poi si attenuano o scompaiono in eutimia. Alcuni Autori, di recente, hanno tentato di eliminare questo fattore di confondimento valutando la qualità della vita solo in pazienti bipolari reclutati in fase eutimica.

Da questi studi sono emerse alcune evidenze interessanti: innanzitutto, la qualità della vita dei pazienti bipolari è risultata compromessa anche in fase eutimica sia rispetto alla popolazione sana che ai pazienti affetti da depressione maggiore ricorrente (anch'essi in fase di eutimia).

Inoltre, tra i pazienti bipolari, quelli di tipo II manifestano una maggiore compromissione della qualità della vita in eutimia rispetto ai bipolari di tipo I: questo può essere spiegato dal fatto che il disturbo bipolare di tipo II è caratterizzato da più frequenti disturbi in comorbidità e sintomi residuali rispetto al tipo I e che, in definitiva, ha una fase eutimica meno definita e più costellata da manifestazioni psicopatologiche⁹.

Albert et al., inoltre, analizzano nello specifico l'impatto dei disturbi d'ansia sulla qualità della vita dei pazienti bipolari in fase eutimica: questi determinano un ulteriore peggioramento della percezione sia della salute mentale che della salute fisica; tale peggioramento è più evidente nei pazienti con disturbo bipolare di tipo I rispetto ai bipolari di tipo II, probabilmente a causa del fatto che, come sottolineato in precedenza, la fase eutimica dei bipolari di tipo II è meno libera da sintomi e disturbi accessori rispetto a quella dei bipolari di tipo I¹².

e) Trattamento

La compresenza di disturbi bipolari e d'ansia è critica anche dal punto di vista del trattamento: innanzitutto, molti studi hanno rilevato che i pazienti bipolari ansiosi manifestano una diminuzione della risposta ai trattamenti di stabilizzazione, sia in termini di aumento del tempo necessario per la remissione dall'episodio in corso sia in termini di maggior rischio di ricadute^{15 75 76}; la presenza dei disturbi d'ansia può inoltre peggiorare la stessa *compliance* alle terapie farmacologiche, già di per sé non ottimale nei bipolari⁷⁷; infine, l'impiego di inibitori del *re-uptake* della serotonina (SSRI) per il trattamento dei disturbi d'ansia è discusso nel caso di pazienti bipolari a causa di un possibile conseguente peggioramento del decorso del disturbo bipolare stesso (induzione di stati misti, rapida ciclicità, *switch* in mania)^{78 79}.

Anche farmaci appartenenti alla classe delle benzodiazepine, frequentemente utilizzati per il controllo dell'ansia nei pazienti con disturbo bipolare, presentano limitazioni nell'utilizzo a lungo termine soprattutto per il rischio che si instaurino abuso o dipendenza⁷⁵.

Alcuni dati preliminari, però, sembrano indicare nuove possibilità di trattamento per questi pazienti, attraverso un approccio che privilegi la stabilizzazione dell'umore piuttosto che una cura specifica basata sull'impiego di serotonergici per sintomi secondari come quelli d'ansia. Ad esempio due studi, condotti su ampi campioni di pazienti bipolari in fase di scompenso timico, dimostrano l'efficacia clinica degli antipsicotici di nuova generazione nel ridurre la sintomatologia ansiosa: dallo studio in doppio cieco e controllato con placebo di Hirschfield et al., condotto su 539 pazienti bipolari in episodio depressivo maggiore e con sintomatologia ansiosa aspecifica, emerge che quetiapina al dosaggio variabile

di 300-600 mg/die risulta efficace nel ridurre i punteggi medi all'HAM-A (-10,4 vs. -5,1; $p < ,001$) rispetto al placebo⁸⁰; un altro recente studio di Tohen et al., condotto su 833 pazienti in doppio cieco e controllato con placebo, ha messo in evidenza che sia olanzapina al dosaggio variabile di 5-20 mg in monoterapia sia la combinazione olanzapina-fluoxetina al dosaggio variabile 6/25, 6/50, 12/50 mg sono utili, a otto settimane, nel ridurre i punteggi medi alla HAM-A di almeno il 50%, rispetto al placebo (olanzapina = -15; olanzapina-fluoxetina = -16,6; placebo = -11; $p < ,002$)⁸¹.

Per quanto riguarda il trattamento dei sintomi ansiosi durante le fasi eutimiche, sempre con un approccio che privilegia la stabilizzazione dell'umore, un recente studio ha valutato l'aggiunta di un secondo stabilizzatore dell'umore (olanzapina o lamotrigina) in pazienti bipolari ansiosi in terapia con litio: i risultati, pur se ottenuti su un campione di pazienti limitato, dimostrano che questa strategia terapeutica riduce la sintomatologia ansiosa e determina un recupero del funzionamento psico-sociale senza indurre un peggioramento del decorso del disturbo bipolare⁸².

Conclusioni

Da un'attenta revisione della letteratura sull'argomento, emerge che esiste uno stretto legame tra disturbo bipolare e sintomi-disturbi d'ansia: le manifestazioni ansiose si riscontrano in tutti i sottotipi di bipolarità (disturbo bipolare I, II e altre forme attenuate cosiddette sottosoglia, appartenenti al *soft bipolar spectrum*) e la presenza di disturbi d'ansia influisce negativamente sul disturbo bipolare. La maggior parte dei pazienti bipolari con ansia, infatti, oltre a manifestare episodi acuti mediamente più gravi e un peggioramento del decorso longitudinale del disturbo bipolare (diminuzione dell'intervallo libero da malattia e aumentato rischio di *rapid cycling*), è maggiormente esposta a condotte a rischio quali abuso/dipendenza da sostanze e tentativi anticonservativi. Il peggioramento del decorso e della prognosi del disturbo bipolare in caso di comorbidità con disturbi d'ansia è anche legato, come illustrato in precedenza, a un più alto rischio di fallimento dei provvedimenti terapeutici. Di conseguenza, la presenza dei disturbi d'ansia nei pazienti bipolari peggiora la qualità della vita^{9 83 84} sia durante gli episodi affettivi acuti^{7 74}, sia durante le fasi eutimiche¹².

In conclusione, oltre a costituire una sfida dal punto di vista clinico-terapeutico, la presenza di disturbi d'ansia nei bipolari costituisce una sfida anche dal punto di vista scientifico: si può ancora parlare di comorbidità o si tratta di un epifenomeno del disturbo bipolare stesso? Alcuni dati genetici, la frequenza del presentarsi delle manifestazioni ansiose nel disturbo bipolare e la risposta dei sintomi ansiosi ai trattamenti di stabilizzazione dell'umore sembrerebbero suggerire la seconda ipotesi.

Bibliografia

- 1 Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh: Livingstone 1921.
- 2 Yasseen B, Kennedy JL, Zawertailo LA, et al. *Comorbidity between bipolar disorder and alcohol use disorder: association of dopamine and serotonin gene polymorphisms*. *Psychiatry Res* 2010;176:30-3.
- 3 Rosso G, Albert U, Bogetto F, et al. *Axis II comorbidity in euthymic bipolar disorder patients: no differences between bipolar I and II subtypes*. *J Affect Disord* 2009;115:257-61.
- 4 McElroy SL, Frye MA, Helleman G, et al. *Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2011;128:191-8.
- 5 Mantere O, Melartin TK, Suominen K, et al. *Differences in axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:584-93.
- 6 Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, et al. *Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:331-5.
- 7 Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. *Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar patients (STEP-BD)*. *Am J Psychiatry* 2004b;161:2222-9.
- 8 Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, et al. *Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders*. *Br J Psychiatry* 2006;189:20-5.
- 9 Maina G, Albert U, Bellodi L, et al. *Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:207-12.
- 10 American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th text revision, ed. Washington, DC: American Psychiatry Association 2000.
- 11 Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
- 12 Albert U, Rosso G, Maina G, et al. *Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes*. *J Affect Disord* 2008;105:297-303.
- 13 Faravelli C, Rosi S, Alessandra Scarpato M, et al. *Threshold and subthreshold bipolar disorders in the Sesto Fiorentino Study*. *J Affect Disord* 2006;94:111-9.
- 14 Pini S, Cassano GG, Simonini E, et al. *Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia*. *J Affect Disord* 1997;42:145-53.
- 15 Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. *Anxiety as a correlated of response to the acute treatment of bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 2000;157:956-62.
- 16 McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. *Axis I psychiat-*

- ric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420-6.
- 17 Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, et al. *Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1106-13.
- 18 Zutshi A, Reddy YC, Thenarasu K, et al. *Comorbidity of anxiety disorders in patients with remitted bipolar disorder*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:428-36.
- 19 Lee JH, Dunner DL. *The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders*. *Depress Anxiety* 2008;25:91-7.
- 20 Mantere O, Isometsä E, Ketokivi M, et al. *A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders*. *Bipolar Disord* 2010;12:271-84.
- 21 Simon NM, Smoller JW, Fava M, et al. *Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression*. *J Psychiatr Res* 2003;37:187-92.
- 22 Dilsaver SC, Chen YW. *Social phobia, panic disorder and suicidality in subjects with pure and depressive mania*. *J Affect Disord* 2003;77:173-7.
- 23 Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, et al. *Anxiety and outcome in bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 2009;166:1238-43.
- 24 Goodwin RD, Hoven CW. *Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity*. *J Affect Disord* 2002a;70:27-33.
- 25 Strakowski SM, Sax KW. *Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization*. *J Clin Psychiatry* 1998;59:465-71.
- 26 Pini S, Dell'Osso L, Mastrocinque C, et al. *Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features*. *Br J Psychiatry* 1999;175:467-71.
- 27 Craig T, Hwang MY, Bromet EJ. *Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis*. *Am J Psychiatry* 2002;159:592-8.
- 28 MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon ES, et al. *Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1696-8.
- 29 Goodwin RD, Stayner DA, Chinman MJ, et al. *The relationship between anxiety and substance use disorders among individuals with severe affective disorders*. *Compr Psychiatry* 2002b;43:245-52.
- 30 MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SG. *Panic disorder with familial bipolar disorder*. *Biol Psychiatry* 1997;42:90-5.
- 31 Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, et al. *Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings*. *Bipolar Disord* 2004;6:245-52.
- 32 MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, et al. *Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data*. *Am J Psychiatry* 1998;155:829-31.
- 33 Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, et al. *Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder*. *Am J Psychiatry* 2002;159:23-9.
- 34 Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. *Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes*. *Eur Psychiatry Arch Clin Neurosci* 2005;255:65-71.
- 35 D'Ambrosio V, Albert U, Bogetto F, et al. *Obsessive-compulsive disorder and cyclothymic temperament: an exploration of clinical features*. *J Affect Disord* 2010;127:295-9.
- 36 McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A, et al. *Anxiety disorders and bipolar disorder: a review*. *Bipolar Disord* 2006;8:665-76.
- 37 Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Galvão-De-Almeida A, et al. *Lower rates of comorbidities in euthymic bipolar patients*. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:474-9.
- 38 Goldstein BI, Levitt AJ. *Prevalence and correlates of bipolar I disorder among adults with primary youth-onset anxiety disorders*. *J Affect Disord* 2007;103:187-95.
- 39 Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, et al. *Comorbidity in mania at first hospitalization*. *Am J Psychiatry* 1992;149:554-6.
- 40 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- 41 Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. *The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues*. *J Affect Disord* 2002;68:1-23.
- 42 Gaudiano BA, Miller IW. *Anxiety disorder comorbidity in bipolar I disorder: relationship to depression severity and treatment outcome*. *Depress Anxiety* 2005;21:71-7.
- 43 Magalhães PV, Kapczinski NS, Kapczinski F. *Correlates and impact of obsessive-compulsive comorbidity in bipolar disorder*. *Compr Psychiatry* 2010;51:353-6.
- 44 Altschuler LL, Kupka RW, Helleman G, et al. *Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network*. *Am J Psychiatry* 2010;167:708-15.
- 45 Goldstein BI, Levitt AJ. *The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar I disorder*. *Bipolar Disord* 2008;10:67-78.
- 46 MacQueen GM, Marriott M, Begin H, et al. *Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2003;5:349-55.
- 47 Koyuncu A, Tükel R, Ozyildirim I, et al. *Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the socio-demographic and clinical features of patients with bipolar disorder*. *Compr Psychiatry* 2010;51:293-7.
- 48 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse*. *JAMA* 1990;264:2511-8.
- 49 Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. *Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205-15.

- 50 Tsai SY, Chen CC. *Alcohol problems and long-term psychosocial outcome in Chinese patients with bipolar disorder*. J Affect Disord 1997;46:143-50.
- 51 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
- 52 Sonne SC, Brady KT, Morton WA. *Substance abuse and bipolar affective disorder*. J Nerv Men Dis 1994;182:349-52.
- 53 Dunner DL. *Correlates of suicidal behavior and lithium treatment in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 10):5-10.
- 54 Krishnan KR. *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosom Med 2005;67:1-8.
- 55 Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, et al. *Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients*. Can J Psychiatry 2007;52:175-81.
- 56 Harris EC, Barraclough B. *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. Br J Psych 1997;170:205-28.
- 57 Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2007.
- 58 Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. *Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors*. J Clin Psychiatry 2005;66:693-704.
- 59 Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, et al. *Bipolar II disorder and comorbidity*. Compr Psychiatry 2000;41:339-43.
- 60 Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. *Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. Biol Psychiatry 2004;55:875-81.
- 61 Keller MB. *Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2006;67:5-7.
- 62 Baldassano CF. *Illness course, comorbidity, gender, and suicidality in patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2006;67:8-11.
- 63 Dilsaver SC, Benazzi F, Akiskal KK, et al. *Differential patterns of lifetime multiple anxiety disorder comorbidity between Latino adults with bipolar I and major depressive disorders*. Bull Menninger Clin 2008;72:130-48.
- 64 Kruger S, Braunig P, Cooke RG. *Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder*. Bipolar Disord 2000;2:71-4.
- 65 Perugi G, Toni C, Frare F, et al. *Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome*. J Clin Psychiatry 2003;63:1129-34.
- 66 Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, et al. *Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features*. Am J Psychiatry 1999;156:474-6.
- 67 Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, et al. *Bipolar disorder. III: Harm avoidance a risk factor for suicide attempts*. Bipolar Disord 2004;6:130-8.
- 68 Slama F, Bellivier F, Henry C, et al. *Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup*. J Clin Psychiatry 2004;65:1035-9.
- 69 Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. *Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network*. J Clin Psychiatry 2003;64:506-15.
- 70 Simon NM, Zalta AK, Otto MW, et al. *The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder*. J Psychiatr Res 2007;41:255-64.
- 71 Hawgood J, De Leo D. *Anxiety disorders and suicidal behaviour: an update*. Curr Opin Psychiatry 2008;21:51-64.
- 72 Nwulia EA, Zandi PP, McInnis MG, et al. *Rapid switching of mood in families with familial bipolar disorder*. Bipolar Disord 2008;10:597-606.
- 73 Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. *Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*. Am J Psychiatry 2006;163:217-24.
- 74 Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, et al. *Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder*. J Affect Disord 2005;85:301-15.
- 75 El-Mallakh RS, Hollifield M. *Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis*. Psychiatr Q 2008;79:139-50.
- 76 Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Vieta E. *Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder*. CNS Drugs 2009;23:953-64.
- 77 Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, et al. *Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study*. J Clin Psychiatry 2010;71:296-303.
- 78 Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, et al. *Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks*. Acta Psychiatr Scand 2008;118:347-56.
- 79 Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, et al. *The use of antidepressants in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2008;69:1307-18.
- 80 Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, et al.; for the BOLDER Study Group. *Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry 2006;67:355-62.
- 81 Tohen M, Calabrese J, Vieta E, et al. *Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression*. J Affect Disord 2007;104:137-46.
- 82 Maina G, Albert U, Rosso G, et al. *Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study*. J Clin Psychiatry 2008b;69:609-16.
- 83 Dean BB, Gerner D, Gerner RH. *A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in bipolar disorder*. Curr Med Res Opin 2004;20:139-54.
- 84 Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. *Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature*. Health Qual Life Outcomes 2005;3:72.