



**Università degli Studi di Cagliari**  
**Dipartimento di Scienze Biomediche**

**Scuola di Dottorato in Neuroscienze e Scienze Morfologiche**  
**Corso di Dottorato in Neuroscienze**  
**Ciclo XXIV**

**Valutazione del rischio genetico di comportamento suicidario  
nel disturbo bipolare: analisi di 737 pedigrees**

**SSD BIO/14 Farmacologia**

Presentata da:	Dott. Mirko Manchia
Coordinatore Dottorato	Prof. Alessandra Concas
Tutor	Prof. Maria Del Zompo
Co-Tutor	Prof. Martin Alda

Esame finale anno accademico 2010 - 2011

## Indice

<b>1. Introduzione</b> .....	2
<b>2. Il comportamento suicidario nel disturbo bipolare</b> .....	5
2.1 Breve inquadramento nosologico del disturbo bipolare.....	5
2.2. Epidemiologia del comportamento suicidario nel disturbo bipolare.....	8
2.3. Fattori di rischio clinici e socio-demografici per il comportamento suicidario nel disturbo bipolare.....	10
2.4. Fattori protettivi per il rischio suicidario nel disturbo bipolare: il litio.....	14
<b>3. Genetica e neurobiologia del suicidio nel disturbo bipolare</b> .....	16
<b>4. Scopo dello Studio</b> .....	22
<b>5. Materiali e Metodi</b> .....	23
5.1. Caratteristiche del campione.....	23
5.2. Valutazione diagnostica.....	28
5.3. Valutazione del comportamento suicidario.....	29
5.4. Analisi statistica.....	30
<b>6. Risultati</b> .....	35
6.1. Prevalenza del comportamento suicidario nei probandi.....	35
6.2. Fattori di rischio per il comportamento suicidario nei probandi.....	42
6.3. Fattori di rischio per il comportamento suicidario nei parenti di primo grado affetti da disturbi dell'umore.....	46
6.4. Fattori di rischio per disturbi dell'umore e comportamento suicidario in tutti i parenti di primo grado.....	47
6.5. Fattori di rischio per disturbi dell'umore in tutti i parenti di primo grado.....	47
6.6. Fattori di rischio per DB in tutti i parenti di primo grado.....	48
<b>7. Discussione</b> .....	49
<b>8. Conclusioni</b> .....	57
<b>9. Appendice</b> .....	58
<b>10. Bibliografia</b> .....	62

## **1. Introduzione**

Il suicidio è un problema sociale di grande rilevanza e rappresenta una delle principali problematiche di sanità pubblica. Secondo le stime della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2002 circa 877.000 persone hanno commesso suicidio con un tasso di mortalità pari a 16/100.000 abitanti (1). Le proiezioni dell'OMS prevedono che nell'anno 2020 1.53 milioni di persone moriranno per un atto suicidario (1).

I dati epidemiologici mostrano che a livello mondiale il suicidio è tra le prime dieci cause di morte. In alcuni Stati, è addirittura tra le prime tre cause nella fascia di età compresa tra i 15 e i 34 anni (1). La percentuale di suicidi è di solito più alta nei soggetti più anziani, seppure negli ultimi 50 anni il tasso sia aumentato notevolmente nelle persone più giovani, specialmente di sesso maschile (2). In generale, una più elevata percentuale di suicidi (55%) viene commessa dai soggetti nella fascia d'età tra i 5 e i 44 anni rispetto alle persone di età superiore ai 45 anni (1). Riguardo al sesso, i dati epidemiologici dimostrano che la prevalenza del suicidio nel corso degli ultimi sessanta anni è rimasta costantemente più alta negli uomini: 3,2:1 nel 1950 e 3,6:1 nel 1995 (1).

La prevalenza del suicidio ha una distribuzione specifica a seconda dell'area geografica. Ad esempio, nell'area est-europea si riscontrano tassi di suicidi più elevati che nei restanti Paesi europei. Questo si rileva soprattutto in quelle

Nazioni est-europee accomunate da tradizioni storiche e socio-culturali, come Estonia, Lettonia, Lituania, e in parte Ungheria, Finlandia e Federazione Russa (1). E' interessante notare come il maggior numero di suicidi venga riscontrato in Asia. Nello specifico il 30% di tutti i casi di suicidio registrati a livello mondiale sono commessi in India e Cina (1). Ovviamente, questo dato è fortemente condizionato dalla elevatissima popolosità delle due Nazioni. In generale, i dati dell'OMS mostrano come la percentuale più bassa di suicidi sia rilevata nelle regioni dell'Est del Mediterraneo mentre la più elevata (escludendo l'Europa) è riportata nelle Nazioni insulari: Cuba, Giappone, Mauritius e Sri Lanka (3).

I dati epidemiologici sulla prevalenza dei tentativi suicidari sono decisamente meno attendibili di quelli sul suicidio, vista l'assenza di registri nazionali che raccolgano tali informazioni. Tuttavia, secondo una stima approssimativa, i tentativi suicidari risulterebbero essere da 10 a 40 volte più frequenti dei suicidi completati (1). Dati epidemiologici sulla prevalenza dei tentati suicidi, almeno per l'area Europea, sono stati raccolti nel contesto dello studio WHO/EURO Multicentre Study on Suicidal Behavior (4). Questo studio multicentrico relativo agli anni 1989-1992 ha coinvolto 16 centri di 13 Paesi europei e ha evidenziato una sostanziale variazione dei tassi in base ai luoghi, al sesso, e alle diverse fasce d'età. Nel sesso maschile, il tasso medio standardizzato per età di tentati suicidi è risultato più elevato ad Helsinki in Finlandia (314/100.000), mentre il più basso

era a Guipuzcoa, in Spagna (45/100.000) (4). Per quanto riguarda il sesso femminile il tasso medio standardizzato per età più elevato è stato riportato in Francia, a Cergy-Pontoise (462/100.000) e il più basso ancora una volta a Guipuzcoa, in Spagna (69/100.000) (4). Con l'unica eccezione di Helsinki, il tasso di tentati suicidi "person-based" è risultato più elevato nelle donne e nelle fasce d'età giovanili (4). Nell'analizzare i dati di questo studio in riferimento alla popolazione anziana, De Leo e coautori hanno rilevato che, mentre i tassi dei suicidi completati tendevano ad essere più elevati con l'aumentare dell'età, quelli dei tentativi di suicidio scendevano significativamente (5).

## **2. Il comportamento suicidario nel disturbo bipolare**

### **2.1. Breve inquadramento nosologico del disturbo bipolare**

I disturbi dell'umore costituiscono un ampio gruppo di condizioni psicopatologiche il cui quadro clinico è dominato dall'alterazione del tono dell'umore, associata alla presenza di disturbi psicomotori, cognitivi e neurovegetativi.

Il Disturbo Bipolare (DB) rientra tra i disturbi dell'umore e si associa ad un quadro clinico caratterizzato dall'alternarsi di episodi (ipo) maniacali, depressivi, o misti intervallati da periodi di relativo benessere (6). Studi epidemiologici effettuati nella popolazione generale hanno evidenziato una prevalenza del DB variabile dall'1 al 5% (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13), con una media d'età all'esordio di circa 20 anni (12, 14). Il DB risulta essere equamente distribuito fra i due sessi e sembra interessare maggiormente le classi sociali più elevate e persone non sposate o separate (15).

I pazienti che necessitano di ospedalizzazione trascorrono nelle unità di cura in media il 20% della loro vita dall'insorgenza del disturbo. Nel riportare i risultati dell'analisi longitudinale del corso naturale del DB, Angst e Sellaro (14) hanno dimostrato che il 50% degli episodi depressivi e (ipo)maniacali dura tra i 2 e i 7 mesi, con una mediana di 3 mesi. L'intervallo tra un episodio e l'altro tende col

tempo ad accorciarsi, e nel 10-20% dei casi si verifica l'evoluzione verso uno stato cronico di depressione o ipomania (14).

Secondo i principali strumenti nosografici, ovvero il Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR) (16) e i Research Diagnostic Criteria (RDC) (17), esistono diversi sottogruppi diagnostici all'interno del DB. In particolare, è possibile identificare il Disturbo Bipolare di tipo 1 (DB1), in cui il soggetto ha degli episodi di malattia di gravità tale da soddisfare i criteri diagnostici per mania (umore e autostima elevati, una minore necessità di sonno, aumento delle energie, aumento della produttività, agitazione psicomotoria, distraibilità, spinta continua a parlare, esperienza che i pensieri si succedano rapidamente fino alla fuga delle idee, coinvolgimento in attività con un alto potenziale di conseguenze dannose e manifestazioni psicotiche) e per depressione (umore depresso, perdita di interesse o piacere, apatia, ipersonnia o insonnia, rallentamento psico-motorio, sentimenti di colpa o auto-svalutazione, deficit della memoria, e riduzione delle capacità di concentrazione) (16, 17). La concomitante presenza di sintomi maniacali e depressivi connota un quadro di episodio misto dell'umore.

Diversi studi osservazionali hanno suggerito la presenza di un'entità diagnostica definita mania unipolare [per una review si veda (6)]. I soggetti con tale diagnosi

manifesterebbero esclusivamente episodi maniacali senza depressioni e rappresenterebbero tra il 5% e il 9% dei pazienti con DB (6).

I soggetti con diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo 2 (DB2) presentano l'alternarsi di depressione e di ipomania. Quest'ultima entità diagnostica prevede la presenza di episodi di elevazione dell'umore, senza manifestazioni psicotiche, che non raggiungono l'intensità sufficiente per essere valutati come manie.

In accordo con i RDC (17) esiste la categoria diagnostica del disturbo schizoaffettivo (SA). Questo consiste nella contemporanea presenza di alterazione dell'umore in senso depressivo e/o maniacale e di sintomi psicotici, quali delirio, allucinazioni e disturbi logico-formali del pensiero. Questa classe diagnostica viene poi suddivisa sulla base della presenza di alterazioni dell'umore in senso depressivo [disturbo schizoaffettivo, tipo depressivo (SAD)] o maniacale [disturbo schizoaffettivo, tipo maniacale (SAM)].



## **2.2. Epidemiologia del comportamento suicidario nel disturbo bipolare**

Il comportamento suicidario è una delle principali cause di mortalità nei pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DDM) e DB (6). Il tasso di mortalità standardizzato per il suicidio nel DB è significativamente alto, con valori che si situano nell'intervallo tra 15,0 e 22,1 (18, 19). La percentuale di morti per suicidio è in genere stimata attorno al 7% nel DB (6, 19). In generale, il rischio di suicidio tra i pazienti con DB è da 30 a 60 volte più elevato rispetto al rischio annuale della popolazione generale che è pari allo 0,015% (19, 20). Sebbene i dati epidemiologici siano meno univoci per il DDM, il rischio di comportamento suicidario viene considerato allo stesso livello di quello del DB (6, 19).

Prendendo in considerazione i dati della letteratura sui tentati suicidi, la prevalenza varia dal 12% (valori tra il 9% e il 19%) per il DDM, al 17% (valori tra il 10% e il 18%) per il DB1 e al 24% (valori tra il 18% e il 56%) per DB2 (21). Una recente meta-analisi ha riportato percentuali del 30,1% (valori tra il 12,1% e il 63,0%) per il DB2 e del 36,3% (valori tra il 21,4% e il 54,1%) per il DB1 (22). E' di grande importanza sottolineare come lo studio di Novick e coautori (22) abbia evidenziato un rischio suicidario sostanziale nel DB2. Difatti l'alta prevalenza dei tentativi suicidari rilevata in questa categoria diagnostica ha importanti implicazioni cliniche e terapeutiche dato il ruolo predittivo dei tentativi suicidari sul completamento del suicidio (6, 22).

Il rischio suicidario nel DBI rimane comunque elevato. Un recente studio multicentrico osservazionale, lo European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) ha prodotto risultati interessanti riguardo la prevalenza dei tentativi di suicidio in un campione di 2.219 pazienti con DBI (23). Seicentosestantatre pazienti (29,9%) hanno riportato almeno un tentativo suicidario nell'arco della vita. Questa percentuale è di fatto vicina a quella calcolata da Novick e coautori per il DBI (22) e data la natura osservazionale e longitudinale dello studio (eseguito nell'arco di due anni) rende ancora più valido il dato di un elevato rischio suicidario nei disturbi dello spettro bipolare. A questo punto, parrebbe importante offrire un breve inquadramento sulla prevalenza del comportamento suicidario in quelle categorie diagnostiche definite come disturbi dell'umore Non Altrimenti Specificati (NAS). La meta-analisi di Harris e Barraclough (18) presenta i dati derivati da studi in cui le coorti di pazienti non avevano diagnosi definite o nei quali risultavano esserci diagnosi miste. Il rischio suicidario nei disturbi dell'umore NAS risulterebbe essere 16 volte quello atteso (18). Tale risultato indica la necessità di prestare la dovuta attenzione al rischio suicidario anche in assenza di diagnosi specifiche di disturbi dell'umore, uno scenario quest'ultimo spesso estremamente concreto nella comune pratica clinica.

### **2.3. Fattori di rischio clinici e socio-demografici per il comportamento suicidario nel disturbo bipolare**

Molti fattori clinici possono influenzare il rischio suicidario nel DB. In una esaustiva revisione della letteratura, Hawton e coautori (24) hanno determinato i principali fattori di rischio per il suicidio e per i tentativi suicidari. Per quanto concerne il suicidio completato, gli autori hanno evidenziato una associazione significativa con il sesso maschile e con la presenza di precedenti tentativi suicidari. Inoltre i pazienti DB che avevano espresso sentimenti di disperazione al momento del reclutamento negli studi tendevano ad avere un più elevato rischio di commettere suicidio.

Per quanto concerne i tentativi di suicidio, i predittori di rischio più significativi sono risultati essere la presenza di storia familiare di comportamento suicidario, un'età di insorgenza precoce, la gravità dei sintomi depressivi, la presenza di episodi misti, la rapida ciclicità, comorbidità con disturbi dell'Asse I e abuso di droghe o alcol (24). E' interessante notare che non è stata rilevata una specifica associazione di categorie diagnostiche come il DB1 e il DB2 con il rischio di tentare il suicidio. Questa osservazione è congrua con quanto argomentato in precedenza nel capitolo sull'epidemiologia: difatti il DB1 e il DB2 sembrano presentare prevalenze di comportamento suicidario molto simili.

Allo stesso modo lo studio EMBLEM ha riportato l'associazione di una serie di fattori clinici e socio-demografici con il rischio di tentare il suicidio (23). Nello specifico, l'essere di sesso femminile, l'abuso di alcol e di droghe, un'età precoce al momento del primo trattamento per disturbo dell'umore, una lunga durata di malattia, una maggiore gravità dei sintomi depressivi, l'uso di benzodiazepine al momento dell'atto suicidario, una maggiore gravità dei sintomi maniacali e la scarsa compliance sono risultati predittori significativi del rischio di tentare il suicidio (23).

Risultati simili sono stati riportati da Galfalvy e coautori (25) in uno studio prospettico in soggetti con DB osservati per due anni dopo la manifestazione di un episodio depressivo maggiore. A parte la storia personale di precedenti tentativi suicidari, i più forti predittori di rischio suicidario sono stati la storia familiare di comportamento suicidario, l'età giovanile e la presenza di ostilità (25).

Altri dati di interesse sull'identificazione di fattori di rischio per il comportamento suicidario vengono dagli studi di Marangell e coautori (26) e di Leverich e coautori (27). Il primo studio, prospettico, è stato effettuato nel contesto del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) ed ha confermato che il più stabile predittore di comportamento suicidario (sia esso un tentativo o suicidio completato) è la presenza di una storia

personale di tentativi suicidari. Nello specifico questi soggetti presentano un rischio 4 volte più alto di tentare nuovamente il suicidio o di completarlo rispetto ai pazienti con DB senza suicidalità. Allo stesso modo anche la percentuale di giorni con sintomi depressivi è risultato essere un fattore predittivo di comportamento suicidario (26).

Lo studio di Leverich e coautori (28) ha invece effettuato un'analisi mista, retrospettiva e prospettica, evidenziando come la storia familiare di comportamento suicidario, la presenza di eventi stressogeni e di traumi precoci, un maggior numero di ospedalizzazioni per depressione, un decorso di malattia con progressivo aggravamento degli episodi maniacali, la presenza di comorbidità con disturbi dell'Asse I, II e III, e la maggiore durata dei periodi di malattia fossero tutti fattori di rischio per la manifestazione di comportamento suicidario.

Infine, è interessante notare come un aumentato consumo di sigarette e di caffè sia stato trovato associato con tentativi suicidari in una popolazione di pazienti bipolari Sardi (29).

Per quanto concerne la letalità, è importante evidenziare che gli atti suicidari sembrano essere più mortali nei disturbi dell'umore ed in particolare nel DB. Il rapporto tra tentativi di suicidio e suicidi completati è stato stimato a 1,4 nel DB, un dato che indica una proporzione tra suicidi completati e tentati

significativamente più alta rispetto alla popolazione generale (19). Fattori specifici come il numero di ospedalizzazioni e il sesso maschile sembrano associarsi ad una più elevata letalità (30, 31).

## **2.4. Fattori protettivi per il rischio suicidario nel disturbo bipolare: il litio**

Il litio è il farmaco d'elezione nel trattamento del DB e rappresenta l'unico stabilizzante dell'umore sul quale si siano accumulate evidenze cliniche su un suo possibile effetto antisuicidario.

Numerosi studi sia naturalistici che randomizzati hanno evidenziato come il litio riduca significativamente la mortalità da suicidio nei pazienti trattati. Una meta-analisi del 2005 (32) ha definitivamente dimostrato l'efficacia del litio nel prevenire il suicidio, o gli atti auto lesivi nei disturbi dell'umore. Secondo Muller-Oerlinghausen e coautori (33) i pazienti trattati con il litio hanno un rischio suicidario 8 volte inferiore rispetto a quelli non trattati. Questa evidenza è ulteriormente sostenuta da studi osservazionali in cliniche specializzate come quello effettuato da Bocchetta e coautori (34). In questo studio si è osservato che i pazienti non trattati presentavano un rischio suicidario 24 volte superiore rispetto a quelli sottoposti a terapia preventiva con il litio. In un'altra meta-analisi è stato riportato che la terapia con sali di litio riduce di circa l'80% il rischio di suicidio nei pazienti trattati cronicamente (35).

E' stato inoltre osservato come l'effetto anti suicidario del litio sia in qualche modo disgiunto dalle proprietà di stabilizzazione dell'umore (36). Questo dato suggerisce che, in presenza di elevato rischio suicidario (ad esempio determinato dalla presenza di una storia di pregressi tentativi suicidari) sia necessario

valutare con attenzione l'utilizzo del litio anche in assenza di una risposta terapeutica adeguata ed un parziale o scarso controllo degli episodi maniaco-depressivi.



### **3. Genetica e neurobiologia del suicidio nel disturbo bipolare**

I dati di epidemiologia genetica indicano che il suicidio completato e i tentativi suicidari potrebbero essere considerati parte dello stesso fenotipo clinico (37). Entrambe queste entità cliniche presentano aggregazione familiare e hanno una componente ereditaria significativa come dimostrato dagli studi su famiglie, su coppie di gemelli e da studi di adozione (37, 38).

In aggiunta, è stato dimostrato che alcuni determinanti genetici come i polimorfismi del gene codificante per la triptofano idrossilasi 1 (TPH1) e la triptofano idrossilasi 2 (TPH2) sono associati rispettivamente con tentativi suicidari altamente letali e con i suicidi completati (39, 40). Questi risultati sono estremamente interessanti se consideriamo l'associazione esistente tra un'alterata funzione serotoninergica nel cervello ed il suicidio (41). Infatti diversi studi hanno esplorato l'associazione tra geni del sistema serotoninergico e il suicidio. Una recente meta-analisi di studi condotti sul gene codificante per il recettore serotoninergico 2A (5-HT2A) non ha riportato alcuna associazione tra polimorfismi localizzati nella sequenza del 5-HT2A e il comportamento suicidario (42). Dati convergenti da studi di associazione caso controllo e successive meta-analisi sembrano indicare che l'allele S del polimorfismo 5-HTTLPR localizzato nella regione del promotore del gene codificante per il

trasportatore della serotonina (SLC6A4/SERT) possa avere un ruolo nel suicidio e particolarmente in quello con modalità violente (43).

Ulteriori analisi molecolari del fenotipo del suicidio completato nei disturbi dell'umore sono state effettuate mediante l'uso di microarray ed hanno evidenziato il ruolo di un gene, la spermidina/spermina N1-acetiltransferasi (SSAT1) codificante per un enzima della cascata delle poliamine, un sistema metabolico coinvolto nella regolazione delle risposte agli stress ambientali e al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo (44). Questi studi di microarray condotti su tessuto cerebrale di pazienti depressi e non, deceduti per suicidio e confrontati con pazienti deceduti per altre cause, hanno evidenziato una ridotta espressione del gene codificante per l'enzima SSAT1 in diverse aree cerebrali (44, 45). La riduzione di espressione di SSAT1 è risultata più significativa nei soggetti depressi che hanno completato il suicidio e, nel confronto fra diverse aree cerebrali, più marcata nel giro cingolato posteriore dei pazienti depressi rispetto ai pazienti non depressi. Questo dato suggerisce che questo gene potrebbe avere un ruolo non solo nel suicidio ma anche nella depressione. Inoltre, è stata riportata un'alterazione dell'espressione dei geni codificanti per l'SSAT2, l'Ornithine Aminotransferase-Like 1 (OATL1), la Spermidina Sintasi (SMS), Adenosylmethionine Decarboxylase (AMD1), e la Spermina Ossidasi (SMOX) (45, 46, 47, 48). Questi risultati forniscono ulteriori evidenze a favore di un

coinvolgimento di alterazioni del sistema delle poliamine nel comportamento suicidario. E' di interesse sottolineare che gli studi di espressione condotti con microarray su corteccia frontale di pazienti che hanno completato il suicidio non hanno finora fornito evidenze di un coinvolgimento del sistema serotoninergico (45, 48, 49, 50).

I dati derivati dagli studi su famiglie hanno dimostrato che i parenti di probandi che avevano commesso o tentato il suicidio hanno un rischio di comportamento suicidario significativamente più alto rispetto a una popolazione di controllo composta da pazienti senza storia personale o familiare di comportamento suicidario (51, 52, 53). Inoltre, gli studi sui gemelli e quelli di adozione hanno chiarito il contributo della vulnerabilità genetica per il comportamento suicidario, scindendola dagli effetti delle influenze ambientali. In una serie di studi, Roy e coautori (54, 55, 56) hanno dimostrato che i gemelli monozigotici mostrano una concordanza per il comportamento suicidario significativamente più grande dei gemelli dizigotici. Un'analisi ulteriore degli stessi dati ha stimato l'ereditarietà del suicidio completato al 43% con assenza di influenze provenienti dall'ambiente condiviso (57). Di recente uno studio nella popolazione Svedese ha mostrato che l'aggregazione familiare del suicidio è influenzata primariamente da determinanti genetici, sebbene l'ambiente condiviso possa esercitare delle influenze (58).

Gli studi di adozione sono in larga parte concordi con quelli sui gemelli (37, 41). Utilizzando il registro Danese delle adozioni nazionali due studi (59, 60) hanno mostrato percentuali più elevate di suicidi (con aumento di 6 e 15 volte, rispettivamente) nei parenti biologici di soggetti adottati che hanno commesso suicidio rispetto ad una popolazione di controllo. Più di recente, uno studio di adozione nella corte nazionale Svedese ha dimostrato che l'effetto del suicidio di un genitore sui figli che hanno a loro volta commesso suicidio non era mediato dall'ambiente nel periodo post-natale o da atteggiamenti di imitazione, indicando quindi la presenza di fattori di rischio ereditabili per il comportamento suicidario (61).

L'ereditarietà del comportamento suicidario sembra essere distinta da quella delle malattie psichiatriche (37, 62). Il classico lavoro di Egeland e Sussex su casi di suicidio avvenuti e registrati nell'arco di 100 anni nella comunità degli Amish (63), ha evidenziato un aumentato rischio suicidario per i pazienti che avevano una diagnosi di disturbo dell'umore e una familiarità consistente per suicidio. È interessante notare che i suicidi tendevano a raggrupparsi nelle famiglie con i disturbi dell'umore, ma il carico genetico per i disturbi affettivi non sempre corrispondeva a quello per il suicidio.

In generale, il rischio suicidario nei parenti di probandi che hanno tentato o completato il suicidio rimane alto, anche dopo avere corretto per la prevalenza di

malattie psichiatriche nei familiari dei probandi con suicidalità (37, 62). Alcuni studi hanno suggerito che, nei disturbi dell'umore, la presenza di storia familiare di comportamento suicidario sia un fattore di rischio per suicidio (completato o tentato) di maggiore rilevanza rispetto alla storia familiare di disturbi affettivi (24, 64). Questa osservazione sarebbe congrua con l'evidenza che la maggior parte dei pazienti con malattie psichiatriche non manifestano comportamento suicidario (21, 65, 66). D'altra parte, circa il 90% dei suicidi completati ha ricevuto una diagnosi psichiatrica prima della morte come dimostrato da una meta-analisi di 27 studi di autopsie psicologiche (67).

I dati esistenti in letteratura indicano che esiste una suscettibilità genetica per il comportamento suicidario, e che questa vulnerabilità è, almeno in parte, distinta da quella per i disturbi dell'umore o psichiatrici. Tuttavia, l'identificazione del contributo specifico di ciascuna di queste due componenti di rischio genetico è ostacolata dalla natura complessa e multifattoriale del comportamento suicidario. Infatti, accanto alla vulnerabilità genetica, vi è un insieme di fattori clinici, neurobiologici, comportamentali e dello sviluppo che si intersecano e contribuiscono alla diatesi per il comportamento suicidario (41, 68). Un modello clinico proposto per la descrizione del comportamento suicidario in pazienti con diagnosi di malattia psichiatrica implica l'interazione di una vulnerabilità genetica sottostante con fattori specifici, come ad esempio un episodio acuto di

malattia, l'intossicazione da alcol/droghe o la presenza di elementi stressogeni che porterebbe al compimento dell'atto suicidario (68). Ad esempio, Carballo e collaboratori (69) hanno dimostrato che i soggetti con DB con una suscettibilità familiare per comportamento suicidario ed esposti ad abusi fisici o sessuali durante l'infanzia presentano una più elevata suicidalità quando confrontati a soggetti con nessuno o solo uno di questi fattori di rischio. Pertanto, i fattori ambientali aumentano in maniera significativa la suscettibilità al suicidio in soggetti con rischio genetico pre-esistente per disturbi dell'umore e comportamento suicidario.

Un'analisi della correlazione tra vulnerabilità genetica al suicidio e predisposizione ereditaria ai disturbi dell'umore, e al DB in particolare, è stata effettuata in un campione di 78 famiglie da Cavazzoni e coautori (70). La distribuzione del rischio di comportamento suicidario era eterogenea con suicidi completati e tentati suicidi che aggregavano in due sottogruppi di famiglie (rischio alto ed intermedio). Inoltre, questo studio ha suggerito la presenza di una sovrapposizione tra i determinanti genetici che potrebbero determinare la suscettibilità ai disturbi dell'umore e al comportamento suicidario.

#### **4. Scopo dello studio**

Considerando le evidenze che:

1) dimostrano una correlazione (e probabilmente una sovrapposizione) tra la vulnerabilità genetica per i disturbi dell'umore ( e il DB in particolare) e quella per il comportamento suicidario (70, 71); 2) indicano la presenza di specifici fattori clinici nell'influenzare il rischio per il comportamento suicidario (70) ; 3) provano l'efficacia dei sali di litio nel diminuire significativamente il rischio suicidario nei pazienti con DB (32, 34, 72, 73), lo scopo di questo studio è di presentare i risultati della distribuzione del comportamento suicidario in un campione numeroso di famiglie con disturbi dello spettro bipolare, e la sua correlazione con la familiarità per disturbi dell'umore e DB. Inoltre, ho analizzato l'influenza di specifici fattori clinici (età all'esordio, sesso, durata della malattia, etc.) e della risposta al trattamento con il litio sul rischio suicidario dei probandi e dei parenti di primo grado (figli, fratelli e genitori). La stessa analisi è stata effettuata nei confronti del rischio di ammalare di disturbi dell'umore e di DB includendo solo i soggetti affetti tra i parenti di primo grado.

E' da notare che la grande numerosità del campione dovrebbe consentire una stima particolarmente accurata dei parametri dell'analisi di sopravvivenza, dando maggiore forza ai risultati di questo studio.

## 5. Materiali e metodi

### 5.1. Caratteristiche del campione

*Probandi.* Il campione analizzato in questo studio comprende 737 famiglie di probandi con diagnosi di DB. In particolare, 355 famiglie provengono dalla regione Sardegna, Italia e 382 dalle Province delle Marittime del Canada (Nova Scotia, New Brunswick, Prince of Edward Island). Le famiglie dei probandi sardi sono state reclutate presso la Lithium Clinic del Centro di Psicofarmacologia Clinica, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Cagliari - Azienda Ospedaliera Universitaria, Italia. Il campione Canadese è stato raccolto nel contesto di uno studio genetico attualmente in corso e del progetto del Registro Bipolare delle Marittime, un'iniziativa supportata dalle comunità delle Province delle Marittime del Canada (34). In entrambi i campioni, la diagnosi di malattia e di episodio è stata effettuata secondo i RDC (17) e i criteri del DSM-IV-TR (16). Le notizie cliniche, comprese quelle relative agli episodi, sono state ottenute attraverso l'intervista diretta del paziente e standardizzate seguendo la Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia-Lifetime Version (SADS-L) (74) e, laddove necessario, sono state completate attraverso la consultazione delle cartelle cliniche e di tutte le altre fonti disponibili. In



aggiunta altre caratteristiche cliniche, come la risposta al trattamento con il litio, sono state raccolte per questo studio.

Nello specifico la risposta al trattamento stabilizzante è stata valutata mediante l'applicazione di una scala validata in precedenti studi: la Retrospective evaluation of prophylactic treatment response scale (Figura 1) (75, 76). Tale scala è stata applicata sulla NIMH Life Chart (77), nella quale è stato rappresentato graficamente il decorso clinico di ciascun soggetto.

Brevemente, la Retrospective evaluation of prophylactic treatment response scale consta di due Criteri: il Criterio A, che quantifica il grado di miglioramento clinico nel corso del trattamento, e il Criterio B che stabilisce se il miglioramento osservato sia il risultato del trattamento stabilizzante piuttosto che un miglioramento spontaneo o dovuto all'effetto di farmaci aggiuntivi.

Il Total Score (TS) si ottiene sottraendo il B Score dall'A Score. In questo studio la risposta clinica alla terapia con il litio è stata codificata nella seguente maniera: scarsa ( $0 \leq TS \leq 2$ ), parziale ( $3 \leq TS \leq 6$ ), e completa ( $7 \leq TS \leq 10$ ). L'informazione concernente la storia di trattamento (e la risposta clinica) con il litio non era disponibile in dieci probandi.

Tutti i probandi sono stati inclusi nello studio esclusivamente sulla base della sola diagnosi. La presenza di comportamento suicidario non è stata considerata

come criterio di inclusione. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei probandi sono presentate nella Tabella 1 in Appendice.

Lo studio è stato approvato dai rispettivi Comitati Etici, che ritenendolo valido eticamente e scientificamente, hanno espresso parere favorevole alla sua conduzione. Tutti i soggetti partecipanti, dopo una dettagliata spiegazione delle procedure inerenti lo studio, hanno firmato il consenso informato.

**Figure 1 - Retrospective evaluation of prophylactic treatment response scale**

**Retrospective Criteria of Long-Term Treatment Response in Research Subjects with Bipolar Disorder**

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ Drug: \_\_\_\_\_ Evaluated By: \_\_\_\_\_

**Criterion A**

The criterion A is used to determine an association between clinical improvement and the treatment. The rating should apply to the period of treatment considered adequate in duration and dosage. The illness activity should be judged by frequency, severity, and duration of episodes.

10 = Complete response, no recurrences in the course of adequate treatment, no residual symptoms, and full functional recovery

9 = Very good response, no recurrences, but the patient may have minimal residual symptoms (transient anxiety, sleep disturbance, dysphoria, irritability) not requiring any intervention

8 = Very good response. Illness activity reduced by more than 90%

7 = Good response. Illness activity reduced by 80 - 90 %

6 = Good response. Reduction in activity of illness by 65 - 80%

5 = Moderate response. Reduction in illness activity by 50 - 65%

4 = Moderate improvement. Reduction in illness activity by 35 - 50%

3 = Mild improvement. Reduction of illness activity by 20 - 35%

2 = Mild improvement. Reduction of illness activity by 10 - 20%

1 = Minimal improvement. Reduction of illness activity by 0 - 10%

0 = No change or worsening

**Criterion B**

The criteria B are used to establish whether there is a causal relationship between clinical improvement and the treatment. Score 0, 1 or 2 points for each item:

**B1: Number of episodes before / off the treatment:**

0 = 4 or more episodes  
 1 = 2 or 3 episodes  
 2 = 1 episode

**B1:** \_\_\_\_\_

**A Criterion Score:** \_\_\_\_\_

**B2: Frequency of episodes before / off the treatment.**

0 = Average to high, including rapid cycling  
 1 = Low, spontaneous remissions of 3 or more years on average  
 2 = 1 episode only, risk of recurrence cannot be established

**B 2:** \_\_\_\_\_

**B3: Duration of the treatment.**

0 = 2 or more years  
 1 = 1 - 2 years  
 2 = Less than 1 year

**B 3:** \_\_\_\_\_

**B4: Compliance during period(s) of stability.**

0 = Excellent, e.g. documented by drug levels in the therapeutic range  
 1 = Good, more than 80% levels in the therapeutic range  
 2 = Poor, repeatedly off treatment, less than 80% levels in the therapeutic range

**B 4:** \_\_\_\_\_

**B5: Use of additional medication during the period of stability**

0 = None except infrequent sleep medication (1 per week or less); no other mood stabilizers, antidepressants or antipsychotics for control of mood symptoms  
 1 = Low-dose antidepressants or anti-psychotics as an "insurance", or prolonged use of sleep medication  
 2 = Prolonged or systematic use of an antidepressant or anti-psychotic

**B 5:** \_\_\_\_\_

**B Criteria Score:** \_\_\_\_\_

**Total Scale Score:** \_\_\_\_\_  
 (Subtract B from A)

© Martin Alda, 2002

*Parenti di primo grado.* Un totale di 4.919 parenti di primo grado (2.186 genitori e figli e 2.733 fratelli) sono stati inclusi nello studio. Quando possibile l'intervista clinica è stata effettuata di persona usando la SADS-L (74), e le diagnosi sono state effettuate secondo gli RDC i criteri del DSM-IV-TR (16). Nell'eventualità che i parenti non fossero disponibili per un colloquio diretto, le diagnosi sono state effettuate utilizzando i Family History-Research Diagnostic Criteria (FH-RDC) (78). L'informazione necessaria per la diagnosi è stata raccolta da almeno altri due parenti e usando tutti i dati clinici disponibili.

I parenti di primo grado sono stati considerati affetti da disturbi dell'umore se presentavano le seguenti diagnosi: DB1 o DB2, DB NAS, DDM, SAM, SAD.

Su 4.919 parenti di primo grado, 818 hanno riportato una diagnosi di disturbo dell'umore, mentre 3.948 erano sani. L'informazione sulla diagnosi non era disponibile per 153 parenti di primo grado. Un parente di primo grado affetto da disturbo dell'umore per il quale non è stato possibile determinare se avesse solo tentato o piuttosto completato il suicidio è stato escluso dall'analisi. I dettagli sulle caratteristiche cliniche e demografiche dei parenti di primo grado sono riportati nella Tabella 2 dell'Appendice.

## **5.2. Valutazione diagnostica**

La valutazione clinica dei probandi e dei parenti di primo grado è stata effettuata da psichiatri, infermieri professionali con provata esperienza nella ricerca clinica, o psicofarmacologi clinici. I pazienti sono stati valutati durante la fase di mantenimento del loro trattamento, quando si trovavano in parziale o completa eutimia. Tutti i valutatori sono stati sottoposti ad un tirocinio approfondito sulle metodiche di conduzione delle interviste cliniche. Le cartelle, le relazioni cliniche e le interviste semi-strutturate sono state consultate per la formulazione di una diagnosi basata sul consenso.

Una considerevole parte del campione nelle coorti Sarda e Canadese è costituita da pazienti che sono stati seguiti per lungo tempo (fino a 30 anni in alcuni casi) nelle rispettive cliniche di riferimento. Questo ha assicurato l'attendibilità e l'affidabilità della diagnosi e l'accuratezza delle informazioni cliniche raccolte per questo studio. Quando i parenti di primo grado non sono stati intervistati di persona, le informazioni sono state raccolte dai familiari, dalla documentazione clinica e dagli specialisti di riferimento.

### **5.3. Valutazione del comportamento suicidario**

Le procedure per la valutazione del comportamento suicidario seguono quelle riportate nello studio di Cavazzoni e coautori (70). In sintesi, per tentato suicidio si è inteso qualsiasi atto intenzionale che ha portato danno fisico auto-inflitto con precisa volontà autolesiva. L'atto doveva essere riconosciuto dal soggetto come un tentativo di porre fine alla propria vita, anche se non fosse richiesto un intervento medico. I comportamenti autolesivi non intesi a porre fine alla propria vita non sono stati considerati come tentati suicidi. Per i parenti di primo grado, le informazioni sono state raccolte esaminando con attenzione le documentazioni cliniche e mediante intervista diretta con i familiari. Questo aspetto è stato di particolare importanza per la valutazione dell'intenzionalità dell'atto autolesivo. Come nello studio di Cavazzoni e coautori (70) i tentativi suicidari e i suicidi completati sono stati classificati in due categorie: 1) violenti (impiccagione, salto o defenestrazione, con arma di fuoco, annegamento, combustione e dissanguamento per mezzo di taglio); 2) non violenti (overdose di farmaci, inalazione di monossido di carbonio).

#### 5.4. Analisi statistica

Le percentuali della prevalenza del comportamento suicidario e dei disturbi dell'umore nei probandi sono state calcolate usando il metodo del prodotto limite (Kaplan Meier) come descritto nella equazione 1.

##### Equazione 1

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{(r_j - d_j)}{r_j}, \text{ for } 0 \leq t \leq t^+$$

Il parametro della funzione di sopravvivenza Kaplan Meier è mostrato nella equazione qui sopra.

Qui abbiamo  $t_j$ , dove  $j = 1, 2, \dots, n$ , il totale dei tempi al fallimento osservati (con  $t^+$  come massimo tempo al fallimento),  $d_j$  è il numero dei fallimenti al tempo  $t_j$  e  $r_j$  è il numero di soggetti a rischio al tempo  $t_j$ .

Nello specifico, il parametro della Kaplan Meier esprime la probabilità  $\hat{S}(t)$  di rimanere liberi da malattia all'età  $t$ , mentre il rischio di morbilità *lifetime* (MR) è espresso dall'equazione 2.

##### Equazione 2

$$\text{KM} - \text{MR} = 1 - \hat{S}(t^+)$$

Le percentuali di prevalenza sono state corrette per età o per la durata di malattia a seconda dei casi. Il principale outcome delle analisi è stata la diagnosi di

disturbo dell'umore o di DB o la presenza di comportamento suicidario (sia tentati suicidi che completati). Nel correggere per la durata della malattia, si è calcolato il tempo intercorso dall'esordio di malattia alla prima manifestazione di comportamento suicidario per i tentativi e all'età al decesso per i suicidi completati. Le percentuali di prevalenza sono state riportate come valore stimato  $\pm$  errore standard.

Al fine di identificare il ruolo delle specifiche variabili cliniche sul rischio, corretto per età e durata della malattia, di tentare/commettere il suicidio o su quello di ammalare di disturbi dell'umore e di DB nei probandi ho effettuato l'analisi con il modello di regressione Cox proportional hazard. Per il calcolo del modello di regressione Cox proportional hazard è stato utilizzato il metodo Breslow che prende in considerazione la presenza di osservazioni interdipendenti (79).

Le variabili indipendenti testate ed incluse nel modello di Cox regressione sono il sesso, la diagnosi, l'età di insorgenza, la durata di malattia, la storia di comportamento suicidario del probando, inclusa la presenza di violenza nell'atto suicidario e il numero di tentativi di suicidio, la storia familiare di DB e di disturbi dell'umore nei parenti di primo grado, il tipo di relazione con il probando, la risposta clinica al trattamento con il litio, la presenza/assenza di trattamento con il litio, e la storia familiare di suicidio nei parenti di primo,



secondo e terzo grado. Le ultime tre variabili sono state raggruppate e ricodificate come “Storia familiare di comportamento suicidario”, che si riferisce alla presenza di qualsiasi familiare di primo, secondo o terzo grado con storia di comportamento suicidario. La variabile “Relazione” si riferisce alla presenza di un legame di parentela di primo grado ed è stata codificata come (-1) per genitori/figli e (+1) per i fratelli.

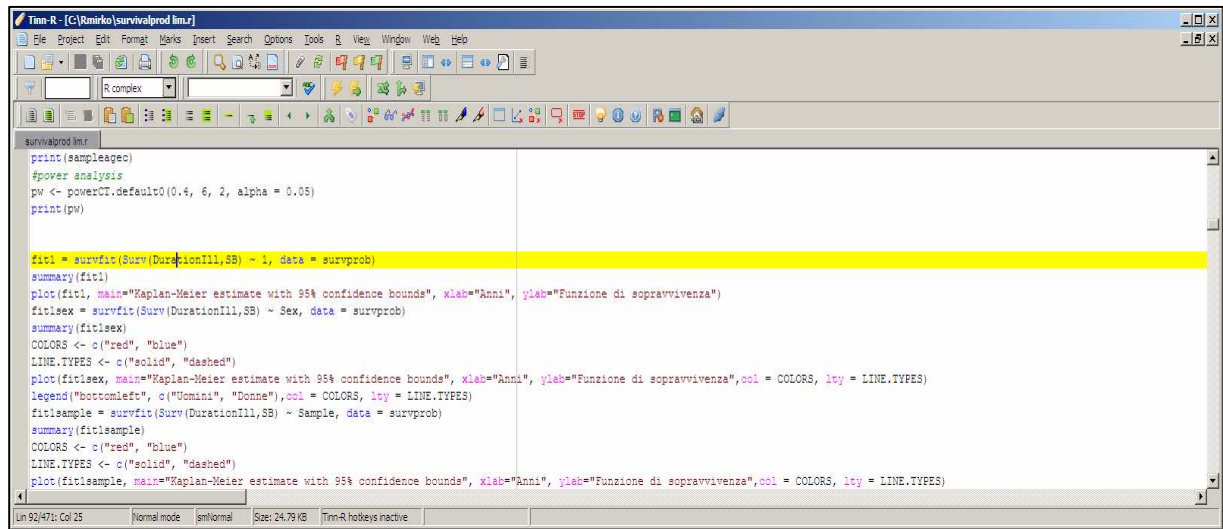
In alcuni probandi non erano presenti informazioni accurate per l’età d’insorgenza e l’età al primo tentativo di suicidio [N = 4 (0,5%) e N= 11 (1,5%), rispettivamente]. Poichè i dati mancanti possono portare a stime inaccurate dei parametri della funzione di sopravvivenza, è stato possibile derivarli dai dati disponibili mediante una interpolazione effettuata con modelli di regressione multivariata lineare. Nello specifico, abbiamo derivato l’età di insorgenza dall’età, e l’età al primo tentativo di suicidio da età e dall’età di insorgenza.

Inoltre, poichè rispetto ai probandi un numero decisamente maggiore di parenti di primo grado aveva dati mancanti sull’età di insorgenza, l’effetto delle variabili cliniche sul rischio suicidario o su quello di ammalare di disturbi dell’umore o di DB è stato calcolato usando modelli di regressione logistica. Le variabili categoriche sono state analizzate con le tabelle di contingenza quando appropriato. Il livello di significatività è stato stabilito a  $\alpha = 0,05$ .

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software R (versione 2.13.1). Al fine di effettuare le analisi con procedure standardizzate e riproducibili, ho preparato degli script specifici, contenenti le linee di comando, con il software Tinn-R (versione 2.3.7.1). Nella Figura 2 è riportata una schermata di questo programma che consente di compilare specifiche linee di comando per effettuare le analisi statistiche richieste interfacciandosi direttamente con il software R. Le elaborazioni grafiche sono state effettuate allo stesso modo con i programmi Tinn-R e R.

L'analisi di sopravvivenza e i modelli di Cox regression sono stati calcolati usando i seguenti pacchetti statistici per R: "survival", "Kmsurv", e "prodlim". In aggiunta, l'analisi della proporzionalità degli hazards per il modello di Cox regression è stata effettuata usando la funzione "cox.zph" del pacchetto statistico "survival". I modelli generalizzati lineari con la funzione logit link sono stati calcolati utilizzando la routine "glm" del software R. La funzione Na.action è stata utilizzata quando necessario per effettuare le analisi in presenza di dati mancanti.

Figura 2 - Interfaccia grafica del software Tinn-R

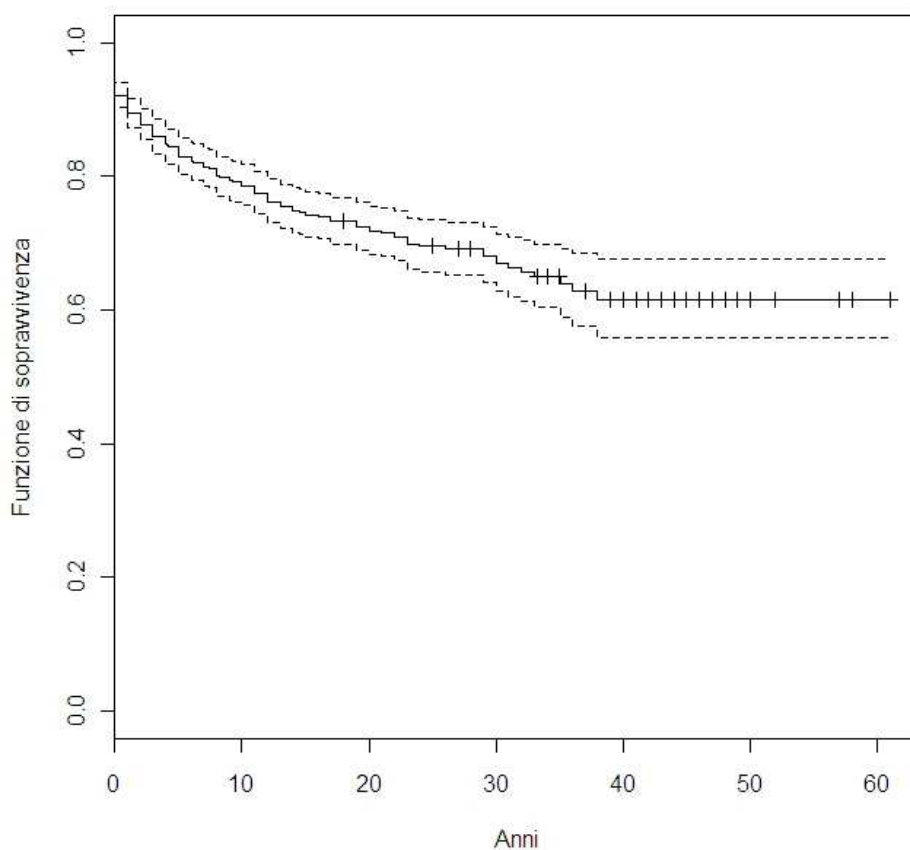


## 6. Risultati

### 6.1. Prevalenza del comportamento suicidario nei probandi

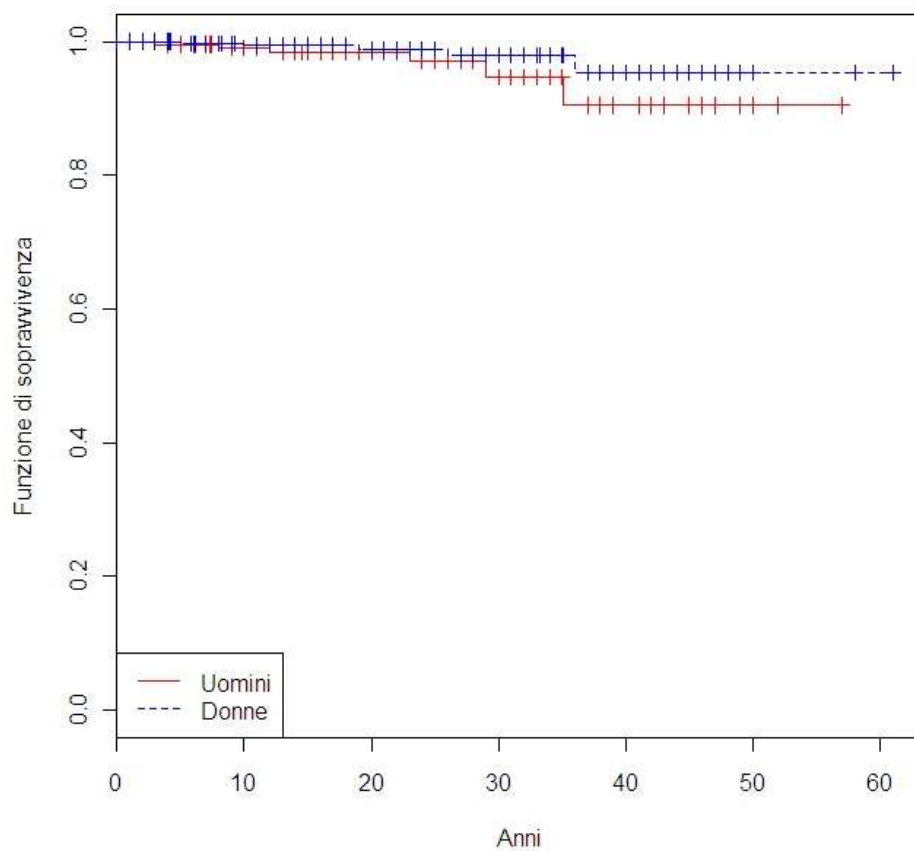
Su 737 probandi, 200 (27,1%) hanno riportato una storia clinica di comportamento suicidario. Tra questi 200, 11 sono morti per suicidio. La prevalenza *lifetime* del comportamento suicidario (tentativi di suicidio e suicidi completati) è risultata del  $38,4 \pm 3,0\%$  (Figura 3). Questo tasso è corretto per la durata di malattia ed include i tentativi di suicidio ( $34,3 \pm 2,7\%$ ) e i suicidi completati ( $6,3 \pm 2,5\%$ ).

**Figura 3** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per il comportamento suicidario (tentativi di suicidio e suicidi completati)



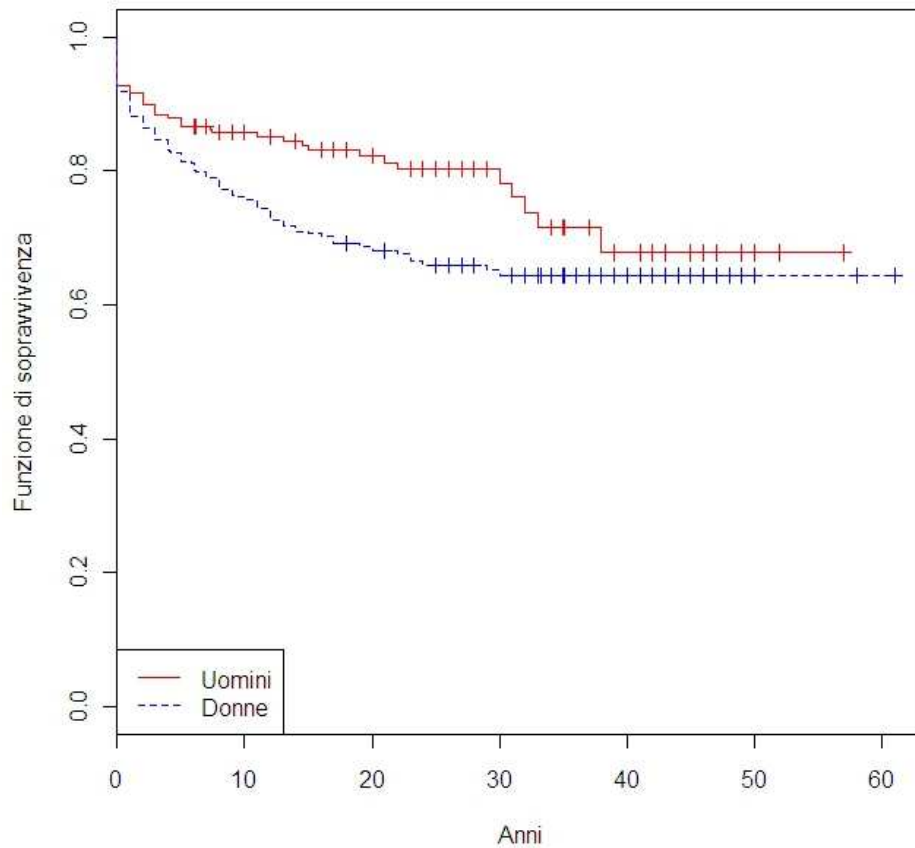
Il tasso di suicidi completati è risultato più elevato negli uomini che nelle donne, sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica ( $9,6 \pm 4,9\%$  versus  $4,6 \pm 2,7\%$ ,  $p = 0,18$ ) (Figura 4).

**Figura 4** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per i suicidi completati: comparazione per sesso



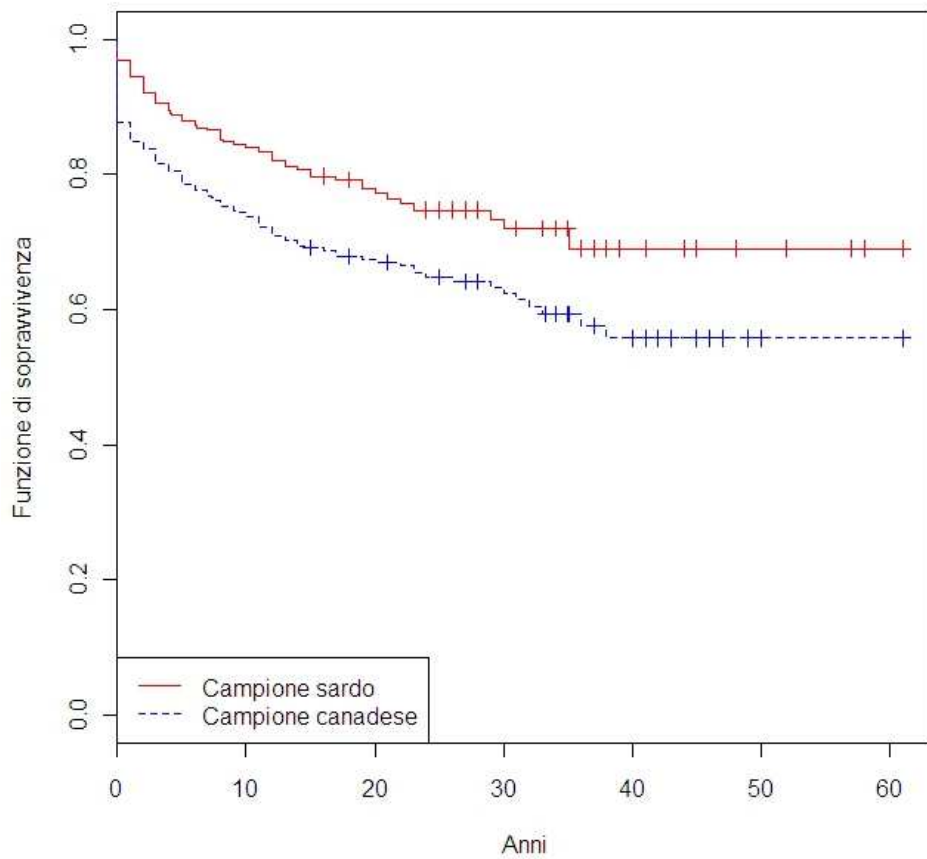
Tuttavia, il tasso dei tentativi di suicidio è risultato significativamente più alto nelle donne che negli uomini ( $35,6 \pm 2,7\%$  versus  $32,3 \pm 5,9\%$ ,  $p = 0,003$ ) (Figura 5).

**Figura 5** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per i tentativi di suicidio: comparazione per sesso



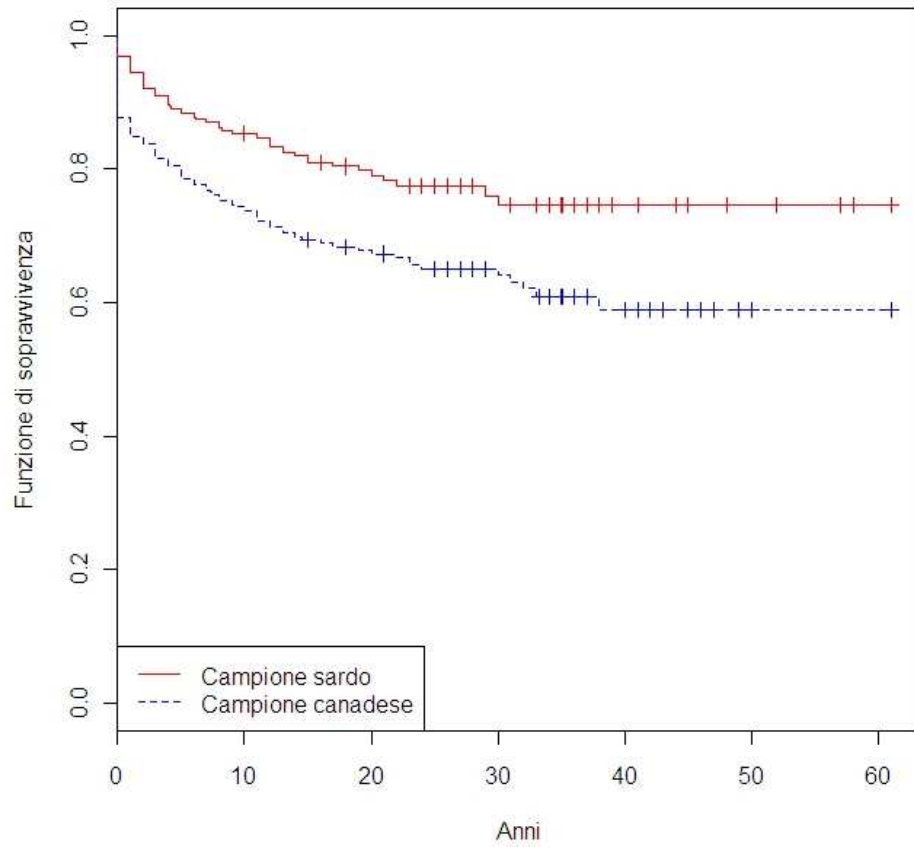
La prevalenza del comportamento suicidario è risultata significativamente più elevata nel campione Canadese quando confrontata con quella del campione Sardo ( $44,2 \pm 3,9\%$  versus  $31,0 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 6).

**Figura 6** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per il comportamento suicidario: comparazione per campione



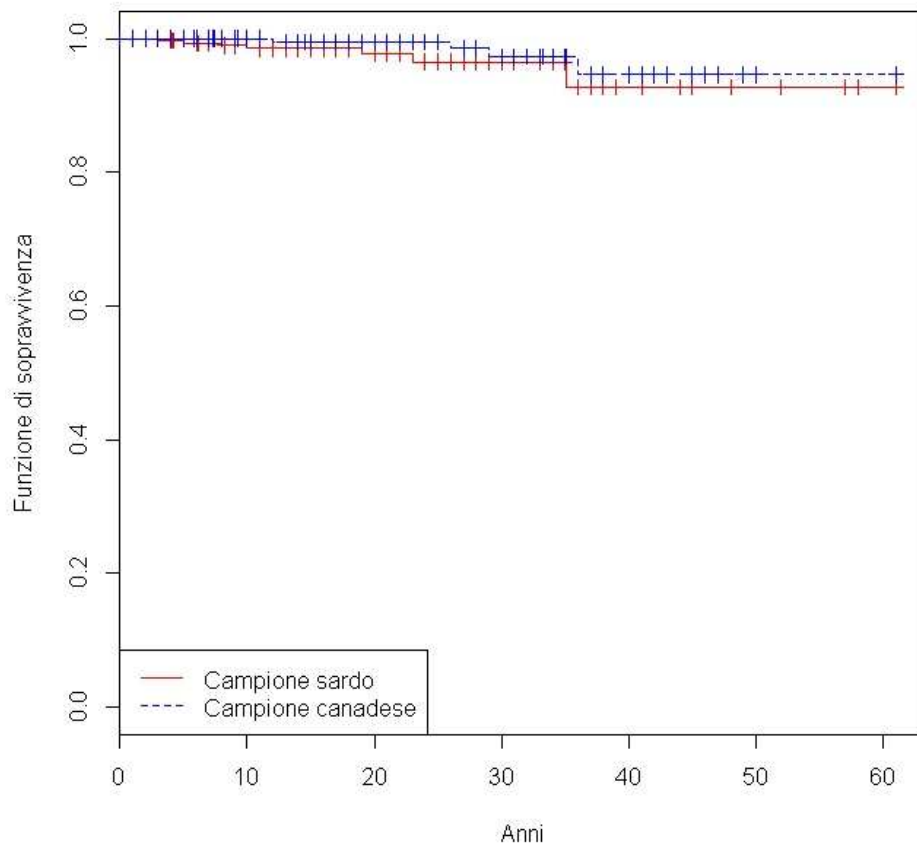
Questa differenza è data principalmente dal più alto tasso di tentativi di suicidio ( $41,0 \pm 3,7\%$  versus  $25,5 \pm 3,3\%$ ,  $p = 0,0001$ ) (Figura 7), ma non da quello di suicidi completati ( $5,4 \pm 3,1\%$  versus  $7,4 \pm 4,1\%$ ,  $p = 0,21$ ) (Figura 8).

**Figura 7** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per i tentativi di suicidio: comparazione per campione





**Figura 8** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per i suicidi completati: comparazione per campione



La prevalenza *lifetime* del comportamento suicidario nei probandi corretta per età è risultata di  $59,8 \pm 4,38\%$  ( $5,1 \pm 2,9\%$  per i suicidi completati e  $57,6 \pm 4,4\%$  per i tentativi suicidari). Il tasso è significativamente più alto nelle donne ( $61,6 \pm 5,1\%$  versus  $58,2 \pm 8,8\%$ ,  $p = 0,03$ ) e nel campione Canadese ( $69,3 \pm 6,3\%$  versus  $47,5 \pm 6,1\%$ ,  $p = 0,02$ ). Le stesse differenze statisticamente significative sono state identificate per i tassi, corretti per l'età, dei tentativi di suicidio ( $60,7 \pm 5,2$  nelle donne versus  $52,2 \pm 8,7$  negli uomini,  $p = 0,009$  e  $69,2 \pm 6,4$  nel campione

Canadese versus  $43,2 \pm 5,9$  nel campione Sardo,  $p = 0,006$ ) ma non dei suicidi completati ( $2,1 \pm 1,06$  nelle donne versus  $11,6 \pm 8,5$  negli uomini,  $p = 0,18$  e  $7,5 \pm 4,8$  nel campione Sardo e  $2,1 \pm 1,2$  nel campione Canadese,  $p = 0,23$ ).

## 6.2. Fattori di rischio per il comportamento suicidario nei probandi

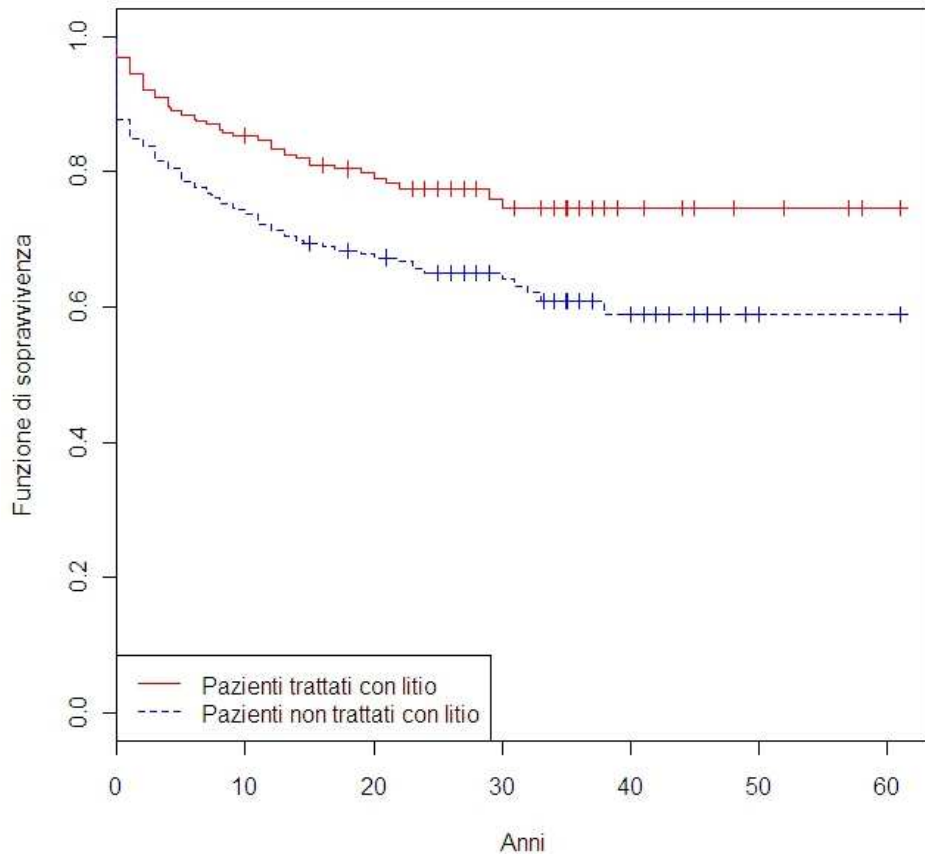
Tra i probandi con comportamento suicidario, 57 (28,5%) di essi avevano storia familiare di comportamento suicidario nei parenti di primo grado contrariamente ai 75 (13,9%) identificati tra i probandi senza storia personale di comportamento suicidario. Questa differenza è risultata statisticamente significativa con un odds ratio di 2,45 (95% dell' intervallo di confidenza = 1,66 - 3,63) e  $p < 0,0001$ . Inoltre, queste percentuali sono comparabili con quelle (25,0% versus 13,8%) riportate da Cavazzoni e coautori (70). Quando l'analisi statistica è stata estesa ai parenti di secondo e terzo grado, sono risultati 75 (37,5%) probandi con storia di comportamento suicidario e 150 (27,9%) senza suicidalità che presentavano storia familiare di comportamento suicidario, con un odds ratio di 1,5 (95% dell' intervallo di confidenza = 1,1 - 2,2) e  $p = 0,01$ . Quando confrontato al campione Sardo, quello Canadese ha riportato un numero più elevato di probandi con storia familiare di comportamento suicidario (N = 138, 36,1% versus N = 87, 24,5%; odds ratio = 1,74,  $p = 0,0008$ ).

I dati sulla presenza di atti autolesivi (tentativi di suicidio o suicidio completato) violenti erano disponibili per 171 probandi (8 suicidi completati e 163 con tentativo suicidario). Di questi, 50 avevano commesso atti autolesivi con violenza. Il comportamento suicidario violento è risultato significativamente più

letale (7 su 8 suicidi completati, 87,5% e 43 su 163 tentati suicidi, 26,4%; odds ratio = 19,5;  $p = 0,0008$ )

Nel modello di regressione Cox proportional hazard (corretto per la durata di malattia, Tabella 3 in Appendice), la storia familiare di comportamento suicidario nei parenti di primo grado e l'età di insorgenza precoce sono risultati associati con un aumentato rischio suicidario nei probandi ( $p = 0,004$  and  $p = 0,002$ ; rispettivamente). In aggiunta, i probandi di sesso femminile hanno riportato un aumentato rischio suicidario ( $p = 0,008$ ). I probandi trattati con il litio hanno riportato un rischio suicidario più basso. Questa correlazione è risultata almeno in parte indipendente dalla risposta terapeutica (risposta parziale:  $p = 0,03$ ; risposta completa:  $p = 0,0009$ ). Alla luce di questo risultato, si è voluto testare l'effetto del trattamento con il litio raggruppando le tre categorie della risposta al litio (scarsa, parziale e completa) in un'unica variabile. Come prevedibile, il trattamento con il litio ha ridotto il rischio di suicidio in maniera significativa ( $\beta = -0,37$ ,  $p = 0,007$ ). L'analisi di Kaplan-Meier ha ulteriormente sostenuto questo risultato. Il trattamento con il litio, indipendentemente dal grado di risposta clinica, è risultato associato con una più alta mediana di sopravvivenza (73 versus 65 anni; log-rank test  $p = 0,004$ ) (Figura 9).

**Figura 9** - Funzione di sopravvivenza Kaplan Meier e 95% dell'intervallo di confidenza per il trattamento con il litio nei probandi



Una più alta percentuale di probandi nel campione Canadese è stata trattata con il litio rispetto ai probandi del campione Sardo (227 versus 202; 59,4% versus 56,9%). Si è osservato che i probandi Canadesi con risposta parziale al litio presentano un rischio suicidario più basso degli omologhi probandi Sardi ( $\beta = -0,47$ ;  $p = 0,04$  versus  $\beta = -0,25$ ;  $p = 0,29$ ). Il modello di regressione Cox comprendente le covariate associate significativamente al rischio suicidario ha soddisfatto il criterio di "proportional hazards" ( $p$  globale = 0,62).

Il modello di Cox proportional hazard regression è stato poi calcolato correggendo per età. In questa analisi, si è osservato che l'età di insorgenza precoce ( $p < 0,0001$ ) ed una più breve durata di malattia ( $p < 0,0001$ ) si associano ad un aumentato rischio suicidario nei probandi. Solo una tendenza di associazione è stata osservata per la risposta completa al litio ( $\beta = -0,39$ ;  $p = 0,06$ ). In questo modello, la variabile "durata di malattia" non rispettava i criteri di "proportional hazards" ( $p = 0,004$ ). Pertanto, è stata creata una nuova variabile categorica dividendo la "durata di malattia" in 7 classi (definite arbitrariamente sulla base della sua distribuzione empirica) e ho calcolato il modello di regressione Cox stratificando per ciascuna delle 7 categorie della nuova variabile. Come mostrato dalla Tabella 3 (si veda l'Appendice), l'età di insorgenza precoce è rimasta un predittore statisticamente significativo del rischio suicidario.

### **6.3. Fattori di rischio per il comportamento suicidario nei parenti di primo grado affetti da disturbi dell'umore**

Centosessantatré soggetti (affetti e non affetti) su 4.919 (3,3%) hanno presentato comportamento suicidario: 104 (2,1%) hanno tentato il suicidio e 59 (1,2%) sono suicidi completati. Come mostrato nella Tabella 2 in Appendice, 34 parenti di primo grado senza diagnosi di disturbi dell'umore hanno riportato una storia personale di comportamento suicidario. Di questi, 9 avevano una diagnosi di Schizofrenia, 6 di Disturbo d'Ansia Generalizzato, Disturbo Ossessivo-Compulsivo, dipendenza da droghe, dipendenza da alcol, Anoressia Nervosa, e Depressione Minore. Tre soggetti avevano storia di malattia psichiatrica non specificata. I restanti 16 (9,8%) non avevano storia clinica di malattie psichiatriche e sono stati considerati non affetti.

Come riportato nella Tabella 4, il rischio di suicidio è risultato più alto all'inizio del decorso di malattia. In aggiunta, l'età di insorgenza precoce e la presenza di comportamento suicidario nei parenti di primo grado sono stati trovati associati con un più alto rischio suicidario.

Quando l'analisi è stata estesa ai famigliari non affetti da disturbi dell'umore, si è potuto confermare il contributo significativo della variabile "storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado" su un aumentato rischio suicidario. Inoltre, le donne hanno riportato un più basso rischio di

comportamento suicidario. Come atteso, i soggetti con diagnosi di disturbo dell'umore hanno riportato un più elevato rischio di comportamento suicidario.

#### **6.4. Fattori di rischio per disturbi dell'umore e comportamento suicidario in tutti i parenti di primo grado**

Nel modello di regressione logistica, la storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado è risultata associata significativamente al rischio congiunto di suicidio e di ammalare di disturbi dell'umore sia nei soggetti affetti che in quelli non affetti (si veda la Tabella 4 in Appendice). I soggetti di sesso femminile hanno mostrato un rischio ridotto di ammalare per disturbi dell'umore unitamente a quello di sviluppare comportamento suicidario.

#### **6.5. Fattori di rischio per disturbi dell'umore in tutti i parenti di primo grado**

Come descritto nella Tabella 4 (Appendice), il modello di regressione logistica ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra: storia di disturbi dell'umore nei parenti di primo grado, storia di comportamento suicidario del probando, sesso e rischio di ammalare di disturbi dell'umore in parenti di primo grado affetti e non affetti. Per quanto concerne il sesso, le donne hanno riportato un più elevato rischio di ammalare di disturbi dell'umore.



## **6.6. Fattori di rischio per DB in tutti i parenti di primo grado**

Nel modello di regressione logistica, la storia di comportamento suicidario del probando ha contribuito significativamente ad aumentare il rischio di ammalare di DB nei parenti di primo grado (si veda la Tabella 4 dell'Appendice).

## 7. Discussione

In questo studio, si è analizzata la correlazione tra la vulnerabilità genetica per il comportamento suicidario e quella per i disturbi dell'umore, e il DB in particolare. E' stato valutato inoltre il contributo di specifici fattori clinici sul rischio suicidario e su quello di ammalare per disturbi dell'umore.

Diversi risultati evidenziati in questo studio meritano di essere discussi.

La prevalenza *lifetime* del comportamento suicidario è stata calcolata al  $38,4 \pm 3,0\%$ . Nello specifico, i tentativi di suicidio hanno riportato un tasso del  $34,3 \pm 2,7\%$  mentre i suicidi completati del  $6,3 \pm 2,5\%$ . Queste percentuali sono simili a quelle riportate nella letteratura in pazienti affetti da disturbi dell'umore (6, 19, 23, 80).

Quando confrontati al campione Sardo, i probandi Canadesi hanno riportato una prevalenza di comportamento suicidario più alta ( $44,2 \pm 3,9\%$  versus  $31,0 \pm 4,3\%$ ). Questo risultato è congruo con il dato sulla familiarità per suicidio rilevato nel campione Sardo. Infatti, i probandi Sardi hanno riportato una percentuale di storia familiare di suicidio più bassa rispetto ai probandi Canadesi ( $24,5\%$  versus  $36,1\%$ ). Due motivazioni possono essere date per spiegare la percentuale più alta di comportamento suicidario (e di storia familiare per esso) nel campione Canadese. In generale, come già riportato nella introduzione, è noto che la prevalenza del comportamento suicidario è significativamente più bassa nelle

regioni del Mediterraneo rispetto ad altre aree geografiche come il Nord America (81). Infatti, i tassi di mortalità standardizzati per età del comportamento suicidario nelle province della Nova Scotia, del New Brunswick e di Prince Edward Island sono risultati essere uguali a 9,5, 8,0 e 13,2 per 100.000 nell'anno 2008 (Statistics Canada, Tabella 102-0552), mentre in Italia nello stesso anno il tasso è risultato essere uguale a 5,4 per 100.000 (Eurostat, Codice Tabella: tps00122). E' interessante notare che la Sardegna ha una delle più alte percentuali di uomini tra i suicidi completati (82). Non sorprende quindi che in questo studio 25 suicidi Sardi su 35 (probandi e parenti di primo grado) fossero uomini. Un'altra motivazione dietro alla più bassa prevalenza del comportamento suicidario e della familiarità per esso potrebbe risiedere nella unica e peculiare struttura genetica della popolazione Sarda (83, 84). L'ascendenza Sarda dei pazienti inclusi in questo studio risale ad almeno quattro generazioni (85).

Nell'analisi di Cox regressione si è osservato che la storia familiare di comportamento suicidario nei parenti di primo grado è risultata essere un fattore di rischio estremamente significativo per il comportamento suicidario dei probandi e dei parenti. Questo risultato è concorde con un ampio numero di studi presenti nella letteratura (37, 52, 62). Nello specifico, le percentuali di storia familiare di comportamento suicidario nei parenti di primo grado dei probandi sono simili a quelle riportate in studi precedenti (70, 71).

Le percentuali di parenti di primo grado con storia di disturbi dell'umore sono risultate essere significativamente più alte nei probandi con storia di comportamento suicidario rispetto a quelli senza suicidalità (N = 139 su 200, 69,5% versus N = 306 su 537; 56,9%; odds ratio = 1,7; p = 0,002). Sebbene il dato non fosse statisticamente significativo, anche lo studio di Mann e coautori (71) ha trovato una percentuale più elevata di disturbi dell'umore (in almeno un parente di primo grado) nei probandi con storia di comportamento suicidario rispetto a quelli senza suicidalità (50,6% versus 48,1%). Nel complesso, questi dati sembrano confermare l'esistenza di una parziale sovrapposizione nella vulnerabilità genetica per il comportamento suicidario e i disturbi dell'umore.

Contrariamente al lavoro di Cavazzoni e coautori (70), in questo studio si è deciso di includere probandi morti per suicidio. La prevalenza *lifetime* dei suicidi completati è risultata essere più alta negli uomini che nelle donne, sebbene la differenza non abbia raggiunto una differenza statisticamente significativa. Poiché il numero ristretto dei probandi morti per suicidio (N = 11) non ha consentito di effettuare analisi statistiche multivariate più approfondite, si è comunque potuto osservare che 7 di questi probandi sono morti con modalità violente. Questo risultato è interessante se si tiene in considerazione l'esistenza di comuni substrati neurobiologici tra il comportamento violento e quello suicidario (86).

Nell'analisi dei fattori di rischio si è anche potuto osservare che le donne hanno riportato un rischio suicidario più basso, considerando sia i parenti di primo grado affetti che quelli non affetti. Questo risultato può essere spiegato dalla presenza di una percentuale più elevata di suicidi completati nei soggetti di sesso maschile (N = 38 su 85; 44,7% versus N = 21 su 78; 26,9%, odds ratio = 2,2; p = 0,02). Invece, la percentuale di tentativi di suicidio è risultata significativamente più alta nelle donne (N = 57 su 78; 73,1% versus N = 47 su 85, 55,3%, odds ratio = 2,2; p = 0,02). Sebbene non corretto per la durata di malattia, questo dato è in accordo con le percentuali trovate nello studio di Cavazzoni e coautori (70) nei parenti di primo grado affetti da disturbi dell'umore. Inoltre, la presenza di una più elevata percentuale di donne che hanno tentato il suicidio (sia affette che non affette da disturbi dell'umore) risulta essere in accordo con i dati epidemiologici rilevati nella popolazione generale e nei pazienti con disturbi dell'umore (6, 19).

Il dato della elevata letalità nei soggetti di sesso maschile trova rispondenza in alcuni studi (63). Tuttavia, la letteratura indica che, al contrario della popolazione generale, non esiste una evidente predominanza dei soggetti di sesso maschile tra i pazienti con disturbi dell'umore che commettono suicidio (6, 19). E' tuttavia interessante osservare che in questo studio 15 su 38 parenti di primo grado di sesso maschile che hanno commesso suicidio non erano affetti da disturbi dell'umore, indicando che, probabilmente, il rischio suicidario più alto trovato

nei soggetti di sesso maschile risulta essere, almeno in parte, indipendente dallo stato di malattia.

Un'altro importante risultato di questo studio concerne l'effetto del trattamento del litio sul rischio suicidario. In particolare, è stato possibile dimostrare che i soggetti trattati con il litio avevano un rischio suicidario significativamente più basso. Questa associazione è risultata essere particolarmente significativa nei pazienti con risposta parziale e completa alla terapia con il litio. Questi risultati si aggiungano a precedenti evidenze della letteratura sull'effetto antisuicidario del litio (32, 34, 35, 72, 87). Sebbene più pronunciato nei pazienti con risposta clinica completa, l'effetto antisuicidario del litio sembra essere indipendente da quello di stabilizzazione dell'umore. Questo risultato è concorde con l'osservazione, riportata da Ahrens e Müller-Oerlinghausen (88), che l'effetto antisuicidario del litio potrebbe essere almeno in parte indipendente da quello di prevenzione delle ricadute depressive. Tuttavia, è necessario interpretare questi risultati con la dovuta cautela. Il principale limite di questa analisi consiste nel fatto che non si è potuto testare la correlazione temporale tra il comportamento suicidario e la terapia con il litio. Pertanto non è stato possibile stabilire quale percentuale di pazienti abbia iniziato il trattamento con il litio subito dopo l'esordio della malattia psichiatrica o, nel caso, dopo la manifestazione del comportamento suicidario. Ciononostante, questo risultato merita di essere approfondito con

ulteriori analisi utilizzando i dati clinici longitudinali disponibili. Questo stesso campione di pazienti studiato in questo lavoro potrebbe essere impiegato per un'analisi di questo tipo, dato che la risposta al litio è stata valutata in entrambe le coorti usando una definizione fenotipica omogenea e robusta (75, 76) e basata su informazioni cliniche raccolte durante l'osservazione longitudinale della durata della malattia, che in alcuni casi ha raggiunto un massimo di 30 anni.

Nell'analisi dei fattori di rischio per il comportamento suicidario effettuata nei probandi, è stata identificata una correlazione significativa con l'età di insorgenza della malattia. Nello specifico, si è osservato che il rischio suicidario aumentava in maniera significativa col diminuire dell'età all'esordio. Diversi studi hanno riportato in maniera univoca questa associazione (89). Insieme ad un più elevato rischio suicidario, i soggetti affetti da disturbi dell'umore con età di insorgenza precoce presentano una prognosi peggiore e una risposta alla terapia con il litio più scarsa (90, 91). Non sorprende quindi che in questo studio si sia identificata un'età di insorgenza significativamente più bassa nei probandi con scarsa risposta clinica al litio quando confrontati a quelli con risposta clinica completa (Mann Whitney  $U = 6.478$ ;  $p = 0,0009$ ).

Un'altro risultato importante di questo studio consiste nell'effetto della durata di malattia sul rischio di comportamento suicidario nei parenti di primo grado affetti da disturbi dell'umore. Nello specifico, abbiamo osservato che il rischio

suicidario diminuiva con l'aumentare della durata di malattia. Diversi studi presenti in letteratura supportano questo risultato (80, 92). In genere, gli uomini di giovane età nelle fasi iniziali del DB vengono considerati a più alto rischio per il comportamento suicidario, specialmente quando esiste in concomitanza una storia di abuso di droghe/alcol o precedenti tentativi suicidari (6, 80). Tuttavia, altri studi sostengono l'ipotesi che il rischio di comportamento suicidario rimanga stabile, senza variazioni, in tutte le fasce d'età e in tutte le fasi della storia naturale della malattia (93, 94).

Nell'interpretare i risultati qui presentati, è indispensabile considerare diversi limitazioni. In primo luogo, il metodo utilizzato per la raccolta delle informazioni per la diagnosi dei membri delle famiglie [FH-RDC (78)], potrebbe avere portato ad una sottostima delle percentuali di storia familiare di disturbi dell'umore e comportamento suicidario. Tuttavia, si deve ritenere improbabile che ciò abbia creato un bias sistematico dato che almeno due/terzi di ciascun campione (Canadese e Sardo) incluso in questo studio è ancora seguito presso le rispettive cliniche specializzate. Pertanto, l'informazione clinica raccolta dovrebbe essere considerata accurata e attendibile. Inoltre, l'informazione sulla storia familiare di comportamento suicidario è meno suscettibile ad essere sottorappresentata dato l'impatto drammatico che questi eventi hanno sulla vita dei familiari.



In secondo luogo, l'informazione non accurata su età all'esordio e età al primo tentativo suicidario/suicidio completato nei parenti di primo grado ha reso necessario l'utilizzo della regressione logistica per analizzare il contributo di ciascun fattore clinico sul rischio di comportamento suicidario e di ammalare di disturbi dell'umore. In terzo luogo, i campioni inclusi in questo studio sono caratterizzati da una più elevata eterogeneità clinica se comparati a quello analizzato nel lavoro di Cavazzoni e coautori (70). Tale studio ha difatti incluso 78 famiglie con probandi affetti da disturbi dell'umore e con risposta completa alla terapia con il litio. Tuttavia, il maggiore numero di famiglie incluse in questa analisi (N = 737) aumenta notevolmente il potere statistico di identificare ampiezze dell'effetto di media grandezza. Certamente, l'ordine di grandezza delle associazioni statistiche identificate in questo studio conferma questa osservazione. Infine, la riproduzione dei risultati dello studio di Cavazzoni e coautori (70) in un campione clinico più grande e meno selezionato, è un argomento a favore della generalizzabilità di questi risultati.

## **8. Conclusioni**

In conclusione, questo studio ha identificato fattori clinici specifici, come l'età di esordio precoce e la familiarità per il comportamento suicidario, che sembrano aumentare in maniera significativa il rischio di suicidalità.

E' di particolare interesse il risultato concernente il trattamento con il litio. Nello specifico, il litio sembra ridurre il rischio suicidario e questo effetto sembra essere, almeno in parte, indipendente dalla sua azione di stabilizzazione dell'umore.

In questo studio sono stati utilizzati due campioni numerosi di famiglie sarde e canadesi con probandi affetti da disturbi dello spettro bipolare. L'analisi di questi campioni può rappresentare una risorsa unica per l'identificazione del ruolo dei fattori di rischio genetici e clinici determinanti l'insorgenza del DB e del comportamento suicidario. Ad esempio, ulteriori studi futuri su questi campioni potrebbero analizzare la correlazione temporale tra il trattamento con il litio (e la risposta clinica ad esso) e la manifestazione del comportamento suicidario.

## 9. Appendice

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei probandi con e senza storia personale di comportamento suicidario

Variabile clinica	Probandi con CS (N=200)	Probandi senza CS (N=537)
Età (anni), media (DS)	44,3 (12)	45,8 (14,4)
Sesso		
Uomini	56	221
Donne	144	316
Diagnosi		
DB1	119	331
DB2	54	122
SAM	26	77
DB NAS	1	7
Età di insorgenza (anni), media (DS)	22,7 (9,1)	26,5 (10,5)
Età al primo tentativo suicidario (anni), media (DS)	29,25 (12,24)	
Suicidi tentati/completati con atti violenti		
Informazione mancante	29	
Non violenti	121	
Violenti	50	
Risposta al trattamento con il litio		
Informazione mancante	5	5
Assenza di trattamento	48	107
Impossibile da valutare (breve periodo di trattamento, troppi fattori confondenti)	37	106
Scarsa ( $0 \leq TS \leq 2$ )	56	113
Parziale ( $3 \leq TS \leq 6$ )	38	121
Completa ( $7 \leq TS \leq 10$ )	16	85

DB1 = Disturbo Bipolare di tipo 1;

DB2 = Disturbo Bipolare di tipo 2;

DB NAS = Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato;

SAM = Disturbo Schizoaffettivo Maniacale;

CS = Comportamento suicidario;

DS = Deviazione Standard;

TS = Total Score.

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei parenti di primo grado dei probandi con e senza storia personale di comportamento suicidario

<b>Variabile clinica</b>	<b>Probandi con CS (N=200)</b>	<b>Probandi senza CS (N=537)</b>
Numero totale	1324	3595
Genitori e figli	602	1584
Fratelli	722	2011
Sesso		
Uomini	687	1800
Donne	637	1795
Parenti con disturbi dell'umore		
DB1	45	107
DB2	24	71
SAM	17	22
SAD	2	2
DB NAS	54	67
DDM	124	283
Risposta al trattamento con il litio nei pazienti con DB (N = 411 su 818 affetti)		
Informazione mancante	77	128
Assenza di trattamento	36	61
Impossibile da valutare (breve periodo di trattamento, troppi fattori confondenti)	21	55
Scarsa ( $0 \leq TS \leq 2$ )	4	10
Parziale ( $3 \leq TS \leq 6$ )	1	9
Completa ( $7 \leq TS \leq 10$ )	3	6
Parenti con diagnosi di disturbi dell'umore e storia di comportamento suicidario	61	68
Suicidio completato	18	22
Tentato suicidio	43	46
Parenti senza diagnosi di disturbi dell'umore ma con storia di comportamento suicidario	16	18
Suicidio completato	7	12
Tentato suicidio	9	6

DB1 = Disturbo Bipolare di tipo 1;

DB2 = Disturbo Bipolare di tipo 2;

DB NAS = Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato;

SAM = Disturbo Schizoaffettivo Maniacale;

SAD = Disturbo Schizoaffettivo Depressivo;

DDM = Disturbo Depressivo Maggiore;

CS = Comportamento suicidario;

DS = Deviazione Standard;

TS = Total Score.

**Tabella 3.** Risultati del modello di regressione Cox proportional hazard nei probandi

Variabile dipendente	Variabile indipendente	$\beta$	ES	Hazard ratio	p
Rischio di comportamento suicidario nei probandi (corretto per la durata di malattia)	Sesso	0,43	0,16	1,54	0,008
	Età di insorgenza	-0,03	0,009	0,97	0,002
	Risposta parziale al litio ( $3 \leq TS \leq 6$ )	-0,37	0,17	0,69	0,03
	Risposta completa al litio ( $7 \leq TS \leq 10$ )	-0,74	0,22	0,47	0,0009
	Storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado	0,48	0,17	1,61	0,004
Rischio di comportamento suicidario nei probandi (corretto per età)	Età di insorgenza	-0,09	0,009	0,92	<0,0001

ES = Errore standard

TS = Total Score

**Tabella 4.** Risultati del modello di regressione logistica nei parenti di primo grado

Variabile dipendente	Variabile indipendente	$\beta$	ES	Odds ratio	p
Rischio di comportamento suicidario nei parenti di primo grado con diagnosi di disturbo dell'umore	Età di insorgenza	-0,81	0,17	4,4	<0,0001
	Età	0,78	0,17	2,2	<0,0001
	Durata di malattia	-0,89	0,18	4,1	<0,0001
	Storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado	1,92	0,74	6,8	0,009
Rischio di comportamento suicidario in tutti i parenti di primo grado	Età	-0,02	0,007	0,98	0,006
	Sesso	-0,64	0,23	0,5	0,007
	Diagnosi di disturbo dell'umore	3,07	0,32	21,7	<0,0001
	Storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado	1,17	0,27	3,2	<0,0001
Rischio congiunto di ammalare di disturbo dell'umore e di comportamento suicidario in tutti i parenti di primo grado	Età	-0,02	0,009	9,8	0,02
	Sesso	-0,65	0,27	5,2	0,02
	Storia di comportamento suicidario nei parenti di primo grado	1,1	0,32	2,98	0,0006
Rischio di ammalare di disturbo dell'umore in tutti i parenti di primo grado	Sesso	0,46	0,1	1,59	<0,0001
	Comportamento suicidario del probando	0,26	0,12	1,3	0,03
	Diagnosi di disturbo dell'umore nei parenti di primo grado	0,77	0,14	2,16	<0,0001
Rischio di ammalare di disturbo bipolare in tutti i parenti di primo grado	Età	-0,009	0,003	0,99	0,02
	Comportamento suicidario del probando	0,33	0,15	1,4	0,03

ES = Errore standard

## 10. Bibliografia

1. Bertolote JM, Fleischmann A. 2005. Suicidal behavior prevention: WHO perspectives on research. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 133C:8-12
2. Wasserman D, Cheng Q, Jiang GX. 2005. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry* 4:114-20
3. World Health Organization. 2003. The World Health Report 2003: Shaping the future Geneva: World Health Organization.
4. Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D, Kerkhof A, Bjerke T, Crepet P, Haring C, Hawton K, Lonqvist J, Michel K, Pommereau X, Querejeta I, Phillipe I, Salander-Renberg E, Temesvary B, Wasserman D, Fricke S, Weinacker B, Sampaio-Faria JG. 1996. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 93:327-38
5. De Leo D, Padoani W, Scocco P, Lie D, Bille-Brahe U, Arensman E, Hjelmeland H, Crepet P, Haring C, Hawton K, Lonqvist J, Michel K, Pommereau X, Querejeta I, Phillipe J, Salander-Renberg E, Schmidtke A, Fricke S, Weinacker B, Tamesvary B, Wasserman D, Faria S. 2001.

Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 16:300-10

6. Goodwin FK, Jamison KR. 2007. Manic-depressive illness New York: Oxford University Press.
7. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 51:8-19
8. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. 1995. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 34:454-63
9. Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Jr., Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ. 1988. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch. Gen. Psychiatry* 45:977-86



10. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. 1998. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J. Affect. Disord.* 50:153-62
11. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. 1996. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276:293-9
12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64:543-52
13. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68:241-51
14. Angst J, Sellaro R. 2000. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 48:445-57

15. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2004. Lippincott, Williams and Wilkins.
16. American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic and statistical manual of mental health disorders Washington, DC:
17. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. 1978. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 35:773-82
18. Harris EC, Barraclough B. 1997. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 170:205-28
19. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. 2003. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS. Drugs* 17:491-511
20. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. 2006. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS. Spectr.* 11:465-71
21. Rihmer Z, Kiss K. 2002. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar. Disord.* 4 Suppl 1:21-5

22. Novick DM, Swartz HA, Frank E. 2010. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar. Disord.* 12:1-9
23. Bellivier F, Yon L, Luquiens A, Azorin JM, Bertsch J, Gerard S, Reed C, Lukasiewicz M. 2011. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM). *Bipolar. Disord.* 13:377-86
24. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J. Clin. Psychiatry* 66:693-704
25. Galfalvy H, Oquendo MA, Carballo JJ, Sher L, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ. 2006. Clinical predictors of suicidal acts after major depression in bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar. Disord.* 8:586-95
26. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, Wisniewski SR, Allen MH, Miklowitz DJ, Oquendo MA, Frank E, Perlis RH, Martinez JM, Fagiolini A, Otto MW, Chessick CA, Zboyan HA, Miyahara S, Sachs G, Thase ME. 2006. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar. Disord.* 8:566-75

27. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PEJ, McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, Kupka R, Walden J, Grunze H, Perez S, Luckenbaugh DA, Post RM. 2003. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 64:506-15
28. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PEJ, McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, Kupka R, Walden J, Grunze H, Perez S, Luckenbaugh DA, Post RM. 2003. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 64:506-15
29. Baethge C, Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. 2009. Coffee and cigarette use: association with suicidal acts in 352 Sardinian bipolar disorder patients. *Bipolar. Disord.* 11:494-503
30. Oquendo MA, Carballo JJ, Rajouria N, Currier D, Tin A, Merville J, Galfalvy HC, Sher L, Grunebaum MF, Burke AK, Mann JJ. 2009. Are high-lethality suicide attempters with bipolar disorder a distinct phenotype? *Arch. Suicide Res.* 13:247-56
31. Zalsman G, Braun M, Arendt M, Grunebaum MF, Sher L, Burke AK, Brent DA, Chaudhury SR, Mann JJ, Oquendo MA. 2006. A comparison

of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. *Bipolar. Disord.* 8:558-65

32. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am. J. Psychiatry* 162:1805-19
33. Muller-Oerlinghausen B, Felber W, Berghofer A, Lauterbach E, Ahrens B. 2005. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Arch. Suicide Res.* 9:307-19
34. Bocchetta A, Ardaù R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, Del Zompo M. 1998. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J. Clin. Psychopharmacol.* 18:384-9
35. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. 2006. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar. Disord.* 8:625-39
36. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. 2001. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34:132-6

37. Brent DA, Mann JJ. 2005. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 133C:13-24
38. McGuffin P, Perroud N, Uher R, Butler A, Aitchison KJ, Craig I, Lewis C, Farmer A. 2010. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur. Psychiatry* 25:275-7
39. Galfalvy H, Huang YY, Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. 2009. Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *J. Affect. Disord.* 115:331-8
40. Lopez DL, Brezo J, Rouleau G, Lesage A, Dumont M, Alda M, Benkelfat C, Turecki G. 2007. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on suicide risk in major depression. *Biol. Psychiatry* 62:72-80
41. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. 2009. Suicide neurobiology. *Prog. Neurobiol.* 89:315-33
42. Li D, Duan Y, He L. 2006. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 340:1006-15

43. Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J, Pompili M, Akiskal HS, Bagdy G, Rihmer Z. 2011. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J. Psychopharmacol.* 25:857-66
44. Sequeira A, Gwadry FG, Ffrench-Mullen JM, Canetti L, Gingras Y, Casero RA, Jr., Rouleau G, Benkelfat C, Turecki G. 2006. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63:35-48
45. Sequeira A, Klempan T, Canetti L, ffrench-Mullen J, Benkelfat C, Rouleau GA, Turecki G. 2007. Patterns of gene expression in the limbic system of suicides with and without major depression. *Mol. Psychiatry* 12:640-55
46. Fiori LM, Mechawar N, Turecki G. 2009. Identification and characterization of spermidine/spermine N1-acetyltransferase promoter variants in suicide completers. *Biol. Psychiatry* 66:460-7
47. Klempan TA, Rujescu D, Merette C, Himmelman C, Sequeira A, Canetti L, Fiori LM, Schneider B, Bureau A, Turecki G. 2009. Profiling brain expression of the spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1) gene in suicide. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 150B:934-43

48. Klempan TA, Sequeira A, Canetti L, Lalovic A, Ernst C, French-Mullen J, Turecki G. 2009. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol. Psychiatry* 14:175-89
49. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, Ernst N, Quirion R, Gratton A, Szyf M, Turecki G. 2009. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch. Gen. Psychiatry* 66:22-32
50. Sequeira A, Turecki G. 2006. Genome wide gene expression studies in mood disorders. *OMICS*. 10:444-54
51. Brent DA, Perper JA, Moritz G, Liotus L, Schweers J, Balach L, Roth C. 1994. Familial risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *Acta Psychiatr. Scand.* 89:52-8
52. Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. 1996. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 53:1145-52



53. Johnson BA, Brent DA, Bridge J, Connolly J. 1998. The familial aggregation of adolescent suicide attempts. *Acta Psychiatr. Scand.* 97:18-24
54. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. 1991. Suicide in twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 48:29-32
55. Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. 1995. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am. J. Psychiatry* 152:1075-6
56. Roy A, Segal NL. 2001. Suicidal behavior in twins: a replication. *J. Affect. Disord.* 66:71-4
57. McGuffin P, Marusic A, Farmer A. 2001. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis* 22:61-5
58. Tidemalm D, Runeson B, Waern M, Frisell T, Carlstrom E, Lichtenstein P, Langstrom N. 2011. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol. Med.* 1-8
59. Schulsinger F, Jety S, Rosenthal D, Wender P. 1979. A family study of suicide. In *Origins, Prevention and Treatment of Affective Disorders.*, ed. M Schou, E Stromgren, pp. 277-287. New York: Academic Press

60. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. 1986. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:923-9
61. von Borczyskowski A, Lindblad F, Vinnerljung B, Reintjes R, Hjern A. 2011. Familial factors and suicide: an adoption study in a Swedish National Cohort. *Psychol. Med.* 41:749-58
62. Brent D. 2010. What family studies teach us about suicidal behavior: implications for research, treatment, and prevention. *Eur. Psychiatry* 25:260-3
63. Egeland JA, Sussex JN. 1985. Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA* 254:915-8
64. Rihmer Z. 2007. Suicide risk in mood disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 20:17-22
65. Pompili M, Ruberto A, Girardi P, Tatarelli R. 2004. Suicidality in DSM IV cluster B personality disorders. An overview. *Ann. Ist. Super. Sanita* 40:475-83

66. Carlborg A, Winnerback K, Jonsson EG, Jokinen J, Nordstrom P. 2010. Suicide in schizophrenia. *Expert. Rev. Neurother.* 10:1153-64
67. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. 2004. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC. Psychiatry* 4:37
68. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* 156:181-9
69. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, Sher L, Baca-Garcia E, Sullivan GM, Grunebaum MF, Parsey RV, Mann JJ, Oquendo MA. 2008. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J. Affect. Disord.* 109:57-63
70. Cavazzoni P, Grof P, Duffy A, Grof E, Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Ahrens B, Zvolsky P, Robertson C, Davis A, Hajek T, Alda M. 2007. Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar-spectrum disorders. *Bipolar. Disord.* 9:377-85

71. Mann JJ, Bortinger J, Oquendo MA, Currier D, Li S, Brent DA. 2005. Family history of suicidal behavior and mood disorders in probands with mood disorders. *Am. J. Psychiatry* 162:1672-9
72. Bocchetta A, Fadda D, Satta G, Del Zompo M, Gessa GL, Cocco P. 2007. Long-term lithium treatment and survival from external causes including suicide. *J. Clin. Psychopharmacol.* 27:544-6
73. Berghofer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, Glenn T, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, Rybakowski J, Suwalska A, Pfennig A. 2008. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J. Clin. Psychiatry* 69:1860-8
74. Endicott J, Spitzer RL. 1978. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 35:837-44
75. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, Macdougall M, O'Donovan C, Alda M. 2002. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J. Clin. Psychiatry* 63:942-7
76. Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, O'Donovan C, Teehan A, Alda M. 2007. Prophylactic treatment

response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study.

*J. Affect. Disord.* 104:185-90

77. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. 1988. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 145:844-8
78. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. 1977. The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 34:1229-35
79. Breslow N. 1974. Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* 30:89-99
80. Simpson SG, Jamison KR. 1999. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 2:53-6
81. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Saxena S, Maulik PK, Saraceno B. 2003. Trends in mortality from suicide, 1965-99. *Acta Psychiatr. Scand.* 108:341-9
82. Masocco M, Pompili M, Vichi M, Vanacore N, Lester D, Tatarelli R. 2008. Suicide and marital status in Italy. *Psychiatr. Q.* 79:275-85

83. Arcos-Burgos M, Muenke M. 2002. Genetics of population isolates. *Clin. Genet.* 61:233-47
84. Pala M, Achilli A, Olivieri A, Kashani BH, Perego UA, Sanna D, Metspalu E, Tambets K, Tamm E, Accetturo M, Carossa V, Lancioni H, Panara F, Zimmermann B, Huber G, Al Zahery N, Brisighelli F, Woodward SR, Francalacci P, Parson W, Salas A, Behar DM, Villems R, Semino O, Bandelt HJ, Torroni A. 2009. Mitochondrial haplogroup U5b3: a distant echo of the epipaleolithic in Italy and the legacy of the early Sardinians. *Am. J. Hum. Genet.* 84:814-21
85. Del Zompo M, Severino G, Ardu R, Chillotti C, Piccardi M, Dib C, Muzard G, Soubigou S, Derock M, Fournel R, Vaubien Y, Roche S, Bowen-Squires L, Genin E, Cousin E, Deleuze JF, Biguet NF, Mallet J, Meloni R. 2010. Genome-scan for bipolar disorder with sib-pair families in the Sardinian population: a new susceptibility locus on chromosome 1p22-p21? *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 153B:1200-8
86. Volavka J. 1999. The neurobiology of violence: an update. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11:307-14
87. Lauterbach E, Felber W, Muller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, Meyer T, Kilb B, Lewitzka U, Hawellek B, Quante A, Richter K, Broocks

- A, Hohagen F. 2008. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 118:469-79
88. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. 2001. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34:132-6
89. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. 2005. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar. Disord.* 7:111-8
90. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F. 2001. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 58:510-2
91. Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. 1988. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J. Affect. Disord.* 15:255-68
92. Guze SB, Robins E. 1970. Suicide and primary affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 117:437-8

93. Ahrens B, Berghofer A, Wolf T, Muller-Oerlinghausen B. 1995. Suicide attempts, age and duration of illness in recurrent affective disorders. *J. Affect. Disord.* 36:43-9
  
94. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. 2002. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J. Affect. Disord.* 68:167-81