UNIVERSITAT DE BARCELONA

Variables associades al suïcidi consumat en el trastorn bipolar després d'una primera hospitalització

Laura Plans Pujol

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

VARIABLES ASSOCIADES AL SUÏCIDI CONSUMAT EN EL TRASTORN BIPOLAR DESPRÉS D'UNA PRIMERA HOSPITALITZACIÓ

Memòria de tesi doctoral presentada per:

Laura Plans Pujol

Per a l'obtenció del grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Prof Eduard Vieta i Pascual

Catedràtic de Psiquiatria de la Universitat de Barcelona

Dr Antonio Benabarre i Hernandez

Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat de Barcelona

Programa de "Doctorat de Medicina i Recerca Translacional"

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Abril 2022

En Professor Eduard Vieta i Pascual i en Dr Antonio Benabarre i Hernández, com a Tutor i Directors de la tesis, titulada “Variables associades al suïcidi consumat en el trastorn bipolar després d’una primera hospitalització”, presentada per Laura Plans Pujol, declaren que ha sigut supervisada i ha complert els criteris necessaris per ser defensada per a obtenir el grau de Doctor.

Al meu pare

AGRAÏMENTS

M'agradaria expressar el meu més sincer agraïment al Tutor i Directors d'aquesta tesis doctoral, en Professor Eduard Vieta i en Dr. Antoni Benabarre, així com, en Dr. Evaristo Nieto, per tota la dedicació i recolzament que m'han concedit en aquest treball, per confiar en mi i donar-me l'oportunitat d'endinsar-me en aquest món, per tot l'aprenentatge que he rebut, per mostrar-me sempre el camí correcte, per plantejar-me reptes, pel respecte a les meves suggerències e idees i per la direcció i el rigor que m'han facilitat en les mateixes.

A la Dra. Carme Barrot, a la Dra. Bàrbara Arias, a la Dra. Marina Mitjans, al Dr. Sergi Papiol i al Professor Thomas Schulze, per l'oferiment de col·laborador per tal que pogués dur a terme la meva tesi.

Al Dr. José Sánchez, per la seva disponibilitat i ajuda sempre que ha sigut necessari i per fer-ho fàcil.

A tots els companys i companyes de la Fundació Althaia de Manresa i en especial a tota la Divisió de Salut Mental, pel seu recolzament, col·laboració i formació al llarg de tots els anys. En especial, a les meves companyes del SESM-DI, per ser-hi sempre, perquè treballar al seu costat és un privilegi.

A tots els pacients que col·laboren de forma altruista en la recerca, ja que sense ells res del que fem seria possible.

A la meva família, per donar-me educació i amor, per ensenyar-me els valors de la vida, per respectar les meves decisions, per oferir-me protecció i recolzament incondicional quan més ho he necessitat. I tot a canvi de res.

A la Flor, a la Mel, al Plumi, a la Bella i al Neutro, per mostrar-me que hi ha llum quan més fosc ho he vist.

A totes les persones que han estat al meu costat.

ÍNDEX

AGRAÏMENTS V

GLOSSARI DE TERMES 1

ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI 3

RESUM DE LA TESI 5

1. INTRODUCCIÓ 9

1.1 TRASTORN BIPOLAR 10

1.1.1 BREU REPÀS HISTÒRIC DEL CONCEPTE DE TRASTORN BIPOLAR 10

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA 12

1.1.2.1 Prevalença 12

1.1.2.2 Sexe 13

1.1.2.3 Edat d'inici 13

1.1.3 ETIOLOGIA 15

1.1.3.1 Factors neurobiològics 15

1.1.3.1.1 Factors neurohistològics *15*

1.1.3.1.2 Factors neuroestructurals *16*

1.1.3.1.3 Factors neuroendocrins *26*

1.1.3.1.4 Factors neurobioquímics 28

1.1.3.2 Factors genètics 30

1.1.3.3 Factors psicològics 32

1.1.3.4 Factors psicosocials 35

1.1.3.5 Altres factors implicats 38

1.1.4 SIMPTOMATOLOGIA 39

1.1.4.1 Episodi maníac 39

1.1.4.2 Episodi hipomaníac 41

1.1.4.3 Episodi depressiu 41

1.1.4.4 Característiques mixtes 42

1.1.5 DIAGNÒSTIC 43

1.1.6 CLASSIFICACIÓ 44

1.1.6.1 Trastorn Bipolar tipus I 44

1.1.6.2 Trastorn Bipolar tipus II 45

1.1.6.3 Trastorn Ciclotímic 45

1.1.6.4 Altres Trastorns Bipolars específics i condicions relacionades 45

1.1.6.5 Trastorn Bipolar no especificat i trastorns relacionats 46

1.1.7 EVOLUCIÓ I PRONÒSTIC 46

1.2 SUÏCIDI CONSUMAT EN EL TRASTORN BIPOLAR 47

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA 48

1.2.2 FACTORS ASSOCIATS AL RISC DE SUÏCIDI EN EL TRASTORN BIPOLAR 49

1.2.2.1 Factors genètics 49

1.2.2.2 Factors sociodemogràfics 54

1.2.2.3 Factors clínics 55

1.2.2.4 Altres factors 57

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS 59

2.1 HIPÒTESIS 60

2.2 OBJECTIUS 60

2.2.1 OBJECTIU PRINCIPAL 60

2.2.1 OBJECTIUS SECUNDARIS 60

3. MATERIAL I MÈTODES 61

3.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA 62

3.2 ESTUDI I 63

3.3 ESTUDI II 65

4. RESULTATS 66

4.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA 67

4.2 ESTUDI I 68

4.3 ESTUDI II 59

5. ESTUDIS PUBLICATS 63

5.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA 64

5.2 ESTUDI I 76

5.3 ESTUDI II 81

6. DISCUSSIÓ 87

6.1 DISCUSSIÓ GENERAL 88

6.2 LIMITACIONS 96

6.3 LÍNIES FUTURES 97

7. CONCLUSIONS 98

8. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES 100

GLOSSARI DE TERMES

ACP1: *Acid Phosphatase 1*

ADN: *Àcid Desoxirribonucleic*

ALFF: *Amplitude of Low-Frequency Fluctuations*

ATP1A3: *ATPase alpha 3 subunit*

BDNF: Factor Neurotròfic Derivat del Cervell

CAD: *Cortex of dihydroorotase*

CCA: Còrtex Cingulat Anterior

CCAV: Còrtex Cingulat Anterior Ventral

CHI3L1: *Chitinase 3-like protein 1*

CIE-10: Desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (Clasificación Internacional de Enfermedades)

COF: Còrtex Orbito-Frontal

COMT: Catecol-O-Metiltransferasa

CPF: Còrtex Prefrontal

CREB1: *Cyclic adenosine monophosphate Response Element-Binding protein-1*

DSM-IV-TR: Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorn Mentals; quarta edició revisada

DSM-5: Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorn Mentals; cinquena edició

EE: Emoció Expressiva

EMX2: *Empty Spiracles Homolog 2*

GABA: Àcid Gamma-AminoButíric

GABRAS: *Gamma-Amino-Butyric acid A receptor, alpha 5*

GDNF: *Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor*

GWAS: *Genome Wide Association Study*

HAPPI: Inventari d'Actituds d'Hipomania i Prediccions Positives

HHA: eix Hipotalàmic – Hipofisiari – Adrenal

HHG: Eix Hipotalàmic- Hipofisiari- Gonadal

HHT: eix Hipotalàmic – Hipofisiari – Tiroïdal

5-HT: 5-Hidroxi-Triptamina

LDLR: *Low-Density Lipoprotein Receptor*

MAPK1: *Mitogen-Activated Protein Kinase 1*

MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol

mRNA: Àcid RiboNucleic missatger

NAA: N-Acetil-L-Aspartat

NAV2: *Neuron Navigator 2*

NoSC: No suïcidi consumat

NRXN1: Neurexina 1

PCR: Proteïna C Reactiva

PLSCR4: *Phospholipid Scramblase 4*

rTMS: repetitive Transcranial Magnètic Stimulation

RNA: Àcid RiboNucleic

SC: Suïcidi consumat

SMRI: Institut de Recerca Mèdica de Stanley

STCH: *Stress 70 protein Chaperone*

TB: Trastorn Bipolar

TIMP: *Tissue Inhibitor of MetalloProteinases*

TIMP1: *Metallopeptidase Inhibitor 1*

TM4SF1: *Transmembrane 4L six family member 1*

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TPH2: *Tryptophan Hydroxilase 2*

TRH: Hormona alliberadora de tirotropina

TRIM23: *Tripartite Motif-Containing 23*

TSH: Tirotropina

vmPFC: Còrtex Prefrontral VentroMedial

ZHX2: *Zinc fingers and homeoboxes*

ZIC1: *Zic family member 1*

ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

TESI EN FORMAT DE COMPENDI D'ARTICLES

La tesi consta d'una revisió bibliogràfica inicial i de dos articles:

Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TH, Papiol S, Mitjans M, Vieta E, Benabarre A. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. J Affect Disord. 2019; 242

Factor d'impacte: 3.892

Quartil: Q1

Àrea de coneixement: PSYCHIATRY

Article I:

Plans L, Nieto E, Benabarre A, Vieta E. Completed suicide in bipolar disorder patients: A cohort study after first hospitalization. J Affect Disord. 2019;257.

Factor d'impacte: 3.892

Quartil: Q1

Àrea de coneixement: PSYCHIATRY

Article II:

Nieto E, **Plans L**, Benabarre A, Palau A, Sanchez J, Vieta E. Fatal Suicidal Behaviour in Bipolar II patients after their first hospitalization. Psiquiatria y Salud Mental. 2022; *InPress.*

Factor d'impacte: 3.318

Quartil: Q2

Àrea de coneixement: PSYCHIATRY

RESUM DE LA TESI

Títol

VARIABLES ASSOCIADES AL SUÏCIDI CONSUMAT EN EL TRASTORN BIPOLAR DESPRÉS D'UNA PRIMERA HOSPITALITZACIÓ

Introducció

El suïcidi és un acte voluntari que causa la mort d'un mateix. D'acord amb l'Organització Mundial de la Salut, el suïcidi és un greu problema de salut pública que implica, a nivell mundial, al voltant de 700 mil morts per any (*World Health Organitzation. WHO mortality database*) (1).

El suïcidi consumat generalment es considera com l'extrem final d'un contínuum que també inclou temptatives de suïcidi e ideació suïcida (2). Cada suïcidi és una tragèdia que no sols afecta a l'entorn familiar, sinó que també té repercussions socioeconòmiques a nivell comunitari. Encara que es pot produir a qualsevol edat, en 2016 va ser la segona causa principal de defunció en el grup d'edat de 15 a 29 anys a tot el món i, actualment n'és la quarta causa en aquesta franja d'edat.

Generalment el suïcidi no té una única causa, però més d'un 90% de les persones que moren per suïcidi compleixen criteris per a un trastorn psiquiàtric, sent els més freqüents els trastorns afectius, els trastorns per ús de substàncies o els trastorns de personalitat. La majoria d'autòpsies psicològiques indiquen que gran part dels pacients patien algun trastorn mental en el moment de la mort, dels quals la meitat o dos terços de tots els suïcidis són conduïts per persones que tenen trastorns afectius.

El trastorn afectiu bipolar està associat a un elevat risc de suïcidi. Estudis de mortalitat indiquen que entre tots els diagnòstics psiquiàtrics, el trastorn bipolar està associat al major risc de suïcidi.

En la literatura, hi ha una àmplia aportació de temptatives autolítiques però és escassa en suïcidi consumat en trastorn afectiu bipolar (tipus I o II). És per això que conjuntament amb el meu interès personal cap a la prevenció del suïcidi consumat, em va conduir de la mà de grans professionals a investigar possibles variables de gran repercussió clínica i de gran utilitat per a la pràctica diària.

La idea inicial del projecte de tesi va ser identificar variables genètiques associades al suïcidi consumat, però a causa de la situació pandèmica viscuda per la COVID-19 i el canvi d'activitat forçosa dels laboratoris de genètica, ens vam veure amb l'obligació de re-enfocar el projecte cap a la detecció de variables clíniques associades al suïcidi en població amb el diagnòstic de trastorn afectiu bipolar.

Hipòtesi:

- El risc de mort per suïcidi en persones amb trastorn bipolar, és més elevat que en la població general.
- La taxa de suïcidi consumat difereix entre el trastorn afectiu bipolar tipus I i el tipus II
- Certes variables (sociodemogràfiques, clíniques i/o biològiques) estan associades a un major risc de suïcidi consumat en les persones amb trastorn bipolar.
- Els episodis afectius més severs i/o amb risc de conducta autolítica requereixen d'hospitalització a una unitat d'aguts de salut mental.

Objectiu

L'objectiu principal de la present tesi és identificar nous predictors a partir de variables clíniques ja conegudes que siguin útils en la detecció precoç de pacients amb diagnòstic de trastorn afectiu bipolar i amb un elevat risc de morir per suïcidi.

Mètodes

Inicialment es va realitzar una revisió bibliogràfica sobre l'associació entre el suïcidi consumat i el trastorn afectiu bipolar per a tenir present el punt de partida en els següents estudis de camp (3).

Els estudis que componen aquesta tesi doctoral es van centrar en estudiar diverses variables clíniques en una cohort de pacients amb trastorn afectiu bipolar que van morir per suïcidi després d'una primera hospitalització (Estudi I) (4), considerant-se que quan es requereix hospitalització és un indicatiu de major severitat i/o d'un elevat risc suïcida. Seguint la mateixa línia, es va estudiar una cohort de pacients amb diagnòstic de trastorn afectiu bipolar tipus II que van morir per suïcidi després d'una primera hospitalització (Estudi II) (5) amb la finalitat de detectar possibles variables clíniques influents en el suïcidi consumat en aquest grup de pacients.

Resultats:

Del total de pacients reclutats (313 pacients amb diagnòstic de trastorn afectiu bipolar), 14 (4.5%), van consumar el suïcidi.

La majoria dels pacients, ho van fer durant un episodi depressiu sense simptomatologia psicòtica i mitjançant un acte violent. El tractament psicofarmacològic prescrit amb major freqüència previ al suïcidi van ser els antipsicòtics.

En la mostra del primer estudi, en el que s'hi van incloure pacients amb Trastorn Bipolar tipus I i tipus II, es va detectar que certes variables, tals com; el diagnòstic de trastorn afectiu bipolar tipus II, el tractament basal amb antidepressiu o lamotrigina, els antecedents familiars de suïcidi consumat i la realització d'una temptativa autolítica violenta prèvia a la primera hospitalització, estaven significativament associades a un elevat risc de suïcidi consumat.

En l'estudi de la cohort de pacients amb trastorn bipolar tipus II, dels 59 reclutats, 6 van morir per suïcidi. També es va detectar que la realització d'una temptativa autolítica violenta prèvia estava significativament associada amb el suïcidi consumat posterior.

Conclusions:

Un major coneixement del suïcidi i dels riscos del mateix pot ajudar als clínics a detectar adequadament i així, prevenir els actes suïcides en pacients amb trastorn bipolar. De la mateixa manera, identificant aquests factors (socials i biològics) associats al suïcidi es pot encaminar la detecció de predictors amb valor clínic.

Infaustament encara existeix cert estigma entorn als trastorns de salut mental i al suïcidi, la qual cosa dissuadeix buscar ajuda a moltes persones que pensen en el suïcidi o han realitzat algun gest autolític, i no reben el suport que necessiten. Per això és de summa importància augmentar la sensibilitat en la comunitat i promoure que les prioritats sanitàries avancin cap a la prevenció del suïcidi.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 TRASTORN BIPOLAR

1.1.1 Breu repàs històric del concepte de trastorn bipolar

Des dels inicis del coneixement mèdic s'ha utilitzat el concepte de mania, però no es descrivia com una entitat nosològica, sinó que era emprat per a descriure un estat d'alteració conductual.

L'escola mèdica hel·lènica, registrava la malaltia mental com "dos extrems de bogeria"; la melancolia manifestada per un excés de bilis negra (un dels quatre humors que componien l'organisme juntament amb la bilis groga, la sang i la flegma) i la mania a causa d'un excés de sang o bilis groga.

Tot i que diversos autors, suggereixen que Aristòtil ja havia esmentat aquest trastorn (6), no va ser fins al segle I que Aretaeus de Capadòcia va apuntar que els dos extrems de la bogeria pertanyien a una mateixa malaltia. Per a ell, la melancolia era l'avantsala de la mania (7).

A l'època moderna, Andrés Piquer-Arrufat, metge de la cort entre 1751 i 1759, va descriure i va tractar d'entendre el trastorn mental de Ferran VI, el qual, igual que el seu pare Felip V, presentava episodis d'eufòria amb disminució de la necessitat de dormir i atacs de violència i, altres episodis de clara tristesa o melancolia. A més, va realitzar diversos intents de suïcidi durant l'evolució i presentava variacions circadiàries i estacionals (8). És per això que es considera l'autor d'una de les primeres descripcions modernes del trastorn bipolar, en el qual en el seu tractat mèdic (inèdit fins a 1851) escrivia que la melancolia i la mania, encara que es tractaven separadament en molts llibres, eren la mateixa malaltia.

En el segle XIX, Falret i Baillarger, de manera independent però pràcticament al mateix temps, van realitzar la primera descripció dels episodis maníacs i dels episodis depressius consecutius en un mateix pacient. Jean Pierre Falret va aplicar el terme "*folie circulaire*" o "bogeria circular" a la successió d'estats maníacs i

melancòlics amb intervals lúcids, la qual es diferenciava clarament de la depressió aïllada. Mentre que François Baillarger va emprar la "*folie à double formi*" o "bogeria de doble forma" a la successió de dos períodes; un excitant i un altre melancòlic.

El concepte modern del trastorn bipolar, es situa a principis del segle XX, quan Emil Kraepelin (9) va classificar els trastorns mentals, separant la psicosi maníac – depressiva de la psicosi deteriorant o la demència precoç i va utilitzar el concepte bogeria maníaca – depressiva, la qual es definia pel seu caràcter episòdic i la història familiar del trastorn. Kraepelin va englobar dins d'un mateix grup les formes unipolars i les bipolars.

En 1957, Leonhard (10) va diferenciar dins dels trastorns afectius les formes unipolars i les bipolars, la qual cosa va comportar una important evolució clínica i experimental en aquests trastorns.

En 1966, Angst i Perris, van aportar diferències significatives entre tots dos grups i van substituir el terme bogeria pel de trastorn.

En els anys 70 (11) , es va realitzar una major distinció entre el trastorn bipolar tipus I (caracteritzat per episodis maníacs) del trastorn bipolar tipus II (caracteritzat per la hipomania i els episodis depressius recurrents).

El *continnum* dels símptomes observats en el trastorn bipolar, va conduir al naixement del terme d'espectre bipolar, en el qual diversos autors han elaborat diferents subtipus de trastorn bipolar (12–16).

1.1.2 Epidemiologia

1.1.2.1 Prevalença

El trastorn afectiu bipolar és una alteració de la salut mental crònica, greu i altament incapacitant amb deterioració del funcionament interpersonal, social i laboral. A part de reduir significativament el funcionament psicosocial, també està associat a una pèrdua d'aproximadament 10 – 20 d'anys de vida (17).

Tot i que la prevalença és menor que la de la depressió unipolar (18), el Trastorn Bipolar (TB) s'associa a un major deteriorament funcional i a una qualitat de vida més compromesa, generant una major càrrega socioeconòmica (19). La prevalença total al llarg de la vida del TB és d'aproximadament 2'4% (17,20).

Es considera que afecta més d'1% de la població global, però és difícil estimar la incidència exacta del TB, sobretot perquè el trastorn es fa evident després d'un llarg període de temps ja que en la majoria dels casos s'inicia amb un episodi depressiu i si el clínic no té en consideració els indicadors de depressió bipolar, no es realitzarà un correcte diagnòstic precoç de TB (21–23). Aquesta dilació en el correcte diagnòstic és bastant crítica ja que el suïcidi en aquests pacients és molt freqüent. Vieta (24) destaca que la intervenció primerenca és un paradigma que si s'aplica adequadament pot ajudar a canviar el curs de la malaltia, evitar danys potencialment irreversibles i prevenir significativament moltes de les complicacions clíniques i socials associades al trastorn bipolar.

Després d'un episodi depressiu poden transcórrer fins a 5 anys abans que ocorri el primer episodi d'elevació de l'estat d'ànim (25,26), sent freqüent l'aparició d'una hipomania, la qual representa una aparent menor deterioració funcional i molts pacients no la consideren com un estat anormal. El grup holandès de Regeer (27) va revelar que únicament el 22% dels pacients reconeixia els seus episodis de hipomania mentre que el 82% reconeixia els seus episodis depressius.

En un estudi epidemiològic a nivell mundial basat en la Iniciativa d'Enquesta sobre la Salut Mental proposada per l'Organització Mundial de la Salut (28) es van detectar taxes de prevalença de l'espectre bipolar al llarg de la vida d'aproximadament un 2'4%, sent un 0'6% per al TB tipus I i del 0'4% per al TB tipus II i, del 1'4% per a altres formes subclíniques del TB, mentre que la taxa de prevalença anual era del 1'5% per a l'espectre bipolar.

La subestimació en els sistemes de classificació de l'alta prevalença dels trastorns de l'estat d'ànim en la població general, ha motivat al DSM 5 (29) a adoptar una perspectiva dimensional.

La literatura ens mostra variacions en la prevalença e incidència del trastorn degut als canvis dels criteris diagnòstics al llarg del temps i de la zona geogràfica d'on és extreta la mostra.

1.1.2.2 Sexe

No existeix diferència de sexes en relació a la incidència del TB tipus I, encara que la presentació i el curs difereixen entre homes i dones. El debut del TB tendeix a ocórrer més tard en les dones que en els homes i les dones tenen amb major freqüència un patró estacional d'alteració de l'estat d'ànim així com experimenten més episodis depressius i simptomatologia mixta (30,31). En canvi, el TB tipus II és més comú en el sexe femení, arribant a ser dues vegades més freqüent (30,32,33).

1.1.2.3 Edat d'inici

Una de les troballes més replicades en els estudis de persones amb trastorn afectiu bipolar és la primerenca edat d'inici; més d'un 70% manifesten característiques clíniques abans dels 25 anys d'edat (34,35).

Es manifesta usualment en l'adolescència tardana o en l'adultesa primerenca (36–41), encara que segurament els primers símptomes apareixen abans d'aquesta

edat, arribant a convertir-se en una de les principals causes de discapacitat entre la població jove (20,28,42).

Una de les raons del resultat desfavorable de TB sovint és el retard en el diagnòstic. La latència entre l'aparició dels primers símptomes i el diagnòstic correcte pot ser de fins a deu anys (21,43), el que comporta un retard en l'inici del tractament adequat (44–46) i, conseqüentment una major morbiditat posterior (47,48) i una menor resposta al tractament amb estabilitzadors de l'estat d'ànim (49).

S'ha observat que els pacients que han presentat els primers símptomes del TB durant la infantesa o l'adolescència primerenca, han esperat més temps per al correcte diagnòstic (50). Una de les possibles explicacions d'aquest fet podria ser degut a que el TB d'inici precoç es caracteritza principalment per símptomes depressius, mentre que el TB d'inici tardà comença predominantment amb episodis maníacs (51).

En l'estudi de Merikangas (52), es va detectar que la meitat dels pacients solien presentar el primer episodi abans dels 25 anys d'edat i es va observar una relació directament proporcional entre l'edat mitjana d'inici i la gravetat del subtipus de TB; sent de 18'4 anys per al tipus I, 20 anys per al tipus II i 21'9 anys per a les formes subclíniques de l'espectre bipolar.

La publicació de Dell'Osso (53), va tenir com a objectiu seleccionar i analitzar estudis amb mostres grans que comparessin l'edat d'inici entre pacients amb TB tipus I i tipus II. Dels disset estudis que van complir criteris d'inclusió, només vuit (realitzats majoritàriament a Europa) van detectar diferències estadísticament significatives entre tots dos subtipus; sent sis els que van mostrar una edat d'inici més primerenca en el TB tipus I i dos estudis en el TB tipus II. És per això que es va postular que l'edat d'inici *per se*, no semblava diferenciar de manera confiable el TB tipus I del tipus II i s'hauria d'investigar en el context d'altres característiques clíniques per a avaluar la seva influència general sobre el curs del TB.

1.1.3 Etiologia

Tal com demostra l'evidència científica, el trastorn bipolar (TB) és una malaltia multifactorial, composta pel sumatori de factors biològics, psicològics i socials d'una persona per a manifestar-se.

1.1.3.1 Factors neurobiològics

Els factors neurobiològics són els que estan relacionats directament amb la etiopatogenia de la malaltia. Cal tenir en compte que aquests factors no només estan presents en els episodis aguts sinó que també, estan presents en els períodes de recuperació, detectant-se canvis a nivell longitudinal conforme el trastorn evoluciona (54,55).

Les persones amb TB poden patir canvis neurobiològics progressius en funció de la durada i el nombre d'episodis del trastorn. Aquesta progressió neurobiològica és deguda a canvis neurohistològics, neuroestructurals, neuroendocrins i neurobioquímics (56).

L'evidència disponible suggereix que un inici precoç del tractament amb liti, per exemple després d'un primer episodi maníac, pot en alguns casos canviar la progressió neurobiològica del TB (57,58).

1.1.3.1.1 Factors neurohistològics

Varis estudis han descrit la relació entre la patogènesis del TB i l'alteració de les cèl·lules glials en diverses regions cerebrals (59–65). S'ha objectivat una major reducció de les cèl·lules glials en els pacients amb TB no tractats, en comparació als que feien el tractament correctament (66,67). De fet, un estudi va trobar evidència de que el tractament amb carbonat de liti o valproat ajuda a mitigar certa pèrdua glial (67).

En comparació a la bibliografia reportada sobre l'afectació glial en el TB, hi ha menys literatura sobre la patologia neuronal primària. En l'estudi de Rajkowska (68) , es va detectar una disminució de la densitat neuronal en la regió dorsolateral del còrtex prefrontal en comparació al grup control. Altres estudis (69,70), han detectat una reducció de la densitat neuronal en l'hipocamp i una disminució important en la mida neuronal del còrtex cingulat anterior en els pacients amb TB en comparació als controls. D'altra banda, s'ha descrit que pacients amb TB sembla que tenen un major número de neurones noradrenèrgiques en el locus coeruleus i dèficits estructurals subtils en les neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal (71).

Estudis *postmortem,* han revelat una disminució de la mida neuronal i de la densitat glial en el còrtex orbitofrontal (72,73), un menor nombre de cèl·lules glials i un descens de la densitat de neurones no piramidals en el còrtex prefrontal medial (63,74).

La marcada pèrdua parenquimatosa cerebral en una fracció significativa de pacients i la falta de necrosis en els estudis *postmortem*, suggereixen la existència d'un procés apoptòtic. L'evidencia emergent proposa que els estabilitzadors de l'estat d'ànim, com el liti, tenen accions anti-apoptòtiques (75).

1.1.3.1.2 Factors neuroestructurals

Malgrat els múltiples desafiaments (la heterogeneïtat clínica del TB, la variabilitat dels estats d'ànim, els règims de medicació dels subjectes, les diferents metodologies d'imatge, etc.) que s'enfronta la recerca en neuroimatge del trastorn bipolar (76–78), s'ha proporcionat una visió convergent en que existeixen canvis en l'estructura cerebral (56,79).

Estudis mitjançant ressonància magnètica cerebral, han demostrat alteracions en el gruix i en la superfície cortical, així com també en el volum total de la matèria gris (79–81). L'heterogeneïtat dels estudis sobre el gruix cortical, ha fet que les troballes en pacients amb TB hagin estat contradictòries, ja que alguns estudis han reportat una disminució del mateix en vàries regions corticals (82–85), altres

autors no han trobat diferències significatives (86,87) i altres, han descrit un augment del gruix (88–91). El gruix cortical s'ha vist influenciat per varis factors, tals com l'edat de debut del trastorn (92,93), el número (92) i la duració (94,95) dels episodis, el tractament amb liti (83,96–99), o bé, la severitat del trastorn (82,90,100).

Les alteracions en la mida dels ventricles és una troballa freqüent. Strakowski et al. (101), van comparar el volum dels ventricles cerebrals mitjançant imatges de Ressonància Magnètica entre controls sans *versus* pacients amb un primer episodi bipolar o pacients amb múltiples episodis, i van observar que els ventricles laterals eren significativament més grans en pacients amb múltiples episodis que en els pacients amb un primer episodi o en els controls sans. Particularment, l'augment de volum dels ventricles laterals estava directament correlacionat amb el número d'episodis maníacs que els pacients havien presentat.

En estudis de neuroimatge estructural (102–108), s'han descrit anormalitats en la substància blanca, com ara una disminució del volum a la regió frontal o en l'àrea sagital mitjana i altres anomalies en el cos callós (109–112). La pèrdua de la integritat de la substància blanca, tant a nivell cel·lular (com s'observa en les reduccions dels recomptes glials en estudis *postmortem*) com a nivell de connectivitat, contribueixen a les alteracions de la funcionalitat.

Varis estudis han detectat alteracions en els tractes de substància blanca que connecten el Còrtex Cingulat Anterior (CCA) amb els complexos amígdala – hipocamp, lòbul frontal – ínsula – hipocamp – lòbul occipital i, lòbul frontal – tàlem – *gyrus* cingulat, en els pacients amb TB en comparació als controls sans (108,113–115). En pacients amb TB, s'ha detectat una alteració en la connectivitat de la substància blanca entre el CCA dorsal / medial i el Còrtex Cingulat Posterior, així com també, entre el Còrtex Prefrontal dorsolateral i el Còrtex Prefrontal orbital (116). La pèrdua de connexions de substància blanca en la part emocional del cervell podria ser prèvia al debut de la simptomatologia manifestada del trastorn i progressar a mesura que es van manifestant els episodis recurrents (101,106,117–119).

Les localitzacions anatòmiques de les alteracions en la substància blanca concorden amb la clínica observada (impulsivitat, reactivitat afectiva i processament aberrant dels estímuls emocionals) (108,113–115).

Els canvis en la substància blanca semblen ser asimètrics i presents en els estadis més precoços del TB, molt probablement indicant una expressió anormal dels gens relacionats amb la mielina i els oligodendròcits (107,108,113–115,120).

S'han descrit anomalies en la substància blanca d'infants en risc i una integritat deteriorada de la substància blanca frontal en el primer episodi maníac en pacients amb TB (121). És per això, que els estudis sobre la substància blanca, en conjunt, suggereixen una alteració del desenvolupament que precedeix i probablement predisposa a la desregulació de l'estat d'ànim i a l'aparició de simptomatologia afectiva bipolar.

L'afectació de certes regions cerebrals serveixen com a possibles substrats per a entendre la neuro-anatomia funcional del trastorn bipolar:

A) <u>Còrtex prefrontal</u>:

Diversos estudis (63,84,95,102,103,122–137) han descrit una disminució del volum de l'escorça prefrontal.

La majoria d'estudis han descrit alteracions de l'activitat cortical prefrontal en les regions dorsolaterals, ventrolaterals i dorsomedials en els pacients amb simptomatologia depressiva bipolar en comparació als pacients eutímics o els controls sans (121,138–140).

La disminució del gruix del còrtex prefrontal dorsolateral s'ha vist associada a la duració del TB (94), mentre que la disminució de l'activitat d'aquesta regió prefrontal en estat de repòs s'ha relacionat amb la simptomatologia maníaca en comparació als controls sans (138,141).

S'ha descrit tant un augment com una disminució de l'activitat del còrtex ventrolateral en fases depressives (142,143), però sembla clarament disminuïda en la mania bipolar (121,138,144), motiu pel qual la disminució de l'activitat del CPF ventrolateral és una altra característica comuna en la mania bipolar que la diferencia de les fases depressives o eutímiques o bé, dels controls sans (138,144–146). Altres autors (147–150) també descriuen alteracions en el còrtex prefrontal ventrolateral, concretament en el *gyrus* inferior frontal. La desinhibició i les conductes socialment inapropiades, freqüents en la mania, es podrien atribuir a una alteració de la funció del còrtex ventrolateral (144). Les investigacions estructurals en pacients adolescents amb TB, han demostrat una reducció progressiva del volum d'aquesta formació, mentre que els estudis en adults mostren resultats equívocs (56,151,152).

En la mania i en comparació a controls sans, s'ha detectat una disminució de l'activitat en la regió rostral del CPF tant en estat de repòs com en resposta a un estímul emocional negatiu (141,145,153).

S'han observat vàries anomalies en la part ventral del còrtex prefrontal, tals com una disminució de l'activació en ambdues regions del còrtex prefrontal ventral (lateral i medial o orbitofrontal) (128,130–132,145,154,155).

El còrtex prefrontal ventromedial juga un paper clau en la integració emocional i en els processos cognitius. S'ha demostrat evidència de la disfunció d'aquesta regió en pacients amb TB (154,156–159), així com també de la disminució del volum i de la densitat de la substància gris (103,124,160,161). Estudis d'imatge han reportat canvis funcionals i estructurals en el còrtex prefrontal ventromedial (vmPFC), en adolescents i adults joves amb TB en comparació a controls sans (102,145,162). En la depressió bipolar, s'ha detectat tant un augment com una disminució de l'activació del vmPFC (140,149).

El còrtex prefrontal orbitofrontal participa en la avaluació dels estímuls emocionals i en la presa de decisions (163,164). S'ha demostrat que lesions focals en aquesta regió, provoquen labilitat emocional, estat d'ànim hipomaníac o maníac

(165) i dificultat en la presa de decisions (166), els quals són alguns dels símptomes nuclears del TB. Hi ha varis estudis que descriuen alteracions en l'estructura del còrtex orbitofrontal, tals com la disminució del volum i de la densitat de substància grisa (103,167–169). Estudis de neuroimatge funcional, han trobat una menor activació en tots els estats d'ànim (170,171).

El còrtex prefrontal es considera un còrtex d'associació terciari o multimodal, ja que està connectat a múltiples regions cerebrals. S'han detectat alteracions funcionals i estructurals en diferents components de circuits prefrontals en comparació a la població sana.

Tot i que el control específic de la funció emocional en humans, no està completament definit, dos circuits ventrals prefrontals semblen modular la conducta emocional i estar implicats en la patofisiologia del TB. Tots dos circuits estan organitzats de manera similar a la regió prefrontal ventral i estan connectats amb una regió estriatal específica (el globus pàl·lid i el tàlem), per a formar circuits que processen i modulen la informació de l'amígdala i d'altres àrees límbiques cerebrals (138,151,172–175).

Un dels circuits està format pel còrtex prefrontal ventrolateral, el còrtex cingulat mig i dorsal, l'estriat ventromedial, el globus pàl·lid i el tàlem. Aquest circuit, modula les senyals emocionals externes, com per exemple la tasca de reconeixement facial, i està implicat en la regulació cognitiva voluntària i suprimeix la mala adaptació afectiva (121,138,147).

L'altre circuit inclou el còrtex prefrontal ventromedial (vmPFC), el Còrtex Cingulat Anterior (CCA), el nucli accumbens, el globus pàl·lid i el tàlem. El vmPFC té connexions amb el sistema límbic i amb l'hipotàlem. Conjuntament amb el còrtex cingulat anterior (CCA) i l'amígdala, el còrtex prefrontal ventromedial pertany a la xarxa integrativa involucrada en processar la informació emocional rellevant, la qual coordina respostes endocrines i autonòmiques e influeix en la conducta (172,176). Aquest circuit modula les respostes de l'amígdala en els estats emocionals generats endògenament, és a dir, paradigmes que impliquen induir una

resposta emocional específica (per exemple, tristesa en un esdeveniment personal advers) (121,172,177). L'alteració de l'activitat del vmPFC en el context del TB podria reflectir-se en el compromís d'adaptar-se als canvis en circumstàncies emocionals i socials. Paral·lelament, cal tenir present que el vmPFC també participa en la regulació monoaminèrgica del nuclis del tronc de l'encèfal, pel que el seu mal funcionament podria modificar la neurotransmisió (178).

L'alteració de les funcions corticals prefrontals compromet la regulació de les àrees límbiques i paralímbiques, que en un estat d'ànim elevat es manifesten en forma d'una reactivitat emocional excessiva, irritabilitat, impulsivitat, dificultats per acceptar algunes respostes socials, davallada cognitiva o atencional etc., mentre que en estat depressius, contribueix a l'aparició de simptomatologia depressiva mal adaptativa, sobretot en relació a estressors ambientals negatius.

B) <u>Còrtex Cingulat:</u>

En estudis de neuroimatge (129,149,158,179–184), s'han detectat diferències en l'activació entre els subjectes amb TB i els subjectes sans, concretament s'ha descrit en la majoria dels estudis un augment de l'activitat dorsal del Còrtex Cingulat Anterior (CCA) en el context d'un estat d'ànim elevat en comparació a controls sans (121,141,146). Hi ha indicis que hi ha un augment de l'activació del CCA durant la fase maníaca i una disminució en la depressió bipolar (129,182–184). A més, les regions més ventrals (més emocionals) del CCA podrien estar hiperactivades durant la eutímia mentre que la regió dorsal romandre hipoactivada (121,185,186), indicant una possible dissociació dintre del CCA als diferents estímuls en les fases del TB.

Alguns autors han especulat que alteracions morfològiques precoces en el CCA podrien ser marcadors de vulnerabilitat per la simptomatologia psicòtica i per la desregulació emocional (152). Estudis estructurals, han descrit una disminució significativa en el volum del CCA (187).

Paral·lelament, el CCA serveix com a pont anatòmic per a connectar les regions corticals prefrontals amb les regions límbiques subcorticals (152). S'ha descrit una

connectivitat anormal amb l'amígdala durant la fase maníaca (188). Estudis (170,189) amb persones amb TB asimptomàtiques suggereixen que existeix una certa recuperació prefrontal durant la eutímia, per a compensar la sobreactivació de l'amígdala durant les fases maníaques i/o depressives.

C) <u>Amígdala:</u>

Estudis neuro-anatòmics i neuro-conductuals, han identificat connexions entre l'amígdala i les estructures para-límbiques anteriors com a estructures interconnectades en la regulació emocional. Conjuntament amb estructures temporals medials pròximes (l'escorça para-límbica i l'hipocamp), l'amígdala és la responsable de la percepció i la regulació de les emocions, particularment en la valoració emocional dels estímuls sorprenents o ambigus i generar respostes de lluita o fuga davant d'amenaces (121,151,175,190). Estudis clínics han evidenciat que pacients amb TB sovint tenen respostes emocionals desproporcionades als canvis i dificultats per interpretar el significat emocional de les expressions facials (191).

L'activitat de l'amígdala és modulada per l'escorça prefrontal, per la qual cosa la disfunció de l'amígdala en el TB, també ocasiona alteracions en aquesta part del còrtex. S'han descrit diferències de connectivitat funcional entre les regions ventrals prefrontals i l'amígdala en TB en comparació a subjectes sans (130,150,192) i entre la depressió bipolar i la depressió unipolar (179,193,194).

Estudis de ressonància magnètica funcional en persones amb TB, han demostrat amb freqüència una disfunció de l'amígdala. Una de les troballes de neuroimatge funcional més consistents en el TB és un augment de l'activitat de l'amígdala en diferents estats afectius durant tasques emocionals tant en adults com en adolescents, en comparació amb subjectes sans (121,129,142,146,147,189,191,192,195–200), suggerint que la disfunció de l'amígdala podria ser un tret característic del TB. En canvi, altres autors no van observar un augment de l'activació de l'amígdala durant la fase maníaca (180) o depressiva (201,202). Així com tampoc durant la eutímia, la qual cosa suggereix

que les respostes de l'amígdala poden ser excessives en estats d'ànim aguts (198,203,204).

Les anormalitats en el volum de l'amígdala és una de les troballes més detectades en la literatura del TB, descrivint-se tant augment com disminució d'aquest. En adults existeix major variabilitat (205–207), mentre que en adolescents el més habitual és una disminució del volum (134,151,206,208–212). Possibles interpretacions d'aquestes diferències, s'atribueixen que una reducció del volum és una característica primerenca del TB i a mesura que es desenvolupa i evoluciona el trastorn així com l'exposició a la medicació podrien contribuir a un augment en adults (67,151,152,208,213,214).

D) <u>Hipocamp:</u>

Una altra de les estructures associades a la neurofisiologia del TB és l'hipocamp, el qual és una estructura cerebral subcortical involucrada en la formació de la resposta emocional, la cognició i vàries funcions primitives, alterades durant episodis afectius. Les desviacions en l'anatomia o fisiologia de l'hipocamp, explicarien parcialment la simptomatologia del TB.

Tot i que l'hipocamp ha estat el focus de diversos estudis de neuroimatge en el TB i la seva disfunció s'ha descrit en vàries ocasions (142,144), les investigacions existents mostren variabilitat de resultats; alguns estudis han trobat un augment de l'hipocamp, altres han constatat una pèrdua de volum i altres han informat que no hi ha diferències en la mida de l'hipocamp en els pacients amb TB en comparació als controls sans (151,215). Hi ha algunes indicacions sobre l'augment del volum de l'hipocamp relacionades amb l'edat entre els joves amb TB (216). Tot i així, altres autors han descrit una disminució del volum, tant en adults com en adolescents, malgrat algunes variacions en els estudis, molt probablement relacionades amb la metodologia emprada i la plasticitat de l'hipocamp que es pot veure influenciada per les hormones sexuals, factors de desenvolupament, variacions genètiques, l'estrès o el tractament (216–219).

Els estabilitzadors de l'estat d'ànim s'han relacionat amb un augment del volum de l'hipocamp (220,221). En una revisió sobre els efectes del carbonat de liti en el volum de l'hipocamp en pacients amb TB (222), es va concloure que el liti estava associat a un augment del volum de l'hipocamp en pacients amb TB, potencialment degut a la seva suposada acció neurotròfica.

La disminució del volum de l'hipocamp en adults amb TB podria ser deguda al polimorfisme dels gens reguladors de la funció del BDNF, els quals estan localitzats en certes regions hipocampals (151,152,216).

E) <u>Ínsula:</u>

La ínsula participa en la integració de la informació amb rellevància cognitiva, homeostàtica i emocional (223,224). La disfunció d'aquests processos contribueix a les característiques clíniques del TB, tals com fluctuacions en l'humor i l'empitjorament cognitiu (58). Hi ha suficient evidència d'alteracions estructurals en la ínsula de pacients amb TB, tant en relació a una disminució del volum (225–227), com alteracions en la connectivitat (228) o bé, una disminució del metabolisme (139,229). La revisió bibliogràfica i el meta-anàlisis de Zhu et al. (79), fou el primer informe que posà en evidència l'associació negativa entre el gruix cortical de la ínsula esquerre i l'edat mitjana dels pacients amb TB.

En algunes àrees límbiques i para-límbiques, incloent la ínsula, l'hipocamp, el putamen i la regió subungueal del CCA, s'ha observat un augment de l'activitat en pacients amb simptomatologia maniforme en comparació als controls sans (141,146), però val a dir que també s'ha descrit un augment de l'activitat d'àrees límbiques i subcorticals, tals com la ínsula, l'estriat ventral, el putamen, l'hipotàlem i el tàlem, en la depressió bipolar, en comparació als controls sans (138,146,157).

F) <u>Ganglis basals i tàlem:</u>

Les àrees corticals prefrontals ventrals que modulen les emocions humanes ho fan a través de circuits relativament independents que van des d'àrees prefrontals cap als ganglis basals (estriat i pàl·lid) i al tàlem.

L'estriat i el tàlem es consideren estructures integradores crítiques i proporcionen el diàleg amb les àrees prefrontals (192). En conseqüència, qualsevol pertorbació d'aquesta funció integradora pot contribuir a la desregulació dels processos emocionals en el TB.

En pacients amb TB, s'ha observat una activitat cerebral espontània anormal dins dels circuits neuronals cortico-estriatals (230), és per això que diversos autors (139,147–149,151,183,184,231–235) han observat activacions anormals (sovint excessives) en aquestes regions subcorticals, particularment durant la mania i la eutímia.

No obstant, estudis funcionals, han reportat menor activació de regions subcorticals que inclouen el caudat, el putamen, el tàlem i el globus pàl·lid en persones amb TB durant tasques d'inhibició de resposta i una activació atenuada en l'estriat ventral davant de cares de felicitat, en els diferents estats anímics (121,148,153).

En l'estudi de neuroimatge de Zhang (230), es van examinar les diferències d'amplitud en fluctuacions de baixa freqüència (ALFF) entre pacients amb TB i controls sans amb l'objectiu d'identificar regions amb una activitat espontània anormal. Es va trobar un augment d'ALFF en l'estriat dret i un augment de la connectivitat funcional en estat de repòs entre l'estriat dret i el lòbul parietal inferior dret en pacients amb TB que no estaven en un estat d'humor maníac. El mateix resultat es va replicar en la submostra de pacients eutímics. Aquestes troballes suggereixen que l'estriat dret pot ser una regió cerebral clau en el manteniment de la funció cerebral basal dels pacients amb TB. Aquestes conclusions poden aprofundir la nostra comprensió del paper de l'estriat dret en l'etiologia del TB i suggereixen aquesta regió cerebral com a possible objectiu terapèutic útil en el tractament clínic de TB.

Els estudis d'imatge volumètrics han evidenciat una disminució del nucli accumbens en pacients amb TB en comparació als controls sans (56).

Val a dir, que els estudis dels canvis morfològics dels ganglis basals i del tàlem en el TB són contradictoris i dispersos, ja que hi ha estudis que han reportat diferències en el volum i en la forma dels ganglis basals, particularment en els subjectes que no prenien medicació, mentre que altres estudis no han trobat cap diferència (56,151,152,210,236,237).

Les discrepàncies entre els estudis en relació a les diferències relatives d'activació entre el TB i els subjectes sans, poden donar suport a un model de desregulació variable depenent de les característiques de la mostra, de la tasca o d'altres aspectes clínics o de factors demogràfics (121).

G) <u>Cerebel:</u>

S'ha reportat que subjectes amb lesions cerebelars presenten simptomatologia de tipus bipolar (238–245).

Alguns estudis han descrit una activitat del cerebel atenuada i altres no han trobat cap diferència respecte als controls sans (190). Tot i els limitats estudis d'imatge estructural, s'ha indicat la existència d'atròfia en la línia mitja del cerebel en subjectes amb TB. La mida del vermis sembla estar relacionada amb el número previ d'episodis afectius (56,151,152,215).

Els canvis en la funció i en l'estructura del cerebel tenen una particularitat clínica rellevant en el TB, ja que el vermis cerebel·lar està relacionat amb la producció de respostes emocionals automàtiques, incloent l'empatia en les expressions facials (246). A més, els circuits cerebel·lar – talàmic – ganglis basals – cortical estan implicats en l'aprenentatge basat en la recompensa (247), per tant l'alteració de la seva funció pot proporcionar l'explicació de l'associació significativa entre el TB i el trastorn per ús de substàncies.

1.1.3.1.3 Factors neuroendocrins

L'associació dels trastorns afectius amb les alteracions endocrines és coneguda des del principi de la psiquiatria biològica (248).

Són conegudes les alteracions en l'eix Hipotalàmic – Hipofisiari - Adrenal (HHA) en el TB (249), molt probablement degut als dèficits en la regulació cortico-límbica, els quals provoquen una hiperactivitat en la amígdala i un paper regulador hipocampal compromès (250). A més, els receptors glucocorticoidals semblen haver disminuït la sensibilitat en els trastorns afectius, possiblement degut a l'elevació de citoquines inflamatòries, que alteren la regulació de la retroalimentació fisiològica de l'eix HHA i en el sistema immunològic (251–253).

S'ha objectivat que inclòs els pacients amb TB durant la eutímia, també mostren un aplanament de la corba de cortisol en comparació als controls sans. En els pacients amb múltiples episodis s'han detectat nivells més alts de cortisol i un major aplanament de la corba de cortisol en comparació als controls sans (254). Les persones amb TB tenen major quantitat de cortisol a la matinada i al capvespre en comparació als grups control i, curiosament la descendència de les persones amb TB tenen el cortisol en saliva de la tarda més alt en comparació als controls sans (255,256).

En l'estudi de Kamali et al. (257), es va associar un augment dels nivells de cortisol al vespre en pacients amb TB amb antecedents de conducta suïcida.

L'elevació de glucocorticoides s'ha vist associada amb una disfunció tiroïdal, la qual pot influir tant en la presentació clínica com en la resposta al tractament (251,258,259).

Varis estudis han descrit la implicació de l'eix hipotàlem - hipofisiari – tiroïdal (HHT) a través les hormones tiroïdals (TRH, TSH, triiodotironina i tiroxina) en el trastorn bipolar (260–265). Una de les troballes més importants és l'associació de l'hipotiroïdisme subclínic amb la ciclació ràpida, i l'efectivitat de l'ús de la levotiroxina (normalment en dosis altes) en els casos de TB de ciclació ràpida que no han respost al tractament convencional (266–274) .

L'augment de risc de descompensació afectiva durant el període de puerperi, els canvis associats en la menstruació i les notables modificacions en la libido en el

curs del TB, ha posat en evidència la implicació de l'eix hipotalàmic – hipofisiari – gonadal (HHG) en l'evolució del trastorn (275–279).

1.1.3.1.4 Factors neurobioquímics

En la literatura s'han replicat, alteracions inflamatòries com a contribuents de la patogènesis del TB (280–286). De tal manera que s'han detectat alteracions en proteïnes immunitàries tant centrals com perifèriques, com ara la proteïna C Reactiva, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-alfa, la interleucina-1 o la interleucina-6 (287–291). L'augment dels factors inflamatoris perifèrics, s'ha vist associat en varis símptomes dels trastorns afectius, tals com el malestar, la fatiga, l'anhedònia, les dificultats de concentració, l'ansietat, la irritabilitat, l'aïllament social, els sentiments de desesperança, els pensaments suïcides i les alteracions en els patrons de la son i de la gana (292–295). Tot i així, les dades suggereixen que el tractament exitós que condueix a la eutímia, permet revertir i normalitzar les nivells perifèrics dels mediadors inflamatoris (283,284,296).

El Factor Neurotròfic Derivat del Cervell (BDNF) ha rebut especial atenció en els trastorns afectius. Varis estudis han demostrat nivells baixos de BDNF en pacients amb depressió i mania bipolar, els quals es correlacionen amb la severitat de la simptomatologia (297–299).

La relació recíproca entre BDNF i els mediadors inflamatoris, juga un paper important en la progressió del TB. La cronicitat del TB, els múltiples episodis i l'envelliment, tenen un impacte sinèrgic en la disminució de senyals neurotròfiques i en l'augment inflamatori (297,300–303). En fases avançades, el desequilibri entre citoquines inflamatòries (especialment TNF-alfa), mediadors d'estrès oxidatiu i BDNF, persisteix interepisodis i s'ha associat amb l'alteració metabòlica, la progressió de canvis cerebrals estructurals i amb la davallada neurocognitiva (297,303–305). De fet, alguns autors associen la progressió del deteriorament cognitiu relacionat amb el TB amb una major reducció de la senyalització del BDNF (306).

El GDNF (*Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor*) és un important regulador de la neuroplasticitat, de la senyalització monoamina i GABAèrgica i de l'activació de la micròglia, i s'ha vist alterat en el TB. Els resultats obtinguts són discrepants, ja que s'ha descrit tant un augment com nivells similars entre els pacients amb TB eutímics i els controls sans. Així com també, s'ha detectat tant un augment com una disminució dels nivells de GDNF en pacients en fase maníaca. En canvi, la depressió bipolar no sembla estar influenciada pels nivells de GDNF (307,308).

En relació al paper de les monoamines en el TB s'han obtingut diferents resultats; s'ha descrit tant nivells alts d'un metabòlit de norepinefrina (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)) en el líquid cefaloraquidi en pacients amb simptomatologia depressiva (309) com una disminució de MPHPG en el líquid cefaloraquidi de pacients amb TB que han realitzat conductes suïcides en comparació als controls sans (310,311). Tot i que es necessita replicació a major escala, també s'ha descrit disfunció dopaminèrgica (312,313) i serotoninèrgica (314–316) en la patofisiologia del TB.

Tot i els pocs estudis relacionats amb les anormalitats de la transmissió de GABA en el TB, Daniele et al. (317), van descriure un augment de la captació plaquetar de GABA en pacients amb depressió bipolar i una disminució d'aquesta recaptació durant la mania. I, contràriament, un augment de la recaptació de glutamat durant els episodis maníacs en comparació als controls sans. L'alteració de la recaptació de GABA i glutamat es correlaciona amb la severitat de la simptomatologia maníaca o depressiva. En la literatura s'han descrit diferències significatives regionals en la transmissió de GABA entre la depressió bipolar i la unipolar (318,319).

L'evidencia també apunta la desregulació glutamatèrgica en l'etiopatogènesi del TB i vincula les interaccions aberrants de les neurones glials i la desregulació endocrina amb les alteracions en la transmissió glutamatèrgica (320–324).

En l'estudi de Magnotta et al. (325), es va demostrar que l'alteració del metabolisme cerebral en el TB, també s'estén al cerebel. En una mostra de 64

participants amb TB tipus I, es van trobar concentracions elevades de N-Acetil-L-Aspartat (NAA), glutamat, glutatió, taurina i creatina en el vermis cerebel·lar conjuntament amb una disminució del pH intracel·lular. Així com també, es van observar tendències similars en relació al glutamat, a la creatina i al pH del putamen dret.

1.1.3.2 Factors genètics

El trastorn bipolar té una elevada heretabilitat sent aproximadament del 60-80%. Estudis de bessons i familiars (326–330) han mostrat la importància dels factors genètics en la susceptibilitat del TB i l'han descrit com un dels trastorns mèdics més hereditaris, per la qual cosa els esforços per a identificar gens de susceptibilitat específics s'han intensificat en les últimes dècades.

Una gran quantitat d'estudis familiars han documentat de manera consistent que el TB s'agrega en les famílies, suggerint que el risc de recurrència en familiars de primer grau és del 9% aproximadament, sent 10 vegades major que en la població general (331–334).

Els estudis de bessons (i en menor mesura els estudis d'adopció) han proporcionat evidència addicional sobre la contribució de la genètica en la transmissió familiar del trastorn. Aquests estudis (335–338) han estimat que la heretabilitat del TB, és a dir, la proporció del risc de patir el trastorn atribuït a la variació genètica, és entre el 79 – 93%.

Un inici primerenc del TB s'ha associat a un major risc familiar de trastorns de l'estat d'ànim (339–344). A part de l'edat d'inici del trastorn, s'han vist altres característiques associades com ara la polaritat (maníaca *versus* depresiva) d'inici (345), la simptomatologia psicòtica associada (346,347), la freqüència dels episodis afectius (348), les conductes suïcides (347), la resposta al tractament amb liti (349,350), la ciclació ràpida (347) i la comorbiditat amb el trastorn per ús

d'alcohol (351,352), el trastorn de pànic (347)(347,351) o el trastorn per dèficit d'atenció i/o hiperactivitat (332).

Basant-se en el paper de la neurofisiologia del trastorn s'han estudiat gran varietat de gens, sent els més freqüents els que juguen un paper fonamental en el ritme circadiari (353–355), els de la via dopaminèrgica (356–361), els de la via serotoninèrgica (362–373), els de la via glutaminèrgica (75,374–381), i el Factor Neurotròfic Derivat del Cervell –BDNF - (218,359,371,382–392). Estudis genètics han implicat el polimorfisme del gen de BDNF en el risc de TB, debut precoç, ciclació ràpida, suïcidi i resposta al tractament (393–397).

De la mateixa manera, s'han detectat *loci* que estan significativament associats amb el trastorn bipolar, els quals contenen gens que codifiquen canals iònics, proteïnes involucrades a la transducció de senyals, transportadors de neurotransmissors i proteïnes de plasticitat sinàptica (381,391,398,399).

Gens involucrats en funcions cerebrals específiques, tals com la transmissió, la diferenciació cel·lular, la formació del citoesquelet i la resposta a l'estrès, també s'han vist implicats (400). El gen CACNA1C (codificador per la subunitat alfa del canal depenent de calci tipus L), ha sigut la troballa més replicada en diferents estudis genètics del trastorn bipolar (328,401). L'alteració en CACNA1C s'ha associat amb problemes cognitius i atencionals, ambdós implicats en la psicopatologia del trastorn bipolar (402,403). Altres gens també s'han vist replicats en estudis de GWAS, tals com ODZ4, NCAN i ANK3 (328,401,404–406).

D'altra banda, l'evidència implicada en la patologia de les connexions de la substància blanca en el TB, ha demostrat que existeix una associació amb els gens que regulen el desenvolupament i la plasticitat de les connexions. Estudis *postmortem* han demostrat una reducció de la glia i especialment els oligodendròcits i dels gens implicats en la mielinització (62,63,407–411).

Recentment, l'evidència científica ha demostrat la implicació d'alteracions de fragments llargs (lncRNA) i fragments circulars (circRNAs) de RNA no codificants en el TB (371,412–415).

Els canvis epigenètics que reflecteixen una alteració de l'expressió gènica, poden tenir un paper important en les diferents fases del trastorn bipolar (416). Hi ha estudis que han demostrat una diferència en el patró de l'expressió gènica entre la fase depressiva *versus* la eutímia o la mania (417,418). Varis episodis maníacs repetits poden causar dany oxidatiu al ADN, interferint en la metilació futura i limitant la possibilitat de desactivar certs gens (419,420).

Paral·lelament, s'ha descrit la implicació de gens que regulen la secreció d'insulina i la senyalització endocannabinoide en el trastorn bipolar (398). No obstant això, la interpretació de les alteracions relacionades amb la insulina, ha de ser molt cautelosa ja que existeixen factors que poden contribuir a la confusió, com ara l'exposició d'agents psicotròpics que promouen l'augment de pes i la tendència d'estils de vida poc saludables entre la població amb TB (421–423).

Amb l'evidència científica demostrada, el trastorn bipolar es considera una malaltia genèticament complexa, en la qual participen diversos gens candidats conjuntament amb la interacció de factors ambientals per al desenvolupament de la mateixa (424–426).

1.1.3.3 Factors psicològics

En la darrera dècada, la disfunció cognitiva en el TB s'ha estudiat extensament i actualment es reconeix com una característica fonamental del trastorn (427). A part, el deteriorament cognitiu s'associa constantment amb resultats funcionals més pobres i amb una alteració de la qualitat de vida (398,428–433).

Tanmateix, s'ha observat un deteriorament neuropsicològic en la cognició fins i tot en individus joves amb un elevat risc de presentar un TB, sobretot en els dominis

de memòria visual, memòria verbal, atenció sostinguda i velocitat de processament (434). És per això que existeix un interès creixent per a identificar endofenotips neurocognitius com a biomarcadors relacionats amb el TB. Els endofenotips neurocognitius més consistents en el TB engloben els dominis d'atenció/concentració, de memòria verbal i de funcions executives com la flexibilitat cognitiva, la fluïdesa verbal o la memòria de treball.

Des del punt de vista exploratori, s'ha observat que els pacients amb TB, tant simptomàtics com asimptomàtics, mostren una reducció en el rendiment d'algunes funcions cognitives (per exemple; en la memòria de treball) (435–439). Alguns estudis han demostrat que alguns pacients poden presentar una deterioració cognitiva progressiva en funció de la freqüència dels episodis presentats (440).

La velocitat de processament es defineix com la capacitat d'identificar, discriminar, integrar i respondre a informació senzilla i complexa. Diversos estudis neurocognitius i de neuroimatge, tant de seguiment com transversals, han descrit dèficits en la velocitat de processament en pacients amb TB (434,441–448).

La disminució en l'activitat del còrtex prefrontal dorsolateral en el TB, s'ha vist associada amb una memòria de treball compromesa, dificultats per mantenir l'atenció i afectació de les funcions executives (143,186). La disminució de l'activitat del CPF dorsolateral durant una tasca de memòria de treball, s'ha vist correlacionada amb la severitat de la depressió en el TB (449).

Marcadors inflamatoris perifèrics, tals com la Proteïna C Reactiva (PCR), Interleucina-6 o Interleucina-10, estan elevats tant en adolescents com en adults amb TB, sobretot durant els episodis simptomàtics. Varis estudis han demostrat que l'elevació d'aquests paràmetres s'associa negativament amb el funcionament neurocognitiu (450–456).

Cada vegada més es reconeixen els factors psicològics tant com factors de risc associats com contribuents continus al curs del TB. Dos d'aquests factors

psicològics inclouen l'estil cognitiu (autoestima, actituds disfuncionals, estils de valoració o atribució) i les conductes d'afrontament (457).

Els estils cognitius desadaptatius poden conduir a conductes d'afrontament desadaptatives (458), les quals confereixen risc per a la depressió bipolar. D'acord amb la teoria d'estils de resposta (459,460), és a dir, la forma en la que un individu respon o s'enfronta a l'afecte negatiu, influeix en la duració i en la gravetat dels símptomes depressius. A més els esdeveniments negatius també poden desencadenar episodis hipomaníacs, la qual cosa suggereix que els estils cognitius per a avaluar els esdeveniments negatius també poden conferir vulnerabilitat als episodis hipomaníacs (461).

Certs estils cognitius i d'afrontament s'associen de manera prospectiva amb la manifestació de la simptomatologia i poden mostrar una capacitat predictiva de l'estat de l'episodi. Per exemple, s'ha vist que la baixa autoestima i els pensaments automàtics negatius prediuen major simptomatologia depressiva o hipomaníaca, però no maníaca, en el temps (462,463). En l'estudi de Scott (464) es va observar que la baixa autoestima era el predictor més robust de recaiguda en una petita mostra d'individus amb simptomatologia hipomaníaca.

La ruminació representa un d'aquests estils d'afrontament inadaptats. S'han informat estils d'afrontament ruminatius en els trastorns de l'espectre bipolar (460,465–470). La ruminació va predir prospectivament el nombre d'episodis depressius en un seguiment de 3'5 anys en una mostra d'espectre bipolar (471).

En relació a la capacitat d'afrontament, Gruber et al. (467) van informar de l'associació positiva entre la ruminació i la freqüència maníaca i depressiva al llarg de la vida.

A través de la utilització de l'Inventari de Actituds de Hipomania i Prediccions Positives (HAPPI) (472), el qual és una mesura específica de creences disfuncionals associades a la hipomania, Dodd et al. (473) van trobar que les puntuacions totals de HAPPI van predir la simptomatologia hipomaníaca a les 4

setmanes de seguiment en una mostra de TB tipus I després de controlar el temps des de l'últim episodi agut d'estat d'ànim. Per tant, els estils cognitius i d'afrontament desadaptatius examinen la mesura en què les vulnerabilitats biològiques subjacents s'expressen en la desregulació de l'estat d'ànim en el TB.

Lukacs et al. (474), a partir de la premissa de que les conductes de risc són freqüents en el TB, confirmen la importància de comprendre els processos de raonament en combinació amb la impulsivitat, com a potencials factors conductuals de risc en el TB. A través de la Teoria Intuïcionista de la Memòria (*Fuzzy-Trace Theory*) es pot reduir de forma eficaç les conductes de risc mitjançant intervencions conductuals centrades en la creació de valor.

Les persones amb TB experimenten tant problemes per tenir un son reparador com disfuncions neuropsicològiques, lo que origina limitacions en una íntegre recuperació funcional. Menkes et al. (475), van examinar si l'alteració de la son era major en TB tipus I que en els controls sans i van comparar l'efecte de la qualitat del son en l'aprenentatge, la memòria i el funcionament executiu entre ambdós grups (controls sans i TB tipus I). Van observar que les persones amb TB tipus I que patien un son deficient també eren més vulnerables a l'aprenentatge verbal i als trastorns del funcionament executiu.

McIntyre et al.(476), van realitzar un estudi pilot d'estimulació magnètica transcranial repetitiva (rTMS) per millorar la funció cognitiva en adults amb TB, en el que van concloure que la rTMS pot oferir beneficis en determinats dominis del funcionament cognitiu del TB.

1.1.3.4 Factors psicosocials

Les variables interpersonals també tenen un rol en l'inici i en el curs del trastorn, actuant com a factors de risc o de protecció.

Malgrat els pocs estudis d'etiologia psicosocial, s'ha reportat que la falta de suport social i l'alt nivell de tensió social, estan relacionats amb els símptomes residuals de l'estat d'ànim entre episodis i el ritme circadiari irregular del TB (383,477–479).

Els esdeveniments adversos durant la infància, com ara l'abús sexual o físic i la negligència semblen evocar o almenys exacerbar certes vulnerabilitats preexistents en el curs del TB (480–486). Antecedents de maltractament infantil s'han associat a un debut precoç, major severitat de la simptomatologia depressiva, majors taxes de suïcidi, presentació més complexa del trastorn, major comorbiditat i disminució de la resposta del tractament (482,487–491). L'abús sexual en la infància és un altre factor que s'ha vist associat amb la severitat del TB, estant relacionat amb la conducta suïcida, l'abús de substàncies i els símptomes psicòtics (492). El trauma infantil també s'associa amb el TB i la seva expressió clínica (493).

Dos estudis transversals (494,495), van trobar que els esdeveniments vitals negatius eren comuns en els mesos previs a un episodi depressiu bipolar. Els esdeveniments negatius independents es van associar a un augment de quatre vegades en el risc de descompensació en un estudi de 61 persones amb TB tipus I (496), i un augment de tres vegades en el temps fins a la recuperació en un altre estudi amb 67 persones amb TB tipus I (497).

En contrast amb les troballes més sòlides per a la depressió bipolar, alguns estudis han indicat que els esdeveniments negatius greus són igualment comuns abans i després dels episodis maníacs entre els pacients amb TB tipus I (498).

Tot i que hi ha pocs estudis sobre els factors psicosocials que diferencien els subtipus de TB (tipus I i tipus II), s'han trobat algunes diferències. En l'estudi de Fletcher (499), van observar que les persones amb TB tipus I eren més propenses a avaluar l'estrès com una amenaça fonamental per al seu benestar, és a dir, van emfatitzar més en l'impacte negatiu dels esdeveniments estressants, que aquells amb TB tipus II. En termes d'afrontament, els participants amb TB tipus I eren més propensos a utilitzar estratègies d'adaptació, per exemple buscar ajuda

professional, reduir la sobre-estimulació o afrontar directament el problema, per a pal·liar els pròdroms hipomaníacs (500,501). Si bé aquests estudis transversals brinden una instantània de les diferències d'estils cognitius i d'afrontament en els subtipus del TB, no permeten examinar com aquests factors podrien relacionar-se amb l'expressió dels símptomes al llarg del temps.

L'estrès interpersonal crònic també pot ser important en el curs de la depressió bipolar entre grups d'edat més joves. En un grup d'adolescents amb TB tipus I i tipus II, els que tenien major estrès personal i familiar van experimentar símptomes depressius més sostinguts en el temps (502).

La naturalesa de la interacció entre la vulnerabilitat i l'estrès pot canviar en les diferents fases del desenvolupament i progressió de la malaltia. El model de sensibilització a l'estrès suggereix que a mesura que el trastorn es torna més recurrent, es necessita menys estrès per a provocar episodis aguts (503,504). Malgrat això, un estudi va concloure que els esdeveniments de la vida es tornen menys poderosos per a precipitar amb el temps episodis patològics de l'estat d'ànim entre els nens en risc de TB (505). Pel que són necessaris més estudis longitudinals per a resoldre aquestes ambigüitats.

Els esdeveniments socials i les rutines influeixen en els horaris diaris i en la seva regularitat, per tant, s'involucren en els ritmes circadiaris biològics subjacents. En dos estudis retrospectius, les persones amb TB tipus I van informar la presència de més esdeveniments de la vida diària que van alterar els seus horaris abans de l'aparició de simptomatologia maníaca (494,506).

Segons l'estudi de Elinson et al. (507), els pacients amb TB amb ocupació laboral tenen una menor pervivència dels episodis en comparació als que estan en situació de desocupació laboral. La situació laboral s'ha associat amb el funcionament cognitiu, la gravetat dels símptomes, l'historial d'hospitalització a unitats de salut mental (508), la recuperació interepisòdica, la percepció dels símptomes psicòtics i l'ús de substància il·lícites (509). No obstant això, cal tenir present l'abast de la

influència dels símptomes depressius i/o maníacs sobre la discapacitat laboral que ocasiona i els dies de baixa laboral (510–513).

L'emoció expressada (EE) és un índex que s'utilitza per a saber el grau en què els familiars (pares o cònjuges) que brinden cures expressen actituds crítiques, hostils o emocionalment massa involucrades o sobreprotectores cap al pacient durant o poc després d'un episodi agut. S'avalua a partir de l'entrevista familiar de Camberwell (514). Diversos estudis longitudinals han trobat que els pacients bipolars tipus I que estan associats amb cònjuges o pares amb alta EE tenen taxes més altes de recaiguda durant períodes de 9 mesos que els pacients associats amb familiars amb baixa EE, menys crítics o normalment involucrats, fins i tot després que els símptomes basals hagin desaparegut (515–518). Dos estudis han trobat que la relació amb la EE és més forta per a les recaigudes o estats simptomàtics depressius que maníacs entre els pacients bipolars tipus I (518,519)

En l'estudi de Keck (520), es va observar que un major estatus social es relacionava amb una major taxa de recuperació, i a més era més ràpida.

1.1.3.5 Altres factors implicats

L'evidència suggereix que la disfunció mitocondrial pot estar relacionada en la patogènesis del TB (521–523).

En pacients amb TB s'ha detectat una desregulació autonòmica, amb un augment de l'activitat del sistema nerviós simpàtic i una disminució de l'activitat parasimpàtica (524–526).

Tal i com s'ha anat comentant, existeix una creixent evidència que el TB està relacionat amb una mala regulació de la son i dels ritmes circadiaris. Aquesta desregulació podria ser un mecanisme a través del qual els esdeveniments de la vida influeixen en la simptomatologia. En 1987 (527), es va plantejar la hipòtesi de que la interrupció de la son podria desencadenar símptomes maníacs. Leibenluft et

al. (528), van trobar que la pèrdua de son precedia a la simptomatologia maníaca. De manera congruent, un estudi experimental acuradament controlat va indicar que més del 10% dels pacients amb depressió bipolar van desenvolupar símptomes hipomaníacs o maníacs després de sotmetre'ls a privació de la son (529). Els efectes de la privació de la son, semblen similars en el TB tipus I i en el tipus II.

L'evidencia ha demostrat l'associació entre el trastorn bipolar i la desregulació circadiana, a través d'estudis de polisomnografia i actigrafia (255,256,449,530–534). Tot i que hi ha resultats contradictoris, s'ha demostrat que els pacients amb TB tenen una hipersensibilitat de resposta de melatonina a la llum, és a dir, en resposta a l'exposició lumínica, les concentracions plasmàtiques de melatonina nocturna són menys de la meitat en les persones amb TB en comparació als controls sans (255,256,533). S'ha objectivat una major reducció i un retard en la secreció de melatonina en el TB en comparació als pacients amb Trastorn Depressiu unipolar (535).

1.1.4 Simptomatologia

Els trastorns bipolars (TB) són un grup d'afectacions clíniques que es caracteritzen per l'alteració de l'estat d'ànim de manera cíclica i recurrent. Tot i que els episodis de mania són els que atorguen l'entitat diagnòstica al TB, les persones que el pateixen també poden presentar episodis depressius, per la qual cosa presenten períodes alternants de profunda alteració de l'estat d'ànim intercalats amb períodes de recuperació més o menys completa. Durant el curs de la malaltia els pacients solen canviar de polaritat tres vegades a l'any (536). També s'han objectivat alteracions en els bioritmes i en el funcionament neurocognitiu.

1.1.4.1 Episodi maníac

Un episodi maníac es caracteritza per un període diferenciat d'un estat d'ànim anormal i persistentment elevat, expansiu o irritable, i un augment de l'energia o de l'activitat respecte a l'habitual en el subjecte. Aquesta simptomatologia ha de manifestar-se com a mínim durant una setmana (o menys temps si la gravetat dels símptomes requereix d'hospitalització prèvia). Durant aquest període també es pot observar una autoestima exagerada o sensació de grandiositat, disminució de la necessitat de dormir, verborrea, fugida d'idees, experiència subjectiva que el pensament està accelerat, fàcil distracció davant estímuls irrellevants, augment de l'activitat (a nivell social, acadèmic, laboral o sexual), capacitat de judici compromesa e implicació excessiva en activitats plaents que tenen un alt potencial per a produir conseqüències greus.

L'alteració de l'estat d'ànim és prou greu com per a provocar una deterioració sociolaboral, requerint d'hospitalització per a disminuir riscos cap a si mateix o als altres. Tota aquesta simptomatologia es pot acompanyar de símptomes psicòtics (deliris i/o al·lucinacions) congruents o no a l'estat d'ànim.

Encara que en la majoria dels casos les persones que són diagnosticades de TB experimenten tant episodis maníacs com depressius durant el curs de la seva malaltia, el 12-16% dels individus no experimenta els dos pols del trastorn, és a dir, únicament presenten episodis maníacs (537–539). De fet, un estudi prospectiu (540) ha arribat a confirmar que la mania unipolar pot existir durant 15-20 anys sense que s'experimentin episodis depressius. No obstant això, la cinquena edició del Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals – DSM-5 - (29) no reconeix ni la mania pura ni la hipomania com a entitats diagnòstiques pròpiament dites tot i que existeix evidència que defensa que la mania és genèticament independent (541).

Encara que la mania és molt menys comuna que la depressió en els pacients amb TB, ja que els símptomes de mania solen estar presents durant aproximadament el 10% del temps enfront del 40% del temps dels símptomes depressius (536,542), els comportaments extrems associats a ella poden ser devastadors.

1.1.4.2 Episodi hipomaníac

Els episodis hipomaníacs es caracteritzen per un període diferenciat durant el qual l'estat d'ànim és persistentment elevat, expansiu o irritable durant almenys quatre dies i és clarament diferent de l'estat d'ànim habitual o basal. També es pot observar una autoestima exagerada, sentiments de grandesa, disminució de la necessitat de dormir, pressió per a mantenir una conversa, discurs amb fugida d'idees o sensació subjectiva que els pensaments van a gran velocitat, fàcil distracció i/o augment de l'activitat habitual.

Es defineix com una forma atenuada de mania, ja que l'impacte funcional i psicosocial és menor i no s'acompanya de simptomatologia psicòtica. Normalment no solen requerir ingrés hospitalari.

1.1.4.3 Episodi depressiu

Encara que la simptomatologia maníaca és determinant per al diagnòstic de TB, tal com s'ha esmentat anteriorment, els episodis depressius es manifesten de forma més prevalent. Els pacients amb TB passen la meitat del temps amb símptomes afectius, dels quals, la simptomatologia depressiva és tres vegades més freqüent que la simptomatologia maníaca (536,543), pel que la simptomatologia depressiva té un pes gens negligible en el TB, sobretot tenint en compte que sembla ser el principal contribuent de la discapacitat associada al trastorn (544).

En l'estudi de Judd et al. (536), van estimar que el 30% aproximadament del temps en que es prolonga la malaltia és en simptomatologia depressiva. D'altra banda, cal tenir present que aquesta simptomatologia és la responsable en major part de la pèrdua de qualitat de vida, la deterioració funcional, la morbiditat i la mortalitat (545,546).

Els criteris diagnòstics per a la depressió bipolar són similars als experimentats en la depressió major unipolar, és a dir, humor deprimit o trist, apatia, anergia, aïllament social, clinofília, pèrdua d'interessos, disminució de la gana, insomni,

agitació o alentiment psicomotor, problemes per a concentrar-se, i/o pensaments de mort. No obstant això, l'evidència suggereix que els «símptomes atípics» com la hipersòmnia i la hiperfàgia, la inhibició psicomotora, les característiques psicòtiques, els sentiments de culpabilitat patològica i la labilitat afectiva, així com episodis més curts, són més comuns en la depressió bipolar (547).

Cal tenir present que les taxes de suïcidi consumat, els intents de suïcidi i la ideació suïcida solen presentar-se predominantment en l'episodi depressiu (544).

1.1.4.4 Característiques mixtes

Tal i com el seu nom indica, es caracteritza per la presència de símptomes afectius de qualsevol pol.

La presència de simptomatologia mixta va tenir cabuda fins el DSM-IV-TR (548). En l'episodi mixt es complien criteris tant per a un episodi maníac com per a un episodi depressiu (excepte la duració). Però a partir de la publicació del DSM-5 (29), ha desaparegut la categoria d'episodi mixt com a tal i, així no limita únicament el seu diagnòstic en el Trastorn Bipolar tipus I. El caràcter mixt dels episodis afectius passa a ser un especificador de curs, és a dir, una vegada diagnosticat un episodi maníac, hipomaníac o depressiu, es necessiten tres criteris de l'episodi afectiu del pol oposat per a poder considerar l'especificador de simptomatologia mixta. De tal forma que podem afegir aquesta característica si observem com a mínim tres símptomes del pol maníac o hipomaníac durant (sense la necessitat que estiguin superposats) un episodi depressiu o bé, la presència de mínim tres símptomes depressius durant un episodi maníac o hipomaníac.

És més, alguns pacients amb TB poden arribar a presentar estats mixtes amb símptomes de mania i símptomes depressius, i alguns semblen tenir episodis breus, de minuts a hores, de depressió durant els episodis de mania.

1.1.5 Diagnòstic

El diagnòstic del Trastorn Bipolar es realitza mitjançant una exploració clínica exhaustiva i quan és possible es complementa amb informació aportada per terceres persones com per exemple la pròpia família.
En data d'avui, no existeix un biomarcador específic que ens indiqui el diagnòstic i a vegades és dificultós poder realitzar aquest diagnòstic en la consulta inicial, sent necessària la contemplació de l'evolució longitudinal.

El Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals en la seva última edició (DSM-5) (29) i la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-10) (549) ens mostren els últims criteris diagnòstics per a aquestes entitats. El DSM-5 (29) ha modificat els criteris diagnòstics de la mania i la hipomania afegint un augment persistent d'energia o activitat conjuntament amb un estat d'ànim expansiu, elevat o irritable com a característiques essencials. Un altre canvi important en el DSM-5 (29), però no en el CIE-10 (549) o 11 (550), és la suplantació de l'estat mixt amb l'especificador de característiques mixtes, tal i com s'ha comentat anteriorment.

Lamentablement, la majoria de persones amb trastorn bipolar no són diagnosticades correctament fins passat un període de sis a deu anys del primer contacte amb el metge d'atenció primària o bé un especialista, malgrat tenir simptomatologia pròpia del trastorn (551). Moltes persones amb trastorn bipolar, presenten un quadre depressiu com a episodi índex i posteriorment es presenta l'episodi maníac o hipomaníac, per la qual cosa hem de tenir en compte una sèrie de factors que augmenten la probabilitat de canvi de diagnòstic d'un trastorn depressiu a un trastorn bipolar (552–555), tals com:

- Edat d'inici precoç (*per exemple; edat inferior als 25 anys*)
- Simptomatologia depressiva atípica (*per exemple; hiperfàgia, hipersòmnia*)
- Quantitat d'episodis depressius previs (*per exemple; tres o més episodis*)
- Simptomatologia psicòtica
- Antecedents familiars de trastorn bipolar i/o una altra psicopatologia greu

- Manca de resposta o aparició de simptomatologia hipomaníaca amb el tractament amb antidepressius
- Característiques mixtes
- Comorbiditat (*per exemple; trastorn per ús de substàncies, trastorn per dèficit d'atenció i/o hiperactivitat*)

Lluny de ser una entitat diagnòstica discreta, hi ha un creixent reconeixement d'un espectre de TB que va des de la pertorbació anímica greu a les variacions de l'estat d'ànim lleus que estan molt més a prop de les fluctuacions de l'estat de l'ànim no patològiques. L'espectre bipolar és un terme comunament utilitzat per a descriure la gamma completa de fenotips sospitosos o manifestacions simptomàtiques expressades per pacients amb diagnòstic de TB, reconeixent així la significativa heterogeneïtat simptomàtica, la severitat i els patrons cíclics d'aquesta població (16,556–559).

1.1.6 Classificació

1.1.6.1 Trastorn Bipolar tipus I

S'estima que la prevalença és de 0'6-1% (17,28) i afecta a ambdós sexes per igual (560).

Per a diagnosticar un trastorn bipolar tipus I s'ha de presentar almenys un episodi maníac, per la qual cosa aquesta és la condició *sine qua non* ens permet indicar que el trastorn bipolar és de tipus I, segons el DSM-5 (29).

També poden (sense ser obligatori) presentar episodis hipomaníacs i/o episodis depressius majors al llarg de l'evolució de la malaltia.

1.1.6.2 Trastorn Bipolar tipus II

La prevalença estimada és de 0'4-1'1% (13,24) i en aquest cas, és més freqüent en el sexe femení (560).

El trastorn bipolar tipus II es caracteritza per la presència d'almenys un episodi d'hipomania i un o més episodis de depressió major. No pot aparèixer cap episodi maníac.

En relació a l'evolució de la malaltia, en comparació a la de tipus I, s'objectiven més recurrències, episodis de major duració i períodes de remissió més curts.

1.1.6.3 Trastorn Ciclotímic

La prevalença és molt variable entre els estudis, sent des de 0'4% a 2'5%. Xifres més baixes de detecció d'aquest trastorn posen en relleu la poca utilitat i la comprensió relativament pobra del diagnòstic ciclotímic (561–563). S'ha vist que és més prevalent en el sexe femení (564).

S'aplica a pacients que experimenten com a mínim durant dos anys (un any en població infantil) períodes amb simptomatologia hipomaníaca i depressiva però sense arribar a complir criteris per a mania, hipomania o depressió major. Durant aquests dos anys, la simptomatologia ha d'estar present com a mínim la meitat del temps i el pacient no està lliure de símptomes més de dos mesos consecutius.

1.1.6.4 Altres Trastorns Bipolars específics i condicions relacionades

Aquesta categoria diagnòstica permet categoritzar als pacients que presenten símptomes però no compleixen tots els criteris per a ser diagnosticats de trastorn bipolar. Quan s'utilitza aquesta categoria diagnòstica, el clínic ha de comunicar els motius específics pels quals no compleix criteris, per exemple episodi depressiu

major però amb un període massa curt d'un episodi hipomaníac (2-3 dies) o amb insuficients símptomes, episodi hipomaníac sense la presentació prèvia d'un episodi depressiu major o duració massa curta (< de 24 mesos) de ciclotímia (29).

1.1.6.5 Trastorn Bipolar no especificat i trastorns relacionats

S'aplica a pacients que presenten símptomes relacionats de l'esfera bipolar però no compleixen tots els criteris per a algun dels trastorns bipolars descrits anteriorment.

1.1.7 Evolució i pronòstic

Inicialment es considerava que existia una recuperació total interepisòdica, però en l'actualitat s'ha observat que existeix una recuperació lenta o incompleta entre els episodis aguts, existint un risc continu de recurrència i una morbiditat sostinguda al llarg del temps, fins i tot amb l'ús continuat d'un correcte tractament.

La pròpia naturalesa recurrent del trastorn, fa que la probabilitat de recidives sigui molt elevada, provocant una alteració del funcionament global de la persona sense poder arribar a la recuperació total interepisòdica (565). De la mateixa manera, s'han descrit alteracions cognoscitives, com ara en la memòria verbal i en les funcions executives, les quals poden persistir fins i tot en períodes de eutímia (566–568).

Amb l'evolució del trastorn, s'ha detectat la persistència de simptomatologia subsindròmica entre els episodis aguts malgrat una bona adherència al tractament (569).

La taxa de mortalitat en persones amb trastorn bipolar és entre dues i tres vegades major que en la població general, sent el suïcidi la causa més habitual de mort (3,570–574).

La importància d'un diagnòstic correcte i precoç és molt elevada ja que el maneig i el pronòstic poden variar. Paral·lelament, arran de l'evolució progressiva i debilitant d'aquest trastorn, una intervenció terapèutica precoç i efectiva és indispensable pel pronòstic del pacient (20,575,576).

1.2 SUÏCIDI CONSUMAT EN EL TRASTORN BIPOLAR

El suïcidi és un acte intencionat que causa la mort de la pròpia persona que el realitza. D'acord amb l'Organització Mundial de la Salut, el suïcidi és el major problema de salut pública que actualment involucra aproximadament 700.000 morts a l'any a nivell mundial (1).

Els estudis de mortalitat indiquen que el trastorn bipolar està associat a una pèrdua de 10 – 20 anys potencials de vida (577–581). La diferència de mortalitat entre les persones amb trastorn bipolar i la població general és enorme i està augmentant, especialment en població jove d'entre 15 i 29 anys d'edat (582–584).

És més prevalent la mort per suïcidi en el trastorn bipolar que en altres trastorns mentals i és aproximadament 20 – 30 vegades més probable la mort per suïcidi respecte a la població general. De fet, aproximadament un 30-50% d'adults amb trastorn bipolar han presentat alguna temptativa autolítica al llarg de la seva vida, dels quals un 15-20% acaben morint per suïcidi (585).

Les temptatives de suïcidi i la mort per suïcidi tenen més probabilitats d'ocórrer amb la presència de simptomatologia depressiva o mixta. La literatura disponible suggereix que el trastorn bipolar II té una taxa de suïcidi més alta que el trastorn

bipolar tipus I, la qual cosa posa en evidència la gravetat i la complexitat del trastorn bipolar tipus II (3,5).

1.2.1 Epidemiologia

La tragèdia del suïcidi no és exclusiva del TB, però és una realitat ineludible que les persones que presenten aquest trastorn tenen un risc elevat d'intents de suïcidi i de suïcidi consumat (586–588). En la literatura s'ha descrit un major risc de mortalitat precoç (571,573,589–592), observant-se conductes suïcides recurrents amb una prevalença de temptatives de suïcidi de gairebé el 34% (593).

Sortosament, en l'últim document de la Organització Mundial de la Salut (OMS) sobre la estadística de la salut mundial (594) s'observa una disminució constant de la mortalitat per suïcidi des de l'any 2000, però les xifres continuen sent altes.

Varis estudis de seguiment prospectius (595–607) i retrospectius (608–620), han investigat la ràtio de suïcidi en pacients amb Trastorn Bipolar, però vària considerablement entre els estudis (*Risk Ratio* 0,20 – 10,99) en funció de la mostra estudiada.

S'han detectat diferents mètodes, sent els més freqüents l'ofegament, la sobredosi medicamentosa, la precipitació o el penjament. Altres mètodes descrits en la literatura han estat la inhalació de gas o el tret amb una arma de foc (595,621,622), però s'observa una gran influència en funció de la regió del món i de la cultura.

Estudis a llarg termini suggereixen que la proporció de morts atribuïdes al suïcidi en pacients amb trastorns afectius és d'un 15 – 20%, però aquest percentatge pot ser major en pacients amb trastorn bipolar (3,580,623–631). A més, s'ha reportat que aproximadament el 40% d'ells han tingut almenys un intent de suïcidi al llarg de la seva vida. La relació entre temptativa autolítica i suïcidi és de 35:1 en la població general, però per a gent amb trastorn bipolar (TB) la ràtio és de 3:1

(609,632–634), el que ens indica una elevada letalitat de les temptatives autolítiques en els pacients amb TB.

Basat-nos en les principals troballes, la ràtio estandarditzada de suïcidi en TB és aproximadament 20-30 vegades major que en la població general i la ràtio estimada de mort per suïcidi en pacients amb TB és de 0'2-0'4 per 100 persones/any (571,609,631,635,636).

En l'estudi epidemiològic de Clements, es va examinar una mostra nacional de suïcidis consumats entre 1996 i 2009, i van trobar que del total de la mostra, 1.489 pacients tenien el diagnòstic de TB, amb una mitjana de 116 suïcidis per any (637).

S'ha descrit que l'excés de mortalitat es pot dividir en causes evitables i causes inevitables (638). El suïcidi en el trastorn bipolar és clarament una causa evitable de mort.

1.2.2 Factors associats al risc de suïcidi en el Trastorn Bipolar

1.2.2.1 Factors genètics

Els antecedents de suïcidi en familiars de primer grau són el major factor de risc de suïcidi en el trastorn bipolar. Alguns estudis han trobat una associació significativa entre la història familiar de suïcidi en familiars de primer grau i el suïcidi en pacients amb TB (595,621,630,639–645), amb alguna evidència que suggereix que les conductes suïcides maternes tenen major influència que les paternes (646).

S'estima que la heretabilitat del suïcidi és del 30-50% aproximadament (645,647–649), confirmant-se aquesta heretabilitat també en estudis de bessons (650,651). Però, en l'estudi de de Kessing (652), en el que van estudiar la mortalitat en pacients amb diagnòstic de TB i en els seus bessons sans, van objectivar un

augment de la mortalitat per suïcidi en les persones afectes de TB i en canvi, no hi havia aquest augment de mortalitat per suïcidi en el seus germans bessons no afectats per TB, tal i com també va demostrar un altre estudi basat en la població danesa sobre el suïcidi en trastorns psiquiàtrics en general (642) .

Guiats per les dades epidemiològiques genètiques que suggereixen la predisposició al comportament suïcida de determinats gens, s'han realitzat varis estudis genètics moleculars en les darreres dècades per identificar variants genètiques responsables del suïcidi (653).

En l'estudi de Schaffer et al. (588), van demostrar que un total de 16 gens s'expressaven de forma diferencial en el grup de pacients bipolars suïcides en comparació amb el grup de persones amb TB no suïcides. En una mostra de 45 morts de persones amb TB (22 mitjançant el suïcidi i 23 morts sense suïcidi) derivada de la base de dades de l'Institut de Recerca Mèdica de Stanley (SMRI), van observar una disminució en la regulació de l'expressió en el còrtex prefrontal de 10 gens (654); TM4SF1, CHI3LI, EMX2, LDLR, ZIC1, PSLCR4, ZHX2, TIMP, TIMP1 i NAV2. En la mateixa mostra, es va observar una regulació a l'alça de l'expressió de tres gens: TRIM23, STCH i GABRAS.

En un altre anàlisi genètic *postmortem* de 14 pacients amb TB que van morir per suïcidi (655), extrets també de la base de dades de SMRI, es va detectar un augment significatiu en l'expressió de l'àcid fosfatasa 1 (ACP 1) en l'àrea 46 de Brodmann. I, un tercer estudi (656), a partir de la mateixa base de dades, amb vuit persones amb TB que van morir per suïcidi, van identificar una expressió diferencial en el còrtex prefrontal de CAD i de Na+/K+ - ATP1A3.

Estudis d'associació de gens candidats han proporcionat interessants evidències sobre el paper de la variació genètica en la conducta suïcida. Els trastorns afectius estan relacionats amb disfuncions en les vies serotoninèrgiques, dopaminèrgiques i noradrenèrgiques (657–659), pel que alteracions en alguna d'aquestes vies també s'han vist involucrades en el suïcidi.

Gens relacionats amb la via serotoninèrgica (variants dels gens del transportador de serotonina o SCLC6A4, dels receptors de serotonina - des de 5-HT1 fins a 5-HT7 - i de la triptòfan-hidroxilasa-1 –TPH1-) han estat focus d'alguns estudis i meta-anàlisis (659–671). S'han identificat dos gens que codifiquen TPH1 i TPH2 (672,673). Alguns estudis i meta-anàlisis han demostrat una associació significativa entre tres polimorfismes de TPH1 (A218C, A779C y A6526G) i el risc de suïcidi (667,668,674–677). Tot i així, un estudi prospectiu (678) no va trobar cap associació.

En la mateixa línia, alguns estudis van trobar associació entre algunes variants de TPH2 (rs1386494, rs4448731, rs6582071, rs4641527, rs1386497) i el suïcidi consumat (677,679–683), però l'estudi de Buttenschon (684), en el qual van examinar a més de 500 pacients que van morir probablement per suïcidi (persones que van morir mitjançant morts violentes), no va trobar cap associació amb la variant rs1386494 del TPH2.

Els receptors de serotonina i les seves variants estan implicades en la patofisiologia del suïcidi. Un polimorfisme del gen (C1019G) del receptor 1A de la serotonina (5-HT1A) s'ha vist associat amb el suïcidi però també amb estressors ambientals de la vida (367,685,686). Així mateix, existeixen algunes associacions entre el gen d'HTR1B (rs6296 i A161T) i el suïcidi (687–689). Tot i que alguns estudis han trobat una associació entre polimorfismes (A143G i T102C) del gen del receptor de serotonina 2A (5-HTRA2) (690,691), altres no han trobat cap associació (692,693).

El gen del transportador de serotonina (SLC6A4) té un polimorfisme (5-HTTLR, rs4795541) que ha estat objectiu de recerca en diversos estudis però els resultats són divergents. Alguns estudis han reportat una associació entre l'al·lel S (al·lel menor) i el suïcidi (362,666,690,694,695), mentre que altres estudis no han trobat cap diferència (684,696,697).

La impulsivitat s'ha associat amb una desregulació dels sistemes serotoninèrgics i dopaminèrgics. S'ha reportat que els pacients amb TB amb major impulsivitat

tenen major risc de suïcidi i major severitat de les temptatives autolítiques (698,699). S'han investigat dos gens dels sistemes serotoninèrgic i dopaminèrgic (AKT1 y AKT1P). En l'estudi de Magno et al. (700) van trobar una associació entre AKT1 amb el suïcidi i les temptatives violentes, però no van trobar cap associació amb l'AKT1P. En l'estudi de Jimenez et al. (701) es va publicar que una variabilitat genètica de GSK3B, que porta al·lels T i G en rs1732170 i polimorfismes de nucleòtid únic –SNPs - en rs334558, s'associa amb un major nivell d'impulsivitat i un augment del risc de conducta suïcida en pacients amb trastorn bipolar (702).

Els gens implicats en les vies GABAèrgiques i glutamatèrgiques també han sigut objecte d'estudi en relació al suïcidi i amb la simptomatologia depressiva (703–706). La majoria d'aquests estudis han utilitzat *microarrays* de mRNA per comparar teixit cerebral *postmortem* de persones amb simptomatologia depressiva que han mort per suïcidi amb persones amb una bona salut mental que no van morir per suïcidi.

Gens del receptor alfa2A – adrenèrgic (ADRA2) en la via noradrenèrgica també s'han associat amb el suïcidi (707,708) independentment del fenotip del trastorn (709). Diverses variables genètiques, incloent el promotor N521K, C1291G i rs11195419, també s'han vist involucrades amb el suïcidi (708,710). No obstant, Martin – Guerrero et al., no van trobar cap tipus d'associació (711).

Un altre gen que també s'ha vist involucrat amb la conducta suïcida és el del Factor Neurotròfic Derivat del Cervell (BDNF) (712–716). Estudis *postmortem* han detectat nivells reduïts de mRNA de BDNF en l'escorça prefrontal i en l'hipocamp de subjectes suïcidats (717,718). Alguns estudis han trobat una associació entre el polimorfisme valina-66-metionina (rs6265) del gen de BDNF i el suïcidi (388,717,719,720). Certs estudis han mostrat una associació d'aquest polimorfisme i el suïcidi en context de trastorns psiquiàtrics, tals com el TB (388,689,721). A més, el polimorfisme valina – 66- metionina (rs6265) s'ha vist que està associat amb el TB, especialment en pacients cicladors ràpids (387,722–724). Pregelj et al. (725) van demostrar l'enllaç entre el polimorfisme rs6265 del BDNF i el suïcidi en una cohort de persones que havien mort per suïcidi i, en la

mateixa línia, alguns estudis van demostrar el risc de suïcidi en pacients amb aquest polimorfisme (388,719,726). No obstant, altres estudis no van poder demostrar aquesta associació (727–729).

Els gens que codifiquen el receptor de BDNF (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2* – NTRK2-) són també promesos candidats associats al suïcidi (730,731). Kohli *et al*. (732) van trobar una associació entre cinc polimorfismes de nucleòtid únic (SNPs) localitzats en el NTRK2 i el suïcidi, però no van trobar cap associació amb el BDNF, a diferència de Perroud (733) que van publicar que el NTRK2 i els polimorfismes de BDNF interaccionen significativament amb la ideació suïcida.

S'ha descrit que un polimorfisme (Val58Met) de la catecol-o-metilfransferasa (COMT) està vinculat amb el suïcidi (734–736) però tot i així, (737,738) no van trobar cap associació en els seus estudis.

Altres gens, que no s'han investigat tan extensament però sembla que juguen un paper en el suïcidi són el gen rs13515 de la *mitogen-activated protein kinase 1* - MAPK1- i el gen rs6740584 de la *cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein-1* –CREB1-.

Els mediadors homeostàtics de l'estrès són els biomarcadors anòmals més consistents que s'observen en el suïcidi. Alguns estudis i metanàlisis han demostrat nivells aberrants de cortisol i citocines inflamatòries en pacients suïcides i han objectivat associacions significatives entre el gen de la proteïna FKBP5 i la conducta suïcida (739–746). Les variacions en aquest gen s'han associat a una major recurrència de la depressió i a una ràpida resposta al tractament antidepressiu. En l'estudi de Willour et al. (747), es va observar que la variació genètica del FKBP5 pot influir en el suïcidi i en el nombre d'episodis depressius en pacients amb TB.

També s'han descrit associacions entre variants de la Neurexina 1 (NRXN1) (rs785403116; P469S i rs199784139; H885Y) i el risc de mort per suïcidi (748).

Els avenços revolucionaris en les tècniques de genotipat d'alt rendiment al llarg dels últims anys han proporcionat l'eina tecnològica per a abordar les limitacions dels enfocaments de gens candidats en l'anàlisi genètica, i condueixen al desenvolupament d'estudis d'associació de tot el genoma (GWAS). Aquest enfocament genòmic també s'ha aplicat en molts estudis sobre el suïcidi (749–754). Aquests estudis han identificat alguns *loci* suggestius associats amb la conducta suïcida, fins i tot a nivell de tot el genoma en alguns d'ells ($P < 5x10-8$).

1.2.2.2 Factors sociodemogràfics

Tot i que es comparteixen la majoria dels factors de risc per suïcidi que en la població general, hi ha alguns factors que s'apliquen amb major freqüència en el TB. Existeix una gran variabilitat en el disseny dels estudis que investiguen els factors de risc sociodemogràfics del suïcidi (623).

Algunes variables com l'edat, el sexe o l'estat civil, poden predir el suïcidi quan es consideren soles. Els homes amb TB tenen gairebé el doble de probabilitats de morir per suïcidi en comparació a les dones (755). No obstant això, la incidència específica per sexe varia considerablement entre els estudis, situant-se entre 1'5 i 4 vegades major en el sexe masculí (756–760). Ser home, viure sol, un estat civil solter, vidu o divorciat, ser de raça blanca, jove (edat inferior a 35 anys) o d'edat avançada (edat major a 75 anys) i una situació de desocupació laboral prediuen un major risc de suïcidi (621,623,756–758,761–767). En relació a la raça, alguns estudis han demostrat que el risc de suïcidi és diverses vegades superior entre els homes joves caucàsics (766,767).

Huber *et al*. (768) van publicar que l'altitud és un factor de risc per al suïcidi en el TB. Estudis d'hipòxia hipobàrica han demostrat que aquesta exposició pot causar un augment de la dopamina i de la tirosina-hidroxilasa en el cervell i una disminució de la serotonina i de la triptòfan-hidroxilasa. Nivells baixos de serotonina i alts de dopamina i noradrenalina associats amb la hipòxia de les grans altituds poden provocar major irritabilitat, depressió i suïcidi (769–772).

L'evidència també indica que la disfunció mitocondrial juga un paper en la patofisiología del TB (773–780) i pot influir en la severitat dels episodis. La hipòxia produïda per la reducció parcial d'oxigen en altes altituds poden alterar més la funció de les mitocòndries en persones amb TB i poden contribuir a la depressió o a la inestabilitat emocional i augmentar el risc de suïcidi (609,627,781).

Seguint la mateixa línia, un dels mecanismes que relaciona l'exposició a altures elevades, l'ansietat, la simptomatologia depressiva i el risc de suïcidi, és un augment de la inflamació (782). S'ha vist que un augment de les ràtios de granulòcits:limfòcits, del recompte de neutròfils o de les ràtios de neutròfils:limfòcits, són marcadors fiables d'inflamacions cròniques de baix grau (783), i s'han associat a un augment dels marcadors inflamatoris en el trastorn depressiu (784,785), la impulsivitat (786) i la conducta suïcida (699,787,788). Així com també, les ràtios de monòcits:limfòcits o el recompte absolut de monòcits s'han vist associats a adversitats en la infància, a la severitat de la simptomatologia depressiva, al risc de diagnòstic de trastorn per estrès post-traumàtic (789) i al risc de suïcidi (790–792).

1.2.2.3 Factors clínics

Malgrat que la informació dels factors de risc clínics en el suïcidi és molt escassa, s'han detectat algunes variables associades a un augment del risc de suïcidi.

En estudis *postmortem* de pacients que han mort per suïcidi, s'ha observat una major densitat en la micròglia de les regions prefrontals dorso-laterals, del còrtex cingulat anterior i del tàlem medio-dorsal en comparació als controls i als pacients amb trastorns afectius que no han mort per suïcidi (793). Existeix evidència que la disfunció en la connectivitat ínsula-cerebel contribueix en el mecanisme neurobiològic de les conductes suïcides en el TB (794).

En relació a la història clínica dels pacients amb TB algunes variables són comunes, com ara temptatives autolítiques prèvies, comorbiditats, temps des de l'inici del

trastorn i les característiques clíniques. En almenys la meitat dels suïcidis s'ha observat que han ocorregut en persones amb temptatives autolítiques prèvies, sent el motiu pel qual la història prèvia de temptativa autolítica és una de les variables predictives més rellevants en el suïcidi (595,598,615,621,633,643,644,760,795,796). Un temptativa autolítica prèvia, augmenta el risc de suïcidi consumat fins a 37 vegades (635).

La ideació autolítica també s'ha associat al suïcidi consumat i a les temptatives autolítiques en els pacients amb TB. La ideació autolítica pròpiament dita varia entre el 14 i el 59% i es relacionada amb la desesperança, la simptomatologia depressiva greu o amb característiques mixtes, els símptomes psicòtics, les temptatives autolítiques prèvies, certes comorbiditats (trastorn per ús d'alcohol o trastorn de pànic) i l'edat inicial de debut del TB (623,633,797–799).

Un debut precoç del TB és un factor de risc associat al suïcidi. La immensa majoria de suïcidis ocorren en els primers anys després del diagnòstic (571,621,644,758,764,800). A més, la majoria de morts tenen lloc relativament d'hora en el tractament (595).

El risc de suïcidi és alt en les primeres setmanes després de l'alta hospitalària (635,801,802). S'ha descrit que aproximadament un terç de la gent que realitza el suïcidi han estat en contacte amb serveis de salut mental l'any anterior a la seva mort (622,802).

Els estudis d'autòpsies psicològiques han demostrat que la majoria de suïcidis ocorren durant els episodis depressius majors, sent menys freqüents en simptomatologia de característiques mixtes i rarament durant els episodis maníacs o en la eutímia (597,634,765,803–807). La manifestació de simptomatologia psicòtica congruent amb l'estat d'ànim en el debut del TB, pot ser un factor significant en la reducció del risc de suïcidi, mentre que la simptomatologia psicòtica incongruent prediu pitjors resultats (621,808).

El subtipus de ciclació ràpida del TB també s'ha identificat com a factor de risc del suïcidi, amb un 54% més de risc per temptatives autolítiques i de major letalitat en comparació als pacients no cicladors ràpids (623,644,809).

Alguns estudis han objectivat majors taxes de suïcidi consumat en el TB tipus II que en tipus I (810,811). Això podria estar relacionat amb les majors taxes de comorbiditat i la major duració de les fases depressives o de característiques mixtes (627,812,813).

Alguns trastorns orgànics, especialment els del sistema nerviós central, com ara l'epilèpsia, l'esclerosi múltiple, la corea de Huntington, el Parkinson, la migranya o les lesions cerebrals i medul·lars, així com pacients amb apoplexia, certes formes de càncer, diabetis i dolor crònic, juguen un paper important en la vulnerabilitat del suïcidi (814).

L'abús o la dependència de substàncies s'ha vist també que és un altre predictor de suïcidi en el TB (610,614,764–766,815–817). L'alcohol ha estat la substància més involucrada entre els trastorns per ús de substàncies i el suïcidi en el TB (595,622,636,801,818–820). No obstant això, alguns estudis no van trobar que l'ús de substàncies estigués relacionat amb les morts per suïcidi (609,763).

Els trastorns d'ansietat i els trastorns de personalitat clúster B són també comorbiditats amb un important factor de risc per al suïcidi (609,623,812,821).

1.2.2.4 Altres factors

Adversitats viscudes durant els primers anys de vida, com ara l'abús sexual o maltractament infantil, problemes ocupacionals, història familiar de conducta suïcida, antecedents familiars de problemes de salut mental, dificultats en les relacions socials i esdeveniments estressants vitals, són tot de variables que juguen un paper important en el suïcidi en el TB (600,822–829).

L'exposició al suïcidi consumat o a una temptativa autolítica són també factors de risc, especialment en gent jove (830,831).

Les pèrdues traumàtiques, que inclouen no sols la mort o la separació de parella sinó que també d'algun amic o d'algú significant, la pèrdua de salut, l'esvaniment de possessions o d'autonomia, la privació d'ocupació, d'oportunitats d'estudi o de posició econòmica, poden actuar com a catalitzador i com a factor que precipita el desenvolupament del procés suïcida (832,833).

Infringir la llei, estar a la presó i circumstàncies relacionades a nivell legal són altres situacions de risc per al suïcidi consumat (832,834–836).

S'ha observat un patró estacional, amb majors suïcidis en la primavera i a l'estiu que durant l'hivern (837–842).

L'acte del suïcidi és condemnat en les principals religions. A més, cada religió proporciona una sèrie d'estratègies d'afrontament per evitar el suïcidi, com per exemple l'oració, els rituals, els serveis religiosos, etc. La investigació en les últimes dècades ha ampliat la nostra comprensió de la complicada relació entre la religió i el suïcidi. Tot i que, generalment s'accepta que la religió serveix com a factor protector en major freqüència, s'ha vist que alguns aspectes de la religió es consideren com a potencials factors de risc de suïcidi per alguns seguidors (843–847).

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2.1 HIPÒTESIS

- El risc de mort per suïcidi en persones amb trastorns psiquiàtrics, especialment amb trastorn bipolar, és més elevat que en la població general.
- La taxa de suïcidi consumat difereix entre el trastorn afectiu bipolar tipus I i el trastorn bipolar tipus II.
- Certes variables (sociodemogràfiques, clíniques i/o biològiques) estan associades a un major risc de suïcidi consumat en les persones amb trastorn bipolar.
- Els episodis afectius més severs i/o amb risc de conducta autolítica requereixen d'hospitalització a una unitat d'aguts de salut mental.

2.2 OBJECTIUS

2.2.1 Objectiu principal

- Detectar variables clíniques que estiguin significativament associades amb el suïcidi consumat en el trastorn bipolar (tipus I o tipus II), com a factors potencials de risc i així ajudar a prevenir futurs suïcidis en aquests grup de pacients.

2.2.1 Objectius secundaris

- Determinar la taxa de suïcidi consumat en pacients amb trastorn bipolar, tipus I o tipus II, que per les característiques de l'episodi (severitat o risc autolític) han requerit hospitalització en una unitat de salut mental.
- Especificar l'interval de temps que ocorre des de l'alta hospitalària de la unitat de salut mental fins al suïcidi consumat en els pacients amb trastorn bipolar tipus I o tipus II.

3. MATERIAL I MÈTODES

Prèviament als dos estudis, es va realitzar una revisió bibliogràfica del suïcidi consumat en el Trastorn Bipolar (3) per a tenir un punt de partida de la situació actual i poder contrastar a *posteriori* els resultats obtinguts amb la bibliografia ja existent.

3.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature (3)

Objectiu

Proporcionar una revisió global de la literatura existent sobre el suïcidi consumat en pacients amb TB, incloent dades clíniques i genètiques.

Dades

Es va realitzar una revisió sistemàtica de la literatura d'articles anglesos i no anglesos publicats a les bases de dades de Medline/PubMed, PsycInfo i Cochrane, en el període de 1970 i 2017.

Es van identificar estudis addicionals posant-nos en contacte amb experts clínics, cercant bibliografies, llibres de text principals i pàgines web de l'Organització Mundial de la Salut.

Inicialment es va realitzar una àmplia recerca de l'associació del trastorn bipolar i el suïcidi i, posteriorment es va acotar la cerca en els termes inclosos "trastorn bipolar" i "suïcidi consumat".

Selecció d'estudis

Els criteris d'inclusió van ser articles relacionats amb el suïcidi consumat en pacients amb trastorn bipolar. Els articles que exclusivament es centraven en intents de suïcidi i en conductes suïcides, van quedar exclosos.

S'ha utilitzat el consens PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) per a redactar la revisió sistemàtica.

3.2 ESTUDI I

Completed suicide in bipolar disorder patients: a cohort study after first hospitalitzation (574)

Mostra

Es van reclutar tots els pacients que havien estat hospitalitzats per primera vegada en la unitat de salut de salut mental del nostre hospital (Fundació Althaia de Manresa), durant el període entre l'1 de gener de 1996 i el 31 de desembre de 2016, i que havien estat diagnosticats a l'alta de TB tipus I o TB tipus II, segons els criteris de DSM-IV (548).

Per a assegurar una major fiabilitat de les dades longitudinals d'aquests pacients després de l'hospitalització, incloent la causa de la mort quan va ocórrer, vam seleccionar només aquells que van realitzar el seguiment ambulatori en el nostre centre de salut mental, el qual pertany al mateix hospital i cobreix els serveis d'atenció a la salut mental per a tota la població d'una àrea d'influència determinada.

Tots els pacients van acceptar participar en l'estudi. Es van garantir totes les consideracions ètiques i legals per a la protecció de l'anonimat dels pacients.

Disseny

Estudi retrospectiu d'una cohort de pacients amb diagnòstic de Trastorn Bipolar.

Avaluació

Es va fer una revisió, retrospectiva i anual, dels informes de la primera hospitalització de tots els pacients inclosos en l'estudi i vàrem registrar 60 variables clíniques i sociodemogràfiques en una base de dades, les quals les vam

analitzar mitjançant el programa estadístic *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program*.

Des de 1996, aquests pacients se'ls ha fet un seguiment continuat i s'ha actualitzat la base de dades de manera retrospectiva quan ha succeït la mort i s'ha recollit la causa d'aquesta.

Un dels avantatges del nostre hospital i del nostre centre de salut mental és que cobreix tota la població de l'àrea d'influència i tots els suïcidis són identificats o bé pel propi hospital o bé per l'Administració, per la qual cosa no hi ha risc de falsos negatius. A més, a Catalunya existeix l'accés informàtic a la Història Clínica Compartida de tots els habitants de la comunitat que tinguin la targeta sanitària pública (tots els pacients de l'estudi la tenien), la qual cosa reflecteix immediatament la mort d'aquests pacients quan ocorre. Per tant, a pesar que alguns pacients es van traslladar a altres àrees de Catalunya vam poder seguir l'evolució i detectar la mort (en cas que ocorregués) de tots els pacients inclosos en l'estudi.

Anàlisis estadístiques

Amb la finalitat d'examinar la relació entre la variable qualitativa dicotòmica "suïcidi consumat" i altres variables qualitatives recollides durant l'hospitalització es va explorar mitjançant el test de *Chi quadrat*.

Paral·lelament, a través del test *T-Student,* es va determinar la relació entre la variable qualitativa dicotòmica de suïcidi consumat i les altres variables quantitatives.

Sobre la base dels resultats obtinguts en l'anàlisi univariant, es van realitzar anàlisis multivariants a través d'una regressió logística multinominal sent el suïcidi consumat la variable dependent i totes les variables significativament associades amb el suïcidi com a variables independents.

3.3 ESTUDI II

Fatal Suicidal Behaviour in Bipolar II patients after their first hospitalization

(5)

Mostra

Per a determinar la ràtio i els factors de risc de suïcidi consumat en una cohort de pacients amb diagnòstic de TB tipus II, es van reclutar tots els pacients amb aquest diagnòstic que van hospitalitzar per primera vegada en la nostra unitat de salut mental entre els anys 1996 i 2020.

Disseny

Estudi retrospectiu d'una cohort de pacients amb diagnòstic de Trastorn Bipolar tipus II.

Avaluació

Les variables clíniques es van recollir de manera sistemàtica durant la primera hospitalització i es van anar actualitzant durant el seguiment.

Anàlisi estadística

Per a comparar les variables basals recollides durant la primera hospitalització entre els pacients amb diagnòstic de TB tipus II que van realitzar el suïcidi consumat i els pacients que no havien efectuat l'acte autolític, s'ha utilitzat el test *Chi quadrat* per a les variables qualitatives i els tests *T-Student* i/o *U de Man-Whitney* per a les variables quantitatives (paramètriques i no paramètriques respectivament).

De la mateixa manera, hem comparat altres variables evolutives poderoses entre els dos grups com les re-hospitalitzacions i els intents autolítics que van succeir al llarg del seguiment.

4. RESULTATS

4.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature (3)

La recerca inicial va generar 2806 articles i un total de 61 complien els nostres criteris d'inclusió. S'han revisat les dades epidemiològiques, els factors genètics, els factors de risc i el tractament del suïcidi en el trastorn bipolar.

Les taxes de suïcidi en el trastorn bipolar varien entre els estudis, però es pot predir que són aproximadament entre 20 i 30 vegades superiors a la població general.

El major risc de suïcidi es va detectar en pacients amb trastorn bipolar tipus II.

L'heretabilitat del suïcidi consumat és d'aproximadament un 40% i alguns gens, sobretot els relacionats amb els sistemes de neurotransmissors, s'han associat amb el suïcidi consumat.

El liti és l'únic tractament que ha demostrat potencial antisuïcida.

Limitacions

La principal limitació és la limitada literatura existent sobre el suïcidi consumat en el TB.

Conclusions

Els pacients amb trastorn bipolar tenen un elevat risc de suïcidi consumat. És possible identificar alguns factors relacionats amb la mort per suïcidi, com ara l'inici precoç del trastorn, els antecedents familiars de suïcidi entre els familiars de primer grau, les temptatives de suïcidi anteriors, les comorbilitats i el tractament. Tanmateix, cal impulsar la investigació sobre aquest greu problema de salut a nivell mundial

4.2 ESTUDI I

Completed suicide in bipolar disorder patients: a cohort study after first hospitalitzation (574)

Entre el 1996 i el 2016, un total de 313 pacients amb diagnòstic de TB varen ser hospitalitzats per primera vegada al nostre hospital, dels quals 252 (80.4%) van ser diagnosticats de TB tipus I i 61 (19.5%) de TB tipus II. El període de seguiment posterior a l'alta hospitalària va ser d'11 anys.

L'edat mitjana en el moment del primer ingrés va ser de 38.9 anys; 37.4 en els pacients que van morir per suïcidi i de 39 anys en els què no van efectuar el suïcidi. Aquesta diferència d'edat no va ser significativa.

Durant aquest període, un total de 14 (4.5%) pacients, van morir per suïcidi. La Taula 1 mostra les característiques dels catorze pacients morts per suïcidi.

Del total de suïcidis, nou van ser duts a terme per homes (64.3%) i cinc per dones (35.7%). Les diferències de gènere no van aconseguir significança estadística respecte als pacients amb TB sense suïcidi consumat (44.8% homes i 55.2% dones, $p < 0.13$).

L'edat mitjana del suïcidi consumat va ser de 43.3 anys (rang entre 26 i 71 anys d'edat), per la qual cosa hi havia un espai de 5.9 anys de mitjana entre la primera hospitalització psiquiàtrica i el suïcidi (des d'un mínim de menys d'un any en tres casos i un màxim de dinou anys en un cas).

En relació a la fase en que es trobaven en el moment del suïcidi; deu pacients presentaven simptomatologia depressiva sense clínica psicòtica, dos pacients en episodi depressiu amb simptomatologia psicòtica i dos pacients amb simptomatologia de característiques mixtes.

Taula 1. Característiques basals (en el moment del primer ingrés hospitalari) i finals (en el moment de la mort per suïcidi) dels 14 pacients amb diagnòstic de TB morts per suïcidi.

Sexe*	Edat (anys) hospitalització	Tipus TB	Fase basal*	Temptativa suïcidi prèvia	Història familiar de suïcidi	Tractament basal amb liti	Edat SC*	Fase en el SC*	Tractament final	Dies des de la última visita fins al suïcidi	Mètode de suïcidi consumat
D	24	I	MX	No	No	No	26	MX	Valproat + risperidona	65	Precipitació
H	49	II	HM	No	No	No	49	D	Lamotrigina + olanzapina	30	Inhalació gas
H	31	II	D	Si	No	No	33	DPS	Lamotrigina + risperidona	3	Penjament
D	54	II	D	Si	No	No	57	D	Venlafaxina + mirtazapina	125	Penjament
D	40	I	MX	No	No	Si	40	D	Quetiapina	35	Degollament
D	51	II	D	No	No	No	51	D	Fluoxetina + quetiapine	22	Precipitació
H	21	I	MPS	No	No	Si	26	DPS	Liti (0.9)[b] + risperidona	4	Precipitació
H	23	I	MPS	No	No	No	40	D	Liti (0.9)[b] + olanzapina + citalopram	2	Precipitació
H	28	II	D	Si	No	No	33	D	No	180	Penjament
H	25	I	MPS	No	Si	Si	37	MX	Liti (0.54)[b] + quetiapina	18	Precipitació
H	31	I	MPS	No	No	Si	38	D	Liti (1.1)[b] + paliperidona + escitalopram	25	Salfumant
D	37	II	D	No	No	Si	56	D	Carbamazepina +aripiprazol + lamotrigina	5	Sobre-ingesta de fàrmacs
H	63	I	MPS	No	Si	Si	71	D	Liti (0.56)[b] + quetiapina+ lamotrigina	5	Electrocució
H	47	II	EU[a]	No	No	No	49	D	Lamotrigina + citalopram	63	Penjament

***** H: Home. D: Dona / MX: Mixta. HM: Hipomania. D: Depressiva. MPS: Maníaca amb símptomes psicòtics. EU: Eutímia/ SC: Suïcidi consumat

[a]: va estar en fase eutímica durant el primer ingrés, el qual va ser desintoxicació alcohòlica

[b]: Valors sanguinis de liti correctes : 0'6-1'2 mEq/l.

El tractament psicofarmacològic prescrit previ al suïcidi consumat va consistir en antipsicòtics en 11 pacients, lamotrigina en 6 pacients, carbonat de liti en 5 pacients (únicament 3 en nivells terapèutics) i antidepressius en 5 pacients.

El temps des de l'última consulta al suïcidi consumat va variar entre 2 i 180 dies, i en 5 pacients va ser igual o inferior a 7 dies.

En la nostra cohort, el suïcidi consumat es va caracteritzar per un acte violent (13 dels 14 pacients – 93% -) a través de la precipitació o el penjament.

La Taula 2, mostra la comparació de les variables qualitatives basals de la primera hospitalització entre els 299 pacients amb TB que no van realitzar el suïcidi consumat i els 14 pacients amb TB que van morir per suïcidi. Les variables que van estar significativament associades amb un alt risc de suïcidi consumat van ser:

- Diagnòstic de Trastorn Bipolar tipus II
- Temptativa autolítica violenta immediatament abans de la primera hospitalització
- Història de suïcidi en familiars de primer grau
- Tractament basal amb antidepressius o lamotrigina

El tractament basal associat a antipsicòtics o valproat es va associar a baix risc de suïcidi consumat

Taula 2. Comparació de variables basals (en la primera hospitalització) entre els pacients amb TB

VARIABLE	**SUÏCIDI (n = 14)**	**NO SUÏCIDI (n=299)**	***p value* (suïcidi *vs* no suïcidi)**
TB tipus II	7 (50%)	54 (18.1%)	< 0.008
Temptativa autolítica violenta prèvia a l'hospitalització	2 (14.3%)	4 (1.3%)	< 0.025
Història de suïcidi en familiars de primer grau	2 (14.3%)	7 (2.3%)	< 0.05

Tractament antidepressiu durant l'hospitalització	6 (42.9%)	51 (17.1%)	< 0.03
Tractament amb lamotrigina durant l'hospitalització	3 (21.4%)	13 (4.3%)	< 0.03
Tractament amb valproato durant l'hospitalització	0 (0%)	116 (38.8%)	< 0.001
Tractament amb liti durant l'hospitalització	6 (42.9%)	128 (42.8%)	< 0.6
Tractament antipsicòtic durant l'hospitalització	10 (71.4%)	270 (90.3%)	< 0.05
Història de temptatives autolítiques	3 (21.4%)	35 (11.7%)	< 0.2
Història familiar toxicològica	2 (14.3%)	60 (20.1%)	< 0.5
Polaritat inicial depressiva	9 (64.3%)	170 (56.8%)	< 0.7
> 10 anys després del primer símptoma	5 (45.5%)	98 (37.4%)	< 0.9
< 6 mesos després del primer símptoma	2 (15.4%)	42 (14%)	< 0.9
Comorbiditat toxicològica	5 (35.7%)	112 (37.4%)	< 0.7
Comorbiditat amb Trastorn de Personalitat	1 (7.7%)	30 (10.1%)	< 0.8
Altres comorbiditats psiquiàtriques	8 (57.1%)	141 (4.2%)	< 0.4
Comorbiditat orgànica	4 (28.6%)	90 (30.1%)	< 0.7
Símptomes psicòtics congruents durant l'hospitalització	3 (21.4%)	73 (24.4%)	< 0.6
Símptomes psicòtics congruents i no congruents	2 (15.4%)	64 (21.4%)	< 0.3
Sense símptomes psicòtics durant l'hospitalització	9 (64.3%)	121 (40.5%)	< 0.15
Simptomatologia de característiques mixtes	2 (14.3%)	84 (28.1%)	< 0.3
Simptomatologia maníaca	6 (42.9%)	160 (53.5%)	< 0.7
Simptomatologia depressiva	5 (35.7%)	54 (18.1%)	< 0.1

Es van analitzar altres variables (sexe; edat; durada de l'ingrés; mes d'admissió; nivells basals de colesterol; tipologia d'ingrés -voluntari, involuntari o programat-; origen immigrant; comorbiditat amb discapacitat intel·lectual; diagnòstic previ de TB; antecedents familiars de TB; diagnòstic previ de trastorn psicòtic; antecedents familiars de trastorn esquizofrènic; consum i abús previ de cànnabis i/o alcohol; conducta agressiva prèvia; tractament durant l'ingrés amb teràpia electroconvulsiva, benzodiazepines, antipsicòtics de llarga durada, antipsicòtics típics o atípics i/o fàrmacs anticolinèrgics) de les quals no es van trobar

diferències significatives entre els pacients TB que van morir per suïcidi i els que no van realitzar el suïcidi consumat.

Després de l'anàlisi de regressió logística (Taula 3), sent el suïcidi consumat la variable dependent i les variables significativament associades en l'anàlisi univariant, les independents; únicament els antecedents familiars de suïcidi [p < 0.003, *Odds Ràtio* (OR) = 20.3, Interval de Confiança (IC) = (2.7 – 153)] i una temptativa autolítica violenta abans de la primera hospitalització [p <0.044, OR = 9.1, IC = (1058-78)] van romandre significativament associades amb un alt risc de suïcidi consumat.

Taula 3. Anàlisis de regressió logística; el suïcidi consumat com a variable depenent i les variables significativament associades en l'anàlisi univariant com a independents

Suïcidi consumat	*B*	*Standard Error*	*Wald*	*df*	*Sig.*	*Exp(B) OR*	*Lower CI*	*Upper CI*
Antecedents familiars de suïcidi consumat	3,012	1,030	8,551	1	**0,003**	**20,338**	2,7	153,18
Temptativa autolítica prèvia greu	2,211	1,099	4,044	1	**0,044**	**9,124**	1,058	78,722
Tractament amb valproat	-2,156	1,104	3,813	1	0,051	0,116	0,13	1,008
Tractament amb lamotrigina	0,952	0,869	1,201	1	0,273	2,591	0,472	14,217
Tractament antipsicòtic	-0,576	0,861	0,448	1	0,503	0,562	0,104	3,036
Tractament antidepressiu	0,289	0,855	0,115	1	0,735	1,336	0,250	7,139
Trastorn Bipolar II	0,851	0,841	1,024	1	0,312	2,342	0,450	12,184

4.3 ESTUDI II

Fatal Suicidal Behaviour in Bipolar II patients after their first hospitalization (5)

Del total de 59 pacients amb diagnòstic de TB II de la mostra; 6 (10%) van morir per suïcidi consumat al llarg del seguiment.

En la Taula 4, s'observen les característiques basals de les sis persones amb TB tipus II que van morir per suïcidi, dels quals el 66% eren homes i el 33% tenien història prèvia de temptatives autolítiques violentes. Curiosament, cap tenia història familiar de suïcidi consumat en familiars de primer grau i cap d'ells havia estat tractat per liti. El 83% dels pacients TB tipus II van ser hospitalitzats per simptomatologia depressiva i el 17% per hipomania.

Taula 4. Característiques basals (durant el primer ingrés hospitalari) dels sis pacients diagnosticats amb TB tipus II que van morir per suïcidi

Sexe	Edat ingrés	Fase ingrés	Temptativa autolítica prèvia	Història familiar de suïcidi	Liti en l'ingrés
Home	49	Hipomania	No	No	No
Home	31	Depressió	Si, violenta	No	No
Dona	54	Depressió	Si, violenta	No	No
Dona	51	Depressió	No	No	No
Home	28	Depressió	Si, violenta	No	No
Home	47	Depressió	No	No	No

Quan es van comparar els pacients Bipolars II amb suïcidi consumat amb la resta de pacients (Taula 5), únicament va mostrar associació significativa amb el suïcidi consumat, la història prèvia d'una temptativa autolítica violenta ($p < 0.05$). Per contra, quan es van considerar tots els antecedents d'intents de suïcidi, inclosos els no violents i els menys greus, la relació no va ser significativa ja que tant en el grup de pacients amb suïcidi consumat com en el grup dels pacients que no van morir per aquest fet, la història clínica d'intents de suïcidi fou del 50% aproximadament.

Taula 5. Comparació basal (durant el primer ingrés) entre els pacients amb TB tipus II que van morir per suïcidi (SC) i els que no van realitzar el suïcidi consumat (NoSC)

VARIABLES BASALS (en el primer ingrés)	SC (N=6)	NoSC (N=53)	*p* SC *vs* No SC
QUALITATIVES (*Chi Square*)			
Qualsevol temptativa autolítica prèvia	3 (50%)	31 (58,5%)	p= ns
Temptativa autolítica violenta prèvia	2 (33%)	2 (3,8%)	p<0.048
Familiar de 1r grau amb SC	0 (0%)	0 (0%)	p= ns
Sexe masculí	4 (66%)	15 (28,3%)	p<0.08 (NS)
Polaritat inicial depressiva	6 (100%)	48 (88,7%)	p= ns
Fase depressiva	5 (83%)	31 (58,5%)	p= ns
Absència de símptomes psicòtics	6 (100%)	45 (85%)	p= ns
Comorbiditat amb Trastorn de Personalitat	0 (0%)	22 (41.5%)	p<0.07 (ns)
Comorbiditat amb Abús de substàncies	2 (33%)	19 (33%)	p= ns
Altres comorbiditats	4 (66%)	31 (60%)	p= ns
Tractament amb liti	0 (0%)	16 (30,2%)	p= ns
Tractament amb antiepilèptics (valproat/lamotrigina)	3 (50%)	29 (54,7%)	p= ns
Tractament amb antidepressius	5 (83%)	30 (57%)	p= ns
QUANTITATIVES (*T de Student)*			
Edat	43,33	43,17	p= ns
Nivell de colesterol	178	177	p= ns
Duració (dies) del primer ingrés	24	19	p= ns

Altres variables, com per exemple el sexe masculí també es va associar amb el suïcidi consumat en els pacients amb TB tipus II, tot i que la diferència no va aconseguir significació estadística ($p < 0.08$).

Cal destacar que no va haver-hi una diferència significativa en els nivells de colesterol basals o l'edat entre els pacients amb TB tipus II que van morir per suïcidi dels que no van efectuar el suïcidi consumat. La comorbiditat basal amb els Trastorns de Personalitat fou freqüent en el primer ingrés hospitalari en els pacients amb TB tipus II.

Revisant les característiques d'aquests pacients al moment previ del suïcidi consumat (Taula 6), es pot observar que el 83% (5 dels 6 casos) van efectuar el suïcidi mitjançant un mètode violent; 4 per penjament i 1 per precipitació. L'edat mitjana que van morir per suïcidi va ser de 45.6 anys (rang entre 33 i 57 anys), encara que l'edat mitjana en el primer ingrés va ser de 43.3 anys. Per tant, el període mitjà entre l'ingrés hospitalari i el suïcidi consumat va ser de només 2.3 anys (rang entre 20 dies i 5 anys). Tots els pacients van realitzar el suïcidi consumat en la fase depressiva (sense característiques mixtes) i en només un cas es van associar símptomes psicòtics. Cap dels 6 pacients va ser tractat amb carbonat de liti ni en l'ingrés ni en el seguiment. Tots van rebre tractament amb altres psicofàrmacs en la seva fase depressiva, com ara antidepressius o lamotrigina, excepte un cas que va abandonar tant el seguiment com el tractament psicofarmacològic. Finalment, cal destacar que el temps mitjà des de l'última visita fins al moment del suïcidi consumat, va ser d'uns 2 mesos i mig, variant entre només 3 dies i un màxim de 6 mesos.

Taula 6. Característiques dels pacients que van morir per suïcidi

Fase afectiva	Edat del suïcidi	Mètode de suïcidi consumat	Tractament previ al suïcidi consumat	Dies des de la última atenció sanitària
Depressiva	49	Inhalació fum	Lamotrigina + olanzapina	30
Depressiva	33	Penjament	Lamotrigina + Risperidona	3
Depressiva	57	Penjament	Venlafaxina + mirtazapina	125
Depressiva	51	Precipitació	Fluoxetina + quetiapina	22
Depressiva	33	Penjament	Abandonament	180
Depressiva	49	Penjament	Lamotrigina + citalopram	63

La mortalitat prematura dels pacients amb TB tipus II que moren per suïcidi determina una diferència molt significativa ($p<0.000$) en el temps de seguiment

d'aquests pacients, en comparació amb la resta de pacients TB tipus II que no moren per suïcidi (Taula 7).

Taula 7. Comparativa entre els pacients TB tipus II que van morir per suïcidi (SC) dels que no van realitzar el suïcidi consumat (NoSC)

VARIABLES DE SEGUIMIENT	SC (n=6)	No SC (n=53)	*p* SC vs No SC
QUALITATIVES (*Chi-square*)			
Reingrés hospitalari	0 (0%)	27 (50,9%)	p < 0.03
Temptativa autolítica no letal	0 (0%)	14 (26,4%)	p = ns
QUANTITATIVA (*Mann-Whitney U*)			
Anys de seguiment	2,3	15,2	P<0.000
Número mitjà de reingressos	0	1,63	P< 0.024
Estada mitja en el reingrés (dies)	0	35,8	P< 0.029
Mitjana de dies de reingrés amb simptomatologia hipomaníaca	0	0,29	p = ns
Mitjana de dies de reingrés amb simptomatologia mixta	0	8,27	p = ns
Mitjana de dies de reingrés amb simptomatologia depressiva	0	18,96	P<0.06 (ns)
Número mitjà de temptatives autolítiques no letals	0	0,36	P = ns

En la Taula 7, també podem observar que cap dels 6 pacients amb suïcidi consumat va requerir d'un reingrés després de l'alta de la seva primera hospitalització fins que es va suïcidar. Això representa una diferència significativa (p<0.03) respecte a la resta de pacients amb TB tipus II que no es van suïcidar, ja que en aquest cas més del 50% dels pacients van requerir reingrés hospitalari. A més, cap d'aquests sis pacients va realitzar cap mena de conducta suïcida no letal en aquest període, mentre que el 26% dels pacients amb TB tipus II que no van morir per suïcidi, van realitzar algun tipus de conducta suïcida, encara que les diferències no van ser significatives.

5. ESTUDIS PUBLICATS

5.1 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Journal of Affective Disorders 242 (2019) 111–122

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature

L. Plans[a], C. Barrot[b], E. Nieto[a], J. Rios[c,d], T.G. Schulze[e], S. Papiol[e,f], M. Mitjans[g], E. Vieta[h,*], A. Benabarre[h]

[a] Mental Health Division of Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Catalonia, Spain
[b] Forensic Genetic Laboratori, University of Barcelona, Catalonia, Spain
[c] Universitat Autònoma de Barcelona, Laboratório de Bioestatística e Epidemiologia, Barcelona, Spain
[d] Hospital Clínic, IDIBAPS, Bioestadística y Plataforma de Gestión de Datos, Barcelona, Spain
[e] Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany
[f] Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany
[g] Clinical Neuroscience, Max Planck Institute of Experimental Medicine, Göttingen, Germany.
[h] Bipolar Disorder Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

A B S T R A C T

Background: Completed suicide is a major cause of death in bipolar disorder (BD) patients.
Objective: The aim of this paper is to provide an overall review of the existing literature of completed suicide in BD patients, including clinical and genetic data
Data sources: We performed a systematic review of English and non-English articles published on MEDLINE/PubMed, PsycInfo and Cochrane database (1970–2017). Additional studies were identified by contacting clinical experts, searching bibliographies, major textbooks and website of World Health Organization. Initially we did a broad search for the association of bipolar disorder and suicide and we were narrowing the search in terms included "bipolar disorder" and "completed suicide".
Study Selection: Inclusion criteria were articles about completed suicide in patients with BD. Articles exclusively focusing on suicide attempts and suicidal behaviour have been excluded. We used PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) consensus for drafting this systematic review.
Results: The initial search generated 2806 articles and a total of 61 meeting our inclusion criteria. We reviewed epidemiological data, genetic factors, risk factors and treatment of completed suicide in BD. Suicide rates in BD vary between studies but our analyses show that they are approximately 20-30-fold greater than in general population. The highest risk of successful suicide was observed in BD-II subjects. The heritability of completed suicide is about 40% and some genes related to major neurotransmitter systems have been associated with suicide. Lithium is the only treatment that has shown anti-suicide potential.
Limitations: The most important limitation of the present review is the limited existing literature on completed suicide in BD.
Conclusions: BD patients are at high risk for suicide. It is possible to identify some factors related to completed suicide, such as early onset, family history of suicide among first-degree relatives, previous attempted suicides, comorbidities and treatment. However it is necessary to promote research on this serious health problem.

1. Introduction

Suicide is the act of intentionally causing one's own death. According to World Health Organization, suicide is a major public health issue that involves, worldwide, about 800 thousand deaths per year (World Health Organitzation).

The worldwide rate of suicide is 16 per 100,000 inhabitants; 18 suicides per 100,000 for male and 11 suicides per 100,000 for females (Wasserman et al., 2012). Among those aged >75 years is approximately three times higher than among <25 years (World Health Organitzation). It is estimated that 1,5 million will die from suicide in 2020 (Levi et al., 2003; Oquendo et al., 2004; Pompili et al., 2013).

The highest suicide rates for both sexes in western countries are found in Lithuania, Russian Federation, Belarus, Finland, Hungary and Latvia. Nevertheless, in recent decades some European countries which had high rates of suicide, such as Denmark, Germany, Estonia, Hungary and Sweden, showed a marked decline in mortality from suicide, while others, especially those who had lower suicide rates, showed a slightly increasing trend (World Health Organitzation; Rihmer and Akiskal, 2006).

Normally, suicide has not a single cause, but up to 90% of people who completed suicide meet the criteria for a psychiatric disorder, mostly mood disorders, substance use disorders or personality disorders (Lonnqvist, 2009; Rihmer, 2007). Several psychological autopsy studies indicate that almost all subjects have suffered from some mental disorder at time of death, and about one-half to two-thirds of all suicides

* Corresponding author.
E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054
Received 12 March 2018; Received in revised form 25 July 2018; Accepted 12 August 2018
Available online 23 August 2018
0165-0327/ © 2018 Published by Elsevier B.V.

are conducted by people who suffer from mood disorders (Cavanagh et al., 2003; Arsenault-Lapierre et al., 2004). Bipolar disorder (BD) is associated with a high risk of suicide (Harris and Barraclough, 1997; Harris and Barraclough, 1998). Mortality studies indicate that amongst psychiatric diagnosis, BD may be associated with the highest suicide risk (Osby et al., 2001; McIntyre et al., 2008; Roy, 1982; Takizawa, 2012; Hoyer et al., 2000; Barner â€“ Rasmussen, 1986, Sani et al., 2011; Osborn et al., 2008).

In order to understand the characteristics of suicides in BD, we have reviewed the literature available to date. A better understanding of suicide and suicidal risk in this disease should help clinicians to detect adequately and thus prevent suicidal acts in patients with BD. Likewise, identifying those factors (social, biological) associated with suicide may pave the way for the identification of predictors with clinical value.

2. Methods

The eligibility criteria for this review have been articles about completed suicide in BD. No limits were applied for language. We have not included unpublished data.

To achieve high level information, we have adopted Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Liberati et al., 2009). We performed a PubMed/MEDLINE, PsycInfo and Cochrane database search to identify all relevant papers published between 1970 and 2017. The last search was run on June 10 2017.

First, we did a broad search for the association between bipolar disorder and suicide (behaviour, attempt and completed). We obtained a total of 2806 articles, of which 1381 talked about suicide in their Title and/or Abstract (TIAB). Then, we used the keywords "*completed suicide*" AND " *bipolar disorder*" and we obtained 83 articles. Limiting the search for these terms in the TIAB we found only 61 articles.

We used the PRISMA flow diagram (Fig. 1) to summarize the search strategy used to select articles (identification, screening, eligibility and inclusion process) (Fig. 2).

Inclusion criteria were articles reporting epidemiological data, genetic and risk factors and treatment on suicidality about completed suicide in patients of any age with BD. Exclusive articles about attempted suicide or suicidal behaviour and letters to the editor were excluded.

We have included 61 articles that have conducted a study on bipolar disorder cases and/or suicide, but 8 of which (McIntyre et al., 2008; Cipriani et al., 2013; Schaffer et al., 2015; Isometsa, 2014; Owen et al., 2015; McGuffin et al., 2010; Antypa et al., 2016; M Pompili et al., 2013) are review articles or they do only a qualitative description associated with suicide.

Information was extracted from each included trial on: {1} author (s) and year of publication; {2} sample size studied; {3} type of study (retrospective, prospective, descriptive or case-control); {4} journal published and its quartile; {5} the study is only with BD patients; {6} the study is only with completed suicide (without suicide attempt or suicide behaviour); {7} the number of suicides and the percentage of BD patients; and {8} the years of follow-up.

We have divided the review in various sections: (A) epidemiological data, (B) factors associated with suicidal risk; (b.1) Genetic factors; (b.2) sociodemographic factors; (b.3) clinical factors; (b.4) other factors and, (C) treatment on suicidality.

3. Results

3.1. Study selection

A total of 61 articles were identified for inclusion in the review. The search in PubMed/MEDLINE and PsycInfo generated 2806 articles and 5 additional articles identified through manual search, reference lists, and consultation with experts in the field. In the Cochrane Library we could not find any relevant study. After adjusting for duplicates 2801 articles remained, 1420 of which were discarded because neither titles nor abstracts indicated that patients with BD or suicide were included. Of the remaining 1381 articles, 1298 were excluded due to they did not meet our criteria (completed suicide in BD). Hence, 61 articles were included in this review. In addition, we have consulted 5 books and guides.

3.2. Study characteristics

3.2.1. Epidemiological data

Long-term studies suggest that the proportion of deaths attributed to suicide among patients with **affective disorder** is 15–20%, but this proportion could be even greater in bipolar disorder patients (Pompili et al., 2013; Guze and Robins, 1970). Despite this the lifetime suicide risk figures often cited in the literature appear to be too high (Inskip et al., 1998) . Moreover, it has been reported that approximately 40% of them had at least one suicide attempt during their lifetime. The proportion of suicide attempts and completed suicides in the general population is 35:1, but for people with bipolar disorder, the ratio is 3:1 (Simon et al., 2007), which indicates a higher lethality of attempts in BD patients.

Clements et al., in their epidemiological study, found that between 1996 and 2009, 1,489 patients with BD in a national English suicide sample, committed suicide, with an average of 116 suicides each year (Clements et al., 2013). This represented less than 10% of all suicide deaths on the National Confidential Inquiry into Suicide and Homicide by people with mental illness (NCI) database for the study period (9′6% of 15,465 valid cases).

In a 40-year follow-up of 406 BD type I (BD-I) and BD type II (BD-II) patients, 11% of them committed suicide (Angst et al., 2005). However, some studies have shown that suicide rates differ between the BD-I and BD-II patients (Vieta et al., 1997). In a 9-year follow-up study of 163 patients with major mood disorders who had been hospitalized, Dunner et al found that 6% of 68 BD-I patients and 18% of the 22 BD-II patients, committed suicide during the follow-up (Dunner et al., 1976). The majority of the studies show that BD patients in general, and BD-II subjects in particular, carry the highest risk of suicide. The findings that both agitated depression and anxiety disorder comorbidities are more frequent in BD-II than in BD-I, can explain the extremely high suicide risk of this subgroup (Rihmer et al., 2001; Henry et al., 2003; Benazzi et al., 2004).

Several prospective follow-up (Dennehy et al., 2011; Gonzalez-Pinto et al., 2011; Tsai et al., 1999; Axelsson and Lagerkvist-Briggs, 1992; Ilgen et al., 2010; Marangell et al., 2008; Licht et al., 2008; Khalsa et al., 2008; Oquendo et al., 2007; Gonzalez-Pinto et al., 2006; Marangell et al., 2006; Maser et al., 2002) and retrospective (Cavanagh et al., 2003; Simon et al., 2007; Desai et al., 2005; Hoyer et al., 2004; Goodwin et al., 2003; Tsai et al., 2002; Baillargeon et al., 2009; Sondergard et al., 2008; Collins and McFarland, 2008; Yerevanian et al., 2007b, a; Dutta et al., 2007; Kessing et al., 2005; Born et al., 2005) studies, have investigated the suicide rate among BD patients. Suicide rates vary considerably between studies (*Risk Ratio 0,20–10,99*) depending on the sample studied.

The suicide subjects used different methods, being the most frequent drowning, drug overdose, jumping and hanging. Other methods described in the literature are inhaling gas or gunshot (Dennehy et al., 2011; Tsai et al., 2002; Gomez et al., 2016), but they are influenced by culture and world regions.

Based on the main finding, the standardized suicide rate in BD is approximately 20-30-fold greater than in the general population and the estimated rate of death by suicide in BD patients is 0,2–0,4 per 100 person – years (Harris and Barraclough, 1997; Osby et al., 2001; McIntyre et al., 2008; Osborn et al., 2008; Simon et al., 2007).

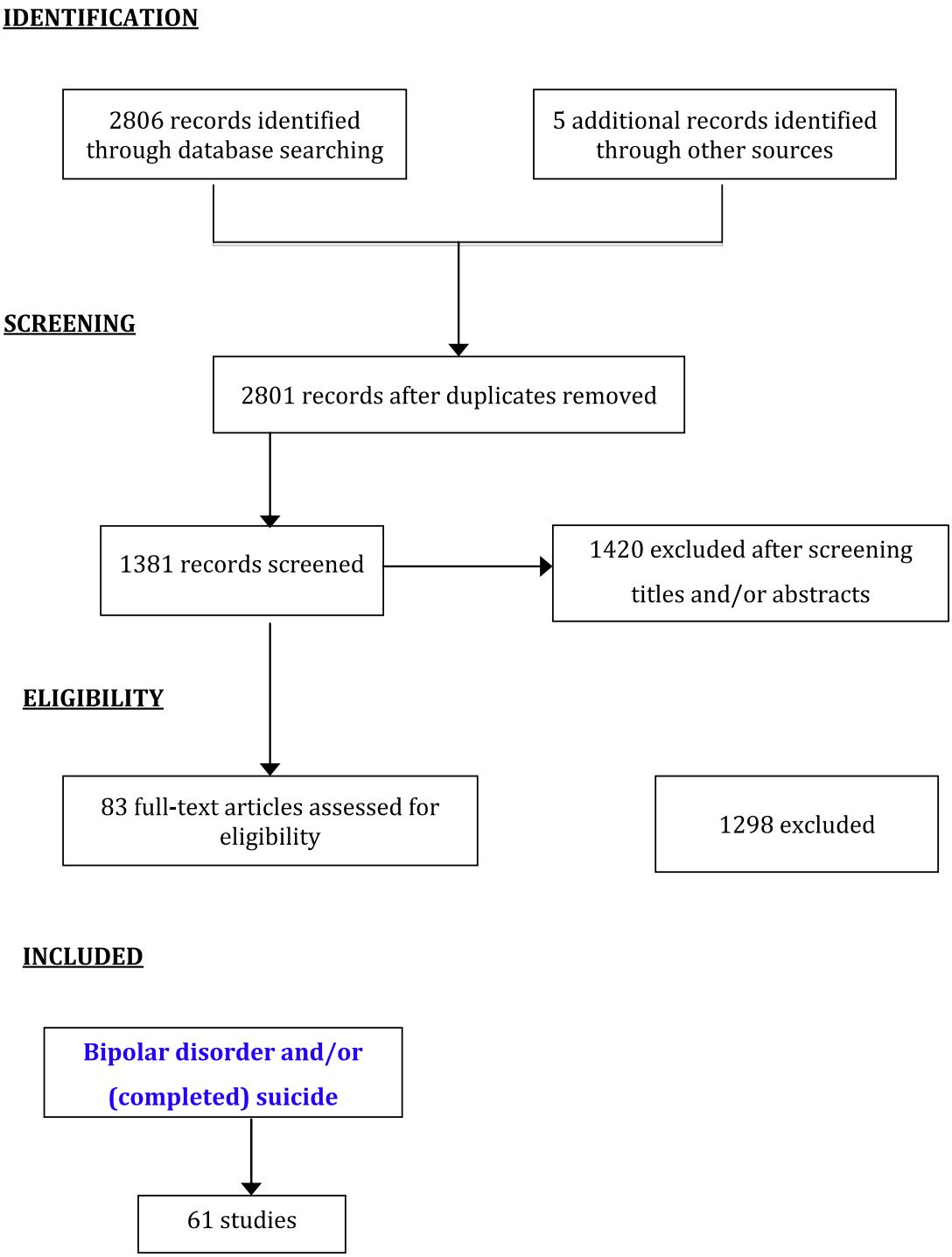

Fig. 1. Flow chart [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) *guidelines*] showing study selection for the review.

3.2.2. Factors associated with suicidal risk in bipolar disorder

3.2.2.1. Genetic factors. Family history of suicide among first-degree relatives is a major risk factor for suicide in BD. Some studies have found a significant association between first-degree family history of suicide and suicide in BD patients (Sani et al., 2011; Schaffer et al., 2015; Dennehy et al., 2011; Tsai et al., 2002; Tondo et al., 2007). It is estimated that the heritability of suicide is about 40% (McGuffin et al., 2010; McGuffin et al., 2001) and twin studies confirm the heritability of suicide (Roy and Segal, 2001; Roy et al., 1991).

Candidate gene-based association studies have provided interesting evidences as regards the role of genetic variation in suicidal behaviour. Affective disorders are related to a serotonin, dopamine and nor-epinephrine dysfunction (Bortolato et al., 2013; Joiner et al., 2005; Antypa et al., 2013). An alteration in the serotonergic

GENETIC FACTORS	• **Serotonergic System** • **Dopaminergic and Adrenergic receptors** • **Genes involved in Neurotrophic Processes** • **Catabolism of Monoamines** • **Other genes and epigenetic factors**
CLINICAL HISTORY	• **Previous attempted suicide.** • **Comorbility: substance abuse/dependence, anxiety disorders and personality disorders.** • **Early onset of bipolar disorder (BD)** • **Major depressive or mixed episode** • **Bipolar disorder type II (BD-II)** • **Depressive predominant polarity**
SOCIODEMOGRAPHIC FACTORS	• **Male** • **Living alone** • **Divorced** • **Young** • **Altitude** • **More hospitalitzations**
OTHER FACTORS	• **Adversities during early life** • **Exposure to suicide** • **Traumatic loss** • **Breaking the law** • **Seasonal pattern**

Fig 2. Factors associated with suicidal risk.

neurotransmission has also been associated with suicidal behaviour; so serotonin-related genes (variants in the serotonin transporter gene -5-HTT or SLC6A4–, serotonin receptors (from 5-HT1 to 5-HT7) and tryptophan hydroxylase 1 gene -TPH1-) have been the focus in some studies and meta-analysis (Antypa et al., 2013; Mann, 2003; Brezo et al., 2008; Courtet et al., 2005; Li and He, 2007; Bellivier et al., 2004; Brezo et al., 2010; Asberg, 1997; Mann et al., 2001; Mann, 2013; Anguelova et al., 2003).

Two genes that code TPH have been identified (TPH1 and TPH2) (Brent et al., 1996; Walther et al., 2003). Three polymorphisms of TPH1

(A218C, A779C and A6526G) have been examined and some studies and meta-analyses showed a significant association with the risk of suicide (Bellivier et al., 2004; Brezo et al., 2010; Galfalvy et al., 2009; Stefulj et al., 2006; Li and He, 2006; Clayden et al., 2012). However, the prospective study by Courtet et al. (2004) found no association.

In the same way, some studies found an association between TPH2 variants (rs1386494, rs4448731, rs6582071, rs4641527, rs1386497) and suicide completion (Clayden et al., 2012; Zill et al., 2004; Ke et al., 2006; Fudalej et al., 2010; Musil et al., 2013; Lopez et al., 2007), but Buttenschon's study et al. (2013), which examined over 500 patients who died probably by suicide (people who died by violent death), did not find an association for TPH2 rs1386494.

The serotonin receptors and their variants have been implicated in the pathophysiology of suicide. A polymorphism (C1019G) of 5-HT1A receptor gene (5-HTR1A) is associated with suicide but also with more stressful life events (Videtic et al., 2009; Samadi Rad et al., 2012; Lemonde et al., 2003). In the same vein, there are some associations with HTR1B gene (rs6296 and A161T) and suicidality (Althoff et al., 2012; Murphy et al., 2011; Zouk et al., 2007). Even though, some studies found an association with 5-HT2A receptor gene (5-HTRA2) polymorphisms (A1438G and T102C) and suicide (Saiz et al., 2011; Ben - Efraim et al., 2013), others did not find any association (Höfer et al., 2016; Fiori et al., 2010).

The gene of serotonin transport (SLC6A4) has a polymorphism (5-HTTLPR, rs4795541), which has been the subject of extensive study, and the results are divergent. Certain studies have reported an association of the S-allele (minor allele) with suicide (Li and He, 2007; Saiz et al., 2011; Segal et al., 2006; Wasserman et al., 2007; Neves et al., 2010), whereas other studies reported no significant difference (Buttenschon et al., 2013; Coventry et al., 2010; Lin and Tsai, 2004).

In the same way, impulsivity has been linked to dysregulation of serotonergic and dopaminergic systems. Highly impulsive BD patients has been reported to be at high risk for suicidal behaviour and the severity of the suicidal attempt (Swann et al., 2009; Ekinci et al., 2011). To identify dopaminergic and serotonergic systems AKT1 and AKT1P genes have been investigated. Magno et al. (2010), found an association with AKT1 with suicide and violent attack attempts, but not with AKT1P

Jimenez et al. (2014), reported that genetic variability at *GSK3B* gene (carrying T and G alleles at rs1732170 and rs334558 –SNPs-, respectively) is associated to increased level of impulsivity and an increased risk of suicidal behaviour in BD patients (Jimenez et al., 2013).

Alpha2A – adrenergic receptor gene (*ADRA2*) in the noradrenergic pathway has also been associated with suicide (Escriba et al., 2004; Sequeira et al., 2004) independently of disease phenotypes (De Paermentier et al., 1997). Several genetic variants (including the promoter N521K, C1291G, rs11195419) have been associated to suicide (Sequeira et al., 2004; Fukutake et al., 2008). However, Martin-Guerrero et al did not find any association (Martin-Guerrero et al., 2006).

Another gene that has been reported to be involved in suicidal behaviour is the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene (Dwivedi, 2010; Banerjee et al., 2013). A post-mortem study detected reduced mRNA levels of BDNF in the prefrontal cortex and hippocampus of suicide subjects (Dwivedi et al., 2003). Some studies have found an association between valine-66-methionine (rs6265) polymorphism in the *BDNF* gene and suicidality (Dwivedi et al., 2003; Kim et al., 2008; Zai et al., 2012; Sarchiapone et al., 2008). Certain studies show an association with this polymorphism and suicide in the context of psychiatric diagnoses, such as BD (Zouk et al., 2007; Kim et al., 2008; Vincze et al., 2008). Furthermore, the valine-66-methionine polymorphism (rs6265) has been observed to be associated with BD, especially in patients with rapid cycling (Liu et al., 2008; Lohoff et al., 2005; Green et al., 2006; Muller et al., 2006). Pregelj et al. (2011) demonstrated the link between BDNF rs6265 polymorphism and suicide in a cohort of people with suicide and in the same way, some studies demonstrated the risk of suicide with the presence of this polymorphism (Kim et al., 2008; Zai et al., 2012; Hong et al., 2003). In contrast, other studies failed to show this association (Pregelj et al., 2011; Sears et al., 2013; Zarrilli et al., 2009; Ratta-Apha et al., 2013).

The gene encoding BDNF receptor (neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 -NTRK2-) is also a promising candidate associated with suicidality. Kohli et al. (2010) found an association between five tagging SNPs located in NTRK2 locus and suidical behaviour, but the did not find any association with BDNF, but Perroud et al. (2012)reported NTRK2 and BDNF polymorphisms to interact significantly in suicidal ideation.

A polymorphism (Val158Met) of catechol-O-methyltransferase (COMT) is linked to suicides (Currier and Mann, 2008; Ono et al., 2004; Pivac et al., 2011), but Calati et al. (2011) and Tovilla-Zarate et al. (2011), did not find any association in their studies.

Other genes, which have not been investigated so extensively so far but seem to play a role in suicide are the mitogen-activated protein kinase 1 (*MAPK1*) gene (rs13515) and the cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein-1 (*CREB1*) gene (rs6740584) (Antypa et al., 2016; Dwivedi et al., 2009, 2003; Pandey et al., 2007).

Ground-breaking advances in high-throughput genotyping techniques over the last years have provided the technological tool to tackle the limitations of candidate-gene approaches in genetic analysis, leading to the development of genome-wide association studies (GWAS). This genomic approach has also been applied to suicide in several studies (Mirkovic et al., 2016; Stein et al., 2017). These studies have identified several suggestive *loci* associated with suicidal behaviour, some of them even at a genome-wide level ($P < 5 \times 10^{-8}$).

3.2.2.2. Sociodemographic factors. Several variables, such as age, gender and marital status, predicted suicide when considered alone. Men with BD are nearly twice as likely to die by suicide as compared to women with BD (Mann, 2002) . However, the sex-specific proportions vary considerably among the studies; ranging from 1,5 to 4-0 times higher in men (Tondo et al., 2003; Goodwin and Jamison, 2007; Pompili et al., 2009).

Being male, living alone, divorced, white, younger (an age of less than 35 years) or elderly (more than 75 years) and employment status predicted higher risk of suicide (Schaffer et al., 2015; Tsai et al., 2002; Tondo et al., 2003; Goodwin and Jamison, 2007; Pompili et al., 2009; Webb et al., 2014; Isometsa et al., 1995; Karch et al., 2006; Jacobs, 2003; Isometsa et al., 1994).

Regarding race, some studies show that the risk of suicide is several times higher among young Caucasian men (Karch et al., 2006; Jacobs, 2003).

Huber et al. (2014) reported that altitude is a risk factor for suicide in BD. Studies of hypobaric hypoxia have shown that exposure can cause an increase in brain dopamine and tyrosine hydroxylase and a decrease in serotonin and tryptophan hydroxylase. Decreased levels of serotonin and increased levels of dopamine and norepinephrine associated with hypoxia at higher altitudes may lead to increased irritability, depression and suicide (Ray et al., 2011; Katz, 1980; Trouvin et al., 1986; Jou et al., 2009). Evidence also indicates that mitochondrial dysfunction plays a role in the pathophysiology of BD (Scaglia, 2010; Quiroz et al., 2008; Kato, 2006; Stork and Renshaw, 2005; Konradi et al., 2004; Cataldo et al., 2010; Kato, 2007; Fattal et al., 2006) and may influence the severity episodes. Hypoxia due to reduced oxygen partial pressure at higher altitudes may further decrease mitochondrial function in individuals with BD and may lead to depression, instability of mood and increased risk of suicide (Simon et al., 2007; McIntyre et al., 2008; Rezin et al., 2009).

3.2.2.3. Clinical factors. Although information on the risk factors of suicide in BD is relatively limited, it has been seen that there are some variables associated with increased risk of suicide.

In relation to the clinical history of patient with BD some variables

are common, such as previous attempted suicide, comorbidities, time from illness onset and clinical characteristics. At least half of suicides were found to occur in individuals with prior attempts (Owen et al., 2015; Dennehy et al., 2011; Tsai et al., 2002; Tidelman et al., 2008; Hawton et al., 2005), that is why a previous history of suicide attempt is one of the most relevant predicting variables for suicide.

Severe somatic disorders, especially in the central nervous system, such as epilepsy, multiple sclerosis, Huntington's chorea, Parkinson disease, migraine, brain and spinal cord lesions, as well as in patients with stroke, certain forms of cancer, diabetes and chronic pain, all play a part in the development of vulnerability (Stenager and Wasserman, 2009).

Substance abuse or dependence has been shown to be another predictors of suicidality in BD (Hoyer et al., 2004; Dutta et al., 2007; Webb et al., 2014; Isometsa et al., 1995; Karch et al., 2006; Dalton et al., 2003; Oquendo et al., 2010). Among substance disorders and suicide in BD; alcohol is the substance most reported to be involved (Harris and Barraclough, 1998; McIntyre et al., 2008; Dennehy et al., 2011; Gomez et al., 2016; Tsai et al., 1996; Tsai et al., 1997; Lin et al., 1998). Nevertheless, some studies found that substance use was not related to suicide deaths (Schaffer et al., 2015; Simon et al., 2007).

Anxiety disorders and cluster B personality disorders are also comorbidities with important risk factor for suicides (Isometsa, 2014; Simon et al., 2007; Vieta et al., 1999).

Early onset of BD is a risk factor associated with suicide. The vast majority of suicides occur during the early years after the diagnosis (Osby et al., 2001; Tsai et al., 2002; Webb et al., 2014; Jamison, 2000). As well as, suicide deaths occur relatively early in treatment (Dennehy et al., 2011).

The risk of suicide is high in the first weeks after discharge from a psychiatric hospital (Harris and Barraclough, 1997; Harris and Barraclough, 1998; Appleby et al., 1999). It has been reported that approximately a third of people who committed suicide had been in contact with mental health services in the year before their death (Gomez et al., 2016; Appleby et al., 1999).

Psychological autopsy studies have shown that most suicides occurred during a major depressive episode, less frequently during mixed episode and rarely during euphoric mania and euthymia (Pompili et al., 2013; Rihmer, 2007; Isometsa et al., 1995; Rihmer et al., 1990). Manifestation of mood-congruent psychotic symptoms at the onset of BD could be a significant factor in reducing the risk of suicide, while mood-incongruent psychotic symptoms predict poor outcome (Tsai et al., 2002; Tohen et al., 1992).

Some studies have objectified higher suicide rates of suicide in BD-II than in BD-I (Rihmer et al., 1990; Tondo et al., 1999; Rihmer et al., 1990). It may be partially mediated by higher relative rates of multiaxial comorbidity and spending more time in depressed or in mixed illness phases (McIntyre et al., 2008; Isometsa, 2014; MacQueen and Young, 2001).

3.2.2.4. Other factors. Adversities during early life, such as childhood physical and sexual abuse, occupational problems, a family history of suicidal behaviour, a family history of mental health problems, problems with social relationships and stressful life events, all these are social factors that may play a role in suicidality in BD (Tsai et al., 1999; Alvarez et al., 2011; Azorin et al., 2009; Carballo et al., 2008; Garno et al., 2005; Leverich et al., 2002; Galfalvy et al., 2006; Mackinnon et al., 2005; Pawlak et al., 2013; Lopez et al., 2001; Antypa et al., 2013).

Exposure to completed or attempted suicide is also an important risk factor especially in young people (Gould et al., 1989).

Traumatic loss includes not only death or separation from a partner, friend or a significant other, also loss of health, loss of possessions or autonomy, loss of employment, study opportunities or financial position, can act as a catalyst and as a factor which precipitates the development of the suicidal process (Wasserman, 2001).

Breaking the law, being imprisoned and circumstances related to public holidays are also risk situations (Wasserman, 2001) .

Also seasonal patterns have been observed, with more suicides in the spring and summer than during the winter (Reutfors et al., 2009) .

3.2.3. Treatment role and implications

Clinical prevention of suicidal behaviours can be obtained through psychopharmacology and psychotherapy.

1) Antidepressants and antipsychotics:

Although antidepressants significantly reduce the risk of suicide among depressed patients who are given long-term antidepressant pharmacotherapy (Rihmer and Akiskal, 2006, Angst et al., 2002, Gibbons et al., 2007; Moller, 2006; Akiskal and Benazzi, 2005; Ghaemi et al., 2004), antidepressants have very limited value in the acute as well as in long-term treatment of bipolar depressions. In fact, in those cases, antidepressants can worse the course of disease, not only by provoking a (hypo) maniac switch, but also by inducing or aggravating depressive mixed-stated agitation, which is the major facilitator of suicidal behaviours. Antidepressant treatment induced significantly more frequent suicide in BD than in unipolar depression (Musil et al., 2013).

Furthermore, no antidepressant agent has demonstrated an anti-suicidal effect in BD populations and some studies suggest that antidepressant treatment might increase suicidality in a subset of BD patients, although this has not been proven for completed suicide (McIntyre et al., 2008).

To avoid the risk of lethal intoxication in case of overdose, small packages should be prescribed (Wasserman et al., 2012).

Some atypical neuroleptics (olanzapine, quetiapine and aripiprazole) may have acute antidepressant and long-term mood-stabilizing effect in patients with BD, but their specific anti-suicidal effects need further studies (Yatham et al., 2009; Meltzer and Baldessarini, 2003). There is some potential for future treatments such as NMDA antagonists.

2) Lithium and antiepileptic mood-stabilizers:

Results from most investigations and meta-analyses indicate that long-term lithium treatment lowers deaths by suicide in BD patients (Wasserman et al., 2012; Cipriani et al., 2013; Gelenberg, 2001; Schou, 2000; Burgess et al., 2001; Baldessarini et al., 2006; Guzzeta et al., 2007; Baldessarini et al., 2003).

Lithium appears to reduce the risk of death between 60% and 80% (Wasserman et al., 2012; Cipriani et al., 2013; Marangell et al., 2008). The marked anti-suicidal potential of lithium is presumably linked to the serotonergic effects of lithium (Kovacsics et al., 2009).

Baldessarini et al. (1999) evaluated 165 patients who discontinued lithium treatment due to medical reasons, side effects, or electively after a lengthy period of illness stability. They reported that de risk of fatalities increased 13-fold after lithium discontinuation. The rates of suicidal acts were reduced by approximately 50% when lithium was discontinued gradually. In contrast, Bowden and Fawcett (2004) have observed that in Goodwin's analysis (Goodwin et al., 2003), subjects receiving no treatment had fewer suicidal events than lithium-treated patients, and Marangell et al. (2008), not found a suicide-protective effect of lithium. In the other hand, Angst et al. (2002) found that there was an advantage to lithium and antidepressants but not to lithium alone. However, Goodwin et al. (2003) reported that the risk of death by suicide was higher with valproate treatment compared to lithium treatment. As for mood stabilizers other than lithium, it has been found that valproate and carbamazepine also have an anti-suicidal effect, but it is somewhat less robust than that of lithium (Goodwin et al., 2003; Patorno et al., 2010).

3) Electroconvulsive therapy:

Electroconvulsive therapy is effective in eliminating acute suicidal danger in severely depressed, deeply suicidal adult patients (Wasserman et al., 2012), but there is no specific data on suicidality in the young (Bloch et al., 2001).

4) Psychological treatment:

The efficacy of psychological treatment of suicidal behaviour has been reported in several studies (Wasserman et al., 2012; Guthrie et al., 2001; Hawton et al., 1998; Hepp et al., 2004; Stanley et al., 2007; Stanley et al., 2009; Wood et al., 2001). Cognitive behavioural therapy (CBT) is recognized as an evidence-based method in the treatment of suicidality (Stanley et al., 2009; Rudd et al., 2009).

Dialectical behavioural therapy (DBT) has been tested to reduce self-injury and suicidal behaviour, particularly in BD patients (Linehan et al., 2006; Stanley and Brodsky, 2009). Although more studies are needed for DBT, as well as other forms of treatment, such as brief in-home interpersonal psychotherapy, family psychotherapy, developmental group therapy and psychodynamic therapy, show promising results (Guthrie et al., 2001; Hepp et al., 2004; Wood et al., 2001; Dunne, 2009).

Psychological therapy can be used as an adjuvant to pharmacological treatment of suicidal patients (Wasserman et al., 2012; Rudd et al., 2009).

4. Discussion

BD, particularly BD II, is associated with a high risk of suicide death. Suicide is unpredictable and often difficult to prevent and avoid, but if we can identify risk factors, there is a higher likelihood of intervening before it is too late. Several studies have shown that some variables (demographic, personal, clinics, comorbility, biological -genetic) increase the risk of suicide.

The preceding review supports the emerging conclusion that completed suicide in BD is internationally widespread and severe. The risk of suicide amongst mental illness populations, especially BD, is greater than that for the general population. However, suicide rates vary considerably between studies, depending on the sample studied. The majority of studies show that BD-II subjects, in particular, carry the highest risk of completed suicide, so it would be important to increase the diagnostic sensitivity of this type of disorder, because it is often not diagnosed correctly (Vieta et al., 1997). The most frequent methods are drug overdose, drowning, jumping and hanging.

In addition to the medical history, it would be very useful to have some genetic markers to identify patients with an increased risk of death from suicide. Family history of suicide among first-degree relatives is a major risk factor for suicide in BD, also confirmed by twin studies. Serotonin, dopamine and norepinephrine related genes seem to play a role in suicide. Other genes, less investigated but also been involved in suicide are GSK3β, MAPK1, CREB-1 and BDNF. Besides these approaches, based on a candidate-gene approach, over the last years genome-wide association studies have started to provide clues as regards the genetic architecture of suicidal behaviour. However the heterogeneity (diagnostic, definition of suicidal phenotype, sample size) of these GWA studies still hampers to possibility to unambiguously identify these loci associated with suicide. Further investigation, based on a more homogeneous definition of the suicidal phenotype and epigenetic factors, is warranted.

There are some clinical variables associated with increased risk of suicide in BD, such as previous attempted suicide, substance abuse or dependence, anxiety disorders, cluster B personality, early onset of illness and more major depressive episodes. Among the demographic factors, being male, living alone, divorced, white, younger and had more frequent hospitalizations predicted higher risk of suicide. Other risks factors are adversities on early childhood and altitude.

In relation to treatment and suicidality, no antidepressant drug has demonstrated a clear anti-suicidal effect in BD populations, and the opposite has also been reported, but only concerning attempts and suicidal ideation. Anti-suicidal effects have been reported for lithium for many years. Electroconvulsive therapy may also be effective in eliminating acute suicidal danger. Psychological therapy, overall cognitive behavioural therapy, can be used as an adjuvant to pharmacological treatment of suicidal patients.

The main limitation of this review is derived from the source items, given that studying completed suicide is quite difficult, because although we tried to be extremely broad and accurate in the use of search terms, the scientific literature on suicide has sometimes used generic terms that make more difficult to separate completed suicides from attempted suicides in some studies that mix both.

Assessing suicide retrospectively is subject to several biases, and to study it prospectively requires a lot of effort and large samples, given that the majority of people will not commit suicide, even amongst those who have made suicide attempts.

In conclusion, most people who commit suicide are mainly untreated psychiatric patients, most of whom have affective disorders. BD diagnosis involves a particular risk for sucide, especially BD-II. All we can do both pharmacologically as psychotherapy and psychoeducation could use to try to prevent the death by suicide of many people. In the near future, the most promising therapeutic advances include early intervention (Vieta et al., 2018)and NMDA antagonists and modulators, which might tackle suicidality at very early stages of depression (Stanley et al., 2009).

Although the results of the review, we note that in literature, there are far fewer studies of correlates of suicide deaths in BD, as compared to suicide attempts, that is why further investigations are required (Table 1).

Conflicts of interest

Dr. Benabarre has served as speaker for Lundbeck and Janssen.

Dr. Nieto has served as speaker for Janssen.

Prof. Vieta has received research support from or served as consultant, adviser or speaker for AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute and reports no financial or other relationship relevant to the subject of this article. The remaining authors report no financial relationships with commercial interests related to this manuscript.

Funding

None.

Acknowledgements

The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI15/00283) integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365) and the project SLT006/17/00357, from PERIS 2016-2020 (Departament de Salut). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Table 1
The most relevant studies reporting data about suicide and bipolar disorder included in this review.

Author [year]	Sample size	Study	Journal [Quartile]	Only BD	Only CS	N° CS (% BD)	Follow-up	Ref
Angst [2005]	406	Prospective	Arch Suicide Res [2]	No	Yes	45 (10′2%)	40 years	(Angst et al., 2005)
Antypa [2013]	3083	Prospective	J Psychiatry Res [1]	Yes	No	8 (0,25%)	Not reported	(Antypa et al., 2013)
Appleby [2006]	4859	Retrospective	BMJ [D1]	No	Yes	4859 (8%)	4 years	(Appleby et al., 1999)
Baillargeon [2009]	234031	Retrospective	J Am Acad Psychiatry Law [2]	No	Yes	41	1 year	(Baillargeon et al., 2009)
Baldessarini [1999]	310	Prospective	J Clin Psychiat [D1]	Yes	No	8 (2,6%)	6 years	(Baldessarini et al., 1999)
Born [2005]	128	Retrospective	Arch Suicide Res [2]	Si	No	0	13′3 years	(Born et al., 2005)
Brezo [2010]	3017	Retrospective	Mol Psychiatry [D1]	No	No	Not reported	22 years	(Brezo et al., 2010)
Carballo [2008]	168	Retrospective	J Affect Disord [2]	Yes	No	0	Not reported	(Carballo et al., 2008)
Clements [2013]	1489	Retrospective	Psychol Med [1]	Yes	Yes	1489 (100%)	14 years	(Clements et al., 2013)
Collins [2008]	12662	Retrospective	J Affect Disord [2]	Yes	Yes	11	6 years	(Collins and McFarland, 2008)
Dalton [2003]	336	Case-control	Bipolar Disord [1]	Yes	No	Not reported	Not reported	(Dalton et al., 2003)
Dennehy [2011]	4360	Prospective	J Affect Disord [2]	Yes	No	8 (100%)	2 years	(Dennehy et al., 2011)
Desai [2005]	1211933 (23492 BD)	Retrospective	Am J Psychiatry [1]	No	Yes	481 (21%)	5 years	(Desai et al., 2005)
Dutta [2007]	1443	Retrospective	Psychol Med [1]	No	Yes	8	35 years	(Dutta et al., 2007)
Dwivedi [2003]	48	Case-control	Arch Gen Psychiatry	No	Yes	27 (3,7%)	Not reported	(Y Dwivedi et al., 2003)
Dwivedi [2003]	46	Case-control	Arch Gen Psychiatry	No	Yes	26 (0%)	Not reported	(Dwivedi et al., 2003)
Dwivedi [2009]	49	Case-control	Int J Neuropsych [1]	No	Yes	28 (3,57%)	Not reported	(Dwivedi et al., 2009)
Escribá [2004]	23	Case-control	Neuropsychopharm [D1]	No	Yes	12 (Not reported)	Not reported	(Escriba et al., 2004)
Galfalvy [2006]	64	Prospective	Bipolar Disord [1]	Yes	No	0	2 years	(Galfalvy et al., 2006)
Gomez [2014]	79	Retrospective	Rev Psquiatr Salud Ment [3]	No	Yes	79 (14,3%)	4 years	(Gomez et al., 2016)
Gonzalez-Pinto [2006]	72	Prospective	Bipolar Disord [2]	Yes	No	1 (100%)	5 years	(Gonzalez-Pinto et al., 2006)
Gonzalez-Pinto [2011]	120	Prospective	J Clin Psychiatry [1]	Yes	No	Not reported	10 years	(Gonzalez-Pinto et al., 2011)
Goodwin [2003]	10838	Retrospective	JAMA Psychiatry [1]	Yes	Yes	53 (100%)	7 years	(Goodwin et al., 2003)
Guthrie [2001]	119	Case-control	BMJ [1]	No	No	Not reported	Not reported	(Guthrie et al., 2001)
Hoyer [2004]	53466	Retrospective	J Affect Disord [2]	No	Yes	3141	20 years	(Hoyer et al., 2004)
Huber [2014]	35735	Retrospective	Med Hypotheses [4]	Yes	Yes	1816 (5,1%)	4 years	(Huber et al., 2014)
Ilgen [2010]	96099	Prospective	Arch Gen Psych	No	No	7684 (9%)	7 years	(Ilgen et al., 2010)
Isometsa [1994]	1397	Case - control	Am J Psychiatry [D1]	Yes	Yes	1397 (2%)	Not reported	(Isometsa et al., 1994)
Isometsa [1995]	1397	Case-control	J Affect Disord [2]	No	Yes	1397 (2,2%)	1 year	(Isometsa et al., 1995)
Karch [2006]	6865	Descriptive	Injury Prev [2]	No	Yes	6865 (13,3%)	Not reported	(Karch et al., 2006)
Kessing [2005]	13186	Retrospective	Arch Gen Psychiatry	No	Yes	Not reported	5 years	(Kessing et al., 2005)
Khalsa [2008]	216	Prospective	J Affect Disord [2]	Yes	No	1 (100%)	4′2 years	(Khalsa et al., 2008)
Kim [2008]	420	Case-control	Neuropsychobiol [3]	Yes	No	0	Not reported	(Kim et al., 2008)
Licht [2008]	91	Prospective	Bipolar Disord [1]	Yes	No	6 (100%)	15′3 years	(Licht et al., 2008)
Mackinnon [2005]	1574	Case-control	Bipolar Disord [1]	Yes	No	Not reported	Not reported	(Mackinnon et al., 2005)
Marangell [2006]	1556	Prospective	Bipolar Disord [1]	No	No	7 (100%)	2 years	(Marangell et al., 2006)
Marangell [2008]	4360	Prospective	J Clin Psychiatry [1]	Yes	No	8 (100%)	7 years	(Marangell et al., 2008)
Maser [2002]	955	Prospective	Suicide Life- Threat Behav [2]	No	No	36	14 years	(Maser et al., 2002)
Oquendo [2007]	314	Prospective	Am J Psychiatry [1]	No	No	4	2 years	(Oquendo et al., 2007)
Oquendo [2010]	1643	Case-control	J Clin Psychiatry [1]	Yes	No	Not reported	Not reported	(Oquendo et al., 2010)
Osby [2001]	15386	Retrospective	Arch Gen Psychiatry	Yes	Yes	672 (100%)	20 years	(Osby et al., 2001)
Pandey [2007]	34	Case-control	Injt J Neuropsychopharm [1]	No	Yes	17 (0%)		(Pandey et al., 2007)
Sani [2011]	4441	Retrospective	Psychiatry Clin Neuroscien [3]	No	Yes	96 (59,4%)	35 years	(Sani et al., 2011)
Simon [2007]	2007	Retrospective	Bipolar Disord [1]	Yes	No	292 (100%)	7 years	(Simon et al., 2007)
Sondergard [2008]	5926	Retrospective	Bipolar Disord [1]	Yes	Yes	51 (100%)	6 years	(Sondergard et al., 2008)
Stanley [2009]	110	Case-control	J Am Acad Child Psy [D1]	No	No	Not reported	Not reported	(Stanley et al., 2009)
Swann [2009]	185	Case-control	Bipolar Disord [1]	Yes	No	Not reported	Not reported	(Swann et al., 2009)
Tidelman [2008]	39685	Retrospective	BMJ [1]	No	No	6145 (6,77%)	31 years	(Tidelman et al., 2008)
Tsai [1999]	158	Prospective	J Affect Disord [2]	Si	No	4 (100%)	15 years	(Tsai et al., 1999)
Tsai [2002]	2133	Retrospective	J Clin Psychiatry [1]	Yes	Yes	43 (100%)	11 years	(Tsai et al., 2002)
Webb [2014]	15337	Case-control	J Clin Psychiatry [1]	Yes	No	342 (79,5%)	Not reported	(Webb et al., 2014)
Yerevanian [2007] I	405	Retrospective	J Affect Disord [2]	Yes	No	0	3 years	(Yerevanian et al., 2007)
Yerevanian [2007] II	405	Retrospective	J Affect Disord [2]	Yes	No	0	3 years	(Yerevanian et al., 2007)

Note 1; BD: bipolar disorder; CS: completed suicide; Ref: reference.

Authors' contributions

All the authors have been sufficiently involved in the submitted study and have approved the final paper.

References

Akiskal, H, Benazzi, F, 2005. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? Psychopathology 38, 273–280.

Althoff, R, Hudziak, J, Willemsen, G, Hudziak, V, Bartels, M, Boomsma, D, 2012. Genetic and environmental contributions to self-reported thoughts of self-harm and suicide. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 159B, 120–127.

Alvarez, M, Roura, P, Oses, A, et al., 2011. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. J. Nerv. Ment. Disord. 199, 156–161.

Angst, F, Stassen, H, Clayton, P, Angst, J, 2002. Mortatility of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. J. Affect. Disord. 68, 167–181.

Angst, J, Angst, F, Gerber-Werder, R, Gamma, A, 2005. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. Arch. Suicide Res. 9, 279–300.

Anguelova, M, Benkelfat, C, Turecki, G, 2003. A systematic review of association studies

investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. Mol. Psychiatry 8, 646–653.
Antypa, N, Antonioli, M, Serretti, A, 2013a. Clinical, psychological and environmental predictors of prospective suicide events in patients with bipolar disorder. J. Psychiatry 47, 1800–1808.
Antypa, N, Serreti, A, Rujescu, D, 2013b. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. Eur. Neropsychopharmacol. 23, 1125–1142.
Antypa, N, Souery, D, Tomasini, M, et al., 2016. Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 266, 181–193.
Appleby, L, Shaw, J, Amos, T, et al., 1999. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survery. BMJ 318, 1235–1239.
Arsenualt-Lapierre, G, Kim, C, Turecki, G, 2004. Psychiatric diagnoses in 3257 suicides: a meta-analysis. BMC Psychiatry 4, 37.
Asberg, M, 1997. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. Ann. N. Y. Acad. Sci. 836, 158–181.
Axelsson, R, Lagerkvist-Briggs, M, 1992. Factors predicting suicide in psychotic patients. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 241, 259–266.
Azorin, J, Kaladjian, A, Adida, M, et al., 2009. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French national cohort. Compr. Psychiatry 50, 115–120.
Baillargeon, J, Penn, J, Thomas, C, et al., 2009. Psychiatric disorders and suicide in the nation's largest state prision system. J. Am. Acad. Psychiatry Law 37, 188–193.
Baldessarini, R, Tondo, L, Davis, P, et al., 2006. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. Bipolar Disord. 8, 625–639.
Baldessarini, R, Tondo, L, Hennen, J, 1999. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. J. Clin. Psychiatry 60 (Suppl 2), 77–84.
Baldessarini, R, Tondo, L, Hennen, J, 2003. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J. Clin. Psychiatry 64 (5), 44–52.
Banerjee, R, Ghosh, A, Ghosh, B, Bhattacharyva, S, Mondal, A, 2013. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. Clin. Med. Insights Pathol. 6, 1–11.
Barner â€“ Rasmussen, P, 1986. Suicide in psychiatric patients in Denmark, 1971 – 1981. II. Hospital utilization and risk groups. Acta Psychiatr. Scand. 73, 449–455.
Bellivier, F, Chaste, P, Malafosse, A, 2004. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behaviour: a metanalysis. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 124B, 87–91.
Ben - Efraim, Y, Wasserman, D, Wasserman, J, Sokolowski, M, 2013. Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene x environment and parent-of-origin associations. Mol. Psychiatry 18 (7), 758–766.
Benazzi, F, Koukopoulos, A, Akiskal, H, 2004. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). Eur. Psychiatry 19, 85–90.
Bloch, Y, Levcovith, Y, Bloch, A, Mendlovic, S, Ratzoni, G, 2001. Electroconvulsive therapy in adolescents: similarities to and differences from adults. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40, 1332–1336.
Born, C, Dittman, S, Post, R, Grunze, H, 2005. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. Arch. Suicide Res. 9, 301–306.
Bortolato, M, Pivac, N, Muck Seler, D, et al., 2013. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. Neuroscience 236, 160–185.
Bowden, C, Fawcett, J, 2004. Pharmacotherapy and risk of suicidal behaviors among patients with bipolar disorder. JAMA 291 (8), 939.
Brent, D, Bridge, J, Johnson, B, Connolly, J, 1996. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescents suicide victims. Arch. Gen. Psychiatry 53, 1145–1152.
Brezo, J, Bureau, A, Mérette, C, et al., 2010. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. Mol. Psychiatry 15, 831–843.
Brezo, J, Klempan, T, Turecki, G, 2008. The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. Psychiatr. Clin. North Am. 31, 179–203.
Burgess, S, Geddes, J, Hawton, K, et al., 2001. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. Cochrane Database Syst. Rev. 2 (CD003013).
Buttenschon, H, Flint, T, Foldager, L, Qin, P, Chrisoffersen, S, Hassen, N, et al., 2013. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. J. Affect. Disord. 148, 291–298.
Calati, R, Porcelli, S, Giegling, I, Hartmann, A, Möller, H, De Ronchi, D, et al., 2011. Catechol-O-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review,meta-analysis and association study. J. Psychiatry Res. 45, 309–321.
Carballo, J, Harkavy-Friedman, J, Burke, A, Sher, L, Baca-Garcia, E, Sullivan, G, et al., 2008. Family history of suicidal behaviour and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? J. Affect. Disord. 109, 57–63.
Cataldo, A, McPhie, D, Lange, N, et al., 2010. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. Am. J. Pathol. 177, 575–585.
Cavanagh, J, Carson, A, Sharpe, M, et al., 2003. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. Psychol. Med. 33 (3), 395–405.
Cipriani, A, Hawton, K, Stockton, S, Geddes, J, 2013. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ 346, f3646.
Clayden, R, Zaruk, A, Meyre, D, Thabane, L, Samaan, Z, 2012. The association of attempted suicide with genetic variants in the SCL6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analyses. Transl. Psychiatry 2.
Clements, C, Morris, R, Jones, S, et al., 2013a. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. Psychol. Med. 43 (12), 2593–2602.
Clements, C, Morriss, R, Jones, S, et al., 2013b. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. Psychol. Med. 107, 1–10.
Collins, J, McFarland, B, 2008. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. J. Affect. Disord. 107, 23–38.
Courtet, P, Jollant, F, Castelnau, D, Astruc, B, Buresi, C, Malafosse, A, 2004. Implication of genes of the serotonergic system on vulnerability to suicidal behavior. J. Psychiatry Neurosci. 29, 350–359.
Courtet, P, Jollant, F, Castelnau, D, Buresi, C, Malafosse, A, 2005. Suicidal behaviour: relationship between phenotype and serotoninergic genotype. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 133C, 25–33.
Coventry, W, James, M, Eaves, L, Gordon, S, Gillespie, N, Ryan, L, et al., 2010. Do 5HTTLPR and stress interact in risk for depression and suicidality? Item response analyses of a large sample. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 153B, 757–765.
Currier, D, Mann, J, 2008. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. Psychiatr. Clin. North Am. 31, 247–269.
Dalton, E, Cate-Carter, T, Mundo, E, et al., 2003. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. Bipolar Disord. 5 (1), 58–61.
De Paermentier, F, Mauger, J, Lowther, S, Crompton, M, Katona, C, Horton, R, 1997. Brain alpha-adrenoreceptors in depressed suicides. Brain Res. 757, 60–68.
Dennehy, E, Marangell, L, Allen, M, et al., 2011. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders (STEP-BD). J. Affect. Disord. 133, 423–427.
Desai, R, Dausey, D, Rosenheck, R, 2005. Mental health service delivery and suicide risk: the role of individual patient and facility factors. Am. J. Psychiatry 162, 311–318.
Dunne, E, 2009. Family psychoeducation with suicide attempters. Suicidology and Suicide Prevention: A Global Perspective. pp. 439–443.
Dunner, D, Gershon, E, Goodwin, F, 1976. Heritable factors in the severity of affective illness. Biol. Psychiatry 11, 31–42.
Dutta, R, Boydell, J, Kennedy, N, Van, OJ, Fearon, P, Murray, R, 2007. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. Psychol. Med. 37, 839–847.
Dwivedi, Y, 2010. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. Ann. Med. 42, 87–96.
Dwivedi, Y, Rao, J, Rizavi, H, et al., 2003a. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in post-mortem brain of suicide subjects. Arch. Gen. Psychiatry 60, 273–282.
Dwivedi, Y, Rizavi, H, Conley, R, et al., 2003b. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects. Arch. Gen. Psychiatry 60, 804–815.
Dwivedi, Y, Rizavi, H, Zhang, H, et al., 2009. Aberrant extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2 signalling in suicide brain: role of ERK Kinase 1 (MEK1). Int. J. Neuropsychopharmacol. 12, 1337–1354.
Ekinci, O, Albayrak, Y, Ekinci, A, Caykoylu, A, 2011. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. Psychiatry Res. 190, 259–264.
Escriba, P, Ozaita, A, Garcia-Sevilla, J, 2004. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. Neuropsychopharmacology 29, 1512–1521.
Fattal, O, Budur, K, Vaughan, A, Franco, K, 2006. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. Psychosomatics 47, 1–7.
Fiori, L, Wanner, B, Jomphe, V, Croteau, J, Vitaro, F, Tremblay, R, et al., 2010. Association of polyaminergic loci with anxiety, mood disorders, and attempted suicide. PLoS One 5.
Fudalej, S, Ilgen, M, Fudalej, M, Korstrzewa, G, Barry, K, Wojnar, M, et al., 2010. Association between tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism and completed suicide. Suicide Life Threat. Behav. 40, 553–560.
Fukutake, M, Hishimoto, A, Nishiguchi, N, Nushinda, H, Ueno, Y, Shirakawa, O, et al., 2008. Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 32, 428–433.
Galfalvy, H, Huang, Y, Oquendo, M, Currier, D, Mann, J, 2009. Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. J. Affect. Disord. 115, 331–338.
Galfalvy, H, Oquendo, M, Carballo, J, et al., 2006. Clinical predictors of suicidal acts after major depression in bipolar disorder: a prospective study. Bipolar Disord. 8, 586–595.
Garno, J, Goldberg, J, Ramirez, P, Ritzler, B, 2005. Bipolar disorder with comorbid cluster B personality disorder features: impact on suicidality. J. Clin. Psychiatry 66, 339–345.
Gelenberg, A, 2001. Can lithium help to prevent suicide? Acta Psychiatr. Scand. 104, 161–162.
Ghaemi, S, Rosenquist, K, Ko, J, et al., 2004. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. Am. J. Psychiatry 161, 163–165.
Gibbons, R, Brown, C, Hur, K, Marcus, S, Bhaumik, D, Mann, J, 2007. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. Am. J. Psychiatry 164, 1044–1049.
Gomez, E, Forti, M, Guiterrez, B, Belmonte, A, Martin, C, 2016. Trastornos psiquiátricos en los casos de suicidio consumado en un área hospitalaria entre 2007–2010. Rev. Psiquiatr. Salud Ment. 9 (1), 31–38.
Gonzalez-Pinto, A, Barbeito, S, Alonso, M, et al., 2011. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. J. Clin. Psychiatry 72, 671–676.
Gonzalez-Pinto, A, Mosquera, F, Alonso, M, et al., 2006. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. Bipolar Disord. 8, 618–624.
Goodwin, F, Fireman, B, Simon, G, et al., 2003a. Suicide risk in bipolar disorder during

treatment with lithium and divalproex. JAMA 290 (11), 1467–1473.
Goodwin, F, Fireman, B, Simon, G, Hunkeler, E, Lee, J, Reviki, D, 2003b. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 209, 1467–1473.
Goodwin, F, Jamison, K, 2007. Maniac-Depressive Illness, 2nd ed. Oxford University Press, New York editor.
Gould, M, Wallenstein, S, Davidson, L, 1989. Suicide clusters: a critical review. Suicide Life Threat. Behav. 19, 17–29.
Green, E, Raybould, R, Macgregor, S, Hyde, S, Young, A, O'Donovan, M, et al., 2006. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. Br. J. Psychiatry 188, 21–25.
Guthrie, E, Kapur, N, Mackway-Jones, K, et al., 2001. Randomised controlled trial of brief psychological intervention after deliberate self-poisoning. BMJ 323, 135–138.
Guze, S, Robins, E, 1970. Suicide and primary affective disorders. Br. J. Psychiatry 117, 437–438.
Guzzeta, F, Tondo, L, Centorrino, F, Baldessarini, R, 2007. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 68, 380–383.
Harris, E, Barraclough, B, 1997. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br. J. Psychiatry 170, 205–228.
Harris, E, Barraclough, B, 1998. Excess mortality of mental disorder. Br. J. Psychiatry 173, 11–53.
Hawton, K, Arensman, E, Townsend, E, et al., 1998. Deliberate self-harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. BMJ 317, 441–447.
Hawton, K, Sutton, L, Haw, C, et al., 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. J. Clin. Psychiatry 66 (6), 693–705.
Henry, C, Van den Bulke, D, Bellivier, F, et al., 2003. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. J. Clin. Psychiatry 64, 331–335.
Hepp, U, Wittmann, L, Schnyder, U, Michel, K, 2004. Psychological and psychosocial interventions after attempted suicide: an overview of treatment studies. Crisis 25, 108–117.
Höfer, P, Schosser, A, Calati, R, Serretti, A, Massat, I, Kocabas, N, et al., 2016. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment - a European Multicentre Study. Int. Clin. Psychopharmacol. 31, 1–7.
Hong, C, Huo, S, Yen, F, Tung, C, Pan, G, Tsai, S, 2003. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. Neuropsychobiology 48, 186–189.
Hoyer, E, Mortensen, P, Olesen, A, 2000. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. Br. J. Psychiatry 176, 76–82.
Hoyer, E, Olesen, A, Mortensen, P, 2004. Suicide risk in patients hospitalised because of an affective disorder: a follow-up study, 1973–1993. J. Affect. Disord. 78, 209–217.
Huber, R, Coon, H, Kim, N, Renshaw, P, Kondo, D, 2014. Altitude is a risk factor for completed suicide in bipolar disorder. Med. Hypotheses 82 (3), 377–381.
Ilgen, M, Bohnert, A, Ignacio, R, et al., 2010. Psychiatric diagnoses and risk of suicide in veterans. Arch. Gen. Psychiatry 67, 1152–1158.
Inskip, H, Harris, E, Barraclough, B, 1998. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. Br. J. Psychiatry 172, 35–37.
Isometsa, E, 2014. Suicidal behaviour in mood disorders – who, when, and why? Can. J. Psychiatry 59 (3), 120–130.
Isometsa, E, Heikkinen, M, Henriksson, M, et al., 1995. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. J. Affect. Disord. 33, 99–106.
Isometsa, E, Henriksson, M, Aro, H, Lönqvist, J, 1994. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am. J. Psychiatry 151, 1020–1024.
Jacobs, D, 2003. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Am. J. Psychiatry 160 (11), 1–60.
Jamison, K, 2000. Suicide and bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry 61 (9), 47–51.
Jimenez, E, Arias, B, Mitjans, M, Goikolea, J, Roda, E, Ruiz, V, et al., 2014. Association between GSK3β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. Eur. Neuropsychopharmacol. 24 (4), 510–518.
Jimenez, E, Arias, B, Mitjans, M, Goikolea, J, Roda, E, Saiz, P, et al., 2013. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3beta increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. Eur. Neuropsychopharmacol. 23 (11), 1452–1462.
Joiner, TJ, Brown, J, Wingate, L, 2005. The psychology and neurobiology of suicidal behaviour. Annu. Rev. Psychol. 56, 287–314.
Jou, S, Chiu, N, Liu, C, 2009. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disease. Chan Gung Med. J. 32, 370–379.
Karch, D, Barker, L, Strine, T, 2006. Race/ethnicity, substance abuse, and mental illness among suicide victims in 13 US states: 2004 data from the National Violent Death Reporting System. Injury Prev. 12 (2), 22–27.
Kato, T, 2006. The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Drug News Perspect. 19, 597–602.
Kato, T., 2007. Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. CNS Drugs 21, 1–11.
Katz, R, 1980. Role of serotoninergic mechanisms in animal models of predation. Prog. Neuropsychopharmacol. 4, 219–231.
Ke, L, Qi, Z, Ping, Y, Ren, C, 2006. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the TPH2 gene on susceptibility to suicide. Brain Res. 1122, 24–26.
Kessing, L, Sondergard, L, Kvist, K, Andersen, P, 2005. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch. Gen. Psychiatry 62, 860–866.
Khalsa, H, Salvatore, P, Hennen, J, Baethge, C, Tohen, M, Baldessarini, R, 2008. Suicidal events and accidents in 216 first – episode bipolar I disorder patients: predictive factors. J. Affect. Disord. 106, 179–184.
Kim, B, Kim, C, Hong, J, Kim, S, Lee, C, Joo, Y, 2008. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the met allele with suicidal behaviour of bipolar patients. Neuropsychobiology 58, 97–103.
Kohli, M, Salyakina, D, Pfenning, A, Lucae, S, Horstmann, S, Menke, A, et al., 2010. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. Arch. Gen. Psychiatry 67, 348–359.
Konradi, C, Eaton, M, MacDonald, M, et al., 2004. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Arch. Gen. Psychiatry 61, 300–308.
Kovacsics, C, Gottesman, I, Gould, T, 2009. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. Annu. Rev. Pharmacol. Toxciol. 49, 175–198.
Lemonde, S, Turecki, G, Bakish, D, Du, L, Hrdina, P, Bown, C, et al., 2003. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. J. Neurosci. 23 (25), 8788–8789.
Leverich, G, McElroy, S, Suppes, T, et al., 2002. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. Biol. Psychiatry 51, 288–297.
Levi, F, La Vecchia, C, Lucchini, F, et al., 2003. Trends in mortality from suicide, 1965-99. Acta Psychiatr. Scand. 108, 341–349.
Li, D, He, L, 2006. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotyping meta-analyses. Hum. Genet. 119, 233–240.
Li, D, He, L, 2007. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behaviour. Mol. Psychiatry 12, 47–54.
Liberati, A, Altman, DG, Tetzlaff, J, Mulrow, C, Gotzache, PC, Ionnaidis, JP, et al., 2009. The PRISMA Statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 6 (7).
Licht, R, Vestergaard, P, Brodersen, A, 2008. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. Bipolar Disord. 10, 79–86.
Lin, C, Bai, Y, Hu, P, et al., 1998. Substance use disorders among inpatients with bipolar disorder and major depressive disorder in a general hospital. Gen. Hosp. Psychiatry 20, 98–101.
Lin, P, Tsai, G, 2004. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. Biol. Psychiatry 55, 1023–1030.
Linehan, M, Comtois, K, Murray, A, et al., 2006. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectal behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. Arch. Gen. Psychiatry 63, 757.
Liu, L, Foroud, R, Xuei, X, Berrettini, W, Byerley, W, Coryell, W, et al., 2008. Evidence of association between brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. Psychiatr. Genet. 18, 267–274.
Lohoff, F, Sander, T, Ferraro, T, Dahl, J, Gallinat, J, Berrettini, W, 2005. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 139B, 51–53.
Lonnqvist, J, 2009. Major psychiatric disorders in suicide and suicide attempters. In: Wasserman, D., Wasserman, C. (Eds.), Suicidology and Suicide prevention: a Global Perspective. Oxford University Press, Oxford, pp. 275–286.
Lopez, P, Mosquera, F, De Leon, K, et al., 2001. Suicide attempts in bipolar patients. J. Clin. Psychiatry 62, 963–966.
Lopez, V, Detera - Wadleigh, S, Cardona, I, Kassem, L, McMahon, F, 2007. National Institute of Mental Health Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, Bipolar affective disorder, and suicide attempts. Biol. Psychiatry 61, 181–186.
Mackinnon, D, Potash, J, McMahon, F, et al., 2005. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. Bipolar Disord. 7, 441–448.
MacQueen, G, Young, L, 2001. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment. Psychiatr. Serv. 52, 358–361.
Magno, L, Miranda, D, Neves, F, Pimenta, G, Mello, M, De Marco, L, et al., 2010. No Association between AKT1 but not AKT1P genetic variants and increased risk for suicidal behavior in bipolar patients. Genes Brain Behav. 9, 411–418.
Mann, J, 2002. A current perspective of suicide and attempted suicide. Ann. Internal Med. 136, 302–311.
Mann, J, 2003. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat. Rev. Neurosci. 4, 819–828.
Mann, J, 2013. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. Philos. Trans. R. Soc. L B Biol. Sci. 368.
Mann, J, Brent, D, Arango, V, 2001. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. Neuropsychopharmacology 24, 467–477.
Marangell, L, Bauer, M, Dennehy, E, et al., 2006. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. Bipolar Disord. 8, 566–575.
Marangell, L, Dennehy, E, Wisniewski, S, et al., 2008. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. J. Clin. Psychiatry 69, 916–922.
Martin-Guerrero, I, Callado, L, Saitua, K, Rivero, G, Garcia-Orad, A, Meana, J, 2006. The N251K functional polymorphism in the alpha(2A)-adrenoceptor gene is not associated with depression: a study in suicide completers. Psychopharmacology (Berl.) 184, 82–86.
Maser, J, Akiskal, H, Schettler, P, et al., 2002. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behaviour? A 14-year prospective study. Suicide Life – Threat Behav 32, 10–32.
McGuffin, P, Marusic, A, Farmer, A, 2001. What can psychiatric genetics offer suicidology. Crisis 22, 61–65.

McGuffin, P, Perroud, N, Uher, R, et al., 2010. The genetics of affective disorder and suicide. Eur. Psychiatry 25, 275–277.
McIntyre, R, Muzina, D, Kemp, D, et al., 2008a. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. Curr. Psychiatry 10, 66–72.
McIntyre, RS, Muzina, DJ, Kemp, DE, Blank, D, Woldeyohannes, HO, Lofchy, J, et al., 2008b. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. Curr. Psychiatry Rep. 10, 66–72.
Meltzer, H, Baldessarini, R, 2003. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. J. Clin. Psychiatry 64, 1122–1129.
Mirkovic, B, Lauren, C, Podlipski, M, Frebourg, T, Cohen, D, Gerardin, P, 2016. A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. Front Psychiatry (7), 158.
Moller, H., 2006. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 256, 329–343.
Muller, D, de Luca, V, Sicard, T, King, N, Strauss, J, Kennedy, J, 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cylcing bipolar disorder: family-based association study. Br. J. Psychiatry 189, 317–323.
Murphy, T, Ryan, M, Foster, T, Kelly, C, McClelland, R, O'Grady, J, et al., 2011. Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. Behav. Brain Funct. 7, 22.
Musil, R, Zill, P, Seemüller, F, Bondy, B, Meyer, S, Spellman, I, et al., 2013. Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. Eur. Neuropsychopharmacol. 23, 663–674.
Neves, F, Malloy-Diniz, L, Romano-Silva, M, Aguiar, G, de Matos, L, Correa, H, 2010. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? J. Affect. Disord. 125, 98–102.
Ono, H, Shirakawa, O, Nushida, H, Ueno, Y, Maeda, K, 2004. Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. Neuropsychopharmacology 75, 807–821.
Oquendo, M, Bongiovi-Garcia, M, Galfalvy, H, et al., 2007. Sex differences in clinical predictors of suicidal acts after major depression: a prospective study. Am. J. Psychiatry 164, 134–141.
Oquendo, M, Currier, D, Liu, S, et al., 2010. Increased risk for suicidal behaviour in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J. Clin. Psychiatry 71 (7), 902–909.
Oquendo, M, Lizardi, D, Greenwald, S, Weissman, M, Mann, J, 2004. Rates of lifetime suicide attempt and rates of lifetime major depression in different ethnic groups in the United States. Acta Psychiatr. Scand. 110, 446–451.
Osborn, D, Levy, G, Nazareth, I, King, M, 2008. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database. Schizophr. Res. 99, 134–138.
Osby, U, Brandt, L, Correia, N, et al., 2001. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch. Gen. Psychiatry 58, 844–850.
Owen, R, Gooding, P, Dempsey, R, Jones, S, 2015. A qualitative investigation into the relationship between social factors and suicidal thoughts and acts experienced by people with a bipolar disorder diagnosis. J. Affect. Disord. 176, 133–140.
Pandey, G, Dwivedi, Y, Ren, X, et al., 2007. Cyclic amp response element-binding protein in post-mortem brain of teenage suicide victims: specific decrease in the prefrontal cortex but not the hippocampus. Int. J. Neuropsychopharmacol. 10, 621–629.
Patorno, E, Bohn, R, Whal, P, et al., 2010. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent deaths. JAMA 303, 1401.
Pawlak, J, Dmitrzak-Weglarz, M, Skibinska, M, et al., 2013. Suicide attempts and clinical risk factors in patients with bipolar and unipolar affective disorders. Gen. Hosp. Psychiatry 35, 427–432.
Perroud, N, Uher, R, Ng, M, Guipponi, M, Hauser, J, Henigsberg, N, et al., 2012. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. Pharmacogenomics J. 12, 68–77.
Pivac, N, Pregelj, P, Nikolac, M, Zupanc, T, Nedic, G, Muck Seler, D, et al., 2011. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. Genes Brain Behav. 10, 565–569.
Pompili, M, Gonda, X, Serafini, G, et al., 2013a. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. Bipolar Disord. 5, 457–490.
Pompili, M, Gonda, X, Serafini, G, et al., 2013b. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of literature. Bipolar Disord. 15, 457–490.
Pompili, M, Rihmer, Z, Innamorati, M, et al., 2009. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. Exp. Rev. Neurother. 9, 109–136.
Pregelj, P, Nedic, G, Paska, A, Zupanc, T, Nikolac, M, Balazic, J, et al., 2011. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. J. Affect. Disord. 128, 287–290.
Quiroz, J, Gray, N, Kato, T, Hanji, H, 2008. Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 33, 2551–2565.
Ratta-Apha, W, Hishimoto, A, Yoshiba, M, Ueno, Y, Asano, M, Shirakawa, O, et al., 2013. Association study of BDNF with completed suicide in the Japanese population. Psychiatry Res. 209, 734–736.
Ray, K, Dutta, A, Panjwani, Y, Thakur, L, Anand, J, Kumar, S, 2011. Hypobaric hypoxia modulates brain biogenic amines and disturbs sleep architecture. Neurochem. Int. 58, 112–118.
Reutfors, J, Osby, U, Ekbom, A, Nordstrom, P, Jokinen, J, Papadopoulos, F, 2009. Seasonality of suicide in Sweden: relationship with psychiatric disorder. J. Affect. Disord. 119, 59–65.
Rezin, G, Amboni, G, Zugno, A, Quevedo, J, Steck, E, 2009. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. Neurochem. Res. 34, 1021–1029.
Rihmer, Z, 2007. Suicide risk in mood disorders. Curr. Opin. Psychiatry 20, 17–22.
Rihmer, Z, Akiskal, H, 2006. Do antidepressant t(h)reat(en) depressives? Towards clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. J. Affect. Disord. 94, 3–13.
Rihmer, Z, Barsi, J, Arato, M, et al., 1990a. Suicide in subtypes of primary major depression. J. Affect. Disord. 18, 221–225.
Rihmer, Z, Barsi, J, Arató, M, Demeter, E, 1990b. Suicide in subtypes of primary major depression. J. Affect. Disord. 18 (3), 221–225.
Rihmer, Z, Szádóczky, E, Füredi, J, Kiss, K, Papp, Z, 2001. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. J. Affect. Disord. 67, 175–179.
Roy, A, 1982. Risk factors for suicide in psychiatric patients. Arch. Gen. Psychiatry 39, 1089–1095.
Roy, A, Segal, N, 2001. Suicidal behaviour in twins: a replication. J. Affect. Disord. 66, 71–74.
Roy, A, Segal, N, Centerwall, B, Robinette, C, 1991. Suicide in twins. Arch. Gen. Psychiatry 48, 29–32.
Rudd, M, Williams, B, Trotter, D, 2009. The psychological and behavioural treatment of suicidal behaviour: what are the common elements of treatment that work? In: Wasserman, D., Wasserman, C. (Eds.), Oxford Textbook of Suicidology and Suicide prevention: a Global Perspective. Oxford Uni., pp. 427–447.
Saiz, P, Garcia - Portilla, P, Paredes, B, Corcoran, P, Arango, C, Morales, B, et al., 2011. Role of serotonergic-related systems in suicidal behavior: data from a case-control association study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 35, 1518–1524.
Samadi Rad, B, Ghasemi, A, Seifi, M, Samadikuchaksaraei, A, Baybordi, F, Danaei, N, 2012. Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population. Psychiatry Clin. Neurosci. 66, 337–343.
Sani, G, Tondo, L, Koukopoulos, A, et al., 2011. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. Psychiatry Clin. Neurosci. 65, 286–295.
Sarchiapone, M, Carli, V, Roy, A, et al., 2008. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. Neuropsychobiology 57, 139–145.
Scaglia, F, 2010. The role of mitochondrial dysfunction in psychiatric disease. Dev. Disabil.Res. Rev. 16, 136–143.
Schaffer, A, Isometsa, E, Tondo, L, et al., 2015. International society for bipolar disorders task force on suicide: meta –analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. Bipolar Disoder. 17, 1–16.
Schou, M., 2000. Suicidal behaviour and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. Suicide Life Threat. Behav. 30, 289–293.
Sears, C, Wilson, J, Fitches, A, 2013. Investigating the role of BDNF and CCK system genes in suicidality in a familial bipolar cohort. J. Affect. Disord. 151 (2), 611–617.
Segal, J, Pujol, C, Birck, A, Gus Manfro, G, Leistner-Segal, S, 2006. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. Psychiatry Res. 143, 289–291.
Sequeira, A, Mamdanni, F, Lalovic, A, et al., 2004. Alpha 2A adrenergic receptor gene and suicide. Psychiatry Res. 125, 87–93.
Simon, G, Hunkeler, E, Fireman, B, Lee, J, Savarino, J, 2007a. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. Bipolar Disord. 9, 526–530.
Simon, G, Hunkeler, E, Fireman, B, Lee, J, Savarino, J, 2007b. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. Bipolar Disord. (9), 526–530.
Sondergard, L, Lopez, A, Andersen, P, Kessing, L, 2008. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. Bipolar Disord. 10, 87–94.
Stanley, B, Brodsky, B, 2009. Dialectical behavioural therapy for suicidal individual. Suicidology and Suicide Prevention: A Global Perspective. pp. 421–425.
Stanley, B, Brodsky, BS, Nelson JD, DR, 2007. Brief dialectal behaviour therapy (DBT-B) for suicidal behaviour and non-suicidal self injury. Arch. Suicide Res. 11, 337–341.
Stanley, B, Brown, G, Bret, D, et al., 2009. Cognitive-behavioral therapy for suicide prevention (CBT-SP): treatment model, feasibility, and acceptability. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 48, 1005–1013.
Stefulj, J, Kubat, M, Balija, M, Jernej, B, 2006. TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 141B, 139–141.
Stein, M, Ware, E, Mitchell, C, Chen, C, Borja, S, Cai, T, et al., 2017. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. (8), 786–797.
Stenager, E, Wasserman, D, 2009. Somatic diseases and suicidal behaviour. Suicidology and Suicide Prevention: A Global Perspective. pp. 293–299.
Stork, C, Renshaw, P, 2005. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. Mol. Psychiatry 10, 900–919.
Swann, A, Lijffijt, M, Lane, S, Steinberg, J, Moeller, F, 2009. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. Bipolar Disord. 11, 280–288.
Takizawa, T, 2012. Suicide due to mental diseases based on the Vital Statistics Survey Death Form. Nihon Koshu Eisei Zasshi 59, 399–406.
Tidelman, D, Langstrom, N, Lichtenstein, P, Runeson, B, 2008. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long – term follow-up. BMJ 337, a2205.
Tohen, M, Tsuang, M, Goodwin, D, 1992. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am. J. Psychiatry 149, 1580–1584.
Tondo, L, Baldessarini, R, Hennen, J, et al., 1999. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. J. Clin. Psychiatry 60 (2), 63–69.
Tondo, L, Isacsson, G, Baldessarini, R, 2003. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs 17, 491–511.
Tondo, L, Lepri, B, Baldessarini, R, 2007. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. Acta Psychiatr. Scand. 116, 419–428.

Tovilla-Zarate, C, Juarez-Rojo, I, Ramon-Frias, T, Villar-Soto, M, Pool-Garcia, S, Medellin, B, et al., 2011. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior; meta-analysis and new data. BMC Psychiatry 11, 151.
Trouvin, J, Prioux-Guyonneau, M, Cohen, Y, Jacquot, C, 1986. Rat brain monoamine metabolism and hypobaric hypoxia: a new approach. Gen. Pharmacol. 17, 69–73.
Tsai, S, Chen, C, Hwu, W, et al., 1996. Comorbidity of substance abuse in patients with bipolar disorder: a 15-year follow-up study. Taiwan J. Psychiatry 10, 357–364.
Tsai, S, Chen, C, Yeh, E, 1997. Alcohol problems and long-term psychosocial outcome in Chinese patients with bipolar disorder. J. Affect. Disord. 46, 143–150.
Tsai, S, Lee, J, Chen, C, 1999. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempts. J. Affect. Disord. 52, 145–152.
Tsai, SY, Kuo, CJ, Chen, CC, Lee, HC, 2002. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry 63, 69–476.
Videtic, A, Zupanc, T, Pregelj, P, Balazic, J, Tomori, M, Komel, R, 2009. Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism -1019C>G in Slovenian suicide victims. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 259 (4), 234–238.
Vieta, E, Benabarre, A, Colom, F, Gastó, C, Nieto, E, Otero, A, et al., 1997. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. J. Nerv. Ment. Disord. 185 (6), 407–409.
Vieta, E, Colom, F, Martínez-Aran, A, Benabarre, A, Gastó, C, 1999. Personality disorders in bipolar II patients. J. Nerv. Ment. Dis. 187 (4), 245–248.
Vieta, E, Salagre, E, Grande, I, Carvalho, A, Fernandes, B, Berk, M, et al., 2018. Early intervention in bipolar disorder. Am. J. Psychiatry 1 (175), 411–426.
Vincze, I, Perroud, N, Buresi, C, Baud, P, Bellivier, F, Etain, B, et al., 2008. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. Bipolar Disord. 10, 580–587.
Walther, D, Peter, J, Bashammarkh, S, Hörtnagl, H, Voits, M, 2003. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. Science 299, 76 (80-).
Wasserman, D, 2001a. Suicidal people's experiences of negative life events. Suicide: An Unnecessary Death. pp. 119–124.
Wasserman, D, Geijer, T, Sokolowski, M, Frisch, A, Michaelovsky, E, Weizman, A, et al., 2007. Association of the serotonin transporter promotor polymorphism with suicide attempters wiath a high medical damage. Eur. Neuropsychopharmacol. 17, 230–233.
Wasserman, D, Rihmer, Z, Rujescu, D, et al., 2012. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. Eur. Psychiatry 27, 129–141.
Wasserman, D., 2001b. Negative life events (losses, changes, traumas and narcissitic injury) and suicide. Suicide: An Unnecessary Death. pp. 111–117.
Webb, R, Lichtenstein, P, Larsson, H, Geddes, J, Fazel, S, 2014. Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. J. Clin. Psychiatry 75 (8), e809–e816.
Wood, A, Trainor, G, Rothwell, J, Moore, A, Harrington, R, 2001. Randomized trial of group therapy for repeated deliberate self-harm in adolescents. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40, 1246–1253.
World Health Organitzation. WHO mortatility database [Internet]. Available from: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide.
Yatham, L, Kennedy, S, Schaffer, A, et al., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 11, 225–255.
Yerevanian, B, Koek, R, Mintz, J, 2007a. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behaviour. Part I. Lithium, divalproex and carbamazepine. J. Affect. Disord. 103, 5–11.
Yerevanian, B, Koek, R, Mintz, J, Akiskal, H, 2007b. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behaviour. Part 2. The impact of antidepressants. J. Affect. Disord. 103, 13–21.
Zai, C, Manchia, M, De Luca, V, et al., 2012. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. Int. J. Neuropsychopharmacol. 15, 1037–1042.
Zarrilli, F, Angiolillo, A, Castaldo, G, Chiariotti, L, Keller, S, Sacchetti, S, et al., 2009. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) genetic polymorphism (Val66Met) in suicide: a study of 512 cases. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 150B, 599–600.
Zill, P, Büttner, A, Eisenmenger, W, Möller, H, Bondy, B, Ackenheil, M, 2004. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. Biol. Psychiatry 56, 581–586.
Zouk, H, McGirr, A, Lebel, V, Benkelfat, C, Rouleau, G, Turecki, G, 2007. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulssive agressive behavior and suicide. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 144B (8), 996–1002.

5.2 ESTUDI I

Journal of Affective Disorders 257 (2019) 340–344

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research paper

Completed suicide in bipolar disorder patients: A cohort study after first hospitalization

Laura Plans[a], Evaristo Nieto[a], Antoni Benabarre[b], Eduard Vieta[b,*]

[a] Mental Health Division of Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Catalonia, Spain
[b] Department of Psychiatry and Psychology, Bipolar and Depressive Disorder Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Bipolar disorder
Suicide
Hospitalization

ABSTRACT

Background: Bipolar disorder (BD) is a mental health condition that has one of the greatest risk of completed suicide (CS). Hospitalization in affective disorders is associated with increased illness severity and suicide risk, so the study of suicide after the first hospitalization is of special interest.
Method: We studied a retrospective cohort consisting on all BD type I (BD-I) and II (BD-II) (according to DSM-IV criteria) admitted for the first time in their lives to the psychiatry unit of a general hospital between 1996 and 2016 from an area in Catalonia (Spain). All patients were also followed-up in a community center of mental health as outpatients until the end of 2017. Multiple variables were prospectively collected during the first hospital admission and were compared between patients who CS and those who did not.
Results: 14 of 313 (4.5%) bipolar patients included CS during the 11-year follow-up, and 93% used a violent method. In the univariate analysis we found that Bipolar II Disorder, treatment with antidepressants and/or with lamotrigine were associated with higher risk of CS, however, treatment with valproate and/or with antipsychotics were associated with lower risk of CS . After logistic regression multivariant analysis, only immediately previous violent suicide attempt and first-degree family history of CS remain significant risk factors of CS. A limitation is the relatively small sample from a local hospital and followed locally.
Conclusion: Followed during an average of 11 years after the first hospital admission, Bipolar patients completed suicide at a rate 58 times higher than the general population and almost always performed through a violent method. Violent attempted suicide before admission and first- degree family history of CS, are clear and potent predictors of completed suicide.

1. Introduction

Suicide is the 15th global leading cause of death with around 800.000 annual suicides in the world. Moreover, suicide is the second leading cause of death among those aged 15–44 years in some countries (WHO 2018). Most studies agree that more than 90% of patients who completed suicide have a mental health disorder (Lönnqvist, 2009). Among all mental disorders, bipolar disorder (BD) is probably the one with the highest risk of suicide, and can reach a rate 30 times higher than general population (Plans et al., 2019; Pompili et al., 2013). A recent study including inpatients and outpatients found absolute lifetime risk for men with BD to be 7.77% and for those with unipolar affective disorder, 6.67%, for females with BD, 4.78% and unipolar (MDD) affective disorder, 3.77% (Isometsa, 2014)

One of the greatest challenges of studies on completed suicide (CS) is obtaining data from a large sample of suicide completers in whom there has been prior, extensive and first-hand clinical information.

Hospitalization is frequently indicated when affective episodes are severe and/or characterized by suicide risk. Consequently, there is an increased risk of suicide in hospitalized Bipolar patients (Clements et al., 2013; Hansson et al., 2018; Oquendo, et al., 2005). In addition, it is important to observe cohorts in early stages of illness to determine the baseline factors associated with subsequently completed suicide. We decided to carry out a cohort study of a representative group of BD patients who had been admitted to the hospital for psychiatric reasons for the first time in their lives and thoroughly studied at baseline during hospitalization. The cohort was followed-up for years after their admission at community care level.

The objectives of this study were:

* Correspondence author at Bipolar and Depressive Disorder Unit, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain
E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.048
Received 14 February 2019; Received in revised form 8 May 2019; Accepted 4 July 2019
Available online 05 July 2019
0165-0327/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1
Baseline (at first hospitalization) and final characteristics of 14 bipolar patients who CS.

Sex	Age hosp[a]	BD type	Basal phase**	Previous suicide attempt	Family history of suicide	Basal Lithium treatment	Age CS	Phase CS**	Final treatment	Days from last appointment to date of CS	Method
Female	24	I	MX	No	No	No	26	MX	Valproate + Risperidone	**65** (GEN. PRACTITIONER)	Jumping
Male	49	II	HM	No	No	No	49	D	Lamotrigine + Olanzapine	**30** (PSYCHIATRIST)	Gas pois.
Male	31	II	D	Yes	No	No	33	DPS	Lamotrigine + Risperidone	**3** (EMERG. PSYCHIATRIST)	Hanging
Female	54	II	D	Yes	No	No	57	D	Venlafaxine + Mirtazapine	**125** (GEN.PRACTITIONER)	Hanging
Female	40	I	MX	No	No	Yes	40	D	Quetiapine	**35** (PSYCHIATRIST)	Jugular cut
Female	51	II	D	No	No	No	51	D	Fluoxetine + Quetiapine	**22** (PSYCHIATRIST)	Jumping
Male	21	I	MPS	No	No	Yes	26	DPS	Lithium (0.9)*** + Risperidone	**4** (EMERG.PSYCHIATRIST)	Jumping
Male	23	I	MPS	No	No	No	40	D	Lithium (0.9)*** + Olanzapine + Citalopram	**2** (PSYCHOLOGIST)	Jumping
Male	28	II	D	Yes	No	No	33	D	NONE	**180** (GEN.PRACTITIONER)	Hanging
Male	25	I	MPS	No	Yes	Yes	37	MX	Lithium (0.54)*** + Quetiapine	**18** (PSYCHIATRIST)	Jumping
Male	31	I	MPS	No	No	Yes	38	D	Lithium (1,1)*** + Paliperidone + Escitalopram	**25** (NURSE)	Ac.Hydroc
Female	37	II	D	No	No	Yes	56	D	Carbamazepine + Aripiprazole + Lamotrigine	**5** (EMERG.PSYCHIATRIST)	Drug over.
Male	63	I	MPS	No	Yes	Yes	71	D	Lithium (0.56) *** + Quetiapine + Lamotrigine	**5** (NURSE)	Electrocution
Male	47	II	EU*	No	No	No	49	D	Lamotrigine + Citalopram	**63** (PSYCHIATRIST)	Hanging

[a] The last patient was euthymic during first hospitalization, because he was hospitalized for alcoholic detoxification.
** *D* = Depressive; MX = Mixed; MPS = Manic with Psychotic Symptoms; HM = hypomanic; EU = Euthymic; DPS = Depressive with Psychotic symptoms.
*** Blood lithium values (normal 0.6 – 1.2 mEq/l).

1- Determine the rate of completed suicide and timing of the same in BD patients, after their first psychiatric admission during an average follow-up of 11 years
2- Detect those variables that are significantly associated with CS at follow-up, as potential risk factors that could help us to prevent future suicides in this group of patients.

2. Method

We chose all patients who were first time hospitalized in a psychiatric unit (Table 1), for the period between 1st of January 1996 and 31th of December 2016, who were diagnosed as BD type I (BD-I) or BD type II (BD-II), according to DSM-IV criteria. In order to ensure greater reliability of the longitudinal data of these patients after hospitalization, including the cause of death when it occurred, we selected only those who performed ambulatory follow-up at our community mental health center, which belongs to the same hospital and covers public mental health care for the full population of a given catchment area (Manresa). All patients agreed to participate in the study. Ethical and legal considerations ensure the protection of the anonymity of patients.

We reviewed, retrospectively and annually, the reports of the first hospitalization of all patients included in the study and we registered 60 clinical and sociodemographic variables in a database developed through Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program.

Since 1996 these patients were followed-up continuously and the database was updated prospectively when their death occurred and the cause of the same. One of the advantages of the Hospital's and Mental Health Centre at our place is that they cover the whole population of the area around Manresa city (Catalonia, Spain) and that all suicides are identified either by the hospital or by the administration, so there is no risk of false negatives. Moreover in Catalonia there is computer Medical access to the shared Clinical History of all the inhabitants of the community with a public health card (all patients included in the study had this card) and it immediately reflects the death of patients when it occurs. Therefore, despite the fact that a few patients moved to other areas of Catalonia, we were able to follow the evolution and detect the death of all the patients included in the study

Through the SPSS program we have analyzed:

1 Univariate analysis: We have studied the relationship between the qualitative dichotomous variable "Completed Suicide" (0 = without suicide during the follow-up period and 1 = completed suicide during the follow-up) and other variables collected during hospital admission. The relation with other qualitative variables was analysed through Chi- square test and the relation with quantitative variables was analysed by T-Student test for independent groups (Table 2).
2 Multivariate analysis: We conducted a multinomial logistic regression (Table 3) with completed suicide as dependent variable and all variables significantly associated with completed suicide in univariate analysis as independent variables.

3. Results

Between 1996 and 2016, a total of 313 BD patients were hospitalized for the first time in our hospital, of whom 252 (80.4%) were diagnosed with BD-I and 61 (19.5%) BD-II. The average follow-up period was 11 years. The average global age at time of admission was 38.9 years; 37.4 in the 14 BD patients who CS and 39 years in those who did not CS. This difference was not statistically significant. As you can see in Table 1 in this period, a total of 14 (4.5%), from 313 BD patients, completed suicide. The average age at CS was 43.3 years (range between 26 and 71 years old) so there was a 5.9 years gap on average between the first psychiatric hospitalization and suicide (ranging from a minimum of less than one year in three cases and a maximum of nineteen years in one case). At the time of CS ten patients were having a

Table 2
Comparison of basal (at first hospitalization) variables between BD patients.

Variable*	Suicide (*N* = 14)	No suicide (*N* = 299)	*p value* (suicide vs no suicide)
BD type II	7 (50%)	54 (18.1%)	< 0.008
Violent suicide attempt immediately before first hospitalization	2 (14.3%)	4 (1.3%)	< 0.025
First-degree relatives history of suicide	2 (14.3%)	7 (2.3%)	< 0.05
Antidepressant treatment during first hospitalization	6 (42.9%)	51 (17.1%)	< 0.03
Lamotrigine treatment during first hospitalization	3 (21.4%)	13 (4.3%)	< 0.03
Valproate treatment during first hospitalization	1 (7,1%)	116 (38.8%)	< 0.02
Lithium treatment during first hospitalization	6 (42.9%)	128 (42.8%)	< 0.6
Antipsychotic treatment during first hospitalization	10 (71.4%)	270 (90.3%)	< 0.05
Any suicide attempt immediately before first hospitalization	3 (21.4%)	35 (11.7%)	< 0.2
Family history of substance use	2 (14.3%)	60 (20.1%)	< 0.5
Initial depressive polarity	9 (64.3%)	170 (56.8%)	< 0.7
> 10 years after first symptom	5 (45.5%)	98 (37.4%)	< 0.9
< 6 months after first symptom	2 (15.4%)	42 (14%)	< 0.9
Substance use comorbidity	5 (35.7%)	112 (37.4%)	< 0.7
Personality disorder comorbidity	1 (7.7%)	30 (10.1%)	< 0.8
Other psychiatric comorbidity	8 (57.1%)	141 (47,1%)	< 0.4
Organic comorbidity	4 (28.6%)	90 (30.1%)	< 0.7
Only congruent psychotic symptoms during hospitalization	3 (21.4%)	73 (24.4%)	< 0.6
Congruent and not congruent psychotic symptoms	2 (15.4%)	64 (21.4%)	< 0.3
No psychotic symptoms during hospitalization	9 (64.3%)	121 (40.5%)	< 0.15
Mixed phase	2 (14.3%)	84 (28.1%)	< 0.3
Maniac phase	6 (42.9%)	160 (53.5%)	< 0.7
Depressive phase	5 (35.7%)	54 (18.1%)	< 0.1

* Other compared variables in which no significant differences were found between the Bipolar who completed suicide and those who did not were: sex, age, length of the stay, month of admission, basal cholesterol levels, involuntary admission, programmed admission, voluntary discharge, immigrant origin, comorbidity with intellectual disability, previous diagnostic of Bipolar disorder, family history of Bipolar disorder, previous diagnostic of Schizophrenia, Family history of Schizophrenia, immediately previous cannabis abuse, immediately previous alcohol abuse, previous life-time aggressive behavior, immediately previous aggressive behavior, treatment during hospitalization with ECT; Benzodiazepines; anticholinergic drugs; long-acting antipsychotic; olanzapine; risperidona; quetiapine; clozapine; other atypical antipsychotics; haloperidol and; other typical antipsychotics.

depressive episode without psychotic symptoms, two a depressive episode with psychotic symptoms, and two a mixed episode. The time from the last appointment to CS varied between 2 and 180 days, and in five patients it was 7 days or less.

The treatments that the patients were on before CS were antipsychotics in eleven patients, lamotrigine in six patients, lithium in five patients (only three with therapeutic levels) and antidepressants in five patients.

In our cohort, CS was characterized by a violent act (13 out of 14 cases, – 93% –) mainly by jumping or hanging. Of the total suicides, nine were committed by men (64.3%) and five by women (35.7%). Gender differences did not reach statistical significance with respect to non-suicidal BD patients (44.8% males and 55.2% females, $p < 0.13$).

In Table 2, we compared the qualitative baseline variables of the first hospitalization between 299 BD patients who did not complete suicide and 14 patients who did, the variables that were significantly associated with higher risk of CS were:

1) Bipolar II Disorder diagnosis
2) A violent suicide attempt immediately before first hospitalization
3) History of suicide in first-degree relatives
4) Baseline treatment with antidepressants or lamotrigine
5) Baseline treatment with antipsychotics or valproate was associated with lower risk of CS

After logistic regression (Table 3) analysis with completed suicide as dependent variable and variables significantly associated in the univariate analysis as independent variables, only first degree family history of suicide [$p < 0.003$, Odds Ratio (OR) = 20,3, Confidence Interval (CI) = (2,7–153)] and violent suicide attempt before first hospitalization [$p < 0.044$, OR = 9,1 CI (1058–78)] remained significantly associated with higher risk of CS.

4. Discussion

The suicide rate of BD patients following their first hospital admission in our region was 4.5% during the 11-year follow-up, that is a rate of 409 suicides per 100.000 inhabitants per year. The risk of suicide in the general population in Catalonia is approximately 7 suicides per 100.000 inhabitants per year, which is 58 times lower. These data imply that in our surroundings and subgroup of BD patients who have been hospitalized for the first time, Standard Mortality Ratio (SMR) for suicide would be greater than indicated in previous studies (Pompili et al., 2013), which was around 30. Our study coincides with previous ones (Clements et al., 2013; Hansson et al., 2018; Oquendo et al., 2005), indicating an increase in suicidal risk in bipolar patients

Table 3
SPSS logistic regression analysis (not corrected for multiple testing) with completed suicide as dependent variable and significant variables in univariate analysis as independent variables.

Completed suicide	B	Standard error	Wald	df	Sig.	Exp(B) OR	Lower CI	Upper CI
First-degree family history of CS	3012	1030	8551	1	**0,003**	**20,338**	2,7	153,18
Violent previous suicide attempt	2211	1099	4044	1	**0,044**	**9124**	1058	78,722
Valproate treatment	−2156	1104	3813	1	0,051	0,116	0,13	1008
Lamotrigine treatment	0,952	0,869	1201	1	0,273	2591	0,472	14,217
Bipolar II	0,851	0,841	1024	1	0,312	2342	0,450	12,184
Antipsychotic treatment	−0,576	0,861	0,448	1	0,503	0,562	0,104	3036
Antidepressant treatment	0,289	0,855	0,115	1	0,735	1336	0,250	7139

who required hospitalization, in the same way as happens in other mental disorders (Haglund, et al., 2019)

As shown in Table 1, our study is consistent with previosu studies (Isometsa, 2014) in that the great majority of CS in bipolar patients happens during depressive episodes (12/14 – 85% –) and only a minority (2/14 – 15% –) during mixed episodes. Of 14 bipolar CS only 1 was not taking any drug, and only 2 (including the last one) were not taking any mood stabiliser. Of the 12 bipolar CS in depressive phase, 5 were treated with antidepressants 4 with lamotrigine and 1 with quetiapine. Of the 5 patients treated with lithium only 3 had correct levels in the last assessment.

Our study concurs with a previous study (Clements et al., 2013) and remarks that one important percentage of Bipolar patients (35% in our study) had the last appointment seven days or less before CS. However in our study these patients were visited in emergencies or by nurse or psychologist and not by their usual psychiatrist and were assessed as low risk.

In the univariate analysis, a total of seven variables (Bipolar II disorder, immediately previous violent attempt, history of completed suicide in first-degree relatives, and four different psychopharmacological treatments during first hospitalization) were found significantly associated with completed suicide.

Previous bibliography indicates many other possible suicidal risk factors in bipolar patients, such as sex, age, marital status, age of onset, duration of illness, polarity of the first episode, the predominant polarity, the characteristics of the current episode (depressive or mixed phase, with or without psychotic symptoms), and comorbidity, especially with substance abuse or personality disorders. In our study we have not found a significant relationship with variables described above . It has to be taken into account that we compared only the baseline characteristics during first hospitalization and we have not analysed the predominant polarity or the final characteristics of patients that did not complete suicide.

However, some studies agree with ours in not detecting comorbidity as a risk factor (Walby et al., 2006) or in finding it as a risk factor for non lethal suicidal behavior and not for completed suicide (Dalton et al., 2003).

The finding of an increased risk of completed suicide in BD type II is not new (Dunner et al., 1976; Rihmer and Kiss 2002) but a recent study with a very big sample reported the same risk for Bipolar I and Bipolar II disorder (Hansson et al., 2018). In our study there is a significant association in univariate analysis of completed suicide with Bipolar II subtype but this significant relationship is not consistent and disappears in logistic regression analysis. However after multivariate analysis only the immediately previous violent attempt of suicide and history of completed suicide in first-degree relatives, as reported as well elsewhere (Manchia et al., 2013; Romero et al., 2007; Tsai et al., 2002) remained significantly associated with completed suicide.

In the same way, it is well known that patients who are hospitalized for a suicide attempt have a higher risk of completed suicide in outpatient follow-up (Hansson et al., 2018; Schaffer et al., 2015; Tidemalm et al., 2008). In our case, this risk is only detected when the suicide attempt that motivates hospitalization is violent. On the contrary, any immediately previous suicide attempt (including not violent attempts) was not found to be associated with a CS (probably because the association with mild or moderate attempts, such as pharmacological overdose, would need a larger N). Previous studies showed in the general population of young males that suicide attempters using violent methods have a very high completed suicide risk compared with non-violent attempters (Stanbacka and Jokinen 2015). There is scant literature on the increased risk of suicide after a violent attempt, but in clinical practice we know that patients who carry out a suicide attempt by a violent method, have a very high risk of suicide through their life. Our study emphasizes that 93% of BD patients CS through a violent attempt. We agree with previous studies on the increased impulsiveness, violence, severity and lethality of attempts made by bipolar patients compared to unipolar ones (Guillaume et al., 2010; Zalsman et al., 2006).

In relation to the association between risk of suicide and baseline treatment in the univariate analysis, our interpretation is that there may be an indication bias. Hence, valproate and antipsychotics might have been prescribed more easily in patients with lower risk of suicide (manic phase, manic polarity, no previous attempts of suicide) while lithium, lamotrigine and antidepressants could be prescribed more frequently in patients with higher risk of suicide (Bipolar II, depressive polarity, previous attempts of suicide). The fact that the univariate analysis findings as regards to medication disappeared in the multivariate analysis is consistent with this interpretation and it is also in agreement with the previous studies suggesting that lithium (Goodwin et al., 2003; Song et al., 2017) accredits a protective effect against completed suicide in bipolar patients.

New prospective studies of larger clinical samples of serious bipolar patients followed during a long period of time are necessary to ascertain the role of valproate and other drugs in the prevention of completed suicide.

5. Limitations of the study

1 The sample is obtained from bipolar patients hospitalized for the first time in their lives in our local hospital, and despite being representative of bipolar patients who need hospitalization in acute mental health units, it is not necessarily representative of all bipolar disorders (especially BD-II) who never get a psychiatric hospitalization nor those others in very advanced phases of their disease with multiple previous hospitalizations. It is also likely that manic and mixed phases are overrepresented, due to their association with hospitalization.
2 Another limitation is that we have collected variables prospectively and retrospectively, with variable reliability (but mostly high),
3 The final sample of suicidal patients (14 cases) is relatively small, so that some of the results found could significantly change with a larger sample size (for example the relation with sex male or with any immediately previous suicide attempt they could reach significance in a much larger sample that included non-hospitalized bipolar as in the Hansson et al. sample). Suicide is an extremely serious but not very frequent event, so any cohort study means working with a limited statistical power.
4 Finally, as we explain in the discussion, the findings in relation to the treatment may be confounded by indication. For example, the association between certain drugs (antidepressants, lamotrigine) and suicide may be mediated because their prescription is most likely in patients with severe and frequent depressive phases (Grande et al., 2016; Vieta et al., 2018)

6. Conclusions

1 A very high rate of completed suicide (58 times higher than that of general population) in bipolar patients hospitalized for first time in their lives.
2 Completed suicide in these bipolar patients is almost always performed through a violent method
3 A violent attempt immediately before the first hospitalization and the history of completed suicide in first-degree relatives are a clear and potent predictors of completed suicide in these bipolar patients

Further research is needed in order to apply these findings to early intervention strategies (Vieta et al., 2018) and try to reduce the high rate of suicide amongst people with bipolar disorder, especially after their first hospitalization.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Conflicts of interest

- Prof. Vieta has received research support from or served as consultant, adviser or speaker for AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeo Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behavior Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme and Horizon 2020, and the Stanley Medical Research Institute and reports no financial or other relationship relevant to the subject of this article.
- Dr. Benabarre has served as speaker for Lundbeck and Janssen.
- Dr. Nieto has served as speaker for Janssen.

The remaining authors report no financial relationships with commercial interests related to this manuscript.

CRediT authorship contribution statement

Laura Plans: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Evaristo Nieto:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Antoni Benabarre:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Eduard Vieta:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Acknowledgments

The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI15/00283) integrated into the Plan Nacional de $I+D+I$ y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365) and the project SLT006/17/00357, from PERIS 2016–2020 (Departament de Salut). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya

References

Clements, C., Morriss, R., Jones, S., Peters, S., Roberts, C., Kapur, N., 2013. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. Psychol. Med. 43 (12), 2593–2602.

Dalton, E.J., Cate-Carter, T.D., Mundo, E., Parikh, S.V., Kennedy, J.L., 2003. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. Bipolar Disord. 5 (1), 58–61 Feb.

Dunner, D., Gershon, E., Goodwing, F., 1976. Heritable factors in the severity of affective illness. Biol. Psychiatry 11, 31–42.

Goodwin, F.K., Fireman, B., Simon, G.E., Hunkeler, E.M., Lee, J., Revicki, D., 2003. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA 290 (11), 1467–1473.

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. Lancet 9 (387), 1561–1572.

Guillaume, S., Jaussent, I., Jollant, F., Rihmer, Z., Malafosse, A., Courtet, P., 2010. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. J. Affect. Disord. 122 (1–2), 53–59.

Haglund, A., Lysell, H., Larsson, H., Lichtenstein, P., Runeson, B., 2019. Suicide immediately after discharge from psychiatric inpatient Care: a cohort study of nearly 2.9 million discharges. J. Clin. Psychiatry 80 (2) Feb 12.

Hansson, C., Joas, E., Pålsson, E., Hawton, K., Runeson, B., Landén, M., 2018. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a cohort study of 12 850 patients. Acta Psychiatr. Scand. 138 (5), 456–463.

Isometsa, E., 2014. Suicidal behaviour in mood disorders–who, when, and why? Can. J. Psychiatry 59 (3), 120–130 Mar.

Lönnqvist, J., 2009. Major psychiatric disorders in suicide and suicide attempters. Oxford Textbook of Suicidology and Suicide Prevention: A Global Perspective. Oxford University Press, New York, NY, USA, pp. 275–286.

Manchia, M., Hajek, T., O'Donovan, C., Deiana, V., Chillotti, C., Ruzickova, M., Del Zompo, M., Alda, M., 2013. Genetic risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorder: analysis of 737 pedigrees. Bipolar Disord. 15 (5), 496–506 Aug.

Oquendo, M., Chaudhury, S., Mann, J., 2005. Pharmacotherapy of suicidal behavior in bipolar disorder. Arch. Suicide Res. 9, 237–250.

Plans, L., Barrot, C., Nieto, E., Rios, J., Schulze, T.G., Papiol, S., Mitjans, M., Vieta, E., Benabarre, A., 2019. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature. J. Affect. Disord. 242, 111–122.

Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., Rihmer, Z., Girardi, P., 2013. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of literature. Bipolar Disord. 15, 457–490.

Rihmer, Z., Kiss, K., 2002. Bipolar disorders and suicidal behaviour. Bipolar Disord. 4 (1), 21–25.

Romero, S., Colom, F., Iosif, A.M., Cruz, N., Pacchiarotti, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2007. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. J. Clin. Psychiatry 68 (10), 1517–1521 Oct.

Schaffer, A., Isometsä, E.T., Azorin, J.M., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., Sinyor, M., Tondo, L., Moreno, D.H., Turecki, G., Reis, C., Kessing, L.V., Ha, K., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y.H., Diazgranados, N., Levitt, A.J., Zarate Jr, C.A., Yatham, L., 2015. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: part II of a report the international society for bipolar disorders task force on suicide in bipolar disorder. Aust. N. Z. J. Psychiatry 49 (11), 1006–1020.

Song, J., Sjölander, A., Joas, E., Bergen, S.E., Runeson, B., Larsson, H., Landén, M., Lichtenstein, P., 2017. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospectly study of 50,000 patients with bipolar disorder. Am. J. Psychiatry 174 (8), 795–802.

Stenbacka, M., Jokinen, J., 2015. Violent and non-violent methods of attempted and completed suicide in Swedish youn men: the role of early risk factors. BMC Psychiatry 15, 196.

Tidemalm, D., Långström, N., Lichtenstein, P., Runeson, B., 2008. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. BMJ 18, 337.

Tsai, S.Y., Kuo, C.J., Chen, C.C., Lee, H.C., 2002. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry 63 (6), 469–476 Jun.

Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018a. Bipolar disorders. Nat. Rev. Dis. Primers 8 (4).

Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A.F., Fernandes, B.S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., Suppes, T., 2018b. Early intervention in bipolar disorder. Am. J. Psychiatry 1 (175), 411–426.

Walby, F.A., Odegaard, E., Mehlum, L., 2006. . Psychiatric comorbidity may not predict suicide during and after hospitalization. A nested case-control study with blinded raters. J. Affect. Disord. 92 (2–3), 253–260 Jun.

World Health Organization. (2018). Suicide Key facts, August 24https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide.

Zalsman, G., Braun, M., Arendt, M., Grunebaum, M.F., Sher, L., Burke, A.K., Brent, D.A., Chaudhury, S.R., Mann, J.J., Oquendo, M.A., 2006. A comparision of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. Bipolar Disord. 8, 558–565.

5.3 ESTUDI II

+Model
RPSM-584; No. of Pages 6
ARTICLE IN PRESS

Revista de psiquiatría y salud mental (Barcelona) xxx (xxxx) xxx–xxx

Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental

ORIGINAL ARTICLE

Fatal suicidal behavior in Bipolar II patients after their first hospitalization☆

Evaristo Nieto[a], Laura Plans[a], Antoni Benabarre[b], Adrià Palau[a], José Sanchez-Moreno[b], Eduard Vieta[b,*]

[a] *Department of Psychiatry, Althaia Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa, C/ Dr Joan Soler 1-3, 08243 Manresa, Barcelona, Spain*
[b] *Bipolar and Depressive Disorders Unit, Hospital Clínic, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, C/ Villaroel 170, 08036 Barcelona, Spain*

Received 22 September 2021; accepted 28 December 2021

KEYWORDS
Bipolar II disorder;
Fatal suicide behavior;
First hospitalization;
Violent suicide attempt

Abstract
Introduction: Bipolar disorder, especially Bipolar II disorder, is a mental disorder with high risk of fatal suicide behavior (FSB). The aim of this study was determine rate and risk factors of FSB in a cohort of Bipolar II patients followed after their first hospitalization.
Material and methods: We recruited all Bipolar II patients according DSM-IV criteria who were hospitalized for first time in our Psychiatric unit between 1996 and 2016 ($N = 59$). We collected clinical variables during their first hospitalization and identified all patients with FSB during follow-up until 31st December 2020. We compared baseline variables between Bipolar II patients with FSB and the ones without FSB.
Results: The average age at FSB was 45.5 years old and there was a 2-year gap on average between the first psychiatric hospitalization and completed suicide. FSB was characterized by a violent act (83% of cases). When we compared Bipolar II patients who died by suicide with who died by other causes or they are alive, only a history of previous violent suicide attempt ($p < 0.05$) was detected as a risk factor significantly associated with FSB. 10% of Bipolar II inpatients died by suicide, all of them in the first five years after the first hospitalization and usually by a violent method.
Conclusions: Bipolar II disorder has a high rate of completed suicide. History of a previous violent suicide attempt is a predictor of completed suicide.
© 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

☆ This research has not received specific aid from public sector agencies, commercial sector or non-profit entities.
* Corresponding author.
E-mail address: evieta@clinic.cat (E. Vieta).

https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.12.007
1888-9891/© 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: E. Nieto, L. Plans, A. Benabarre et al., Fatal suicidal behavior in Bipolar II patients after their first hospitalization, Revista de psiquiatría y salud mental (Barcelona), https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.12.007

PALABRAS CLAVE
Trastorno bipolar II;
Conducta suicida fatal;
Primera hospitalización;
Intento de suicidio violento

Conducta suicida fatal en pacientes bipolares II tras su primera hospitalización

Resumen
Introducción: El trastorno bipolar, especialmente el trastorno bipolar II, es un trastorno mental con un alto riesgo de conducta suicida fatal (CSF). El objetivo de este estudio fue determinar la tasa y los factores de riesgo de CSF en una cohorte de pacientes bipolares II seguidos tras su primera hospitalización.
Material y métodos: Se reclutaron todos los pacientes bipolares II según criterios DSM-IV que fueron hospitalizados por primera vez en nuestra unidad de Psiquiatría entre 1996 y 2016 ($N = 59$). Se recogieron variables clínicas durante su primera hospitalización y se identificaron todos los pacientes con CSF durante el seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2020. Se compararon las variables basales entre los pacientes bipolares II con CSF y los que no tenían CSF.
Resultados: La edad media en el momento de la CSF fue de 45,5 años y hubo un intervalo de 2 años de media entre la primera hospitalización psiquiátrica y el suicidio consumado. La CSF se caracterizó por un acto violento (83% de los casos). Cuando se comparó a los pacientes bipolares II que murieron por suicidio con los que murieron por otras causas o están vivos, solo se detectó el antecedente de intento de suicidio violento previo ($p < 0,05$) como factor de riesgo significativamente asociado a la CSF. El 10% de los pacientes bipolares II hospitalizados murieron por suicidio, todos ellos en los primeros 5 años tras la primera hospitalización y generalmente por un método violento.
Conclusiones: El trastorno bipolar II tiene una alta tasa de suicidio consumado. La historia de un intento de suicidio violento previo es un predictor de suicidio consumado.
© 2022 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Bipolar disorder is a mental disorder with the highest risk of died by suicide,[1] reaching a suicide rate up to 30 times higher than general population.[2] Suicide behavior in bipolar disorder is influenced by multiple variables.[3–6] Although there is no coincidence between all studies, many indicate an increased risk of fatal suicide behavior (in our study we use the acronym FSB in Bipolar II Disorder versus Bipolar I Disorder.[7–11] As we know from previous studies, psychiatric hospitalization in itself suggests an additional severity and a greater risk of died by suicide in affective disorders[12,13] compared to affective patients who have never been hospitalized. Although there are some studies focused on suicide behavior in Bipolar II patients, the majority of them include mixed samples of Bipolar I and Bipolar II patients with non-fatal suicide behavior.[14–17] There is no previous study that analyses FSB and risk factors in a specific sample of Bipolar II followed long-term after their first hospitalization. Bipolar II disorder is a valid and reliable diagnosis[18] but has been understudied[19] and may be different from Bipolar I disorder.[20,21] For this reason, we consider this study of great interest in relation to prevalence and risk factors of completed suicide in a cohort of Bipolar II patients followed for a long period of time after their first hospitalization.

Material and methods

We have selected all patients diagnosed with Bipolar II Disorder, according to DSM-IV criteria, who were admitted for first time in their life in our Psychiatric Hospitalization Unit, between January 1st, 1996 and December 31st, 2020. All patients agreed to participate in this study. Ethical and legal considerations ensure the protection of the anonymity of patients.

Clinical variables are systematically collected at first hospitalization using a specific database. Our hospital is a public general hospital that provides healthcare to a specific catchment area of the Manresa and its suburbs. After hospital discharge, these patients underwent outpatient follow-up at Mental Health Centre and we have been collecting the study variables until December 31st, 2020. Database was updated retrospectively when their death occurred.

One of the advantages of the Hospital's and Mental Health Centre at our place is that they cover the whole population of the area around Manresa city (Catalonia, Spain) and that all suicides are identified either by the hospital or by the administration, so there is no risk of false negatives. Moreover in Catalonia there is computer Medical access to the shared Clinical History of all the inhabitants of the community with a public health card (all patients included in the study had this card) and it immediately reflects the death of patients when it occurs. Therefore, despite the fact that a few patients moved to other areas of Catalonia, we were able to follow the evolution and detect the death of all the patients included in the study.

Using SPSS statistical package and using the Chi-square test for categorical variables and Student's *T*- and Mann–Whitney *U* for continuous variables (parametric and non-parametric respectively), we compared baseline variables collected on first admission between Bipolar II patients with FSB and those without FSB. In same way, we compared other powerful evolutionary variables between the two

groups of patients, such as rehospitalizations and non-lethal suicide attempts that occurred throughout the follow-up.

Results

After a long follow-up of a cohort of 59 Bipolar II patients, almost 10% (6 of 59 patients) of them died by suicide.

Table 1 summarizes the baseline and final characteristics of 6 Bipolar II patients who died by suicide. Of these, 66% were male and 33% had a history of previous violent suicide attempts. On the contrary, none of them had a family history of first degree with completed suicide. Five of them were admitted for depression and one for hypomania with comorbidity with alcohol abuse.

Regarding the characteristics of these patients at time of FSB (Table 1) it should be noted that 83% (5 of the 6 cases) made FSB by a violent method; four by hanging and one by jumping. The mean age of completed suicide was 45.5 years (range between 33 and 57 years), while the mean age of first admission was 43.3 years. Therefore, the average period between admission and FSB was only 2.14 years (range between 43 and 1753 days). All patients who died by suicide were in a depressive phase (without mixed elements) and only one of them had associated psychotic symptoms. None of the 6 patients was treated with lithium carbonate either on admission or during their follow-up, they were receiving other treatments for their depressive phase (antidepressants, lamotrigine), except one who dropped out treatment and follow-up. Finally, it should be noted that the mean time from the last visit to completed suicide was about 2 and a half months, varying between only 3 days and a maximum of 6 months.

In our cohort, 33% of patients had a previous violent suicide attempt. When we compared Bipolar II patients with FSB at baseline with the ones without FSB (Table 2), we detected that only previous history of a violent suicide attempt was significantly associated ($p < 0.05$) with FSB. Curiously, if we included non-violent suicide attempts, we saw that this relationship was not significant in any group. The history of suicide attempt is around 50%.

The male difference between Bipolar II with FSB (66%) and Bipolar II patients without FSB (28%) failed to achieve statistical significance

Comorbidities such as personality disorder or substance-use disorder also had no statistical significance.

Cholesterol levels in first hospitalization showed no significant differences between Bipolar II patients who died by suicide and those who are still alive or did not died by suicide Age variable also showed no significant difference.

No patients of the sample (with or without FSB) had antecedents of completed suicide at familiar of first degree. When we analyzed any familiar history of FSB (included second or higher degree), we found that there were more antecedents in non-suicidal Bipolar II patients (14%) than in suicidal Bipolar II (0%). Although this difference is not significant (Table 2).

The average follow-up for Bipolar II patients with FSB was 13.3 years, slightly longer than Bipolar II patients without FSB (12.5 years), but this difference was not significant (Table 3).

In Table 3, we can also see that none of the six patients who died by suicide required re-entry since their first

Table 1 Baseline and final characteristics of the 6 Bipolar II patients who died by suicide.

Sex	Basal age	Basal phase	Previous suicide attempt	1st degree relative with FSB	Basal lithium treatment	Age at FSB	Days after discharge	Phase at FSB	Method of FSB	Treatment at FSB	Days since last visit and specialist
Man	49	Hypomania	No	No	No	49	237	Depression	Carbon monoxide	Lamotrigine Olanzapine	30 Psychiatrist
Man	31	Depression	Yes (violent)	No	No	33	758	Depression	Hanging	Lamotrigine Risperidone	3 Psychiatrist
Woman	54	Depression	Yes (no violent)	No	No	57	1061	Depression	Hanging	Venlafaxine Mirtazapine	125 General Doctor
Woman	51	Depression	No	No	No	51	42	Depression	Jumping	Fluoxetine Quetiapine	22 Psychiatrist
Man	28	Depression	Yes (violent)	No	No	33	1753	Depression	Hanging	None	180 General Doctor
Man	47	Depression	No	No	No	49	840	Depression	Hanging	Lamotrigine Citalopram	63 Psychiatrist

Table 2 Basal comparison (in their first admission) between Bipolar II patients with fatal suicide behavior (FSB) and those with non-fatal suicide behavior (NFSB).

Basal variables (on first admission)	FSB ($N = 6$)	NFSB ($N = 53$)	p FSB vs NFSB
Categorical (chi square)			
Any previous suicide attempt	3 (50%)	31 (58.5%)	$p = 0.5$
Previous violent suicide attempt	2 (33%)	2 (3.8%)	$p = 0.048$
First Grade Family history with FSB	0 (0%)	0 (0%)	$p = 0.8$
Second Grade Family history with FSB	0 (0%)	7 (13%)	$p = 0.45$
Male gender	4 (66%)	15 (28.3%)	$p = 0.078$
Depressive onset polarity	6 (100%)	48 (88.7%)	$p = 0.63$
Depressive phase	5 (83%)	31 (58.5%)	$p = 0.23$
Absence of psychotic symptoms	6 (100%)	45 (85%)	$p = 0.65$
Comorbidity with personaltiy disorder	0 (0%)	22 (41.5%)	$p < 0.075$
Comorbidity with substance abuse	2 (33%)	19 (36%)	$p = 1$
Lithium treatment	0 (0%)	16 (30.2%)	$p = 0.17$
Treatment with antiepileptics (lamotr/valp)	3 (50%)	29 (54.7%)	$p = 1$
Antidepressant treatment	5 (83%)	30 (57%)	$p = 0.21$
Continuous (Student's t)			
Age	43.33	43.17	$p = 0.98$
Cholesterol level	178	177	$p = 0.97$
Duration of first admission in days	24	19	$p = 0.19$

Table 3 Follow-up comparison between Bipolar II patients with fatal suicidal behavior (FSB) and non-fatal suicidal behavior.

Follow-up variables	FSB ($N = 6$)	NFSB ($N = 53$)	p FSB vs NFSB
Categorical (Chi-square)			
Any rehospitalization	0 (0%)	27 (50.9%)	$p < 0.027$
Any non-lethal suicide attempt	0 (0%)	14 (26.4%)	$p = 0.3$
Continuous (Mann–Whitney U)			
Mean years of follow-up	13.2	12.4	$p = 0.74$
Mean number of re-admissions	0	1.63	$p < 0.024$
Mean number of days of re-hospitalization	0	35.8	$p < 0.029$
Average number of non-fatal suicide attempts	0	0.36	$p = 0.27$

hospitalization. This represented a significant difference ($p < 0.027$) with patients who did not die by suicide, as more than 50% of these required another hospitalization. None of the six patients died by suicide made any suicide attempt during this period, compared to 26% of patients who did not die by suicide, but this difference did not prove significant.

Discussion

Our study highlights the finding of a very high rate of completed suicide in Bipolar II patients who made a first hospital income. This rate is 116 times higher than that of the general population in our health area and is the highest rate found in a clinical study. Also, this rate is twice as high as the percentage of completed suicide obtained in a the same period in a mixed Bipolar I (80%) and Bipolar II (20%) cohort, indicating a greater relative risk of death by suicide in Bipolar II patients who have been admitted as compared to Bipolar I patients who have required an hospitalization.[11] This increased risk of completed suicide is probably due to the fact than on many occasions basal polarity and/or dominant polarity is depressive. This data so high of completed suicides do not appear to be related to poor access to mental health service. All completed suicides in our regions are reported and investigated.

Our study notes that Bipolar II patients died by suicides had a previous violent suicide attempt at the start of the study, unlike Bipolar II patients without completed suicide. The association between a violent suicide attempt and Bipolar Disorder is a differentiating factor compared to unipolar Depresion[22] and occurs especially in men.[23,24]

As previous studies,[25,26] a high percentage of all hospitalized Bipolar II patients showed an initial or predominant depressive polarity or the reason for hospitalization was for depressive symptomatology, but we found no significant differences between patients with FSB and patients with NFSB. Perugi et al.,[27] described that initial depressive polarity is associated with suicidal behavior, especially with suicide attempts, but only in the sample of Bipolar I patients.

In relation to cholesterol variable, our study matches in a previous study.[28] Cholesterol levels were similar in both groups (Bipolar II patients with FSB and Bipolar II patients with NFSB).

Relative to gender, although the difference was not significant as in other studies,[12,29] probably due to the small sample size, there was a clear tendency to increase the risk of completed suicide ($p < 0.08$) in male sex (20% of men died by suicide versus 5% of women). However, if we compare the proportion of males and females who died by suicide in the general population, we found a high percentage of women in our study, so it may be the case that bipolar disorder reduces sex differences in relation to completed suicide, even if women adhere better to treatment.[30]

The fact of not finding an association between a family history of suicide and an increased risk of suicide attempts[31] or FSB,[32] could be owed to our small sample size or that they play a more decisive role as a suicide factor in Bipolar I patient and not in Bipolar II patients.

In our study comorbidity with Personality Disorder showed no significant difference in Bipolar II patients who died by suicide. Previous studies indicate an increased risk of suicidal behavior in bipolar patients with Personality Disorder,[33] but significant association occurs with suicide attempts,[34] especially with multiple suicide attempts,[35] whereas in case of FSB there is no significant increased risk of suicide in Bipolar patients with Personality Disorder.[32]

A remarkable fact is that suicidal Bipolar II patients perform completed suicide fairly soon after discharge (mean 2.14 years) and all hospitalized Bipolar II patients who died by suicide did so within the first five years after their first hospitalization. Most Bipolar II patients were admitted for a depressive phase. It has been shown that patients who complete suicide after hospitalization do so much more quickly when admission is due to depressive symptoms than when it is due to manic symptoms, as in Bipolar I patients.[29]

On the other hand, Bipolar II patients who died by suicide did not need rehospitalization and did not make further suicide attempts from hospital discharge to FSB. Most likely, it may be due to a previous violent suicide attempt, which determines the mortality of the attempt. Therefore, previous studies agree on higher lethality of suicide attempts in Bipolar II patients, as well as a lower percentage of patients who make repetitive suicide attempts[34] and a lower proportion of patients with suicide attempts compared to deaths from suicide[8] than patients with unipolar Depression or Bipolar I patients. In our study, recurrence of non-fatal suicide behavior results in new rehospitalization, but is not associated with FSB.

Finally, it should be noted that none of FSB patients were prescribed lithium. Lithium has antisuicidal properties, and is nevertheless rarely used for that particular purpose.[36,37] Lithium might not have been chosen in those patients because they had depressive predominant polarity and type II bipolar disorder. This might have driven the choice of an anticonvulsant drug as mood stabilizer. Other treatments may not protect against suicide.[38] Although lithium is backed by scientific evidence as the gold standard treatment for bipolar disorder, in recent years there has been a downward trend in its use. Perez de Mendiola et al.,[39] found that one of the main reasons for not prescribing it in our country was the tolerability profile.

It is very important that patients have information with scientific evidence about lithium treatment. An expert consensus was made to create an information sheet for patients with bipolar disorder being treated with lithium, with information agreed by a group of experts from different areas of healthcare.[40]

Our study has some limitations, such as a limited sample size and data extrapolation to Bipolar II patients who only have outpatient follow-up or have gone through multiple admissions.

Conclusions

Bipolar II patients who were followed up after their first hospitalization had fatal suicidal behavior, early and by a violent method. The suicide rate was more than 100 times higher than that of the general population. They did no require hospital readmission nor attempted any non- fatal suicide attempt after discharge.

The previous history of a violent suicide attempt is a powerful and significant predictor of suicide death in Bipolar II patients after their first hospitalization.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature. J Affect Disord. 2019:242, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054.
2. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. Bipolar Disord. 2013;15:457–90, http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12087.
3. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2021;23:14–23, http://dx.doi.org/10.1111/bdi.13017.
4. Segura AG, Mitjans M, Jimenez E, Fatjó-Vilas M, Ruiz V, Saiz PA, et al. Association of childhood trauma and genetic variability of CRH-BP and FKBP5 genes with suicidal behavior in bipolar patients. J Affect Disord. 2019;255:15–22, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.014.
5. Squassina A, Niola P, Lopez JP, Cruceanu C, Pisanu C, Congiu D, et al. MicroRNA expression profiling of lymphoblasts from bipolar disorder patients who died by suicide, pathway analysis and integration with postmortem brain findings. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;34:39–49, http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.005.
6. Trepci A, Sellgren CM, Pålsson E, Brundin L, Khanlarkhani N, Schwieler L, et al. Central levels of tryptophan metabolites in subjects with bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2021;43:52–62, http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.018.
7. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders suicidal behaviour. Bipolar Disord. 2002;4:21–5, http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-5618.4.s1.3.x.
8. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. Acta Psychiatr Scand. 2007;116:419–28, http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x.
9. Dennehy E, Marangell L, Allen M, Chessick C, Wisniewski SR, Thase M. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders (STEP-BD). J Affect Disord. 2011;133:423–7.

10. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, Reginaldi D, Kotzalidis G, Koukopoulos A, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. Psychiatry Clin Neurosci. 2011;65:286–95, http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02205.x.
11. Plans L, Nieto E, Benabarre A, Vieta E. Completed suicide in bipolar disorder patients: a cohort study after first hospitalization. J Affect Disord. 2019;257:340–4.
12. Hansson C, Joas E, Pålsson E, Hawton K, Runeson B, Landén M. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a cohort study of 12 850 patients. Acta Psychiatr Scand. 2018;138:456–63, http://dx.doi.org/10.1111/acps.12946.
13. Baldessarini RJ, Tondo L, Pinna M, Nuñez N, Vázquez GH. Suicidal risk factors in major affective disorders. Br J Psychiatry. 2019;215:621–6, http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2019.167.
14. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. Bipolar Disord. 2010;12:1–9, http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x.
15. Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, Valtonen H, Arvilommi P, Mantere O, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: a 5-year follow-up study. Bipolar Disord. 2017;19:13–22, http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12464.
16. Bobo WV, Na PJ, Geske JR, McElroy SL, Frye MA, Biernacka JM. The relative influence of individual risk factors for attempted suicide in patients with bipolar I versus bipolar II disorder. J Affect Disord. 2018;225:489–94, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.076.
17. Karanti A, Kardell M, Joas E, Runeson B, Pålsson E, Landén M. Characteristics of bipolar I and II disorder: a study of 8766 individuals. Bipolar Disord. 2020;22:392–400, http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12867.
18. Vieta E. Bipolar II disorder: frequent valid, and reliable. Can J Psychiatry. 2019;64:541–3, http://dx.doi.org/10.1177/0706743719855040.
19. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. N Engl J Med. 2020;383:58–66, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1906193.
20. Almeida HS, Mitjans M, Arias B, Vieta E, Ríos J, Benabarre A. Genetic differences between bipolar disorder subtypes: a systematic review focused in bipolar disorder type II. Neurosci Biobehav Rev. 2020;118:623–30, http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.033.
21. Dell'Osso B, Holtzman JN, Goffin KC, Portillo N, Hooshmand F, Miller S, et al. American tertiary clinic-referred bipolar II disorder compared to bipolar I disorder: more severe in multiple ways, but less severe in a few other ways. J Affect Disord. 2015;188:257–62, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.001.
22. Guillaume S, Jaussent I, Jollant F, Rihmer Z, Malafosse A, Courtet P. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. J Affect Disord. 2010;122:53–9.
23. Zalsman G, Braun M, Arendt M, Grunebaum MF, Sher L, Burke AK, et al. A comparison of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. Bipolar Disord. 2006;8(5p2):558–65, http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00381.x.
24. Rosso G, Albert U, Bramante S, Aragno Em Quarato F, Di Salvo G, et al. Correlates of violent suicide attempts in patients with bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2020;96:152136, http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2019.152136.
25. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, González-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. Acta Psychiatr Scand. 2014;129:366–74, http://dx.doi.org/10.1111/acps.12179.
26. Pallaskorpi S, Suominen K, Rosenström T, Mantere O, Arvilommi P, Valtonen H, et al. Predominant polarity in bipolar I and II disorders: a five-year follow-up study. J Affect Disord. 2019;246:806–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.093.
27. Perugi G, Micheli C, Akiskal H, Al E. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. Compr Psychiatry. 2000;41:13–8.
28. Park S, Yi K, Na R, Lim A, Hong J. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. Behav Brain Funct. 2013;9:45, http://dx.doi.org/10.1186/1744-9081-9-45.
29. Isometsä E, Sund R, Pirkola S. Post-discharge suicides of inpatients with bipolar disorder in Finland. Bipolar Disord. 2014;16:867–74, http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12237.
30. Vega P, Barbeito S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Saenz M, et al. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. Women's Heal. 2011;7:663–76, http://dx.doi.org/10.2217/WHE.11.71.
31. Romero S, Colom F, Iosif AM, Cruz N, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J, et al. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. J Clin Psychiatry. 2007;68:1517–21.
32. Schaffer A, Isometsä E, Tondo L, Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International society for bipolar disorders task force on suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. Bipolar Disorder. 2015;17:1–16.
33. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. J Clin Psychiatry. 2012;73:778–82, http://dx.doi.org/10.4088/JCP.11m07041.
34. Tondo L, Baldessarini RJ, Barbuti M, Colombini P, Angst J, Azorin JM, et al. Factors associated with single versus multiple suicide attempts in depressive disorders. J Affect Disord. 2020;277:306–12, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.021.
35. Arici C, Cremaschi L, Dobrea C, Vismara M, Grancini B, Benatti B, et al. Differentiating multiple vs single lifetime suicide attempters with bipolar disorders: a retrospective study. Compr Psychiatry. 2018;80:214–22, http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2017.10.006.
36. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes J. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3646.
37. Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2020;116:142–53, http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.017.
38. Antolín-Concha D, Lähteenvuo M, Vattulainen P, Tanskanen A, Taipale H, Vieta E, et al. Suicide mortality and use of psychotropic drugs in patients hospitalized due to bipolar disorder: a Finnish nationwide cohort study. J Affect Disord. 2020;277:885–92, http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.016.
39. Pérez de Mendiola X, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, González-Pinto A. Overview of lithium's use: a nationwide survey. Int J Bipolar Disord. 2021;9:10, http://dx.doi.org/10.1186/s40345-020-00215-z.
40. González-Pinto A, Balanzá-Martínez V, Benabarre A, Gutiérrez-Rojas L, Montes JM, de Dios Perrino C, et al. Consenso de expertos sobre propuestas de información al paciente en tratamiento con sales de litio. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2021;14:27–39, http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.11.001.

6. DISCUSSIÓ

6.1 DISCUSSIÓ GENERAL

El trastorn afectiu bipolar és una afectació de la salut mental crònica, greu i amb una elevada repercussió en el funcionament diari de les persones que ho pateixen, motiu pel qual les aportacions amb valor científic demostrat són de gran utilitat per a la millora de la qualitat de vida de les persones afectades.

Tot i que les dades epidemiològiques no són menyspreables i ocasionen una important càrrega socioeconòmica, és difícil estimar les dades exactes d'incidència i prevalença, molt probablement degut a que el trastorn es fa més evident després d'un període de temps. És necessari tenir coneixement dels principals indicadors per a realitzar una correcta intervenció primerenca amb la finalitat d'ajudar a canviar el curs del trastorn i evitar danys potencialment irreversibles.

Cal tenir present la existència dels diferents subtipus de trastorn bipolar i les característiques diferencials que presenten cadascun d'ells. S'han descrit diferències en l'edat d'inici, en el sexe, en la presentació, en l'evolució, en el curs clínic i en el pronòstic.

Per entendre i poder detectar de forma precoç el trastorn, s'ha de considerar la seva etiologia multifactorial. Els factors neurobiològics tenen un paper important en la etiopatogenia del trastorn, detectant-se canvis a diferents nivells. Des d'una basant més microscòpica, s'han descrit canvis neurohistològics tals com l'alteració de les cèl·lules glials o la patologia neuronal primària. A partir de la recerca en neuroimatge s'han reportat variàncies en l'estructura cerebral, des de modificacions en el gruix i en el volum cerebral, alteracions en la mida dels ventricles o anomalies a diverses regions cerebrals com el cos callós, el còrtex prefrontal, el còrtex cingulat, les estructures que formen el sistema límbic, els ganglis basals o el cerebel. Des de l'inici de la psiquiatria biològica, es coneix la relació entre el trastorn afectiu bipolar i les alteracions endocrines, identificant la implicació de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal (HHA), l'eix hipotalàmic-hipofisiari-hipofisiari-tiroïdal (HHT) i l'eix hipotalàmic-hipofisiari-gonadal (HHG). Les alteracions en les proteïnes immunitàries tant centrals com perifèriques, s'han replicat en la literatura com a contribuents de l'aparició de determinats símptomes.

Existeix evidència ferma que els trastorns afectius són hereditaris. A través d'estudis de bessons s'ha demostrat la importància dels factors genètics en la susceptibilitat del TB, pel que en els últims anys, s'ha objectivat un augment dels esforços en identificar possibles gens candidats a la etiopatogenia del trastorn.

S'ha observat un deteriorament neuropsicològic tant en persones amb diagnòstic de TB (simptomàtics o asimptomàtics) com en individus joves amb un elevat risc de presentar un TB, motiu pel qual existeix un interès creixent per a identificar endofenotips neurocognitius com a biomarcadors relacionats amb el TB.

Les variables psicosocials i altres factors de l'entorn també tenen un rol en el debut i en l'evolució del trastorn, actuant tant de factors de risc com de factors de protecció.

Amb el pas dels anys, s'ha descobert que no existeix una recuperació total interepisòdica, havent-hi risc continu de recurrència i una morbiditat sostinguda al llarg del temps. La taxa de mortalitat és 2-3 vegades major que la de la població general, sent el suïcidi la causa més habitual.

El suïcidi consumat en el TB és una problemàtica greu i estesa internacionalment (3). Tot i que cal tenir present que no és exclusiu de les persones que tenen alguna patologia de salut mental, els estudis de mortalitat indiquen un major risc entre els individus amb trastorn de salut mental, especialment i sobretot en el TB. No obstant això, les taxes de suïcidi varien considerablement entre els estudis, depenent de la mostra estudiada.

La correcta identificació dels pacients amb trastorn bipolar d'alt risc, entesos com aquells que desenvolupen un curs del trastorn més sever, els que els hi ocasiona més discapacitat funcional i/o els que presenten risc de comportament suïcida fatal, és un dels grans reptes en el que encara a dia d'avui ens enfrontem.

Degut a les múltiples variables que influeixen en el curs i en l'evolució del trastorn, és de gran utilitat conèixer els possibles factors de risc atribuïts al suïcidi consumat en aquesta població. Donada la naturalesa progressiva del trastorn, la possibilitat d'identificar aquestes variables en la pràctica clínica diària, ens permet actuar de forma precoç i evitar possibles desenllaços fatals.

El coneixement de tots aquests marcadors de vulnerabilitat en fases inicials del trastorn pot eludir l'evolució de la malaltia cap a estadis de major severitat, com també pot facilitar la prevenció de les devastadores conseqüències associades a la emergència de complicacions tant severes com el suïcidi consumat.

Una característica que hem de tenir present és l'elevat risc de suïcidi en els pacients amb TB tipus II, el qual posa en evidència la gravetat i la complexitat d'aquest subtipus de trastorn. És important augmentar la sensibilitat en el diagnòstic en aquest subtipus de trastorn, ja que en moltes ocasions no es diagnostica correctament (848).

En el nostre estudi centralitzat únicament en la mostra de pacients amb TB tipus II (5), es constata una taxa molt elevada de suïcidi consumat en pacients amb TB tipus II que van requerir una primera hospitalització. Aquesta ràtio és 116 vegades superior a la de la població general de la nostra àrea sanitària i és la taxa més alta que s'ha trobat en un estudi clínic fins a dia d'avui. A més, es va detectar que era el doble que la obtinguda en l'estudi amb la cohort mixta de pacients amb TB tipus I i tipus II (574), indicant un major risc relatiu de mort per suïcidi en els pacients amb TB tipus II que han requerit hospitalització en comparació als pacients amb TB tipus I. Com a fet remarcable, cal mencionar que les persones que van morir per suïcidi en el nostre estudi, ho van fer en els cinc primers anys després de la primera hospitalització i curiosament, cap d'elles va requerir de re-hospitalització ni va realitzar més temptatives autolítiques.

Al llarg dels anys, hem pogut observar que l'evidència ha demostrat la implicació de la genètica en les conductes suïcides, pel que seria de gran utilitat poder disposar d'alguns marcadors genètics per a identificar els pacients amb major risc

de mort per suïcidi. Alguns d'aquests marcadors no són objecte de variació al llarg de l'evolució del trastorn, com és el cas de variacions genètiques de tipus SNP's, fet que fa que sigui més atractiva la seva investigació, però a la vegada ens ofereix la possibilitat de poder realitzar una medicina més personalitzada i centrada en cada individu. Els gens relacionats amb la serotonina, la dopamina i la noradrenalina semblen jugar un paper important en el suïcidi. Altres gens, menys investigats però també involucrats en el suïcidi són GSK3β, MAPK1, CREB-1 i BDNF, entre d'altres. A part d'aquest enfocament de gens candidats, en els últims anys els estudis d'associació de tot el genoma han començat a proporcionar pistes sobre l'arquitectura genètica de la conducta suïcida. No obstant això, l'heterogeneïtat (diagnòstic, definició del fenotip suïcida, la grandària de la mostra) en aquests estudis d'associació de tot el genoma encara obstaculitza la possibilitat d'identificar inequívocament aquests *loci* específics associats amb el suïcidi. La recerca addicional, basada en una definició més homogènia del fenotip suïcida i dels factors epigenètics, està justificada.

La història familiar de suïcidi, sobretot en els familiars de primer grau, és el major factor de risc per al suïcidi en el TB, fins i tot s'ha confirmat aquesta heretabilitat en estudis de bessons. En l'estudi en el que la mostra inclosa van ser pacients amb diagnòstic de TB tipus I i II (574), es va detectar associació significativa amb antecedents de suïcidi consumat en familiars de primer grau, mentre que en l'estudi únicament amb pacients amb diagnòstic de TB tipus II (5), no es va trobar cap associació entre la història familiar de suïcidi i l'elevat risc de temptativa autolítica o conducta suïcida fatal. Aquesta diferència pot ser deguda a la petita mida mostral del nostre estudi o bé, pot ser degut a que únicament jugui un paper decisiu com a factor de suïcidi en els pacients amb TB tipus I i no amb els pacients amb diagnòstic de TB tipus II.

La literatura ens indica que existeixen una sèrie de variables sociodemogràfiques associades a un elevat risc de suïcidi en el TB, com ara el sexe, l'edat, l'estat civil, la raça o la situació laboral. En els nostres estudis no es van trobar associacions significatives amb les variables descrites anteriorment, molt probablement degut a la mida mostral, però en relació al sexe, tot i que les diferències no van ser

significatives com a altres estudis (849,850), es va objectivar una clara tendència a un augment del suïcidi consumant en el sexe masculí. Altres factors de risc que s'han descrit associats amb el suïcidi consumat són les adversitats en la infància precoç, infringir la llei, la religió i curiosament, l'altitud d'on es viu també pot contribuir-hi.

Tot i que la informació dels factors de risc clínics en el suïcidi és bastant escassa, s'han detectat algunes variables clíniques associades al risc de suïcidi en el TB, tals com l'edat de debut, el temps d'evolució de la malaltia, la polaritat en el primer episodi, la polaritat dominant, les característiques de cada episodi, i la comorbiditat associada, especialment amb l'abús de substàncies tòxiques i els trastorns de personalitat. La presència de certs trastorns orgànics concomitants juguen un paper important en la vulnerabilitat del suïcidi. En relació a la comorbiditat amb el trastorn de personalitat, els resultats dels nostres estudis, coincideixen amb altres (851,852), en els que no s'ha trobat una associació clínicament significativa amb el suïcidi consumat, però si amb les temptatives autolítiques (815,853–855).

Una altra variable molt freqüentment observada és l'antecedent de temptativa autolítica, arribant a descriure's com a mínim en la meitat de suïcidis consumats i convertint-se en una de les variables predictives més rellevants en el suïcidi. Els nostres estudis estan d'acord amb les recerques prèvies sobre l'elevada impulsivitat, la violència, la severitat i la letalitat de les temptatives realitzades per part de pacients amb trastorn bipolar (tipus I o tipus II) en comparació als pacients amb trastorns unipolars (856,857). En l'estudi de la mostra de suïcidis consumats en pacients amb diagnòstic de TB tipus II (5), cap dels individus va realitzar una temptativa autolítica posterior a l'alta hospitalària i prèvia a la mort per suïcidi. Aquestes troballes coincideixen en estudis previs en els que s'ha descrit que els pacients amb TB tipus II realitzen temptatives de suïcidi amb major letalitat, però el percentatge de pacients que fan intents de suïcidi repetitius és més baix.

En el nostre estudi sobre l'avaluació d'una cohort de pacients amb diagnòstic de TB després d'una primera hospitalització (574), en l'anàlisi univariant hem detectat

set variables (TB tipus II, temptativa autolítica violenta prèvia, història familiar de suïcidi consumat en familiar de primer grau i quatre tractaments psicofarmacològics) que presenten una associació significativa amb el suïcidi consumat. No obstant, després de l'anàlisi multivariant únicament la temptativa autolítica violenta prèvia i els antecedents familiars de suïcidi consumat en familiars de primer grau, van romandre significativament associades amb el suïcidi consumat.

Malgrat l'escassa literatura sobre el major risc de suïcidi després d'un intent autolític violent, en la pràctica clínica sabem que els pacients que realitzen un intent de suïcidi a través d'un mètode violent, tenen un risc molt elevat de suïcidi consumat al llarg de la vida.

Paral·lelament, s'ha anat mostrant (604,849,852,858,859) i els nostres estudis han coincidit en que el risc suïcida en els pacients amb TB augmenta a mesura que la severitat del trastorn creix i es requereix d'hospitalització. En la pràctica clínica diària, és àmpliament conegut que els pacients que són hospitalitzats arran d'una temptativa autolítica greu, tenen major risc de suïcidi consumat durant el seguiment ambulatori (763,796,849). En el nostre cas, aquest risc només es va detectar quan la temptativa autolítica que va motivar l'ingrés a la unitat d'aguts de psiquiatria, fou de característiques violentes. Mentre que en l'estudi de qualsevol gest autolític previ, incloent temptatives no violentes, no va mostrar associació amb el suïcidi consumat, molt probablement degut a que l'associació de temptatives lleus o moderades, en les que s'inclou la sobreingesta voluntària farmacològica, precisa de major mida mostral.

Estudis previs han demostrat que en la població general d'homes joves que han realitzat temptatives de suïcidi a través de mètodes violents, tenen un elevat risc de suïcidi consumat (860). El nostre estudi (5) va detectar que els pacients amb TB tipus II morts per suïcidi, tenien una temptativa de suïcidi violenta a l'inici del estudi, a diferència dels pacients amb TB tipus II sense suïcidi consumat. L'associació entre una temptativa de suïcidi violenta i el TB és un factor diferencial

en comparació a la depressió unipolar i ocorre especialment en homes (857,861,862).

La metodologia violenta més freqüentment emprada per a dur a terme el suïcidi consumat és a través de l'ofegament, la precipitació o el penjament mentre que el mecanisme de característica menys violenta amb major freqüència utilitzat és la sobredosi de fàrmacs i/o tòxics. Els nostres estudis (5,574) emfatitzen que els pacients amb TB que van realitzar el suïcidi consumat ho van fer a través d'un acte violent.

La majoria de pacients amb TB que moren per suïcidi consumat, ho fan durant la presència de simptomatologia depressiva, sent menys habitual quan existeix simptomatologia maníaca o hipomaníaca o característiques mixtes. De la mateixa manera que estudis previs (51,863,864), es va observar que un elevat percentatge dels pacients amb TB tipus II hospitalitzats van mostrar una polaritat inicial o predominant depressiva o bé, el motiu de l'ingrés fou per simptomatologia depressiva, tot i així, no es van trobar diferències significatives entre els pacients amb conductes suïcides fatals i els pacients sense aquestes conductes (5). A diferència de la mostra global (TB tipus I i tipus II), la majoria de pacients de la mostra del segon estudi (TB tipus II), van ser hospitalitzats per simptomatologia depressiva. S'ha demostrat que els pacients que realitzen conductes suïcides fatals després de la hospitalització, ho fan de forma molt més precoç quan el motiu de l'ingrés és per simptomatologia depressiva a diferència de quan és degut a simptomatologia maníaca, com en el cas del TB tipus I (5,850).

D'altra banda, s'ha observat que els pacients que presenten la característica de ciclació ràpida en la manifestació de la simptomatologia, tenen major risc de realitzar temptatives autolítiques i aquestes són de major letalitat que els pacients no cicladors ràpids.

Tenint en compte la multitud de variables que estan associades a un major risc de suïcidi en la població amb TB, en la nostra pràctica clínica diària, hem d'explorar

acuradament a la persona afecte de TB de forma holística amb l'objectiu de poder detectar possibles senyals d'alarma per a prevenir conductes fatals.

En relació al tractament en el suïcidi, a data d'avui, cap antidepressiu ha demostrat un clar efecte antisuïcida en la població amb TB. Els efectes antisuïcides del liti han estat reportats durant anys, però tot i que és considerat el tractament *gold standard* en el TB, en els últims anys s'observa una menor tendència a la seva prescripció, sent un dels principals motius el perfil de tolerabilitat (865). La teràpia anticonvulsiva també pot ser eficaç per ajudar a eliminar el perill agut de suïcidi. La teràpia psicològica, especialment la teràpia cognitiu-conductual, es pot utilitzar de coadjuvant de tractaments farmacològics per al tractament de la conducta suïcida.

En l'estudi del suïcidi consumat en una cohort de pacients bipolars (tipus I i tipus II) després d'una primera hospitalització (574), hem detectat la presència del biaix d'indicació ja que el valproat i els antipsicòtics es van prescriure amb major facilitat en pacients amb menor risc suïcida (fase maníaca, polaritat maníaca predominant, sense intents autolítics previs), mentre que el carbonat de liti, la lamotrigina, i els antidepressius es van prescriure amb major freqüència en pacients amb suposat major risc de suïcidi (TB tipus II, polaritat predominant depressiva, intents previs de suïcidi).

La majoria de les persones que moren per suïcidi són pacients amb diagnòstic de trastorn afectiu, especialment TB, i que malauradament no han rebut el tractament psicofarmacològic de manera adequada. En un futur pròxim, els avanços terapèutics més prometedors inclouen la intervenció precoç (24) i els antagonistes i moduladors de NMDA, que podrien abordar el suïcidi en etapes molt primerenques de la simptomatologia depressiva (866).

Tenir el coneixement de totes les variables que influeixen en la manifestació del TB, és molt important per poder realitzar un correcte diagnòstic precoç, un abordatge assertiu i així poder actuar en el pronòstic d'aquests pacients evitant un fatal desenllaç.

6.2 LIMITACIONS

La principal limitació deriva de la literatura existent, ja que estudiar el suïcidi consumat és força complex. Tot i que, s'ha intentat ser molt curosos i precisos en la recerca, molts estudis utilitzen el terme suïcidi de forma genèrica i es fa difícil separar els diferents subtipus de conductes suïcides (pensaments, gestos, temptatives) dels propis suïcidis consumats.

Avaluar el suïcidi consumat de manera retrospectiva està subjecte a diversos biaixos però estudiar-lo de forma prospectiva requereix de molt esforç i de la necessitat d'obtenció de mides de mostres grans, ja que la majoria de les persones incloses, sortosament no moriran per suïcidi, fins i tot aquells que han comès alguna temptativa autolítica prèvia. Pel que es considera una altra limitació, la nostra recol·lecta de dades, la qual ha sigut de forma retrospectiva, amb una fiabilitat variable però sobretot alta.

Les mostres s'han obtingut de pacients amb TB hospitalitzats per primera vegada al nostre hospital, pel que tot i ser representatives dels pacients amb TB que requereixen d'hospitalització en una unitat de salut mental d'aguts, no són necessàriament inherents de tots els trastorns bipolars, concretament dels que mai precisen d'una hospitalització psiquiàtrica ni d'aquells altres en fases molt avançades del seu trastorn amb múltiples hospitalitzacions prèvies. També és probable que la simptomatologia maníaca i les característiques mixtes estiguin sobre-representades en la mostra de pacients amb TB tipus I, a causa de la seva associació amb la necessitat d'hospitalització per a minimitzar les conseqüències de la descompensació.

Les mides de les mostres finals dels pacients que han mort per suïcidi han sigut relativament petites, pel que alguns dels resultats trobats potser podrien canviar significativament amb mides de mostra més grans.

6.3 LÍNIES FUTURES

Hem observat que en la literatura, hi ha molts menys estudis sobre suïcidi consumat en el TB, en comparació als intents autolítics, és per això que es requereix de més recerca per detectar variables i factors de risc que correlacionin la mort per suïcidi en el TB.

Tanmateix, es posa en evidència la necessitat d'una major recerca per a poder aplicar estratègies d'intervenció precoces, amb la finalitat de reduir les altes taxes de suïcidi consumat entre aquesta població, especialment després d'una primera hospitalització.

En relació al tractament psicofarmacològic, són necessaris nous estudis prospectius de mostres clíniques més grans de pacients amb trastorn bipolar sever i en seguiment durant un llarg període de temps, per a determinar el paper dels fàrmacs en la prevenció del suïcidi.

Com a conclusió, es precisa ampliar la investigació per a cobrir les principals necessitats insatisfetes a dia d'avui com el diagnòstic precís i oportú, i la precoç implementació de teràpies afectives. Això ens brindaria una major oportunitat per a reduir la morbiditat, la mortalitat i la taxa de suïcidi entre la població amb trastorn bipolar.

7. CONCLUSIONS

1. La taxa de suïcidi consumat en els pacients amb trastorn bipolar és major que la de la població general.
2. L'hospitalització en el trastorn bipolar és un indicador de gravetat del trastorn.
3. Existeix una taxa elevada de suïcidis consumats en pacients amb TB que han precisat ingrés a una unitat d'hospitalització d'aguts de salut mental.
4. Una temptativa autolítica prèvia a la primera hospitalització és un indicador clar i potent de mortalitat per suïcidi, tant en pacients amb Trastorn Bipolar I com en pacients amb Trastorn Bipolar II.
5. Antecedents familiars de primer grau amb suïcidi consumat és una altra variable associada a factor de risc de mort per suïcidi, sobretot en TB tipus I.
6. Els pacients amb trastorn bipolar tipus II tenen un risc elevat de morir per suïcidi.
7. Les persones amb diagnòstic de TB tipus II presenten un percentatge menor de temptatives de suïcidi repetides.
8. Les temptatives autolítiques en els pacients amb diagnòstic de TB tipus II són de major letalitat.
9. El suïcidi consumat sovint és difícil de prevenir i d'evitar, és per això que és important poder identificar factors de risc per poder intervenir abans no sigui massa tard.
10. El correcte diagnòstic precoç i l'abordatge assertiu, tenint present totes les variables que poden influenciar en l'evolució del trastorn, permeten actuar en el pronòstic d'aquests pacients i prevenir conductes devastadores.

8. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. World Health Organitzation. WHO mortatility database [Internet]. Available from: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide
2. Silverman MM. The language of suicidology. Suicide Life Threat Behav. 2006;36(5):519–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087631
3. Plans L, Barrot C, Nieto E, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. J Affect Disord. 2019;242.
4. Plans L, Nieto E, Benabarre A, Vieta E. Completed suicide in bipolar disorder patients: A cohort study after first hospitalization. J Affect Disord [Internet]. 2019;257:340–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032719304094
5. Nieto E, Plans L, Benabarre A, et al. Fatal suicidal behavior in Bipolar II patients after their first hospitalization. Rev Psiquiatr Salud Ment [Internet]. 2022; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888989122000015
6. Pies R. The historical roots of the “bipolar spectrum”: Did Aristotle anticipate Kraepelin’s broad concept of manic-depression? J Affect Disord. 2007;100(1–3):7–11. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032706004940
7. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: J Affect Disord. 2001;67(1–3):3–19. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032701004293
8. Pérez J, Baldessarini RJ, Cruz N, et al. Andrés Piquer-Arrufat (1711–1772): Contributions of an Eighteenth-Century Spanish Physician to the Concept of Manic-Depressive Illness. Harv Rev Psychiatry. 2011;24;19(2):68–77. Available from: https://journals.lww.com/00023727-201103240-00002
9. Ricksher. Clinical Psychiatry. A text-book for students and physicians. Abstracted and adapted from the seventh German edition of Kraepelin’s “Lehrbuch der Psychiatrie.” By A. Ross Diefendorf. New edition, revised and augmented. (New York: The Macmillan Company. Lo. Am J Psychiatry. 1997;64(2):379–379. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/

10.1176/ajp.64.2.379

10. Leonhard K. Die Spielbreite der unsystematischen Schizophrenien, besonders der Kataphasie. Arch för Psychiatr und Nervenkrankheiten Ver mit Zeitschrift för die Gesamte Neurol und Psychiatr. 1961;202(5):513–26. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF00342112
11. Dunner D, Fleiss J, Fieve R. The course of development of mania in patients with recurrent depression. Am J Psychiatry [Internet]. 1976;133(8):905–8. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.133.8.905
12. Klerman GL. The spectrum of mania. Compr Psychiatry [Internet]. 1981;22(1):11–20. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0010440X81900493
13. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. J Affect Disord. 1997;45(1–2):31–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032797000578
14. Akiskal H. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: American Psychiatric Press, editor. Psychiatric Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol 2. Washinton DC; 1983. p. 271–92.
15. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. Psychopharmacol Bull. 1987;23(1):68–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3602332
16. Akiskal H., Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes i, ii, iii, and iv. Psychiatr Clin North Am. 1999;22:517–34.
17. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. Lancet [Internet]. 2020;396(10265):1841–56. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620315440
18. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.593
19. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 2020;383(1):58–66. Available from: http://www.nejm.org/doi/

10.1056/NEJMra1906193

20. Anmella G, Vilches S, Espadaler-Mazo J, et al. Genetic Variations Associated with Long-Term Treatment Response in Bipolar Depression. Genes (Basel). 2021;12(8):1259. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/12/8/1259
21. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik L. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(2):161–74.
22. Goldberg J, Ernst C. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(1):985–91.
23. Baldessarini R, Tondo L, Vázquez G, et al. Onsetage versus family history and clinical outcomes in 1665 international bipolar I disorder patients. World Psychiatry. 2012;11(1):40–6.
24. Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry. 2018;1(175):411–26.
25. Goldberg J, Harrow M, Whiteside J. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar de pression. Am J Psychiatry. 2001;158(8):1265–70.
26. Perlis R, Miyahara S, Marangell L, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhance ment program for bipolar disorder (STEP-BD). Biol Psychiatry. 2004;55(9):875–81.
27. Regeer E, Kupka R, Have M, et al. Low self-recognition and awareness of pasthypomanic and manic episodes in the general population. Int J Bipolar Disord. 2015;3(1):22.
28. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241. Available from: http:// archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
29. American Psychiatric Diagnostic. Manual diagnóstico y estadístico de los

trastornos mentales DSM-5 (5a. ed.). 2014.

30. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2003;26(3):595–620.
31. Grant B, Stinson F, Hasin D, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2005;66(10):1205–15.
32. Baldassano C, Marangell L, Gyulai L, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. Bipolar Disord. 2005;7:465–70.
33. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. J Affect Disord. 2011;133(3):443–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032711002229
34. Nowrouzi B, McIntyre RS, MacQueen G, et al. Admixture analysis of age at onset in first episode bipolar disorder. J Affect Disord. 2016;201:88–94. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032715313082
35. Moreno C, Laje G, Blanco C, et al. National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(9):1032. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.64.9.1032
36. Malhi G, Bargh D, Coulston C, et al. Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: Implications for prevention and early intervention. Bipolar Disord. 2014;16(5):455–70.
37. Anderson I, Haddad P, Scott J. Bipolar Disorder. BMJ. 2012;345.
38. Yatham L, Kennedy S, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. 2018.
39. Duffy A, Alda M, Hajek T, et al. Early stages in the development of bipolar disorder. J Affect Disord2010;121127-35. 2010;121:127–35.
40. Craney J, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I

phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. Bipolar Disord. 2003;5:243–56.

41. Howes O., Falkenberg I. Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: targeting the development of the disorder. Curr Psychiatry Rep. 2011;13(6).
42. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. Mol Psychiatry. 2011;16(12):1234–46. Available from: http://www.nature.com/articles/mp2010101
43. Suppes T, Leverich G, Keck P, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. J Affect Disord. 2001;67:45–59.
44. McIntyre R, Konarski J. Bipolar disorder: a national health concern. CNS Spectr. 2004;9:6–15.
45. Highet N, McNair B, Thompson M, et al. Experience with treatment services for people with bipolar disorder. Med J Aust. 2004;181:47–51.
46. Baldessarini R, Tondo L, Hennen J, et al. Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. Bipolar Disord. 1999;1:91–7.
47. Baldessarini R, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. Bipolar Disord. 2003;5:169–179.
48. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999;249:227–230.
49. Swann A, Bowden C, Calabrese J, et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. Am J Psychiatry. 1999;156:1264–1266.
50. Berk M, Dodd S, Callaly P, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. J Affect Disord. 2007;103:181–6.
51. Perugi G, Micheli C, Akiskal H, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic

retrospective investigation of 320 bipolar I patients. Compr Psychiatry. 2000;41:13–8.

52. Merikangas K, Jin R, He J, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:241.

53. Dell'Osso B, Benedetta G, Matteo V, et al. Age at onset in patients with bipolar I and II disorder: a comparison of large sample studies. J Affect Disord. 2016;201:57–63.

54. Post RM, Kauer SM. An Introduction to the neurobiology of bipolar illness onset, recurrence and progression. In: Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations. 2010. p. 96–109.

55. Brooks JO, Hoblyn JC, Woodard SA, et al. Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2009;43(5):497–502. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395608001660

56. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, et al. Neuroprogression in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14(4):356–74. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01024.x

57. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2014;205(3):214–20. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000277568/type/journal_article

58. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar Disorder. Lancet. 2016;9(387):1561–72.

59. Carter CJ. EIF2B and Oligodendrocyte Survival: Where Nature and Nurture Meet in Bipolar Disorder and Schizophrenia? Schizophr Bull. 2006;33(6):1343–53. Available from: https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbm007

60. Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: Implications for oligodendrocyte viability. Neurochem Int. 2007;50(3):461–90. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019701860600338X

61. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, et al. Mood Disorders Are Glial Disorders: Evidence from In Vivo Studies. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2010;2010:1–7. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cpn/2010/780645/
62. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. Schizophr Res. 2004;67(2–3):269–75. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984887
63. Ongur D, Drevets W, Price J. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:13290–5.
64. Gos T, Schroeter ML, Lessel W, et al. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: A postmortem study. J Psychiatr Res. 2013;47(11):1694–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395613002173
65. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, et al. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. Psychiatry Res. 2007;151(3):179–88. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178106004100
66. Gray NA, Zhou R, Du J, et al. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:3–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720479
67. Bowley M, Drevets W, Ongür D, Price J. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2002;52(5):404–12.
68. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2001;49(9):741–52. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322301010800
69. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives.

Biol Psychiatry. 1998;44(2):88–97. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322398001383

70. Chana G, Landau S, Beasley C, et al. Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. Biol Psychiatry. 2003;53(12):1086–98. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322303001148
71. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. Brain [Internet]. 2002;125(7):1428–49. Available from: https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awf149
72. Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. Bipolar Disord. 2005;7(4):358–69. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2005.00230.x
73. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. Biol Psychiatry. 2000;48(8):766–77. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322300009501
74. Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM. A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. Schizophr Res. 2005;73(1):79–89. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996404003032
75. Hu M, Gao Y, El-Mallakh RS. Neuronal cells from bipolar individuals are more susceptible to glutamate induced apoptosis than cells from non-bipolar subjects. J Affect Disord. 2021;294:568–73. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032721007436
76. Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication Effects in Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder. Am J Psychiatry. 2008;165(3):313–20. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2007.07071066
77. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, et al. Effects of medication on

neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. Bipolar Disord. 2012;14(4):375–410. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x

78. Grande I, Kapczinski F, Stertz L, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor changes along treatment with extended release quetiapine during acute mood episodes: An open-label trial in drug-free patients with bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2012;46(11):1511–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395612002506
79. Zhu Z, Zhao Y, Wen K, et al. Cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2021; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032721013938
80. Sun YR, Herrmann N, Scott C, et al. Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. J Affect Disord. 2018;225:599–606. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717309540
81. RAKIC P. The radial edifice of cortical architecture: From neuronal silhouettes to genetic engineering. Brain Res Rev. 2007;55(2):204–19. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017307000355
82. Maller JJ, Thaveenthiran P, Thomson RH, et al. Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. J Affect Disord. 2014;169:118–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189991
83. Abé C, Ekman C-J, Sellgren C, et al. Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II. J Psychiatry Neurosci. 2016;41(4):240–50. Available from: http://www.jpn.ca/lookup/doi/10.1503/jpn.150093
84. Lyoo I, Sung Y, Dager S, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2006;8:65–74.
85. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. Mol Psychiatry. 2018;23(4):932–42. Available

from: http://www.nature.com/articles/mp201773

86. Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, et al. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. Neuropsychopharmacology. 2019;44(5):898–906. Available from: http://www.nature.com/articles/s41386-018-0298-z

87. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, et al. Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Biol Psychiatry. 2010;68(1):41–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310003501

88. Fornito A, Yücel M, Wood SJ, et al. Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2009;194(5):426–33. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000249775/type/journal_article

89. Bansal R, Hao X, Liu F, et al. The effects of changing water content, relaxation times, and tissue contrast on tissue segmentation and measures of cortical anatomy in MR images. Magn Reson Imaging. 2013;31(10):1709–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X13002622

90. Qiu A, Gan SC, Wang Y, Sim K. Amygdala–hippocampal shape and cortical thickness abnormalities in first-episode schizophrenia and mania. Psychol Med. 2013;43(7):1353–63. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291712002218/type/journal_article

91. Van Baal CM. Overlapping and Segregating Structural Brain Abnormalities in Twins With Schizophrenia or Bipolar Disorder. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(4):349. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.1615

92. Niu M, Wang Y, Jia Y, et al. Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. EBioMedicine. 2017;16:162–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396417300142

93. Oertel-Knöchel V, Reuter J, Reinke B, et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. J Affect Disord.2015;174:627–35. Available from: https://

linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714006922

94. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2006;8(1):65–74. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x
95. Foland-Ross L, Thompson P, Sugar C, et al. Investigation of cortical thickness abnormalities in lithium-free adults with bipolar I disorder using cortical pattern matching. Am J Psychiatry. 2011;168:530–9.
96. Abramovic L, Boks MP, Vreeker A, et al. The association of antipsychotic medication and lithium with brain measures in patients with bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(11):1741–51. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X16305648
97. Hatton SN, Lagopoulos J, Hermens DF, et al. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits. Int J Bipolar Disord. 2013;1(1):3. Available from: https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/2194-7511-1-3
98. Selek S, Nicoletti M, Zunta-Soares GB, et al. A longitudinal study of fronto-limbic brain structures in patients with bipolar I disorder during lithium treatment. J Affect Disord. 2013;150(2):629–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713002930
99. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, et al. Greater Cortical Gray Matter Density in Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder. Biol Psychiatry. 2007;62(1):7–16. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306013680
100. Lan MJ, Chetry BT, Oquendo MA, et al. Cortical thickness differences between bipolar depression and major depressive disorder. Bipolar Disord. 2014;16(4):378–88. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12175
101. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, et al. Ventricular and Periventricular Structural Volumes in First- Versus Multiple-Episode Bipolar Disorder. Am J Psychiatry. 2002;159(11):1841–7. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.11.1841
102. Blumberg H, Krystal J, Bansal R, et al. Age, rapid-cycling, and

pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. Biol Psychiatry. 2006;59:611–8.

103. Nugent A, Milham M, Bain E, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. Neuroimage. 2006;30:485–97.
104. Coffman J, Bornstein R, Olson S, et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 1990;27:1188–1196.
105. Haznedar M, Roversi F, Pallanti S, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. Biol Psychiatry. 2005;57:733–42.
106. Frazier J, Breeze J, Papadimitriou G, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2007;9(8):799–809.
107. Adler C, Adams J, DelBello M, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. Am J Psychiatry. 2006;163(2):322–4.
108. Nortje G, Stein DJ, Radua J, et al. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;150(2):192–200. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713004096
109. Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H. Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. Psychol Med. 2007;37:699–704.
110. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi R, et al. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2003;54:1294–7.
111. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi R, et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:221–5.
112. Caetano S, Silveira C, Kaur S, et al. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. J Affect Disord. 2008;108:297–301.
113. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2011;35(8):1820–6. Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584611001655

114. Shizukuishi T, Abe O, Aoki S. Diffusion Tensor Imaging Analysis for Psychiatric Disorders. Magn Reson Med Sci. 2013;12(3):153–9. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/12/3/12_2012-0082/_article
115. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(4):533–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763409001663
116. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, et al. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(4):414–24. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2011.00938.x
117. Versace A, Almeida JRC, Hassel S, et al. Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(9):1041–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762590
118. Versace A, Ladouceur CD, Romero S, et al. Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010;49(12):1249–59, 1259.e1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093774
119. Adler CM, Adams J, DelBello MP, et al. Evidence of White Matter Pathology in Bipolar Disorder Adolescents Experiencing Their First Episode of Mania: A Diffusion Tensor Imaging Study. Am J Psychiatry. 2006;163(2):322–4. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.163.2.322
120. Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, et al. Lower Orbital Frontal White Matter Integrity in Adolescents With Bipolar I Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(1):79–86. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856708601732
121. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disord. 2012;14(4):313–25.

Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x

122. Kalmar J, Wang F, Spencer L, et al. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15:476–81.
123. Lopez-Larson M, DelBello M, Zimmerman M, et al. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2002;52:93–100.
124. Lyoo I, Kim M, Stoll A, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2004;55:648–51.
125. Rajkowska G. Cell pathology in mood disorders. Semin Clin Neuropsychiatry. 2002;7:281–92.
126. Wang F, Kalmar J, Womer F, et al. Olfactocentric paralimbic cortex morphology in adolescents with bipolar disorder. Brain. 2011;134:2005–12.
127. Blumberg H, Kaufman J, Martin A, et al. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. Ann N Y Acad Sci. 2004;1021:376–83.
128. Strakowski S, Eliassen J, Lamy M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. Biol Psychiatry. 2011;69:381–388.
129. Altshuler L, Bookheimer S, Proenza M, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. Am J Psychiatry. 2005;162(6):1211–3.
130. Foland L, Altshuler L, Bookheimer S, et al. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. Psychiatry Res. 2008;162:27–37.
131. Yurgelun-Todd D, Gruber S, Kanayama G, et al. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. Bipolar Disord. 2000;2:237–248.
132. Blumberg H, Leung H, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:601–9.
133. Drevets W, Price J, Simpson JJ, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature. 1997;386:824–7.

134. Wilke M, Kowatch R, DelBello M, et al. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. Psychiatry Res. 2004;131:57–69.
135. Doris A, Belton E, Ebmeier K, et al. Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. Psychiatry Res. 2004;130:153–9.
136. Fornito A, Malhi G, Lagopoulos J, et al. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate and paracingulate cortex in patients with bipolar I disorder. Psychiatry Res. 2008;162:123–32.
137. Frazier J, Breeze J, Makris N, et al. Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7:555–569.
138. Townsend J, Altshuler L. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disord. 2012;14(4):326–39.
139. Brooks J, Wang P, Bonner J, et al. Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2009;43:181–8.
140. Krüger S, Seminowicz D, Goldapple K, et al. State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. Biol Psychiatry. 2003;54(11):1274–83. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322303006917
141. Brooks JO, Hoblyn JC, Ketter TA. Metabolic evidence of corticolimbic dysregulation in bipolar mania. Psychiatry Res Neuroimaging. 2010;181(2):136–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492709001966
142. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. Biol Psychiatry. 2004;55(6):578–87. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322303012186
143. Phillips M, Ladouceur C, Drevets W. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2008;13(9):833–57.

144. Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, et al. Blunted Activation in Orbitofrontal Cortex During Mania: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Biol Psychiatry. 2005;58(10):763–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322305012084
145. Blumberg H, Stern E, Ricketts S, et al. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1999;156:1986–8.
146. Hulvershorn LA, Karne H, Gunn AD, et al. Neural Activation During Facial Emotion Processing in Unmedicated Bipolar Depression, Euthymia, and Mania. Biol Psychiatry. 2012;71(7):603–10. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322311011292
147. Chen C, Suckling J, Lennox B, et al. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(1):1–15.
148. Townsend J, Bookheimer S, Foland-Ross L, et al. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. Bipolar Disord. 2012;14:442–50.
149. Liu J, Blond B, van Dyck L, et al. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. Bipolar Disord. 2012;14:432–41.
150. Chepenik L, Raffo M, Hampson M, et al. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. Psychiatry Res. 2010;182:207–210.
151. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. Bipolar Disord. 2012;14:340–55.
152. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(3):418–35. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763413000043
153. Liu J, Blond BN, van Dyck LI, et al. Trait and state corticostriatal dysfunction in bipolar disorder during emotional face processing. Bipolar Disord. 2012;14(4):432–41. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01018.x

154. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar Disord. 2006;8(1):28–39. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00282.x
155. Whalley HC, Sussmann JE, Chakirova G, et al. The neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risk of bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2011;70(4):343–9. Available from: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601834
156. Brooks JO, Wang PW, Bonner JC, et al. Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2009;43(3):181–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve /pii/S002239560800099X
157. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2001;49(2):97–109. Available from: https:// linkinghub.elsevier.com retrieve/pii/S0006322300009756
158. Gruber S, Rogowska J, Yurgelun-Todd D. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. J Affect Disord. 2004;82:191–201.
159. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, et al. Global Prefrontal and Fronto-Amygdala Dysconnectivity in Bipolar I Disorder with Psychosis History. Biol Psychiatry. 2013;73(6):565–73. Available from: https:// linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322312006889
160. Elvsåshagen T, Westlye LT, Bøen E, et al. Bipolar II disorder is associated with thinning of prefrontal and temporal cortices involved in affect regulation. Bipolar Disord. 2013;15(8):855–64. Available from: https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12117
161. Lochhead RA, Parsey R V, Oquendo MA, Mann JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. Biol Psychiatry. 2004;55(12):1154–62. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/ S0006322304003506

162. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, et al. Frontostriatal Abnormalities in Adolescents With Bipolar Disorder: Preliminary Observations From Functional MRI. Am J Psychiatry. 2003;160(7):1345–7. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.7.1345
163. Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT. Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. Brain Cogn. 2004;55(1):1–10. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278262604000041
164. Bechara A. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. Cereb Cortex. 2000;10(3):295–307. Available from: https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/10.3.295
165. Mega M, Cummings J. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1994;6(4):358–70. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.6.4.358
166. Bechara A. The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. Brain Cogn. 2004;55(1):30–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278262603002859
167. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, et al. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2002;52(2):93–100. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322302013501
168. Stanfield AC, Moorhead TWJ, Job DE, et al. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009;11(2):135–44. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2009.00666.x
169. Yu H, Meng Y, Li X, et al. Common and distinct patterns of grey matter alterations in borderline personality disorder and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. Br J Psychiatry. 2019;215(01):395–403. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125019000448/type/journal_article
170. Adler C, Holland S, Schmithorst V, et al. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory

task. Bipolar Disord. 2004;6:540–549.

171. Van der Schot A, Kahn R, Ramsey N, et al. Trait and state dependent functional impairments in bipolar disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 2010;184(3):135–42. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492710002829
172. Yamasaki H, LaBar K, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(17):11447-11451.
173. Lane R, Reiman E, Axelrod B, et al. Neural correlates of levels of emotional awareness Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. J Cogn Neurosci. 1998;10:525–535.
174. Phan K, Wager T, Taylor S, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. Neuroimage. 2002;16:331–48.
175. Chen Y, Thaler D, Nixon P, et al. The functions of the medial premotor cortex II The timing and selection of learned movements. Exp Brain Res. 1995;102:461–473.
176. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med. 2001;7(5):541–7. Available from: http://www.nature.com/articles/nm0501_541
177. Lane R, Reiman E, Ahern G, et al. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. Am J Psychiatry. 1997;154(7):926–33.
178. Maletic V. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. Front Biosci. 2009;14(1):5291. Available from: https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/3598
179. Mourão-Miranda J, Almeida J, Hassel S, et al. Pattern recognition analyses of brain activation elicited by happy and neutral faces in unipolar and bipolar depression. Bipolar Disord. 2012;14(4):451–60.
180. Strakowski S, Eliassen J, Lamy M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. Biol Psychiatry. 2011;69:381–388.
181. Mayberg H, Liotti M, Brannan S, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness.

Am J Psychiatry. 1999;156:675–82.

182. Strakowski S, Adler C, Cerullo M, et al. MRI brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. Early Interv Psychiatry. 2008;2:225–33.
183. Wessa M, Houenou J, Paillère-Martinot M, et al. Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. Am J Psychiatry. 2007;164:638–46.
184. Marchand W, Lee J, Thatcher G, et al. A functional MRI study of a paced motor activation task to evaluate frontal-subcortical circuit function in bipolar depression. Psychiatry Res. 2007;155:221–230.
185. Pavuluri M, O'Connor M, Harral E, Sweeney J. An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder. Psychiatry Res. 2008;162:244–55.
186. Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. J Affect Disord. 2004;82(2):191–201. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503270300315X
187. Drevets WC, Öngür D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. Mol Psychiatry. 1998;3(3):220–6. Available from: http://www.nature.com/articles/4000370
188. Wang F, Kalmar J, He Y, et al Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2009;66:516–21.
189. Strakowski S, Adler C, Holland S, et al. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. Neuropsychopharmacol. 2004;29:1734–1740.
190. Chen C-H, Suckling J, Lennox BR, et al. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2011;13(1):1–15. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x
191. Blumberg H, Donegan N, Sanislow C, et al. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. Psychopharmacol. 2005;183:308–313.

192. Strakowski S. Integration and consolidation – a neurophysiological model of bipolar disorder. In: Strakowski, editor. The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics. New York: Oxford University Press; 2012. p. 253–74.
193. Almeida JRC, Mechelli A, Hassel S, et al. Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. Psychiatry Res. 2009;174(3):195–201. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910166
194. Versace A, Almeida J, Phillips M. Neuroimaging studies of bipolar and unipolar depression. In: Strakowski S, editor. The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics. New York; 2012. p. 125–46.
195. Jogia J, Haldane M, Cobb A, et al. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2008;192:197–201.
196. Rich B, Vinto D, Roberson-Nay R, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:8900–5.
197. Kalmar J, Wang F, Chepenik L, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:636–42.
198. Almeida J, Versace A, Hassel S, et al. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. Biol Psychiatry. 2010;67:414–21.
199. Hariri A, Bookheimer S, Mazziotta J. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. Neuroreport. 2000;11(1):43–8.
200. Chang K, Wagner C, Garrett A, et al. A preliminary functional magnetic resonance imaging study of prefrontal-amygdalar activation changes in adolescents with bipolar depression treated with lamotrigine. Bipolar Disord. 2008;10:426–431.
201. Altshuler L, Bookheimer S, Townsend J, et al Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. Bipolar

Disord. 2008;10:708–17.

202. Altshuler L, Townsend J. Functional brain imaging in bipolar disorder. In: Strakowski S, editor. The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics. New York; 2012. p. 53–78.
203. Shah M, Wang F, Kalmar J, et al Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2009;34(5):1301–10.
204. Foland-Ross L, Bookheimer S, Lieberman M, et al. Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. Neuroimage. 2012;59(1):738–44.
205. Altshuler L, Bartzokis G, Grieder T, et al. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:663–4.
206. Blumberg H, Kaufman J, Martin A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:1201–8.
207. Strakowski S, DelBello M, Sax K, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:254–60.
208. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, et al. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44:565–573.
209. Chen B, Sassi R, Axelson D, et al. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2004;56:399–405.
210. DelBello M, Zimmerman M, Mills N, et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2004;6:43–52.
211. Dickstein D, Milham M, Nugent A, et al. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:734–41.
212. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, et al. Preliminary evidence for

persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7(6):570–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2005.00264.x

213. Bitter S, Mills N, Adler C, et al. Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(10):1017–26.
214. Foland L, Altshuler L, Sugar C, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. Neuroreport. 2008;19(2):221–4.
215. Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. Bipolar Disord. 2002;4(2):89–104. Available from: http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-5618.2002.01157.x
216. Bearden C, Soares J, Klunder A, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008;47(5):515–25.
217. Frazier J, Chiu S, Breeze J, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1265–1265.
218. Chepenik L, Fredericks C, Papademetris X, et al. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor val66met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2009;34(4):944–51.
219. Altshuler L, Bartzokis G, Grieder T, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. Biol Psychiatry. 2000;48(2):147–62.
220. Malhi GS, Tanious M, Das P, et al. Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. CNS Drugs. 2013;27(2):135–53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s40263-013-0039-0
221. Diniz B, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:493–500. Available from: http://www.dovepress.com/lithium-and-neuroprotection-

translational-evidence-and-implications-fo-peer-reviewed-article-NDT

222. Lucini-Paioni S, Squarcina L, Cousins DA, Brambilla P. Lithium effects on Hippocampus volumes in patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2021;294:521–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032721007254

223. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2008;13(9):833–57. Available from: http://www.nature.com/articles/mp200865

224. Couto B, Sedeño L, Sposato LA, et al. Insular networks for emotional processing and social cognition: Comparison of two case reports with either cortical or subcortical involvement. Cortex. 2013;49(5):1420–34. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945212002456

225. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Res. 2010;117(1):1–12. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996409006136

226. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. Psychol Med. 2012;42(2):295–307. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291711001450/type/journal_article

227. Selvaraj S, Arnone D, Job D, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Bipolar Disord. 2012;14(2):135–45. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x

228. Li J, Tang Y, Womer F, et al. Two patterns of anterior insular cortex functional connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2018;19(sup3):S115–23. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2016.1274051

229. Marotta G, Delvecchio G, Pigoni A, et al. The metabolic basis of psychosis in bipolar disorder: A positron emission tomography study. Bipolar Disord. 2019;21(2):151–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/

10.1111/bdi.12710

230. Zhang Z, Bo Q, Li F, et al. Increased ALFF and functional connectivity of the right striatum in bipolar disorder patients. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2021;111:110140. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584620304565
231. Malhi G, Lagopoulos J, Sachdev P, et al. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. Bipolar Disord. 2004;6:271–85.
232. Caligiuri M, Brown G, Meloy M, et al.. Striatopallidal regulation of affect in bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;91:235–42.
233. Marchand W, Yurgelun-Todd D. Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. Bipolar Disord. 2010;12:764–85.
234. Jogia J, Dima D, Frangou S. Sex differences in bipolar disorder: a review of neuroimaging findings and new evidence. Bipolar Disord. 2012;14(4):461–71.
235. Blumberg H, Stern E, Martinez D, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. Biol Psychiatry. 2000;48:1045–52.
236. Hwang J, Lyoo I, Dager S, et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2006;163(2):276–85.
237. Caligiuri M, Brown G, Meloy M, et al. An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder. Psychiatry Res. 2003;123:171–82.
238. Lauterbach E. Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. Biol Psychiatry. 1996;40(8):726–30.
239. Schmahmann J, Sherman J. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121:561–79.
240. Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. Brain. 2007;130:2646–60.
241. Yadalam K, Jain A, Simpson G. Mania in two sisters with similar cerebellar disturbance. Am J Psychiatry. 1985;142:1067–9.
242. DelBello M, Strakowski S, Zimmerman M, et al.. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. Neuropsychopharmacol. 1999;21:63–8.

243. Mills N, Delbello M, Adler C, Strakowski S. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2005;162:1530–2.
244. Monkul E, Hatch J, Sassi R, et al. MRI study of the cerebellum in young bipolar patients. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32:613–9.
245. Womer F, Wang F, Chepenik L, et al. Sexually dimorphic features of vermis morphology in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009;11:753–758.
246. Maletic V. What Clinicians Need to Know About Neuroprotective Issues in Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry [Internet]. 2007 Dec 15;68(12):e29. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x
247. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. Trends Cogn Sci [Internet]. 2013 May;17(5):241–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136466131300065X
248. Vieta E. La prueba de estimulación con factor liberador de corticotropina como marcador y predictor de curso en el trastorno bipolar. Universitat de Barcelona; 1994.
249. Taylor V, MacQueen G. Associations Between Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome. J Clin Psychiatry. 2006;67(07):1034–41. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10002604
250. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. Brain Struct Funct. 2008;213(1–2):93–118. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00429-008-0189-x
251. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002;53(4):865–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399902004294
252. Söderlund J, Olsson S, Samuelsson M, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1β in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):114–8. Available from: http://www.jpn.ca/lookup/doi/10.1503/jpn.100080
253. Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology

and treatment of major depression. Brain Behav Immun. 2007;21(1):9–19. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159106002972

254. Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, DeVries MW. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology. 2011;36(2):258–65. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645301000185X
255. Milhiet V, Etain B, Boudebesse C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. J Physiol. 2011;105(4–6):183–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928425711000052
256. Etain B. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. Front Biosci. 2014;S6(1):S419. Available from: https://fbscience.com/Scholar/articles/10.2741/S419
257. Kamali M, Saunders EFH, Prossin AR, et al. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. J Affect Disord. 2012;136(3):350–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032711007440
258. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. Am J Psychiatry. 1999;156(12):1909–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588404
259. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, et al. Slower Treatment Response in Bipolar Depression Predicted by Lower Pretreatment Thyroid Function. Am J Psychiatry. 2002;159(1):116–21. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.1.116
260. Makarow-Gronert A, Margulska A, Strzelecki D, et al. Comparison of thyroid-stimulating hormone levels in adolescents with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression, conduct disorders, and hyperkinetic disorders. Medicine (Baltimore). 2021;100(49):e28160. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8663859
261. Zhao S, Zhang X, Zhou Y, et al. Comparison of thyroid function in different emotional states of drug-naïve patients with bipolar disorder. BMC Endocr Disord. 2021;21(1):210. Available from: https://

bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00869-5

262. Lambert CG, Mazurie AJ, Lauve NR, et al. Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. Bipolar Disord. 2016;18(3):247–60. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12391
263. Bauer M, Whybrow P. The effect of changing thyroid function on cyclic affective illness in a human subject. Am J Psychiatry. 1986;143(5):633–6. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.143.5.633
264. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A, et al. Thyroid function and lipid profile in bipolar I patients. Asian J Psychiatr. 2011;4(2):139–43. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201811000116
265. Goyal MK, Yadav KS, Solanki RK. A study of thyroid profile in patients suffering from the first episode of mania: A cross-sectional study. Indian J Psychiatry. 2021;63(4):395–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34456354
266. Chen P-H, Huang Y-J. Remission of classic rapid cycling bipolar disorder with levothyroxine augmentation therapy in a male patient having clinical hypothyroidism. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;339. Available from: http://www.dovepress.com/remission-of-classic-rapid-cycling-bipolar-disorder-with-levothyroxine-peer-reviewed-article-NDT
267. Walshaw PD, Gyulai L, Bauer M, et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). Bipolar Disord. 2018;20(7):594–603. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12657
268. Cowdry RW. Thyroid Abnormalities Associated With Rapid-Cycling Bipolar Illness. Arch Gen Psychiatry. 1983;40(4):414. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1983.01790040068010
269. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, et al. Rapid Cycling in Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry. 2014;75(06):e578–86. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10008686

270. Stancer HC. Treatment of Intractable Rapid-Cycling Manic-Depressive Disorder With Levothyroxine. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(3):311. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1982.04290030045008
271. Leibow D. L-thyroxine for rapid-cycling bipolar illness. Am J Psychiatry. 1983;140(9):1255a – 1255. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.140.9.1255a
272. Bauer MS. Rapid Cycling Bipolar Affective Disorder. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(5):435. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1990.01810170035006
273. Weeston TF, Constantino J. High-dose T4 for rapid-cycling bipolar disorder.. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(2):131–2. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089085670966367X
274. Extein IL. High Doses of Levothyroxine for Refractory Rapid Cycling. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1704-a-1705. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.157.10.1704-a
275. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, et al. Episodes of Mood Disorders in 2,252 Pregnancies and Postpartum Periods. Am J Psychiatry. 2011;168(11):1179–85. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2011.11010148
276. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. The Impact of Reproductive Events on the Course of Bipolar Disorder in Women. J Clin Psychiatry. 2002;63(4):284–7. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10000592
277. Di Florio A, Gordon-Smith K, Forty L, et al. Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. Br J Psychiatry. 2018;213(3):542–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125018000922/type/journal_article
278. Khan SJ, Fersh ME, Ernst C, et al. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(2):13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11920-015-0658-x
279. Jones I, Craddock N. Familiality of the Puerperal Trigger in Bipolar Disorder: Results of a Family Study. Am J Psychiatry. 2001;158(6):913–7. Available

from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.158.6.913

280. O'Brien SM, Scully P, Scott L V, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. J Affect Disord. 2006;90(2–3):263–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410025
281. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2013;47(9):1119–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395613001581
282. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2013;144(1–2):16–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749156
283. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. Biol Psychiatry. 2013;74(1):15–25. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313000474
284. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. J Affect Disord. 2007;104(1–3):91–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032707000912
285. Hope S, Melle I, Aukrust P, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. Bipolar Disord. 2009;11(7):726–34. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2009.00757.x
286. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2009;116(3):214–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251324
287. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(8):1078–90. Available from: https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/inflammation-phenomenology-pathophysiology-comorbidity.aspx

288. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2014;53:23–34. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584614000141
289. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, et al. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76(2):142–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742201
290. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, et al. Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263(2):159–65. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00406-012-0327-6
291. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008;258(5):300–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297417
292. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol. 2006;27(1):24–31. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490605002887
293. Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. Brain Behav Immun. 2010;24(4):558–63. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159109005649
294. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. Front Neuroendocrinol. 2012;33(3):315–27. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302212000416
295. Janelidze S, Mattei D, Westrin Åsa, et al. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. Brain Behav Immun. 2011;25(2):335–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159110005167
296. Guloksuz S, Aktas Cetin E, Cetin T, et al. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord. 2010;126(3):458–62. Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032710003630

297. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder. Psychiatry Investig. 2010;7(4):243. Available from: http://psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.4306/pi.2010.7.4.243
298. Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. Neurosci Lett. 2006;398(3):215–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394006000036
299. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, et al. Decreased Plasma Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Unmedicated Bipolar Patients During Manic Episode. Biol Psychiatry. 2007;61(2):142–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306005543
300. Yatham LN, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Accelerated age-related decrease in brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;12(01):137. Available from: https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145708009449
301. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(4):675–92. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763407001406
302. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, et al. Staging and Neuroprogression in Bipolar Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(6):667–75. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11920-012-0319-2
303. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(3):804–17. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763410001545
304. Grande I, Magalhães PV, Kunz M, et al. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. Physiol Behav. 2012;106(1):46–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938411005178
305. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived

neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;12(04):447. Available from: https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145708009310

306. Brietzke E, Mansur RB, Grassi-Oliveira R, et al. Inflammatory cytokines as an underlying mechanism of the comorbidity between bipolar disorder and migraine. Med Hypotheses. 2012;78(5):601–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987712000473
307. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, et al. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. Neurosci Lett. 2006;407(2):146–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394006008329
308. Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, et al. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. Neurosci Lett. 2011;502(2):103–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820487
309. Redmond DE. Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites. Arch Gen Psychiatry. 1986;43(10):938. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1986.01800100028005
310. Sher L, Carballo JJ, Grunebaum MF, et al. A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2006;8(5p2):543–50. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00319.x
311. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, et al. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2008;10(3):349–59. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2007.00528.x
312. Van Rossum I, Tenback D, van Os J. Bipolar disorder and dopamine dysfunction: an indirect approach focusing on tardive movement syndromes in a naturalistic setting. BMC Psychiatry. 2009;9(1):16. Available from: https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-9-16

313. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(s434):41–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x
314. Tolmunen T, Joensuu M, Saarinen PI, et al. Elevated midbrain serotonin transporter availability in mixed mania: a case report. BMC Psychiatry. 2004;4(1):27. Available from: http://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-4-27
315. Oquendo MA, Hastings RS, Huang Y, et al. Brain Serotonin Transporter Binding in Depressed Patients With Bipolar Disorder Using Positron Emission Tomography. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(2):201. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.64.2.201
316. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, et al. Serotonin Transporter Binding in Bipolar Disorder Assessed using [11C]DASB and Positron Emission Tomography. Biol Psychiatry. 2006;60(3):207–17. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306005865
317. Daniele S, Da Pozzo E, Abelli M, et al. Platelet uptake of GABA and glutamate in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14(3):301–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01005.x
318. Brady RO, McCarthy JM, Prescot AP, et al. Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2013;15(4):434–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12074
319. Gos T, Steiner J, Bielau H, et al. Differences between unipolar and bipolar I depression in the quantitative analysis of glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neuropil. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2012;262(8):647–55. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00406-012-0315-x
320. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients with Mood Disorders. Biol Psychiatry. 2007;62(11):1310–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322307002752

321. Yüksel C, Öngür D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. Biol Psychiatry. 2010;68(9):785–94. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310006050
322. Öngür D, Jensen JE, Prescot AP, et al. Abnormal Glutamatergic Neurotransmission and Neuronal-Glial Interactions in Acute Mania. Biol Psychiatry. 2008;64(8):718–26. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322308006458
323. Colla M, Schubert F, Bubner M, et al. Glutamate as a spectroscopic marker of hippocampal structural plasticity is elevated in long-term euthymic bipolar patients on chronic lithium therapy and correlates inversely with diurnal cortisol. Mol Psychiatry. 2009;14(7):696–704. Available from: http://www.nature.com/articles/mp200826
324. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. Bipolar Disord. 2012;14(5):478–87. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x
325. Magnotta VA, Xu J, Fiedorowicz JG, et al. Metabolic Abnormalities in the Basal Ganglia and Cerebellum in Bipolar Disorder: A Multi-modal MR Study. J Affect Disord. 2022; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722000568
326. Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, et al. A population-based heritability estimate of bipolar disorder – In a Swedish twin sample. Psychiatry Res. 2019;278:180–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178119303105
327. Fabbri C. The Role of Genetics in Bipolar Disorder. Curr Top Behav Neurosci 2021;48:41–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32767004
328. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet. 2013;381(9878):1654–62. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613608557
329. Budde M, Forstner AJ, Adorjan K, et al. Genetische Grundlagen der bipolaren Störung. Nervenarzt. 2017;88(7):755–9. Available from:

http://link.springer.com/10.1007/s00115-017-0336-9

330. Maletic V, Raison C. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. Front Psychiatry. 2014;5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2014.00098/abstract
331. Smoller J, Finn C. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2003;123C(1):48–58.
332. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. Neuroscience. 2009;164(1):331–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358880
333. Kessler RC, Rubindow DR, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med. 1997;27(5):1079-1089. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291797005333
334. Freund N, Juckel G. Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. Methods Mol Biol. 2019;2011:61–77. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9554-7_4
335. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. Psychol Med. 2011;41(1):33–40. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003329171000084X/type/journal_article
336. Kendler KS, Pedersen NL, Neale MC, Mathé AA. A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital- and population-ascertained subsamples: Results of model fitting. Behav Genet. 1995;25(3):217–32. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF02197180
337. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(5):497–502. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742871
338. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, et al. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. Am J Psychiatry. 2004;161(10):1814–21. Available from: http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.161.10.1814
339. Pauls DL. Risks of Affective Illness Among First-Degree Relatives of Bipolar I

Old-Order Amish Probands. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(9):703. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1992.01820090031005

340. James NM. Early- and late-onset bipolar affective disorder. A genetic study. Arch Gen Psychiatry. 1977;34(6):715–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/869667
341. Taylor MA, Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness. Arch Gen Psychiatry. 1981;38(1):58–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7458569
342. Grigoroiu-Serbanescu M, Martinez M, Nöthen MM, et al. Different familial transmission patterns in bipolar I disorder with onset before and after age 25. Am J Med Genet. 2001;105(8):765–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803528
343. Somanath CP, Jain S, Reddy YCJ. A family study of early-onset bipolar I disorder. J Affect Disord. 2002;70(1):91–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113924
344. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, et al. Controlled, blindly rated, direct-interview family study of a prepubertal and early-adolescent bipolar I disorder phenotype: morbid risk, age at onset, and comorbidity. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(10):1130–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015815
345. Kassem L, Lopez V, Hedeker D, et al. Bipolar Disorder Consortium NIMH Genetics Initiative, et al. Familiality of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. Am J Psychiatry. 2006;163(10):1754–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012686
346. Potash JB, Chiu Y-F, MacKinnon DF, et al. Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003;116B(1):90–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497621
347. Saunders EH, Scott LJ, McInnis MG, Burmeister M. Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147B(1):18–

26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525972
348. Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo JR, et al. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1266–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994708
349. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? J Clin Psychiatry. 2002;63(10):942–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416605
350. Serretti A, Drago A. Pharmacogenetics of lithium long-term treatment: focus on initiation and adaptation mechanisms. Neuropsychobiology. 2010;62(1):61–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453536
351. Yasseen B, Kennedy JL, Zawertailo LA, Busto UE. Comorbidity between bipolar disorder and alcohol use disorder: association of dopamine and serotonin gene polymorphisms. Psychiatry Res. 2010;176(1):30–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071033
352. Wiström ED, O'Connell KS, Karadag N, et al. Genome-wide analysis reveals genetic overlap between alcohol use behaviors, schizophrenia and bipolar disorder and identifies novel shared risk loci. Addiction. 2021; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34472679
353. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 5;141B(3):234–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528748
354. Mansour HA, Wood J, Logue T, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. Genes Brain Behav. 2006;5(2):150–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507006
355. Bengesser SA, Hohenberger H, Tropper B, et al. Gene expression analysis of MAOA and the clock gene ARNTL in individuals with bipolar disorder compared to healthy controls. World J Biol Psychiatry. 2021;1–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34468263
356. Muglia P, Petronis A, Mundo E, et al. Dopamine D4 receptor and tyrosine hydroxylase genes in bipolar disorder: evidence for a role of DRD4. Mol

Psychiatry. 2002;7(8):860–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232779

357. Del Zompo M, De Luca V, Severino G, et al. Haplotype association study between DRD1 gene and bipolar type I affective disorder in two samples from Canada and Sardinia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007;144B(2):237–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066478
358. Kirov G, Jones I, McCandless F, et al. Family-based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. Mol Psychiatry. 1999;4(6):558–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10578238
359. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;159B(5):508–18. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573399
360. Huang CC, Lu RB, Yen CH, et al. Dopamine transporter gene may be associated with bipolar disorder and its personality traits. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015;265(4):281–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547317
361. Zhan L, Kerr JR, Lafuente M-J, et al. Altered expression and coregulation of dopamine signalling genes in schizophrenia and bipolar disorder. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011;37(2):206–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20874815
362. Neves F, Malloy-Diniz L, Romano-Silva M, et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? J Affect Disord. 2010;125:98–102.
363. Neves FS, Silveira G, Romano-Silva MA, et al. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147B(1):114–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579356
364. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, et al. Catechol O -Methyltransferase,

Serotonin Transporter, and Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphisms in Bipolar Disorder Patients With and Without Comorbid Panic Disorder. Am J Psychiatry. 2002;159(1):23–9. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.1.23

365. Ferreira A, Neves FS, da Rocha FF, et al. The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder. J Affect Disor]. 2009;112(1–3):267–72. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503270800178X
366. Ranade SS, Mansour H, Wood J, et al. Linkage and association between serotonin 2A receptor gene polymorphisms and bipolar I disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2003;121B(1):28–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898571
367. Samadi Rad B, Ghasemi A, Seifi M, et al. Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population. Psychiatry Clin Neurosci. 2012;66:337–43.
368. Gao J, Jia M, Qiao D, et al. TPH2 gene polymorphisms and bipolar disorder: A meta-analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016;171B(2):145–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365518
369. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, et al. Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: focus on the serotonin transporter. Ann Med. 2005;37(8):590–602. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16338761
370. Mohamed Saini S, Nik Jaafar NR, Sidi H, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and its association with bipolar disorder across different ethnic groups in Malaysia. Compr Psychiatry. 2014;55 Suppl 1:S76–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410635
371. Jovčevska I, Videtič Paska A. Neuroepigenetics of psychiatric disorders: Focus on lncRNA. Neurochem Int. 2021;149:105140. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018621001868
372. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, et al. Serotonin 5-HT2A receptor gene variants influence antidepressant response to repeated total sleep deprivation in bipolar depression. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2008;32(8):1863–6. Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584608002558

373. Bellivier F, Leroux M, Henry C, et al. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. Neurosci Lett. 2002;334(1):17–20. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394002010297
374. Cherlyn SYT, Woon PS, Liu JJ, et al. Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(6):958–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060416
375. Ahmadi L, Kazemi Nezhad SR, Behbahani P, et al. Genetic Variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT Genes (rs165599 and rs4680) in Schizophrenia and Bipolar I Disorder. Basic Clin Neurosci. 2018;9(6):429–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719257
376. Noroozi R, Taheri M, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. Glutamate receptor metabotropic 7 (GRM7) gene polymorphisms in mood disorders and attention deficit hyperactive disorder. Neurochem Int. 2019;129:104483. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170425
377. Kandaswamy R, McQuillin A, Sharp SI, et al. Genetic association, mutation screening, and functional analysis of a Kozak sequence variant in the metabotropic glutamate receptor 3 gene in bipolar disorder. JAMA psychiatry. 2013;70(6):591–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575746
378. Ginsberg SD, Hemby SE, Smiley JF. Expression profiling in neuropsychiatric disorders: Emphasis on glutamate receptors in bipolar disorder. Pharmacol Biochem Behav. 2012;100(4):705–11. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305711003224
379. Ng WX, Lau IY, Graham S, Sim K. Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder: A review and synthesis. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(3):336–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763408001735
380. McCullumsmith RE, Kristiansen LV, Beneyto M, et al. Decreased NR1, NR2A, and SAP102 transcript expression in the hippocampus in bipolar disorder. Brain Res. 2007;1127:108–18. Available from: https://

linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899306027193

381. Zandi PP, Jaffe AE, Goes FS, et al. Amygdala and anterior cingulate transcriptomes from individuals with bipolar disorder reveal downregulated neuroimmune and synaptic pathways. Nat Neurosci. 2022;25(3):381–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41593-022-01024-6
382. Vincze I, Perroud N, Buresi C, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. Bipolar Disord. 2008;10(5):580–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2008.00603.x
383. Johnson SL, Winett CA, Meyer B, et al. Social support and the course of bipolar disorder. J Abnorm Psychol. 1999;108(4):558–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10609420
384. Geller B, Badner JA, Tillman R, et al. Linkage Disequilibrium of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1698–700. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.161.9.1698
385. Hosang GM, Uher R, Keers R, et al. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. J Affect Disord. 2010;125(1–3):345–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032710000972
386. Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, et al. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. Psychiatr Genet. 2007;17(3):165–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17417060
387. Green E, Raybould R, Macgregor S, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. Br J Psychiatry. 2006;188:21–5.
388. Kim B, Kim C, Hong J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the met allele with

suicidal behaviour of bipolar patients. Neuropsychobiology. 2008;58:97 – 103.

389. Chiou Y-J, Huang T-L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. Psychiatry Res. 2019;274:395–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178119302392
390. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. J Psychiatr Res. 2011;45(8):995–1004. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550050
391. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? Indian J Med Res. 2017;145(1):7–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574009
392. Teng Z, Wang L, Li S, et al. Low BDNF levels in serum are associated with cognitive impairments in medication-naïve patients with current depressive episode in BD II and MDD. J Affect Disord. 2021;293:90–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34175594
393. Wang Z, Li Z, Chen J, et al. Association of BDNF Gene Polymorphism with Bipolar Disorders in Han Chinese Population. Genes, Brain Behav. 2012;11(5):524–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1601-183X.2012.00797.x
394. Green E, Craddock N. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: Evidence, limitations, and implications. Curr Psychiatry Rep. 2003;5(6):469–76. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11920-003-0086-1
395. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. J Psychiatr Res. 2007;41(12):979–90. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395606002019
396. Sears C, Wilson J, Fitches A. Investigating the role of BDNF and CCK system genes in suicidality in a familial bipolar cohort. J Affect Disord. 2013;151(2):611–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713005594
397. Yoldi-Negrete M, Palacios-Cruz L, Tirado-Durán E, et al. Looking for factors affecting functioning in euthymic patients with Bipolar I Disorder: the

importance of cognitive complaints and BDNF's Val66Met polymorphism. J Affect Disord. 2022; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722000064

398. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. Nat Genet. 2019;51(5):793–803. Available from: http://www.nature.com/articles/s41588-019-0397-8
399. Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2013;18(2):195–205. Available from: http://www.nature.com/articles/mp2011157
400. Lee S-A, Tsao TT-H, Yang K-C, et al. Construction and analysis of the protein-protein interaction networks for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. BMC Bioinformatics. 2011;12(S13):S20. Available from: https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-12-S13-S20
401. Offord J. Genetic approaches to a better understanding of bipolar disorder. Pharmacol Ther. 2012;133(2):133–41. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725811001860
402. Soeiro-de-Souza MG, Bio DS, Dias VV, et al. The CACNA1C risk allele selectively impacts on executive function in bipolar type I disorder. Acta Psychiatr Scand. 2013;128(5):362–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12073
403. Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, et al. CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. Prog Neurobiol. 2012;99(1):1–14. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008212000998
404. Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;1573. Available from: http://www.dovepress.com/evidence-for-single-nucleotide-polymorphisms-and-their-association-wit-peer-reviewed-article-NDT
405. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, et al. Genome-wide Association Study Identifies Genetic Variation in Neurocan as a Susceptibility Factor for

Bipolar Disorder. Am J Hum Genet. 2011;88(3):372–81. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929711000188

406. Working PGGCBD. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. Nat Genet. 2011;43(10):977–83. Available from: http://www.nature.com/articles/ng.943
407. Green EK, Raybould R, Macgregor S, et al. Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):642–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939841
408. Kim S, Webster MJ. Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2010;15(3):326–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762803
409. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. Lancet. 2003;362(9386):798–805. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678875
410. Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. Schizophr Res. 2007;94(1–3):273–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566708
411. Duan J, Wei Y, Womer FY, et al. Neurobiological substrates of major psychiatry disorders: transdiagnostic associations between white matter abnormalities, neuregulin 1 and clinical manifestation. J Psychiatry Neurosci. 2021;46(5):E506–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34467747
412. Bella F, Campo S. Long non-coding RNAs and their involvement in bipolar disorders. Gene. 2021;796–797:145803. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34175394
413. Lin R, Lopez JP, Cruceanu C, et al. Circular RNA circCCNT2 is upregulated in the anterior cingulate cortex of individuals with bipolar disorder. Transl Psychiatry. 2021;11(1):629. Available from: https://www.nature.com/articles/s41398-021-01746-4

414. Cruceanu C, Tan PPC, Rogic S, et al. Transcriptome sequencing of the anterior cingulate in bipolar disorder: dysregulation of G protein-coupled receptors. Am J Psychiatry. 2015;172(11):1131–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238605
415. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. Trends Neurosci. 2018;41(1):18–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223617302126
416. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Zarate Jr. Histone Deacetylases and Mood Disorders: Epigenetic Programming in Gene-Environment Interactions. CNS Neurosci Ther. 2011;17(6):699–704. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5949.2010.00203.x
417. Hobara T, Uchida S, Otsuki K, et al. Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. J Psychiatr Res. 2010;44(5):263–70. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395609001927
418. Munkholm K, Vinberg M, Berk M, Kessing LV. State-related alterations of gene expression in bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord. 2012;14(7):684–96. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12005
419. Abdolmaleky HM, Cheng K, Faraone SV, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. Hum Mol Genet. 2006;15(21):3132–45. Available from: http://academic.oup.com/hmg/article/15/21/3132/625087/Hypomethylation-of-MBCOMT-promoter-is-a-major-risk
420. Soeiro-de-Souza MG, Andreazza AC, Carvalho AF, et al. Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(7):1505–12. Available from: https://academic.oup.com/ijnp/article/16/7/1505/712564
421. Hajek T, Calkin C, Blagdon R, et al. Insulin resistance, diabetes mellitus, and brain structure in bipolar disorders. Neuropsychopharmacology. 2014;39(12):2910–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074491
422. da Silva EG, Pfaffenseller B, Walz J, et al. Peripheral insulin-like growth factor

1 in bipolar disorder. Psychiatry Res. 2017;250:30–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135645

423. Milanesi E, Zanardini R, Rosso G, et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 in bipolar disorder: An expression study in peripheral tissues. World J Biol Psychiatry. 2018;19(8):610–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2017.1282172
424. Rosa A, Vilas-Fatjó M, Gutierrez B, et al. Genética. In: J V-R, editor. Tratado de psiquiatría; volumen I. 2010. p. 183–218.
425. Faraone SV, Tsuang MT. Heterogeneity and the genetics of bipolar disorder. Am J Med Genet. 2003;123C(1):1–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.20017
426. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, et al. Association of Genetic Risks for Schizophrenia and Bipolar DisorderWith Specific and Generic Brain Structural Endophenotypes. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(10):974. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.61.10.974
427. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(2):151–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661911
428. Luperdi SC, Correa-Ghisays P, Vila-Francés J, et al. Is processing speed a valid neurocognitive endophenotype in bipolar disorder? Evidence from a longitudinal, family study. J Psychiatr Res. 2021;141:241–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002239562100426X
429. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14(3):217–26. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x
430. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, et al. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. J Affect Disord. 2016;205:378–86. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716304372
431. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients

with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. J Affect Disord. 2008;109(3):286–99. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032708000153

432. Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2014;16(3):217–29. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12148
433. Luperdi SC, Correa-Ghisays P, Vila-Francés J, et al. Is processing speed a valid neurocognitive endophenotype in bipolar disorder? Evidence from a longitudinal, family study. J Psychiatr Res. 2021;141:241–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34256275
434. Bora E, Özerdem A. A meta-analysis of neurocognition in youth with familial high risk for bipolar disorder. Eur Psychiatry. 2017;44:17–23. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S092493380006973X/type/journal_article
435. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. J Affect Disord. 2005;85(1–2):231–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780693
436. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, et al. Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders. He H, editor. PLoS One. 2016;11(12):e0168493. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0168493
437. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, et al. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder: Prevalence estimation and model selection for predictors of cognitive performance. J Affect Disord. 2021;294:497–504. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34330045
438. Allott K, Van Rheenen TE. The complexities of understanding cognitive trajectory in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2020;22(5):534–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12907
439. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord. 2020;22(1):28–37. Available

from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12841

440. Kessing LV, Miskowiak K. Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype?-A Perspective Paper. Front psychiatry. 2018;9:490. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30349492
441. Langenecker SA, Saunders EFH, Kade AM, et al. Intermediate: Cognitive phenotypes in bipolar disorder. J Affect Disord. 2010;122(3):285–93. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032709003991
442. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, et al. Lithium Treatment Effects on the Neuropsychological Functioning of Patients With Bipolar I Disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71(08):1055–60. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007021
443. Nguyen TT, Kovacevic S, Dev SI, et al. Dynamic functional connectivity in bipolar disorder is associated with executive function and processing speed: A preliminary study. Neuropsychology. 2017;31(1):73–83. Available from: http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/neu0000317
444. O'Donoghue S, Holleran L, Cannon DM, McDonald C. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. J Affect Disord. 2017;209:217–28. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716310175
445. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. J Affect Disord. 2014;164:130–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714002122
446. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. Br J Psychiatry. 2005;186(1):32–40. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000230328/type/journal_article
447. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(s434):17–26. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/

doi/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x

448. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. J Psychiatr Res. 2014;57:1–11. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395614001940

449. Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. J Affect Disord. 2013;148(2–3):170–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271200256X

450. Vares EA, Lehmann S, Sauer C, et al. Association of pro-inflammatory cytokines with clinical features in euthymic patients with Bipolar-I-Disorder. J Affect Disord. 2020;277:450–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32871531

451. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-1β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. Brain Behav Immun. 2021; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34332041

452. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2014;56:18–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862657

453. Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB, et al. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. J Affect Disord. 2015;188:149–59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363613

454. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. J Affect Disord. 2013;150(2):456–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684514

455. Rahmani N, Hatch J, Dimick M, et al. Lower pro- to anti-inflammatory ratios associated with reduced neurocognitive flexibility in symptomatic adolescents with bipolar disorder. J Affect Disord. 2021;292:430–8.

Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032721005061

456. Peters AT, Millett CE, Harder J, et al. C-reactive protein and affective inhibition in bipolar disorder. J Affect Disord. 2022; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722002221
457. Fletcher K, Parker G, Manicavasagar V. The role of psychological factors in bipolar disorder: prospective relationships between cognitive style, coping style and symptom expression. Acta Neuropsychiatr. 2014;26(2):81–95. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924270813000410/type/journal_article
458. Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies and psychological interventions in bipolar disorders. Clin Psychol Rev. 2005;25(8):1028–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125292
459. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. J Abnorm Psychol. 1991;100(4):569–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757671
460. Thomas J, Knowles R, Tai S, Bentall RP. Response styles to depressed mood in bipolar affective disorder. J Affect Disord. 2007;100(1–3):249–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17134763
461. Alloy L, Abramson L, Neeren A, et al. Psychosocial risk factors for bipolar disorder: current and early environment and cognitive styles. In: Jones S, Bentall R, editors. The Psychology of Bipolar Disorder. Oxford; 2006. p. 11–46.
462. Johnson SL, Meyer B, Winett C, Small J. Social support and self-esteem predict changes in bipolar depression but not mania. J Affect Disord. 2000;58(1):79–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760562
463. Johnson S, Fingerhut R. Negative cognitions predict course of bipolar depression, not mania. J Cogn Psychother. 2004;18:149–162.
464. Scott J, Pope M. Cognitive styles in individuals with bipolar disorders. Psychol Med. 2003;33(6):1081–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946092
465. Knowles R, Tai S, Christensen I, Bentall R. Coping with depression and

vulnerability to mania: a factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. Br J Clin Psychol. 2005;44(Pt 1):99–112. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826347

466. Thomas J, Bentall RP. Hypomanic traits and response styles to depression. Br J Clin Psychol. 2002;41(Pt 3):309–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12396257
467. Gruber J, Eidelman P, Johnson SL, et al. Hooked on a feeling: rumination about positive and negative emotion in inter-episode bipolar disorder. J Abnorm Psychol. 2011;120(4):956–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553935
468. Johnson SL, McKenzie G, McMurrich S. Ruminative Responses to Negative and Positive Affect Among Students Diagnosed with Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. Cognit Ther Res. 2008;32(5):702–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360996
469. Van der Gucht E, Morriss R, Lancaster G, et al. Psychological processes in bipolar affective disorder: negative cognitive style and reward processing. Br J Psychiatry. 2009;194(2):146–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182176
470. Green MJ, Lino BJ, Hwang E-J, et al. Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. Acta Psychiatr Scand. 2011;124(4):307–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21644938
471. Alloy LB, Abramson LY, Flynn M, et al. Self-focused Cognitive Styles and Bipolar Spectrum Disorders: Concurrent and Prospective Associations. Int J Cogn Ther. 2009;2(4):354. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20161631
472. Mansell W. The Hypomanic Attitudes and Positive Predictions Inventory (HAPPI): a pilot study to select cognitions that are elevated in individuals with bipolar disorder compared to non-clinical controls. Behav Cogn Psychother. 2006;34:467–476.
473. Dodd AL, Mansell W, Morrison AP, Tai S. Extreme appraisals of internal states and bipolar symptoms: the Hypomanic Attitudes and Positive Predictions Inventory. Psychol Assess. 2011;23(3):635–45. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500923

474. Lukacs JN, Sicilia AC, Jones S, Algorta GP. Interactions and implications of Fuzzy-Trace theory for risk taking behaviors in bipolar disorder. J Affect Disord. 2021;293:305–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34229283
475. Menkes MW, Andrews CM, Burgess HJ, et al. Sleep quality and neuropsychological functioning in bipolar I disorder. J Affect Disord. 2021;293:133–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34186231
476. McIntyre RS, Lee Y, Rodrigues NB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive function in adults with bipolar disorder: A pilot study. J Affect Disord. 2021;293:73–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34174474
477. Eidelman P, Gershon A, Kaplan K, et al. Social support and social strain in inter-episode bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14(6):628–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862999
478. Johnson L, Lundström O, Aberg-Wistedt A, Mathé AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. Bipolar Disord. 2003;5(2):129–37. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680903
479. Miklowitz DJ, Johnson SL. Social and Familial Factors in the Course of Bipolar Disorder: Basic Processes and Relevant Interventions. Clin Psychol (New York). 2009;16(2):281–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684882
480. Leverich G, McElroy S, Suppes T et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. Biol Psychiatry. 2002;51:288–97.
481. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. Annu Rev Clin Psychol. 2006;2:199–235. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716069
482. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2005;186:121–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684234

483. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski J. Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. Psychiatr Pol. 20161;50(5):989–1000. Available from: http://psychiatriapolska.pl/989_1000_
484. Etain B, Lajnef M, Henry C, et al. Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders: A pathway analysis. J Psychiatr Res. 2017;95:37–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777981
485. Andreu-Pascual M, Merranko J, Gill MK, et al. Risk factors preceding new onset abuse among youth with bipolar disorder: A longitudinal prospective analysis. J Affect Disord. 2022;300:296–304. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722000052
486. Laroche DG, Godin O, Belzeaux R, et al. Association between childhood maltreatment and the clinical course of bipolar disorders: a survival analysis of mood recurrences. Acta Psychiatr Scand. 2022; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13401
487. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, et al. Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders. J Psychiatr Res. 2016;81:63–70. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395616301157
488. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, et al. Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015;17(3):323–30. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12268
489. Leclerc E, Mansur RB, Grassi-Oliveira R, et al. The differential association between history of childhood sexual abuse and body mass index in early and late stages of bipolar disorder. J Affect Disord. 2018;227:214–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717316932
490. Ibrahim P, Almeida D, Nagy C, Turecki G. Molecular impacts of childhood abuse on the human brain. Neurobiol Stress. 2021;15:100343. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34141833
491. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on

hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. J Psychiatr Res. 2014;59:14–21. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395614002477

492. Maniglio R. The impact of child sexual abuse on the course of bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord. 2013;15(4):341–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346867
493. Etain B, Henry C, Bellivier F, et al. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2008;10(8):867–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19594502
494. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(8):702–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707380
495. Hunt N, Bruce-Jones W, Silverstone T. Life events and relapse in bipolar affective disorder. J Affect Disord. 1992;25(1):13–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624643
496. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, et al. Life events and the course of bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1990;147(9):1194–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1974746
497. Johnson SL, Miller I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. J Abnorm Psychol. 1997;106(3):449–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9241946
498. Johnson SL. Life events in bipolar disorder: towards more specific models. Clin Psychol Rev. 2005;25(8):1008–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129530
499. Fletcher K, Parker G, Manicavasagar V. Cognitive style in bipolar disorder sub-types. Psychiatry Res. 2013;206(2–3):232–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273610
500. Parikh S V, Velyvis V, Yatham L, et al. Coping styles in prodromes of bipolar mania. Bipolar Disord. 2007;9(6):589–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845273
501. Fletcher K, Parker GB, Manicavasagar V. Coping profiles in bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2013;54(8):1177–84. Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X13001272

502. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. J Affect Disord. 2007;99(1–3):37–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084905
503. Hammen C, Gitlin M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. Am J Psychiatry. 1997;154(6):856–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167516
504. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. Dev Psychopathol. 2006;18(4):1181–211. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17064434
505. Hillegers MHJ, Burger H, Wals M, et al. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2004;185:97–101. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286059
506. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. Psychol Med. 2000;30(5):1005–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027038
507. Elinson L, Houck P, Pincus HA. Working, receiving disability benefits, and access to mental health care in individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2007;9(1–2):158–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391358
508. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, et al. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. Psychiatr Serv. 2004;55(1):54–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699201
509. Waghorn G, Chant D, Jaeger J. Employment functioning and disability among community residents with bipolar affective disorder: results from an Australian community survey. Bipolar Disord. 2007;9(1–2):166–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391359

510. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, et al. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. J Clin Psychiatry. 2007;68(8):1237–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854249
511. Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, et al. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. Bipolar Disord [Internet]. 2008;10(6):718–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837866
512. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. Psychiatry Res. 2011;186(2–3):254–60. Available from: https://linkinghub.elsevier.com retrieve/pii/S0165178110003628
513. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). J Affect Disord. 2002;68(2–3):203–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063148
514. Hooley JM, Parker HA. Measuring expressed emotion: an evaluation of the shortcuts. J Fam Psychol. 2006;20(3):386–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937995
515. Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(3):225–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3341878
516. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. Biol Psychiatry. 2000;48(6):582–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018229
517. Priebe S, Wildgrube C, Müller-Oerlinghausen B. Lithium prophylaxis and expressed emotion. Br J Psychiatry. 1989;154:396–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597843
518. Yan LJ, Hammen C, Cohen AN, et al. Expressed emotion versus relationship quality variables in the prediction of recurrence in bipolar patients. J Affect Disord. 2004;83(2–3):199–206. Available from: http://

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555714

519. Kim EY, Miklowitz DJ. Expressed emotion as a predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. J Affect Disord. 2004;82(3):343–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555685

520. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry. 1998;155(5):646–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585716

521. Andreazza AC, Duong A, Young LT. Bipolar Disorder as a Mitochondrial Disease. Biol Psychiatry. 2018;83(9):720–1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29050637

522. Young LT. Is bipolar disorder a mitochondrial disease? J Psychiatry Neurosci . 2007;32(3):160–1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476362

523. Cikankova T, Sigitova E, Zverova M, et al. Mitochondrial Dysfunctions in Bipolar Disorder: Effect of the Disease and Pharmacotherapy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017;16(2):176–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978794

524. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, et al. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. Am J Psychiatry. 2013;170(3):265–74. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12050620

525. Grossman F, Potter WZ. Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. Psychiatry Res. 1999;87(1):21–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178199000554

526. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, et al. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord. 2003;5(2):138–43. Available from: http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-5618.2003.00027.x

527. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. Am J Psychiatry. 1987;144(2):201–4.

Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812788

528. Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. Psychiatry Res. 1996;63(2–3):161–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878312
529. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. Psychiatry Res. 1999;86(3):267–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482346
530. Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7(2):176–86. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2005.00187.x
531. Rock P, Goodwin G, Harmer C, Wulff K. Daily rest-activity patterns in the bipolar phenotype: A controlled actigraphy study. Chronobiol Int. 2014;31(2):290–6. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2013.843542
532. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. J Affect Disord. 2013;145(2):260–3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271200448X
533. Gonzalez R. The Relationship Between Bipolar Disorder and Biological Rhythms. J Clin Psychiatry. 2014;75(04):e323–31. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10008538
534. Bae M, Lee K, Baek JH, et al. Lifetime experiences of hypomanic symptoms are associated with delayed and irregular sleep–wake cycle and seasonality in non-clinical adult samples. Compr Psychiatry. 2014;55(5):1111–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X14000327
535. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. Eur Psychiatry. 2013;28(7):412–6. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/

S0924933800192880/type/journal_article

536. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(6):530–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044195

537. Amamou B, Chebbi W, Allegue M, et al. Unipolar Mania: A Particular Aspect of Bipolar Disorder in Tunisia. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018;16(2):209–13. Available from: http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2018.16.2.209

538. Mehta S. Unipolar Mania: Recent Updates and Review of the Literature. Psychiatry J. 2014;2014:1–6. Available from: http://www.hindawi.com/journals/psychiatry/2014/261943/

539. Shulman K, Tohen M. Unipolar mania reconsidered: Evidence from an elderly cohort. Br J Psychiatry. 1994;164:547–9.

540. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, et al. Unipolar Mania Over the Course of a 20-Year Follow-Up Study. Am J Psychiatry. 2003;160(11):2049–51. Available from: http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.11.2049

541. Merikangas KR, Cui L, Heaton L, et al. Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. Mol Psychiatry. 2014;19(2):214–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126930

542. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). Bipolar Disord [Internet]. 2003;5(5):310–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14525551

543. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, et al. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2006;189:118–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880480

544. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. Bipolar Disord. 2004;6(6):530–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541069

545. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, et al. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. Bipolar Disord. 2008;10(5):625–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657247
546. Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. CNS Drugs. 2013;27(7):515–29. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749421
547. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar Disord. 2008;10(1 Pt 2):144–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199233
548. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson; 2002.
549. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra; 1992.
550. Organización Mundial de la Salud. Undécima Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. 2019.
551. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. Can J Psychiatry [Internet]. 2017;62(4):247–58. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716656607
552. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. J Affect Disord. 2005;84(2–3):149–57. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032703001952
553. Kessing LV, Willer I, Andersen PK, Bukh JD. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord. 2017;19(5):324–35. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12513
554. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, et al. A systematic review and meta-analysis

of prospective transition from major depression to bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2017;135(4):273–84. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12686

555. Li C-T, Bai Y-M, Huang Y-L, et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. Br J Psychiatry. 2012;200(1):45–51. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000257231/type/journal_article
556. Erfurth A, Arolt V. The spectrum of bipolar disorders. Nervenarzt [Internet]. 2003;74(1):55–70; quiz 70–1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596029
557. Kesebir S, Koc MI, Yosmaoglu A. Bipolar Spectrum Disorder May Be Associated With Family History of Diseases. J Clin Med Res. 2020;12(4):251–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362973
558. Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, et al. Bipolar spectrum disorder: a pilot study. Psychopathology. 2004;37(5):222–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353888
559. Muzina DJ. Bipolar spectrum disorder: differential diagnosis and treatment. Prim Care. 2007;34(3):521–50, vi. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868758
560. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. Med Monatsschr Pharm. 2016;39(9):363–9.
561. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2011;72(9):1250–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21672501
562. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. Epidemiol Psichiatr Soc. 2005;14(2):68–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001703
563. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. Bipolar Disord. 2000;2(3 Pt 2):281–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249806

564. Van Meter AR, Youngstrom EA, Findling RL. Cyclothymic disorder: a critical review. Clin Psychol Rev. 2012;32(4):229–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459786
565. Rosa A, Reinares M, Franco C, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. Bipolar Disord. 2009;11(4):401–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500093
566. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2004;161(2):262–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754775
567. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord. 2004;6(3):224–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117401
568. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. J Affect Disord. 2010;121(1–2):156–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505727
569. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. J Affect Disord. 2012;136(3):650–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051075
570. Laursen T, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen P. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68(6):899–907. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592915
571. Osby U, Brandt L, Correia N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:844–50.
572. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry.

2004;161(8):1433–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285970

573. Angst F, Stassen H, Clayton P, Angst J. Mortatility of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. J Affect Disord. 2002;68:167–81.

574. Plans L, Nieto E, Benabarre A, Vieta E. Completed suicide in bipolar disorder patients: A cohort study after first hospitalization. J Affect Disord. 2019;257:340–4.

575. Corponi F, Anmella G, Verdolini N, et al. Symptom networks in acute depression across bipolar and major depressive disorders: A network analysis on a large, international, observational study. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;35:49–60. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X20300924

576. Post RM. Preventing the Malignant Transformation of Bipolar Disorder. JAMA. 2018;319(12):1197–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507950

577. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A, et al. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. The Lancet Psychiatry. 2017;4(12):937–45. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036617304297

578. Plana-Ripoll O, Musliner KL, Dalsgaard S, et al. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study. World Psychiatry 2020;19(3):339–49. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20802

579. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. Schizophr Res. 2011;131(1–3):101–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996411003136

580. Ösby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(9):844. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.58.9.844

581. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015;17(5):543–8. Available from: http://doi.wiley.com/

10.1111/bdi.12296

582. Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014. Br J Psychiatry. 2017;211(3):175–81. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000280239/type/journal_article

583. Staudt Hansen P, Frahm Laursen M, Grøntved S, et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder-A nationwide study with 20 years of follow-up. Bipolar Disord. 2019;21(3):270–5. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12684

584. Lomholt LH, Andersen DV, Sejrsgaard-Jacobsen C, et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up. Int J Bipolar Disord. 2019;7(1):6. Available from: https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-018-0140-x

585. Dong M, Lu L, Zhang L, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Epidemiol Psychiatr Sci. 2020;29:e63. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2045796019000593/type/journal_article

586. Crump C, Sundquist K, Winkleby M, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. AMA Psychiatry. 2013;70:931–9.

587. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. Psychiatr Danub. 2014;26(2):108–14.

588. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(9):785–802. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26185269

589. Laursen T, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen P. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a registerbased

study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68:899–907.

590. Ramsey C, Spira A, Mojtabai R, et al. Lifetime manic spectrum episodes and all-cause mortality: 26-year follow-up of the NIMH epidemiologic catchment area study. J Affect Disord. 2013;151:337–42.
591. Tsai S, Lee C, Kuo CJ, Chen C. A retrospective analysis of risk and protective factors for natural death in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:1586–91.
592. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. BMJ. 2011;343(d5422).
593. Dong M, Lu L, Zhang L, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Epidemiol Psychiatr Sci. 2019;29:e63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31648654
594. Organization WH. World Health Statistics 2021. A visual summary. 2021.
595. Dennehy E, Marangell L, Allen M, et al. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders (STEP-BD). J Affect Disord. 2011;133:423–7.
596. Gonzalez – Pinto A, Barbeito S, Alonso M et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. J Clin Psychiatry. 2011;72:671–6.
597. Gonzalez – Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. Bipolar Disord. 2006;8:618–24.
598. Marangell L, Bauer M, Dennehy E, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. Bipolar Disord. 2006;8:566 – 575.
599. Maser J, Akiskal H, Schettler P, et al. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behaviour? A 14-year prospective study. Suicide Life – Threat Behav. 2002;32:10–32.
600. Tsai S, Lee J, Chen C. Characteristics and psychosocial problems of patients

with bipolar disorder at high risk for suicide attempts. J Affect Disord. 1999;52:145 – 152.

601. Axelsson R, Lagerkvist-Briggs M. Factors predicting suicide in psychotic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1992;241:259 – 266.
602. Ilgen M, Bohnert A, Ignacio R, et al. Psychiatric diagnoses and risk of suicide in veterans. Arch Gen Psychiatry. 2010;67:1152–8.
603. Marangell L, Dennehy E, Wisniewski S, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicide in bipolar disorder: findings from STEP-BD. J Clin Psychiatry. 2008;69(6):916–22.
604. Tidelman D, Langstrom N, Lichtsenstein P, et al. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. BMJ. 2008;18:337.
605. Licht R, Vestergaard P, Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. Bipolar Disord. 2008;10:79–86.
606. Khalsa H, Salvatore P, Hennen J, et al. Suicidal events and accidents in 216 first – episode bipolar I disorder patients: predictive factors. J Affect Disord. 2008;106:179 – 184.
607. Oquendo M, Bongiovi-Garcia M, Galfalvy H, et al. Sex differences in clinical predictors of suicidal acts after major depression: a prospective study. Am J Psychiatry. 2007;164:134 – 141.
608. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. Psychol Med. 2003;33(3):S0033291702006943. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291702006943
609. Simon G, Hunkeler E, Fireman B, et al. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2007;9:526–30.
610. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. Psychol Med. 2007;37:839 – 847.
611. Kessing L, Sondergard L, Kvist K, Andersen P. Suicide risk in patients treated with lithium. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:860 – 866.

612. Born C, Dittman S, Post R, Grunze H. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. Arch Suicide Res. 2005;9:301–6.
613. Desai R, Dausey D, Rosenheck R. Mental health service delivery and suicide risk: the role of individual patient and facility factors. Am J Psychiatry. 2005;162:311–8.
614. Hoyer E, Olesen A, Mortensen P. Suicide risk in patients hospitalised because of an affective disorder: a follow-up study, 1973 – 1993. J Affect Disord. 2004;78:209–17.
615. Goodwin F, Fireman B, Simon G, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. JAMA. 2003;290(11):1467–73.
616. Tsai S, Kuo C, Chen C, et al. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. Clin Psychiatry. 2002;63(6):469–76.
617. Baillargeon J, Penn J, Thomas C, et al. Psychiatric disorders and suicide in the nation's largest state prision system. J Am Acad Psychiatry Law. 2009;37:188–93.
618. Sondergard L, Lopez A, Andersen P, Kessing L. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. Bipolar Disord. 2008;10:87 – 94.
619. Collins J, McFarland B. Divalproex, lithium and suicide among medicaid patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2008;107:23–8.
620. Yerevanian B, Koek R, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: lithium, divalproex and carbamazepine. J Affect Disord. 2007;103:5–11.
621. Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63:69 – 476.
622. Gomez E, Forti M, Guiterrez B, et al. Trastornos psiquiátricos en los casos de suicidio consumado en un área hospitalaria entre 2007 – 2010. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016;9(1):31–8.
623. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. Curr Psychiatry Rep. 2020;22(2):6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11920-020-1130-0
624. Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of literature. Bipolar Disord. 2013;15:457–90.

625. Guze S, Robins E. Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry. 1970;117:437–8.
626. Costa L da S, Alencar ÁP, Nascimento Neto PJ, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. J Affect Disord. 2015;170:237–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261630
627. McIntyre R, Muzina D, Kemp D, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. Curr Psychiatry. 2008;10:66–72.
628. Takizawa T. Suicide due to mental diseases based on the Vital Statistics Survey Death Form. Nihon Koshu Eisei Zasshi. 2012;59:399–406.
629. Hoyer E, Mortensen P, Olesen A. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time betwenn 1973 and 1993. Br J Psychiatry. 2000;176:76 – 82.
630. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. Psychiatry Clin Neurosci. 2011;65:286–95.
631. Osborn D, Levy G, Nazareth I, King M. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database. Schizophr Res. 2008;99:134 – 138.
632. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs. 2003;17(7):491–511. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751919
633. Gonda X, Pompili M, Serafini G, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. J Affect Disord. 2012;143(1–3):16–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763038
634. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. Acta Psychiatr Scand. 2012;125(4):293–302. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188017
635. Harris E, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;170:205–28.
636. McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, et al. Bipolar Disorder and Suicide: Research Synthesis and Clinical Translation. Curr Psychiatry Rep. 2008;10:66–72.

637. Clements C, Morris R, Jones S, et al. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. Psychol Med. 2013;43(12):2593–602.
638. Hoang U, Goldacre M, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. Acta Psychiatr Scand. 2013;127:195–201.
639. Yatham L, Kennedy S, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009;11:225 – 255.
640. Schaffer A, Isometsa E, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta –analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. Bipolar Disoder. 2015;17:1–16.
641. Tondo L, Lepri B, Baldessarini R. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. Acta Psychiatr Scand. 2007;116:419–28.
642. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. Lancet (London, England). 2002;360(9340):1126–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387960
643. Cassidy F. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. Suicide Life Threat Behav. 2011;41(1):6–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309819
644. Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. J Clin Psychiatry. 2005;66(6):693–705.
645. McGuffin P, Perroud N, Uher R et al. The genetics of affective disorder and suicide. Eur Psychiatry. 2010;25:275–7.
646. Kuramoto S, Sutart E, Runeson B, et al. Maternal or paternal suicide and offspring's psychiatric and suicide-attempt hospitalitzation risk. Pediatrics. 2010;126(5):1026–32.

647. McGuffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology. Crisis. 2001;22:61–5.
648. Fazel S, Runeson B. Suicide. N Engl J Med. 2020;382(3):266–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31940700
649. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. Lancet (London, England). 2016;387(10024):1227–39. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385066
650. Roy A, Segal N, Centerwall B, Robinette C. Suicide in twins. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:29–32.
651. Roy A, Segal N. Suicidal behaviour in twins: a replication. J Affect Disord. 2001;66:71–4.
652. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M. A nation-wide population-based longitudinal study on life expectancy and cause specific mortality in patients with bipolar disorder and their siblings. J Affect Disord. 2021;294:472–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34325167
653. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. Nat Rev Neurosci. 2014;15(12):802–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354482
654. Kim S, Choi K-H, Baykiz AF, Gershenfeld HK. Suicide candidate genes associated with bipolar disorder and schizophrenia: an exploratory gene expression profiling analysis of post-mortem prefrontal cortex. BMC Genomics. 2007;8:413. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997842
655. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. Mol Psychiatry. 2012;17(4):433–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21423239
656. Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, et al. Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of postmortem brains. Neurosci Res. 2008;60(2):184–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068248
657. Bortolato M, Pivac N, Muck Seler D, et al. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. Neuroscience. 2013;236:160 – 185.

658. Joiner TJ, Brown J, Wingate L. The psychology and neurobiology of suicidal behaviour. Annu Rev Psychol. 2005;56:287 – 314.
659. Antypa N, Serreti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. Eur Neropsychopharmacol. 2013;23:1125–42.
660. Mann J. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat Rev Neurosci. 2003;4:819 – 828.
661. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. Mol Psychiatry. 2003;8:646–53.
662. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. Lancet. 1983;1(8318):214–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6130248
663. Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. Science. 1982;216(4552):1337–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7079769
664. Brezo J, Klempan T, Turecki G. The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. Psychiatr Clin North Am. 2008;31:179–203.
665. Courtet P, Jollant F, Castelnau D, et al. Suicidal behaviour: relationship between phenotype and serotoninergic genotype. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005;133C:25–33.
666. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behaviour. Mol Psychiatry. 2007;12:47 – 54.
667. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behaviour: a metanalysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004;124B:87 – 91.
668. Brezo J, Bureau A, Mérette C, et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. Mol Psychiatry. 2010;15:831–43.
669. Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. The evidence from cerebrospinal fluid studies. Ann N Y Acad Sci. 1997;836:158–81.
670. Mann J, Brent D, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system.

Neuropsychopharmacology. 2001;24:467–77.

671. Mann J. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. Philos Trans R Soc L B Biol Sci. 2013;368.
672. Brent D, Bridge J, Johnson B, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescents suicide victims. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:1145–52.
673. Walther D, Peter J, Bashammarkh S, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. Science. 2003;299:76.
674. Galfalvy H, Huang Y, Oquendo M, et al. Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. J Affect Disord. 2009;115:331–8.
675. Stefulj J, Kubat M, Balija M, Jernej B. TPH gene polymorphism and aging: indication of combined effect on the predisposition to violent suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141B:139–41.
676. Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotyping meta-analyses. Hum Genet. 2006;119:233–40.
677. Clayden R, Zaruk A, Meyre D, et al. The association of attempted suicide with genetic variants in the SCL6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analyses. Transl Psychiatry. 2012;2.
678. Courtet P, Jollant F, Castelnau D, et al. Implication of genes of the serotonergic system on vulnerability to suicidal behavior. J Psychiatry Neurosci. 2004;29:350–9.
679. Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, et al. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. Biol Psychiatry. 2004;56:581–6.
680. Ke L, Qi Z, Ping Y, Ren C. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the TPH2 gene on susceptibility to suicide. Brain Res. 2006;1122:24–6.
681. Fudalej S, Ilgen M, Fudalej M, et al. Association between tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism and completed suicide. Suicide Life Threat Behav. 2010;40:553–60.
682. Musil R, Zill P, Seemüller F, et al. Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment - data from a naturalistic study on a large sample

of inpatients with a major depressive episode. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:663–74.

683. Lopez V, Detera - Wadleigh S, Cardona I, et al. National Institute of Mental Health Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, Bipolar affective disorder, and suicide attempts. Biol Psychiatry. 2007;61:181–6.
684. Buttenschon H, Flint T, Foldager L, Qin P, Chrisoffersen S, Hassen N et al. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. J Affect Disord. 2013;148:291–8.
685. Videtic A, Zupanc T, Pregelj P, et al. Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism -1019C>G in Slovenian suicide victims. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;259(4):234–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224112
686. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. J Neurosci. 2003;23(25):8788–9.
687. Althoff R, Hudziak J, Willemsen G, et al. Genetic and environmental contributions to self-reported thoughts of self-harm and suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;159B:120–7.
688. Murphy T, Ryan M, Foster T, et al. Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. Behav Brain Funct. 2011;7:22.
689. Zouk H, McGirr A, Lebel V, et al. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulssive agressive behavior and suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007;144B(8):996–1002.
690. Saiz P, Garcia - Portilla P, Paredes B, et al. Role of serotonergic-related systems in suicidal behavior: data from a case-control association study. Prog Neuropsychoparmacol Biol Psychiatry. 2011;35:1518–24.
691. Ben - Efraim Y, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene x environment and parent-of-origin associations. Mol Psychiatry. 2013;18(7):758–66.
692. Höfer P, Schosser A, Calati R, et al. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on attempt and suicide risk in

depressed patients with insufficient response to treatment - a European Multicentre Study. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31:1–7.

693. Fiori L, Wanner B, Jomphe V, et al. Association of polyaminergic loci with anxiety, mood disorders, and attempted suicide. PLoS One. 2010;5.
694. Segal J, Pujol C, Birck A, et al. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. Psychiatry Res. 2006;143:289–91.
695. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, et al. Association of the serotonin transporter promotor polymorphism with suicide attempters wiath a high medical damage. Eur Neuropsychopharmacol. 2007;17:230–3.
696. Coventry W, James M, Eaves L, et al. Do 5HTTLPR and stress interact in risk for depression and suicidality? Item response analyses of a large sample. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010;153B:757–65.
697. Lin P, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. Biol Psychiatry. 2004;55:1023–30.
698. Swann A, Lijffijt M, Lane S, et al. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009;11:280–8.
699. Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci A, Caykoylu A. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. Psychiatry Res. 2011;190:259–64.
700. Magno L, Miranda D, Neves F, et al. No Association between AKT1 but not AKT1P genetic variants and increased risk for suicidal behavior in bipolar patients. Genes Brain Behav. 2010;9:411–8.
701. Jimenez E, Arias B, Mitjans M, et al. Association between GSK3β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(4):510–8.
702. Jimenez E, Arias B, Mitjans M, et al. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3beta increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(11):1452–62.
703. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. PLoS One. 2009;4(8):e6585. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668376

704. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(43):15653–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230605
705. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. Neuropsychopharmacology. 2013;38(5):743–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299933
706. Gaynor SC, Breen ME, Monson ET, et al. A targeted sequencing study of glutamatergic candidate genes in suicide attempters with bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016;171(8):1080–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480506
707. Escriba P, Ozaita A, Garcia-Sevilla J. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1512–21.
708. Sequeira A, Mamdanni F, Lalovic A, et al. Alpha 2A adrenergic receptor gene and suicide. Psychiatry Res. 2004;125:87–93.
709. De Paermentier F, Mauger J, Lowther S, et al. Brain alpha-adrenoreceptors in depressed suicides. Brain Res. 1997;757:60–8.
710. Fukutake M, Hishimoto A, Nishiguchi N, et al. Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. Prog Neuropsychoparmacol Biol Psychiatry. 2008;32:428–33.
711. Martin-Guerrero I, Callado L, Saitua K, et al. The N251K functional polymorphism in the alpha(2A)-adrenoceptor gene is not associated with depression: a study in suicide completers. Psychopharmacology (Berl). 2006;184:82–6.
712. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. Ann Med. 2010;42:87 – 96.
713. Banerjee R, Ghosh A, Ghosh B, et al. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. Clin Med Insights Pathol. 2013;6:1–11.

714. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):258–67. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194826
715. Kim J-M, Kang H-J, Bae K-Y, et al. Association of BDNF promoter methylation and genotype with suicidal ideation in elderly Koreans. Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22(10):989–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731781
716. Fusar-Poli L, Aguglia A, Amerio A, et al. Peripheral BDNF levels in psychiatric patients with and without a history of suicide attempt: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2021;111:110342. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33961965
717. Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:804 – 815.
718. Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, et al. Decreased mRNA and Protein Expression of BDNF, NGF, and their Receptors in the Hippocampus from Suicide: An Analysis in Human Postmortem Brain. Clin Med Insights Pathol. 2013;6:1–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24031163
719. Zai C, Manchia M, De Luca V, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15:1037 – 1042.
720. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. Neuropsychobiology. 2008;57:139–45.
721. Vincze I, Perroud N, Buresi C, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. Bipolar Disord. 2008;10:580–7.
722. Liu L, Foroud R, Xuei X, et al. Evidence of association between brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. Psychiatr Genet.

2008;18:267–74.

723. Lohoff F, Sander T, Ferraro T, et al. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005;139B:51–3.
724. Muller D, de Luca V, Sicard T, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cylcing bipolar disorder: family-based association study. Br J Psychiatry. 2006;189:317–23.
725. Pregelj P, Nedic G, Paska A, et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. J Affect Disord. 2011;128:287–90.
726. Hong C, Huo S, Yen F, et al. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. Neuropsychobiology. 2003;48:186–9.
727. Sears C, Wilson J, Fitches A. Investigating the role of BDNF and CCK system genes in suicidality in a familial bipolar cohort. J Affect Disord. 2013;151(2):611–7.
728. Zarrilli F, Angiolillo A, Castaldo G, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) genetic polymorphism (Val66Met) in suicide: a study of 512 cases. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009;150B:599–600.
729. Ratta-Apha W, Hishimoto A, Yoshiba M, et al. Association study of BDNF with completed suicide in the Japanese population. Psychiatry Res. 2013;209:734–6.
730. Ernst C, Deleva V, Deng X, et al. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):22–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124685
731. Maussion G, Yang J, Suderman M, et al. Functional DNA methylation in a transcript specific 3'UTR region of TrkB associates with suicide. Epigenetics. 2014;9(8):1061–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802768
732. Kohli M, Salyakina D, Pfenning A, et al. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of

suicide attempts in depressed patients. Arch Gen Psychiatry. 2010;67:348–59.

733. Perroud N, Uher R, Ng M, et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. Pharmacogenomics J. 2012;12:68–77.
734. Currier D, Mann J. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. Psychiatr Clin North Am. 2008;31:247–69.
735. Ono H, Shirakawa O, Nushida H, et al. Association between cathecol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. Neuropsychopharmacology. 2004;75:807–21.
736. Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, et al. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. Genes Brain Behav. 2011;10:565–9.
737. Calati R, Porcelli S, Giegling I, et al. Catechol-O-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review,meta-analysis and association study. J Psychiatry Res. 2011;45:309–21.
738. Tovilla-Zarate C, Juarez-Rojo I, Ramon-Frias T, et al. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior; meta-analysis and new data. BMC Psychiatry. 2011;11:151.
739. Ducasse D, Olié E, Guillaume S, et al. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. Brain Behav Immun. 2015;46:203–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678163
740. Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, et al. Association between polymorphisms of FKBP5 gene and suicide attempt in a Mexican population: A case-control study. Brain Res Bull. 2021;166:37–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33161050
741. Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, et al. Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. Psychiatry Res. 2019;271:658–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30791339
742. Fudalej S, Kopera M, Wołyńczyk-Gmaj D, et al. Association between FKBP5 Functional Polymorphisms and Completed Suicide. Neuropsychobiology.

2015;72(2):126–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630184

743. De la Cruz-Cano E. Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review. Behav Brain Res. 2017;317:46–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638035
744. Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Narożna B, et al. Possible association between haplotypes of the FKBP5 gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:243–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523589
745. Pérez-Ortiz JM, García-Gutiérrez MS, Navarrete F, et al. Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(8):1251–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219223
746. Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(1):252–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112363
747. Willour VL, Chen H, Toolan J, et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2009;14(3):261–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180755
748. William N, Reissner C, Sargent R, et al. Neurexin 1 variants as risk factors for suicide death. Mol Psychiatry. 2021; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34168285
749. Mirkovic B, Lauren C, Podlipski M, et al. A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. Front Psychiatry. 2016;(7):158.
750. Stein M, Ware E, Mitchell C, et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017;(8):786–97.
751. Policicchio S, Washer S, Viana J, et al. Genome-wide DNA methylation meta-analysis in the brains of suicide completers. Transl Psychiatry. 2020;10(1):69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075955

752. Ramos-Rosales DF, Vazquez-Alaniz F, Urtiz-Estrada N, et al. Epigenetic marks in suicide: a review. Psychiatr Genet. 2021;31(5):145-161. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34412082
753. Docherty AR, Shabalin AA, DiBlasi E, et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Death and Polygenic Prediction of Clinical Antecedents. Am J Psychiatry. 2020;177(10):917–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32998551
754. Docherty A, Shabalin A, DiBlasi E, et al. 69 genome-wide analysis of suicide death and polygenic prediction of premorbid clinical diagnoses. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29:S98. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X1930522X
755. Mann J. A current perspective of suicide and attempted suicide. Ann Intern Med. 2002;136:302–11.
756. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. CNS Drugs. 2003;17:491–511.
757. Goodwin F, Jamison K. Maniac-Depressive Illness. 2nd ed. Oxford University Press, editor. New York; 2007.
758. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, et al. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. Exp Rev Neurother. 2009;9:109–36.
759. Simon G, Hunkeler E, Fireman B, et al. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. Bipolar Disord. 2007;(9):526–30.
760. Coryell W, Kriener A, Butcher B, et al. Risk factors for suicide in bipolar I disorder in two prospectively studied cohorts. J Affect Disord. 2016;190:1–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476155
761. Isometsa E, Henriksson M, Aro H, Lönqvist J. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am J Psychiatry. 1994;151:1020–4.
762. Beghi M, Butera E, Cerri CG, et al. Suicidal behaviour in older age: A systematic review of risk factors associated to suicide attempts and completed suicides. Neurosci Biobehav Rev. 2021;127:193–211. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33878336
763. Schaffer A, Isometsä E, Azorin J, et al. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder:

Part II of a report the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(11):1006–20.

764. Webb R, Lichtenstein P, Larsson H, et al. Suicide, Hospital-Presenting Suicide Attempts, and Criminality in Bipolar Disorder: Examination of Risk for Multiple Adverse Outcomes. J Clin Psychiatry. 2014;75(8):e809–16.
765. Isometsa E, Heikkinen M, Henriksson M, et al. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. J Affect Disord. 1995;33:99 – 106.
766. Karch D, Barker L, Strine T. Race/ethnicity, substance abuse, and mental illness among suicide victims in 13 US states: 2004 data from the National Violent Death Reporting System. Inj Prev. 2006;12(2):22–7.
767. Jacobs D. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Am J Psychiatry. 2003;160(11):1–60.
768. Huber R, Coon H, Kim N, et al. Altitude is a Risk Factor for Completed Suicide in Bipolar Disorder. Med Hypotheses. 2014;82(3):377–81.
769. Ray K, Dutta A, Panjwani Y, et al. Hypobaric hypoxia modulates brain biogenic amines and disturbs sleep architecture. Neurochem Int. 2011;58:112–8.
770. Katz R. Role of serotoninergic mechanisms in animal models of predation. Prog Neuropsychoparmacol. 1980;4:219 – 231.
771. Trouvin J, Prioux-Guyonneau M, Cohen Y, Jacquot C. Rat brain monoamine metabolism and hypobaric hypoxia: a new approach. Gen Pharmacol. 1986;17:69–73.
772. Jou S, Chiu N, Liu C. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disease. Chan Gung Med J. 2009;32:370–9.
773. Scaglia F. The role of mitochondrial dysfunction in psychiatric disease. Dev Disabil Res Rev. 2010;16:136–43.
774. Quiroz J, Gray N, Kato T, Hanji H. Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2008;33:2551–65.
775. Kato T. The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Drug News Perspect. 2006;19:597 – 602.
776. Stork C, Renshaw P. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence

from magnetic resonance spectroscopy research. Mol Psychiatry. 2005;10:900 – 919.

777. Konradi C, Eaton M, MacDonald M, et al. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:300–8.
778. Cataldo A, McPhie D, Lange N, et al. Abnormalities in Mitochondrial Structure in Cells from Patients with Bipolar Disorder. Am J Pathol. 2010;177:575 – 585.
779. Kato T. Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. CNS Drugs. 2007;21:1–11.
780. Fattal O, Budur K, Vaughan A, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. Psychosomatics. 2006;47:1–7.
781. Rezin G, Amboni G, Zugno A, et al. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. Neurochem Res. 2009;34:1021 – 1029.
782. Nguyen KT, Gates CA, Hassell JE, et al. Evaluation of the effects of altitude on biological signatures of inflammation and anxiety- and depressive-like behavioral responses. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;111:110331. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33891978
783. Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560–614. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475558
784. Liang M, Du B, Zhang H, et al. NLR Is Associated With Geriatric Depression in Chinese Women: A Community-Based Cross-Sectional Study in Eastern China. Front Psychol. 2019;10:2941. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31998193
785. Lynall M-E, Turner L, Bhatti J, et al. Peripheral Blood Cell-Stratified Subgroups of Inflamed Depression. Biol Psychiatry. 2020;88(2):185–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32000983
786. Sutin AR, Milaneschi Y, Cannas A, et al. Impulsivity-related traits are associated with higher white blood cell counts. J Behav Med.

2012;35(6):616–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190235

787. Velasco A, Rodríguez-Revuelta J, Olié E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. Eur Psychiatry. 2020;63(1):e14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32093807
788. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. Compr Psychiatry. 2016;66:87–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26995241
789. Schultebraucks K, Qian M, Abu-Amara D, et al. Pre-deployment risk factors for PTSD in active-duty personnel deployed to Afghanistan: a machine-learning approach for analyzing multivariate predictors. Mol Psychiatry. 2020; Available from: http://www.nature.com/articles/s41380-020-0789-2
790. Nowak W, Grendas LN, Sanmarco LM, et al. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. EBioMedicine. 2019;50:290–305. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31753725
791. Schiweck C, Claes S, Van Oudenhove L, et al. Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression. Transl Psychiatry. 2020;10(1):296. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32839428
792. Serafini G, Parisi VM, Aguglia A, et al. A Specific Inflammatory Profile Underlying Suicide Risk? Systematic Review of the Main Literature Findings. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32244611
793. Steiner J, Bielau H, Brisch R, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. J Psychiatr Res. 2008;42(2):151–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395606002184
794. Shunkai L, Chen P, Zhong S, et al. Alterations of insular dynamic functional

connectivity and psychological characteristics in unmedicated bipolar depression patients with a recent suicide attempt. Psychol Med. 2022;1–12. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291722000484/type/journal_article

795. Owen R, Gooding P, Dempsey R, Jones S. A qualitative investigation into the relationship between social factors and suicidal thoughts and acts experienced by people with a bipolar disorder diagnosis. J Affect Disord. 2015;176:133–40.
796. Tidelman D, Langstrom N, Lichtenstein P, Runeson B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long – term follow-up. BMJ. 2008;337:a2205.
797. Bottlender R, Jäger M, Strauss A, Möller HJ. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250(5):257–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097169
798. Johnson SL, McMurrich SL, Yates M. Suicidality in bipolar I disorder. Suicide Life Threat Behav. 2005;35(6):681–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552983
799. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, et al. Suicidality in patients with pure and depressive mania. Am J Psychiatry. 1994;151(9):1312–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067486
800. Jamison K. Suicide and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61(9):47–51.
801. Harris E, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry. 1998;173:11 – 53.
802. Appleby L, Shaw J, Amos T, et al. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survery. BMJ. 1999;318:1235–9.
803. Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. Bipolar Disord. 2013;5:457–90.
804. Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. Curr Opin Psychiatry. 2007;20:17–22.
805. Rihmer Z, Barsi J, Arató M, Demeter E. Suicide in subtypes of primary major depression. J Affect Disord. 1990;18(3):221–5.

806. Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93(1–3):13–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650901
807. Carvalho AF, Quevedo J, McIntyre RS, et al. Treatment Implications of Predominant Polarity and the Polarity Index: A Comprehensive Review. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(2):pyu079–pyu079. Available from: https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1093/ijnp/pyu079
808. Tohen M, Tsuang M, Goodwin D. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. Am J Psychiatry. 1992;149:1580 – 1584.
809. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(9):914–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963673
810. Rihmer Z, Barsi J, Arato M, et al. Suicide in subtypes of primary major depression. J Affect Disord. 1990;18:221–5.
811. Tondo L, Baldessarini R, Hennen J, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60(2):63–9.
812. Isometsa E. Suicidal Behaviour in Mood Disorders – Who, When, and Why? Can J Psychiatry. 2014;59(3):120–30.
813. MacQueen G, Young L. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment. Psychiatr Serv. 2001;52:358 – 361.
814. Stenager E, Wasserman D. Somatic diseases and suicidal behaviour. In: Suicidology and suicide prevention: a global perspective. 2009. p. 293–9.
815. Dalton E, Cate-Carter T, Mundo E, et al. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. Bipolar Disord. 2003;5(1):58 – 61.
816. Oquendo M, Currier D, Liu S, et al. Increased risk for suicidal behaviour in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Clin Psychiatry. 2010;71(7):902–9.
817. Rioux C, Huet A-S, Castellanos-Ryan N, et al. Substance use disorders and suicidality in youth: A systematic review and meta-analysis with a focus on

the direction of the association. PLoS One. 2021;16(8):e0255799. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34358273

818. Tsai S, Chen C, Hwu W, et al. Comorbidity of substance abuse in patients with bipolar disorder: a 15-year follow-up study. Taiwan J Psychiatry. 1996;10:357 – 364.
819. Tsai S, Chen C, Yeh E. Alcohol problems and long-term psychosocial outcome in Chinese patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 1997;46:143–50.
820. Lin C, Bai Y, Hu P, et al. Substance use disorders among inpatients with bipolar disorder and major depressive disorder in a general hospital. Gen Hosp Psychiatry. 1998;20:98–101.
821. Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A, et al. Personality disorders in bipolar II patients. J Nerv Ment DisordMent. 1999;187(4):245–8.
822. Alvarez M, Roura P, Oses A, et al. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. J Nerv Ment Disord. 2011;199:156 – 161.
823. Mackinnon D, Potash J, McMahon F, et al. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7:441–8.
824. Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, et al. Suicide attempts and clinical risk factors in patients with bipolar and unipolar affective disorders. Gen Hosp Psychiatry. 2013;35:427–32.
825. Lopez P, Mosquera F, De Leon K, et al. Suicide attempts in bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2001;62:963–6.
826. Antypa N, Antonioli M, Serretti A. Clinical, psychological and environmental predictors of prospective suicide events in patients with bipolar disorder. J Psychiatry. 2013;47:1800–8.
827. Allen L, Dwivedi Y. MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior. Mol Psychiatry. 2020;25(2):308–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740756
828. March-Llanes J, Marqués-Feixa L, Mezquita L, et al. Stressful life events during adolescence and risk for externalizing and internalizing psychopathology: a meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(12):1409–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28502034

829. Borges G, Benjet C, Orozco R, et al. Traumatic life-events and suicidality among Mexican adolescents as they grow up: A longitudinal community survey. J Psychiatr Res. 2021;142:171–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34359012
830. Gould M, Wallenstein S, Davidson L. Suicide clusters: a critical review. Suicide Life Threat Behav. 1989;19:17–29.
831. Pitman A, Fink DS, Whitley R. Patterns of suicide mortality in England and Wales before and after the suicide of the actor Robin Williams. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2021;56(10):1801–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33743027
832. Wasserman D. Suicidal people's experiences of negative life events. In: Suicide: an unnecessary death. 2001. p. 119–24.
833. Kim W, Park H, Park JJ, Kook W. Effects of catastrophic financial loss on suicide risk: evidence from Korean stock market crash in October 2008. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2022;57(1):47-56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34037839
834. Favril L, O'Connor RC. Distinguishing prisoners who think about suicide from those who attempt suicide. Psychol Med. 2021;51(2):228–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31736457
835. Favril L, O'Connor RC, Hawton K, Vander Laenen F. Factors associated with the transition from suicidal ideation to suicide attempt in prison. Eur Psychiatry. 2020;63(1):e101. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33183374
836. Favril L, Stoliker B, Vander Laenen F. What Differentiates Prisoners Who Attempt Suicide from Those Who Experience Suicidal Ideation? A Nationally Representative Study. Suicide Life Threat Behav. 2020;50(5):975–89. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364639
837. Reutfors J, Osby U, Ekbom A, et al. Seasonality of suicide in Sweden: relationship with psychiatric disorder. J Affect Disord. 2009;119:59–65.
838. Bauer M, Glenn T, Achtyes ED, et al. Variations in seasonal solar insolation are associated with a history of suicide attempts in bipolar I disorder. Int J bipolar Disord. 2021;9(1):26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34467430

839. Nieto-Betancurt L, Fandiño-Losada A, Ponce de Leon A, et al. Seasonal and Temporal Patterns of Homicides and Suicides in Cali and Manizales, Colombia: A Times-Series Analysis 2008-2015. Arch Suicide Res. 2021;1–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34460358
840. Onoya ED, Makwakwa NL, Motloba DP. Temporal variation in suicide in peri-urban Pretoria. S Afr Fam Pract (2004). 2021;63(1):e1–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34082560
841. Makris GD, White RA, Reutfors J, et al. Sunshine, temperature and suicidal behaviour in patients treated with antidepressants: an explorative nested case-control study. Sci Rep. 2021;11(1):10178. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33986315
842. Cheng S, Plouffe R, Nanos SM, et al. The effect of average temperature on suicide rates in five urban California counties, 1999-□2019: an ecological time series analysis. BMC Public Health. 2021;21(1):974. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34034696
843. Gearing RE, Alonzo D. Religion and Suicide: New Findings. J Relig Health. 2018;57(6):2478–99. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10943-018-0629-8
844. VanderWeele TJ, Li S, Tsai AC, Kawachi I. Association Between Religious Service Attendance and Lower Suicide Rates Among US Women. JAMA psychiatry. 2016;73(8):845–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367927
845. Stack S, Cao L. Social Integration and Indigenous Suicidality. Arch Suicide Res. 2020;24(sup1):86–101. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734647
846. McClatchey K, Murray J, Rowat A, Chouliara Z. Risk Factors for Suicide and Suicidal Behavior Relevant to Emergency Health Care Settings: A Systematic Review of Post-2007 Reviews. Suicide Life Threat Behav. 2017;47(6):729–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220516
847. Kiærbech H, Silviken A, Lorem GF, et al. Religion and Health in Arctic Norway - the association of religious and spiritual factors with suicidal behaviour in a mixed Sámi and Norwegian adult population - The SAMINOR 2 Questionnaire Survey. Int J Circumpolar Health. 2021;80(1):1949848.

Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34252008

848. Vieta E, Benabarre A, Colom F, et al. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. J Nerv Ment Disord. 1997;185(6):407–9.

849. Hansson C, Joas E, Pålsson E, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a cohort study of 12 850 patients. Acta Psychiatr Scand. 2018;138(5):456–63. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12946

850. Isometsä E, Sund R, Pirkola S. Post-discharge suicides of inpatients with bipolar disorder in Finland. Bipolar Disord. 2014;16(8):867–74. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12237

851. Walby F, Odergaard E, Melhum L. Psychiatric comorbidity may not predict suicide during and after hospitalization. A nested case-control study with blinded raters. J Affect Disord. 2006;92(2–3):253–60.

852. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015;17(1):1–16. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12271

853. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, et al. Suicidal Risk Factors in Bipolar I and II Disorder Patients. J Clin Psychiatry. 2012;73(06):778–82. Available from: http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007702

854. Tondo L, Baldessarini RJ, Barbuti M, et al. Factors associated with single versus multiple suicide attempts in depressive disorders. J Affect Disord. 2020;277:306–12. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032720326173

855. Arici C, Cremaschi L, Dobrea C, et al. Differentiating multiple vs single lifetime suicide attempters with bipolar disorders: A retrospective study. Compr Psychiatry. 2018;80:214–22. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X17302341

856. Guillaume S, Jaussent I, Jollant F, et al. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. J Affect Disord. 2010;122(1–2):53–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503270900264X

857. Zalsman G, Braun M, Arendt M, et al. A comparison of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. Bipolar Disord. 2006;8(5p2):558–65. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-5618.2006.00381.x
858. Clements C, Morriss R, Jones S, et al. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. Psychol. 2013;107:1–10.
859. Oquendo M, Chaudhury S, Mann J. Pharmacotherapy of Suicidal Behavior in Bipolar Disorder. Arch Suicide Res. 2005;9:237–50.
860. Stenbacka M, Jokinen J. Violent and non-violent methods of attempted and completed suicide in Swedish young men: the role of early risk factors. BMC Psychiatry. 2015;15(1):196. Available from: http://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0570-2
861. Guillaume S, Jaussent I, Jollant F, et al. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. J Affect Disord. 2010;122(1–2):53–9.
862. Rosso G, Albert U, Bramante S, et al. Correlates of violent suicide attempts in patients with bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2020;96:152136. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X19300598
863. Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. Bipolar Disord. 2017;19(1):13–22. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12464
864. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(5):366–74. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12179
865. Pérez de Mendiola X, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, González-Pinto A. Overview of lithium's use: a nationwide survey. Int J Bipolar Disord. 2021;9(1):10. Available from: https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-020-00215-z
866. Stanley B, Brown G, Bret D, et al. Cognitive-behavioral therapy for suicide

prevention (CBT-SP): treatment model, feasibility, and acceptability. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:1005–13.